50 EDIȚIE

Diagnostic clinic și tratament

STEPHEN J, McPHEE I, MAXINE A. PAPADAKIS

Redactor asociat Michael W. Rabow

Mc Graw Hill LANGE

LANGE

Diagnostic clinic și tratament

A 5-a EDIȚIE

Editat de

Dr. Stephen J. McPhee
Profesor de Medicină,
Divizia de Medicină Internă Generală, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco

Dr. Maxine A. Papadakis
Profesor de Medicină,
Decan Asociat pentru Afaceri Studențești, Facultatea de Medicină, Universitatea din California, San Francisco

Redactor asociat

Michael W. Rabow, medic
Profesor de medicină
Divizia de Medicină Internă Generală
Departamentul de Medicină
Universitatea din California, San Francisco

Cu autori asociați

Traducere:
José Rafael Blengio Pinto,
Martha Elena Araiza Martínez, Anahí Hurtado Chong, Víctor Fernando López Suero

ORAȘUL MEXICO • BOGOTA • BUENOS AIRES • CARACAS • ORAȘUL GUATEMALA • MADRID • NEW YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • AUCKLAND • LONDRA • MILANO • MONTREAL • NEW DELHI • SAN FRANCISCO • SYDNEY • SINGAPORE • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editare stil: Alma Rosa Higuera Murillo, Elia Olvera Martínez, Joaquín Gabriel González Loyola, Rita Gabriela León Jiménez, Fidelia Pérez Aparicio
Editor de dezvoltare: Norma Leticia García Carbajal
Director de producție: José Luis González Huerta

NOTA

Medicina este o știință în continuă evoluție. Pe măsură ce apar noi cunoștințe, vor fi necesare schimbări terapeutice . Autorul (autorii) și editorii au depus toate eforturile pentru a se asigura că tabelele cu dozajul medicamentelor sunt exacte și în concordanță cu practicile stabilite la momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea erorilor umane și a schimbărilor în medicină, nici editorii, nici oricine altcineva implicat în pregătirea acestei lucrări nu garantează că informațiile conținute aici sunt exacte sau complete și nici nu sunt responsabili pentru erori sau omisiuni sau pentru rezultatele obținute utilizând aceste informații. Este recomandabil să se consulte alte surse de date; de exemplu, și în special, fișa informativă inclusă în fiecare medicament trebuie consultată pentru a se asigura că informațiile din această lucrare sunt exacte și că nu au existat modificări ale dozajului recomandat sau contraindicații pentru administrarea acestuia. Acest lucru este deosebit de important în ceea ce privește medicamentele noi sau utilizate rar. De asemenea, trebuie consultate laboratoarele pentru a obține informații despre valorile normale.

DIAGNOSTIC CLINIC ȘI TRATAMENT

Reproducerea totală sau parțială a acestei lucrări, prin orice mijloace, este interzisă fără autorizația scrisă a editorului.

D 1 Educaţie

DREPTURI DE AUTOR © 2012, privind a cincizecea ediție spaniolă de,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, SA de CV
O filială a *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegația Álvaro Obregón
CP 01376, Mexico City
Membru al Camerei Naționale a Industriei Editoriale din Mexic, Nr. înregistrare 736

ISBN: 978-607-15-0639-9

Traducere din a cincizecea ediție în limba engleză a cărții: *Current Medical Diagnostic & Treatment 2011,* de Stephen J. McPhee
Drepturi de autor © 2011 de The McGraw-Hill Companies, Inc.
Drepturi de autor pentru edițiile anterioare © 2010, 2009, 2008, 2007, 2006, 2005, 2004, 2003, 2002, 2001, 2000, de The McGraw-Hill Companies, Inc;
Drepturi de autor © 1987 până în 1999 de Appleton & Lange.
Toate drepturile rezervate

ISBN: 978-0-07-170055-9

1234567890
Impreso en México

1098765432101
Tipărit în Mexic

Companiile McGraW'HHL

Editorii și autorii dedică această ediție a 50-a a cărții *Diagnostic clinic și tratament* lui James („Jim") Ransom, PhD, care a fost cea mai mare parte a vieții sale unicul editor al acestei lucrări.

Într-un interviu realizat în pregătirea acestei inaugurări, Jim a spus:

„Cred că lucrul cu Jack Lange a rezolvat o mare problemă pentru mine. Tocmai îmi luasem doctoratul la Stanford cam pe atunci și știam că voi fi un scriitor bun. De asemenea, știam că nu vreau să intru în domeniul predării; voiam să scriu. Știam că trebuie să-mi găsesc un loc

de muncă... Când m-am căsătorit, soția mea, Julie, era profesoară de engleză și am avut cinci copii. Îi numim «cei 5 J» - Jennifer, James, John, Janet și Joel! Așadar, avem o familie numeroasă de întreținut. Munca mea cu Lange a fost primul și singurul meu loc de muncă. Am început să lucrez la Lange Publishing imediat după ce am terminat facultatea și am continuat cu această muncă pe tot parcursul carierei mele, pensionându-mă când aveam peste 80 de ani."

„Jack Lange a fost un om bun pentru care să lucrezi; nu s-a amestecat niciodată în munca mea. A fost un adevărat domn și un om foarte generos, la fel ca și soția sa, DeLoris. Jack a fost un medic adevărat, care le-a predat studenților de medicină care au avut norocul să fie repartizat ca profesor clinician la UCSF. A înțeles nevoile atât ale studenților, cât și ale pacienților."

Jim a editat și a lucrat la manuscrisele capitolelor pe care i le-am trimis, a pus numeroase întrebări și ni le-a returnat. Procedând astfel, i-a învățat atât pe autori, cât și pe editori multe despre structura propozițiilor, taxonomie și punctuație („Mi-am construit viața pe virgule și punct și virgulă"). Jim nu numai că a rescris materiale indescifrabile, dar a verificat și terminologia și nomenclatura, a corectat erorile și a contribuit la stabilirea seriei Lange ca un format concis, structurat și publicat la timp. Procedând astfel, a creat un stil unic pentru o carte scrisă de mai mulți autori. Desigur, a efectuat o mare parte din aceeași muncă la seria preclinică și clinică Lange.

„A fost foarte ușor să interacționez cu toți autorii. Erau bărbați și femei educați, care puteau scrie bine (în general). Nu existau probleme insurmontabile."

Jim a considerat întotdeauna această lucrare (una dintre cele două *bestselleruri* din toate timpurile din seria Lange) ca fiind cea care l-a învățat cea mai mare parte din ceea ce știa despre medicină. El a comentat: „Este deosebit de distractiv să lucrez la cartea *Diagnostic clinic și tratament;* în fiecare an, trebuie să fie gata la timp. Nu am avut niciodată o problemă cu cartea. Pur și simplu lucrăm impecabil. Jim a lucrat sâmbăta și duminica pentru a gata cartea la timp."

Jim a lucrat la cartea **Diagnostic clinic și tratament** de la prima ediție din 1962 până la pensionarea sa în 2005, după cea de-a 44-a ediție.

„Privind în urmă, am fost foarte norocos"; la fel ca editorii, autorii și cititorii.

Dr. Stephen J. McPhee
Dr. Maxine A. Papadakis
Michael W. Rabow, medic

Conţinut

Autori xiii
Prefață XIX

1. Prevenirea bolilor și promovarea sănătății 1

Michael Pignone, MD, MPH și René Salazar, MD

Prevenirea bolilor infecțioase 3
Prevenirea bolilor cardiovasculare 6
Prevenirea osteoporozei 12
Prevenirea inactivității fizice 12
Prevenirea supraponderalității și a obezității 14
Prevenirea cancerului 15
Prevenirea rănilor și a violenței 17
Prevenirea dependenței de alcool și droguri ilicite 18

2. Simptome comune 22

Dr. Ralph Gonzales, MSPH și Dr. Paul L. Nadler

Tuse 22
Dispnee 24
Hemoptizie 27
Durere în piept 28
Palpitații 30
Durere acută la genunchi 33
Edem al extremităților inferioare 36
Febră și hipertermie 38
Pierdere în greutate neintenționată 40
Oboseală și sindrom de oboseală cronică 42
Cefalee acută 44
Disurie 46

3. Evaluare și tratament preoperatoriu ^ 49

Dr. Hugo Q. Cheng

Evaluarea pacientului asimptomatic 49
Evaluarea și reducerea riscului cardiac 49
Evaluarea pulmonară în rezecția non-pulmonară 53
Evaluarea pacientului cu boală hepatică 54
Evaluare hematologică preoperatorie 55
Evaluare neurologică 56
Tratamentul endocrinopatiilor 57
Boli renale 58
Profilaxia antibiotică a infecțiilor la locul operației 59

4. Tulburări geriatrice

***C. Bree Johnston, MD, MPH, G. Michael Harper, MD și C. Seth Landefeld, MD* 61**

Principii generale ale îngrijirii geriatrice 61
Evaluarea adulților în vârstă 61
Tratamentul problemelor geriatrice comune 63
Demență 63
Depresia 66
Delir 67
Imobilitate 68
Căderi și tulburări de mers 68
Incontinență urinară 70
Malnutriție și fragilitate 72
Ulcere de presiune 73
Tratament farmacologic și polifarmacie 74
Deficiență de vedere 75
Pierderea auzului 75
Abuz asupra persoanelor în vârstă 75

5. Îngrijiri paliative și gestionarea durerii 76

Michael W. Rabow, MD, FAAHPM și Steven Z. Pantilat, MD

Definiția și domeniul de aplicare al îngrijirilor paliative 76
Controlul durerii 76
Principii terapeutice pentru controlul durerii 76
Durerea de la sfârșitul vieții 77
Strategii farmacologice pentru tratamentul durerii 78
Tratamente non-farmacologice 86
Paliația altor simptome comune 86
Dispnee 86
Greață și vărsături 86
Constipație 87
Delir și agitație 87
Îngrijiri la sfârșitul vieții 88
Sarcini după moarte 93

6. Afecțiuni dermatologice 95

Timothy G. Berger, MD

Principiile tratamentului dermatologic 95
Dermatoze comune 101
Leziuni pigmentate 101
Tulburări descuamative 105
Dermatoze veziculare 120
Leziuni exudative sau crustoase 126
Tulburări pustulare 128
Eritem 135
Boli ale vezicii urinare 141
Papule 142
Papule și noduli violacei până la purpurici 147
Prurit (mâncărime) 149
Noduli inflamatori 153
Chisturi de incluziune epidermică 155
Fotodermatită 156
Ulcere 157
Diverse afecțiuni dermatologice 158
Tulburări pigmentare 158
Chelie (alopecie) 160
Afecțiuni ale unghiilor 161
Dermatită medicamentoasă (erupție cutanată indusă de medicamente) 162

7. Afecțiuni ale ochilor și pleoapelor 166

Paul Riordan-Eva, FRCS, FRCOphth

Erori de refracție 166
Afecțiuni ale pleoapelor și aparatului lacrimal 167
Conjunctivită 168
Pinguecula și pterigionul 175
Ulcer cornean 175
Glaucom acut cu unghi închis 177
Glaucom cronic 178
Uveită 180
Catarata 181
Dezlipirea de retină 182
Hemoragie vitroasă 183
Degenerescența maculară legată de vârstă 183
Ocluzii ale venelor retiniene centrale și ramurile sale 184
Ocluzii ale arterei retiniene centrale și ramurile sale 185
Cecitate monoculară tranzitorie 186
Afecțiuni retiniene conexe cu boli sistemice 187
Neuropatie optică ischemică 189
Neurita optică 190
Edem papilar 190
Paralizia nervului oculomotor comun 191
Oftalmopatie distiroidiană 192
Celulită orbitală 192
Leziuni oculare 192
Keratită ultravioletă (keratită actinică) 194
Conjunctivită chimică și keratită 194
Tratamentul afecțiunilor oculare 194
Precauții în tratament afecțiunilor oculare 194
Reacții adverse la nivelul ochilor medicamente sistemice 195

8. Afecțiuni ale urechilor, nasului și gâtului 198

Dr. Lawrence R. Lustig și Dr. Joshua S. Schindler

Boli ale urechii 198
Boli ale nasului și sinusurilor paranazale 212
Boli ale cavității bucale și faringelui 222
Boli ale glandelor salivare 229
Boli ale laringelui 230
Traheostomie și cricotiroidotomie 235
Corpuri străine în porțiunea superioară a căilor respiratorii tractul respirator și digestiv 235
Boli care se manifestă ca tumori cervicale la adulți 236

9. Boli pulmonare 239

Dr. Mark S. Chesnutt și Dr. Thomas J. Prendergast

Tulburări ale căilor respiratorii 239
Infecții pulmonare 266
Neoplasme pulmonare 283
Boli pulmonare interstițiale (boli parenchim pulmonar difuz) 285
Tulburări circulatorii pulmonare 290
Tulburări pulmonare de mediu și ocupaționale 300
Boli pleurale 306
Tulburări ale controlului ventilației 310
Insuficiență respiratorie acută 312
Sindromul de insuficiență respiratorie acută 314

10. Boli de inimă

Dr. Thomas M. Bashore, Dr. Christopher B. Granger, Dr. Patrick Hranitzky și Dr. Manesh R. Patel

Cardiopatie congenitală 317
Boala valvulară cardiacă 325
Boala coronariană (boala coronariană aterosclerotică, cardiopatie ischemică) 340
Tulburări de frecvență și ritm 365
Bradicardii și tulburări de conducere 381
Insuficiență cardiacă congestivă 385 317
Miocardită și cardiomiopatii 395
Febră reumatică acută și cardiopatie reumatică 402
Boli ale pericardului 404
Hipertensiune pulmonară și cardiopatie pulmonară 408
Boli neoplazice ale inimii 411
Implicarea inimii în diverse boli sistemice 411
Cardiopatie traumatică 412
Boli de inimă și chirurgie 413
Boli de inimă și sarcină 413
Screening cardiovascular al sportivilor 414

11. Hipertensiune sistemică

Hipertensiune arterială? 416
Prehipertensiune arterială 417
Studiul hipertensiunii arteriale 418
Farmacoterapie: medicamente antihipertensive curent 427
Hipertensiune arterială rezistentă 442
Urgențe și crize hipertensive 442

12. Tulburări ale vaselor de sânge ^^ și limfatice 446 416

Michael Sutters, MD, MRCP (UK)

¿Cómo se mide la presión arterial y se diagnostica

Dr. Joseph H. Rapp, Dr. Christopher D. Owens, MSc, și Dr. Meshell D. Johnson

Boala vasculară periferică aterosclerotică 446
Vasculopatie non-aterosclerotică 453
Anevrisme arteriale 454
Boli venoase 459
Boli ale vaselor limfatice 464
Stare de șoc 465

13. Boli ale sângelui 470

Dr. Charles A. Linker și Dr. Lloyd E. Damon

Anemia 470
Neutropenie 487
Leucemii și alte tulburări mieloproliferative 488
Limfoame 501
Transplant de celule primordiale 509
Transfuzii de sânge 510

14. Tulburări de hemostază, tromboză și tratament antitrombotic 515

Dr. Patrick F. Fogarty și Dr. Tracy Minichiello

Tulburări plachetare 515
Tulburări de coagulare 526
Tratament antitrombotic 531

15. Tulburări gastrointestinale 540

Dr. Kenneth R. McQuaid

Semne și simptome ale tulburărilor gastrointestinale 540 Boli ale peritoneului 562
Boli esofagiene 568
Boli ale stomacului și duodenului 583
Boli ale intestinului subțire 597
Boli ale colonului și rectului 609
Boli anorectale 634

16. Afecțiuni hepatice și ale tractului biliar și pancreas 639

Lawrence S. Friedman, medic

Icter 639
Boli hepatice 642
Boli ale tractului biliar 677
Boli pancreatice 685

17. Afecțiuni ale sânilor

Armando E. Giuliano, MD și Sara A. Hurvitz, MD

Afecțiuni benigne ale sânului 693
- Modificări fibrochistice 693
- Fibroadenom mamar 694
- Secreții mamelonare 695
- Necroză de grăsime 695
- Abces mamar 696
- Tulburări ale sânilor măriți 696

Carcinom mamar feminin 697
Carcinom mamar masculin 719

18. Afecțiuni ginecologice

H. Trent MacKay, medic, master în sănătate publică

Sângerări premenopauzale anormale 721 721
Sângerări vaginale postmenopauzale 723
Sindromul premenstrual (tensiune premenstruală) 723
Dismenoree 724
Vaginită 725
Polipi cervicali 727
Chist și abces al canalului glandular Bartholin 727
Neoplazie intraepitelială cervicală (displazie cervicală) 728
Carcinom cervical 730
Leiomioame uterine (tumori fibroase) 731
Carcinom endometrial 732
Carcinom vulvar 733
Endometrioză 734
Prolapsul organelor pelvine 735
Boala inflamatorie pelvină (salpingită, endometrită) 736
Cancerul ovarian și tumorile
Sindromul ovarelor polichistice
Disfuncție sexuală feminină
Sterilitate 737
Contracepție 739
Viol 740
Sindromul menopauzei 741
743
750
751

19. Obstetrică și tulburări obstetricale

Dr. Vanessa L. Rogers și Dr. Susan Cox

Diagnosticul sarcinii
Aspecte esențiale ale îngrijirii prenatale: Nutriția în timpul sarcinii 754
Prevenirea bolii hemolitice a nou-născutului (eritroblastoza fetală) 754
Lactație 755
Călătorii și imunizări în timpul sarcinii. 757
Complicații obstetricale din primul și al doilea trimestru de sarcină. 758
- Vărsături de sarcină (greață de sarcină) și hiperemeză gravidică (vărsături pernicioase de sarcină) 758 759
- Avort 759
- Avort spontan recurent (obișnuit)
- Sarcina ectopică
- Boala trofoblastică gestațională (mola hidatiformă și coriocarcinom) 759 760

Complicații obstetricale ale trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină 762
- Preeclampsie-eclampsie 762 763
- Steatoza hepatică acută de sarcină
- Travaliu prematur 765
- Hemoragie în trimestrul al treilea. Complicații obstetricale înainte și după naștere. 765 767
- Mastita puerperală 768
- Corioamnionita și endometrita 769

Afecțiuni medicale care complică sarcină 769
- Anemie 769
- Sindromul anticoagulant antifosfolipidic-anticardiolipinic-lupic 770
- Boli tiroidiene 770
- Diabetul zaharat 770
- Boala hipertensivă
- Boli de inimă 771
- Astm 771
- Tulburări convulsive 771

Infecții care complică sarcina 772
- Infecția tractului urinar 773
- Infecția cu streptococi de grup B 773
- Varicelă 774
- Tuberculoză 774
- HIV/SIDA în timpul sarcinii
- Statutul de purtător de hepatită B și C matern 774 775
- Herpesul genital 775
- infecție *cu Chlamydia trachomatis* 775

776
776

777

Complicații chirurgicale în timpul sarcinii 777
Coledocolitiază, colecistită și colestază idiopatică în timpul sarcinii 777
Apendicită 777
Carcinom mamar 777
Tumori ovariene 778

20. Tulburări musculo-scheletice și imun 779

David B. Hellmann, medic, MACP și John B. Imboden, Jr., medic

Diagnostic și evaluare 779
Artrita degenerativă și indusă de cristale 779
Sindroame dureroase 787
Boli autoimune 799
Sindroame vasculitice 816
Spondiloartropatii seronegative 826
Artrită septică 830
Infecții osoase 833
Alte boli reumatice 836
Boli alergice 837
Boala atopică 838
Tulburări imunodeficitare primare 839

21. Tulburări fluide și electrolitice 841

Kerry C. Cho, doctor în medicină

Tulburări ale concentrației de sodiu 842
Tulburări hiperosmolare și lacune osmolare 847
Tulburări ale concentrației de potasiu 848
Tulburări ale concentrației de calciu 851
Tulburări ale concentrației de fosfor 855
Modificări ale concentrației de magneziu 858
Tulburări acido-bazice 859
Terapia cu fluide 867

22. Boală renală 869

Dr. Suzanne Watnick și Dr. Gail Morrison

Evaluarea nefropatiei 869
Insuficiență renală acută 872
Boală renală cronică 878
Nefropatie glomerulară 887
Boala nefrotică în nefropatiile primare 894
Boala nefrotică cauzată de afecțiuni sistemic 895
Boli cu componente nefritice și nefrotice 897
Boli tubulointerstițiale 898
Boala chistică renală 900
Boli sistemice multiple cu afectare renală variabilă 902

23. Tulburări urologice 904

Maxwell V. Meng, MD, FACS, Marshall L. Stoller, MD și Thomas J. Walsh, MD, MS

Hematurie 904
Infecții genitourinare 905
Cistită acută 905
Pielonefrită acută 907
Prostatita bacteriană acută 908
Prostatita bacteriană cronică 908
Prostatita non-bacteriană 909
Prostatodinie 910
Epididimită acută 910
Litiază urinară 911
Cistită interstițială 915
Disfuncții erectile și sexuale masculine 916
Infertilitate masculină 918
Hiperplazie benignă de prostată 921

24. Tulburări ale sistemului nervos 927

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP și Geoffrey A. Kerchner, MD, PhD

Durere de cap 927
Durere facială 932
Epilepsie 933
Disautonomia 940
Tulburări senzoriale 941
Slăbiciune și paralizie 941
Episoade de ischemie cerebrală tranzitoriu 942
Accident vascular cerebral 944
Tumori intracraniene și spinale 953
Tumori intracraniene primare 958
Pseudotumor cerebral (hipertensiune) intracranian benign) 959
Unele boli neurocutanat 960
Tulburări de mișcare 961
Demență 969
Scleroză multiplă 969
Neuromielita optică 971
Deficit de vitamina E 971
Spasticitate 971
Mielopatii în SIDA 971
Mielopatie cauzată de infecții virale de leucemie cu celule T umane 971
Degenerarea subacută combinată măduva spinării 972
Encefalopatia Wernicke 972
Stupor și comă 972
Traumatisme cranio-cerebrale 974
Leziune a măduvei spinării 976
Siringomielie 977
Boli degenerative neuronilor motori 977
Neuropatii periferice 978
Polineuropatii și mononeurite multiplu 979
Mononeuropatii 983
Paralizia Bell 985
Durere de gât cauzată de discul intervertebral 988
Leziuni ale plexului brahial și lombar 989
Tulburări de transmitere neuromuscular 989
Tulburări miopatice 991
Sindromul de paralizie periodică 993

25. Tulburări psihiatrice 995

Stuart J. Eisendrath, MD și Jonathan E. Lichtmacher, MD

Tulburări psihiatrice comune 995
Tulburări de consum de substanțe (dependența de droguri) 1036
Delir, demență și alte tulburări cognitive (fostul sindrom cerebral organic) 1044
Probleme psihiatrice legate de spitalizare și boli medicale sau chirurgicale 1047

26. Tulburări endocrine 1050

Paul A. Fitzgerald, medic

Boli ale hipotalamusului și glandei pituitare 1050
Boli ale glandei tiroide 1061
Paratiroidă 1090
Osteopatie metabolică 1098
Boli ale cortexului suprarenal 1106
Feocromocitom și paragangliom 1118
Tumori neuroendocrine pancreatice și duodenale
Boli testiculare și ale glandelor mamare masculine 1122
Amenoreea și menopauza
Neoplazie endocrină multiplă 1123
Utilizarea clinică a corticosteroizilor 1128

27. Diabetul zaharat și hipoglicemia 1136

Umesh Masharani, MB, BS, MRCP (Marea Britanie)

Diabetul zaharat 1138
Comă diabetică
Stări hipoglicemice

28. Tulburări lipidice 1140

Robert B. Baron, MD, MS

Lipoproteinele și aterogeneza 1177
Fracțiile lipidice și riscul boală coronariană 1183
Efectele terapeutice ale reducerii colesterol
Tulburări secundare care afectează metabolismul lipidic 1189
Tablou clinic 1190
Depistarea colesterolului ridicat în sânge 1190
Tratamentul pacienților cu concentrații serice mari de lipoproteine cu densitate mică și concentrații serice mari de trigliceride 1191 1191 1192

29. Tulburări nutriționale 1196

Robert B. Baron, MD, MS

Malnutriția proteico-energetică 1199
Obezitatea
Tulburări de alimentație
Tulburări ale metabolismului vitaminelor 1201
Tratament dietetic 1202
Suport nutrițional 1206 1208 1212 1215

30. Probleme frecvente legate de boli boli infecțioase și tratament antimicrobian 1221

Peter V. Chin-Hong, MD, MAS și B. Joseph Guglielmo, doctor în farmacie

Probleme frecvente legate de bolile infecțioase 1221
Febră de origine necunoscută (FUO) 1221
Infecții la pacientul imunocompromis 1223
Infecții spitalicești 1227
Infecții ale sistemului nervos central 1230
Rănile mușcate de la om și a animalelor 1233
Boli cu transmitere sexuală 1235
Infecții la dependenții de droguri 1236
Diaree infecțioasă acută 1238
Boli infecțioase la călători 1241
Diareea călătorului 1242
Tratament antimicrobian 1243
Câteva principii terapeutice antimicrobiene 1243
Tratament
Teste de hipersensibilitate și desensibilizare 1253
Imunizarea împotriva bolilor infecțios 1254
Imunizarea recomandată pentru sugari, copii și adolescenți 1254
Imunizarea recomandată la adulți 1255
Imunizarea recomandată pentru călători 1261
Siguranța vaccinurilor 1263

31. Infecția cu HIV și SIDA 1266

Mitchell H. Katz, MD și Andrew R. Zolopa, MD

Epidemiologie 1266
Etiologie 1269
Patogenie 1269
Fiziopatologie 1269
Manifestări clinice 1269
Diagnostic diferențial 1279
Prevenirea 1279
Tratament 1282
Evoluție și prognoză 1294
Când să se facă referire 1295
Când să se spitalizeze 1295

32. Infecții virale și ricketsiozale 1296

Dr. Wayne X. Shandera și Dr. Shruti Patel

Boli virale 1296
Virusul herpesului uman 1296
Infecții virale majore care pot fi prevenite prin vaccinare 1310
Alte virusuri neurotropice 1319
Alte boli virale sistemice 1326
Infecții respiratorii virale frecvente 1334
Infecții cu adenovirus 1342
Alte infecții exantematoase virale 1342
Virus și gastroenterită 1345
Enterovirusuri care produc diverse sindroame 1345

Boli rickettsiotice 1348
Grupul de tifos 1348
Febre exantematoase 1351
Alte boli rickettsiozale și microorganisme 1353
Boala Kawasaki 1355

33. Infecții bacteriene și chlamidiene H1357

Brian S. Schwartz, medic

Infecții bacteriene Gram-pozitive 1357
Endocardită infecțioasă 1372
Infecții bacteriene Gram-negative 1377
Actinomicoză 1394
Nocardioză 1395
Infecții micobacteriene 1395
Infecții cu chlamydia 1398

34. Boli infecțioase de spirochete ORA 1401

Susan S. Philip, doctor în medicină, master în sănătate publică

Sifilis 1401
Treponematoza transmisă prin mijloace non-sexuale 1412
Diverse spirochete 1413
Febră recurentă 1413
Febra mușcăturii de șobolan 1413
Leptospiroză 1414
Boala Lyme (borrelioza Lyme) 1415

35. Infecții cu protozoare și helminți ORA 1421

Dr. Philip J. Rosenthal

Infecții cu protozoare 1421
Tripanozomiaza africană (boala somnului) 1421
Tripanozomiaza americană (Boala Chagas) 1423
Leishmanioză 1424
Malarie 1427
Babezioză 1436
Toxoplasmoză 1437
Amebiaza 1439
Parazitoză cu amoebe patogene viață liberă 1442
Coccidioza (criptosporidioza, izosporoza, ciclosporoză, sarcocistoză) și microsporidioză 1443
Giardioză 1445
Alte infecții parazitare intestinale cauzate de 1447
Trichomoniază 1447
Parazitoză helmintică 1448
Parazitoză cauzată de trematode (trematode) 1448
Trematode hepatice, pulmonare și intestinale 1449
Infecția cu tenie 1451
Parazitoze intestinale cauzate de nematode (viermi rotunzi) 1454
Parazitoza nematodelor (viermi rotunzi) invazivi 1457

36. Infecții fungice 1466

Samuel A. Shelburne, medic și Dr. Richard J. Hamill

Candidoză 1466
Histoplasmoză 1467
Coccidioidomicoză 1469
Pneumocistoză (pneumonie de *Pneumocystis jiroveci)* 1470
Criptococoză 1472
Aspergiloză 1473
Mucormicoză 1475
Blastomicoză 1475
Paracoccidioidomicoză (Blastomicoză sud-americană) 1476
Sporotricoză 1476
Infecții *cu Penicillium marneffei* 1476
Cromoblastomicoză (cromomicoză) 1477
Micetom (maduromicoză) și actinomicetom) 1477
Alte infecții oportuniste din cauza mucegaiului 1477
Tratament antifungic 1478

37. Tulburări cauzate de agenți fizici 1480

Jacqueline A. Nemer, MD, FACEP

Căldură și frig 1480
Arsuri 1486
Leziuni electrice 1490
Expunerea la radiații 1491
Aproape de înec 1493
Alte tulburări din cauza factorilor de mediu 1494

38. Intoxicații 1499

Kent R. Olson, MD

Evaluare inițială: intoxicație sau supradozaj 1499
Pacient simptomatic 1499
Antidoturi și alte tratamente 1503
Diagnosticul otrăvirii 1505
Intoxicații specifice 1507

39. Cancer 1528

Patricia A. Cornett, doctor în medicină și Tiffany O. Dea, medic specialist în farmacii

Cauze 1528
Factori de risc modificabili 1528
Punerea în scenă 1529
Sindroame paraneoplazice 1529
Tipuri de cancer 1530
Cancer pulmonar 1530
Cancerele hepatobiliare 1538
Cancerele tractului digestiv 1547
Cancerele tractului genitourinar 1564
Complicațiile cancerului și situații de urgență 1575
Tratamentul primar al cancerului 1580

Filarioză (filarioză) 1461 Tratament sistemic pentru cancer 1580

Efecte adverse și modificarea dozei medicamentelor administrate pentru chimioterapie 1580
Prognoza 1593

40. Tulburări genetice clinice 1594

Reed E. Pyeritz, MD, PhD

Porfirie acută intermitentă 1594
Alcaptonurie 1595
Sindromul Down 1596
Dizabilitate intelectuală datorată cromozomului X fragil 1597
Boala Gaucher 1598
Tulburări ale metabolismului homocisteinei 1598
Sindromul Klinefelter 1599
Sindromul Marfan 1600
Telangiectazia hemoragică ereditară 1601

41. Medicină complementară și alternativa 1603

Kevin Barrows, medic

Medicamente din plante 1604
Suplimente alimentare 1609
Acupunctură 1612
Medicină minte-corp 1615

Anexă: Monitorizarea farmacoterapiei și limitele de referință de laborator 1625

C. Diana Nicoll, MD, PhD, MPA și Chuanyi Mark Lu, MD, PhD

Index alfabetic 1637

CAPITOLELE ONLINE

Cinci capitole suplimentare sunt disponibile la următoarea adresă de internet.

www.mhhe.com/medicine/mcphee50e

Agenți chimioterapeutici și antibiotice

B. Joseph Guglielmo, doctor în farmacie

Peniciline
Cefalosporine
Alte medicamente lactamice
Grupa eritromicinei (macrolide)
Cetolide
Tetracicline
Glicilcicline
Cloramfenicol
Aminoglicozide
Polimixine
Medicamente antituberculoase
Medicamente alternative pentru tratamentul tuberculozei: Rifamicine
Sulfonamide și medicamente antifolate
Sulfone pentru tratamentul leprei
Medicamente specializate împotriva bacteriilor
Streptogramine
Oxazolidindione
Daptomicină
Telavancina
Chinolone
Pentamidină și atovaquonă
Antiseptice urinare
Antifungice
Chimioterapie antivirală

Teste de diagnostic și decizii medicale

C. Diana Nicoll, MD, PhD, MPA, Michael Pignone, MD, MPH și Chuanyi Mark Lu, MD, PhD

Rentabilitate și riscuri
Teste de diagnostic
Caracteristicile testului
Utilizarea testelor în diagnostic și tratament. Probabilitatea șanselor

Genetică de bază

Reed E. Pyeritz, MD, PhD

Introducere în genetica medicală
- Genele și cromozomii
- Mutație
- Genele la indivizi
- Genele în familii
- Tulburări de etiologie multifactorială
- Anomalii cromozomiale

Tehnici de genetică medicală
- Istoric familial și analiză genealogică Citogenetică
- Genetică biochimică
- Analiza ADN-ului
- Diagnostic prenatal
- Neoplazie: analiza cromozomilor și a ADN-ului

Tehnologia informației pentru îngrijirea pacienților

Russ Cucina, MD, MS

Utilizări clinice ale e-mailului
Dosare medicale electronice
Cereri computerizate pentru furnizori
Sisteme de asistență pentru decizii clinice; Site-uri web și

forumuri online legate de sănătate; Dispozitive electronice mobile pentru medici

Medicină sportivă și ortopedie ambulatorie

Anthony Luke, medic, MPH și C. Benjamin Ma, medic

Evaluarea generală a leziunilor musculo-scheletice
Umăr
- Sindromul de compresie subacromială
- Rupturi ale manșetei rotatorilor
- Luxația și instabilitatea umărului
- Capsulită adezivă

Tulburări vertebrale
- Dureri de spate lombare
- Stenoza canalului spinal
- Hernie de disc lombară
- Durere de gât

Membrul superior
- Epicondiloză laterală și medială
- Sindromul de tunel carpian

Șold
- Fracturi de șold
- Osteoartrită

Genunchi
- Durere de genunchi
- Leziune a ligamentului încrucișat anterior
- Leziunea ligamentului colateral
- Leziune a ligamentului încrucișat posterior
- Leziuni de menisc
- Durere patelofemurală
- Osteoartrită

Leziuni la gleznă
- Entorsele gleznei prin inversiune
- Entorsele de gleznă din cauza eversiunii

Autori

Michael J. Aminoff, medic, doctor în științe, FRCP
Profesor de neurologie, Universitatea din California, San Francisco; Medic curant, Centrul Medical al Universității din California, San Francisco aminoffm@neurology.ucsf.edu
Tulburări ale sistemului nervos

David M. Barbour, medic specialist în farmacii, BCPS
Director Asociat Științific Regional, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Denver, Colorado
dave.barbour@comcast.net
Referințe la droguri

Robert B. Baron, MD, MS
Profesor de medicină; Decan asociat pentru educație medicală postuniversitară și continuă; Șef adjunct, Divizia de Medicină Internă Generală, Universitatea din California, San Francisco
baron@medicine.ucsf.edu
Trastornos de lípidos; Trastornos de la nutrición

Kevin Barrows, medic
Medic asociat, Centrul Osher pentru Medicină Integrativă; Departamentul de Medicină de Familie și Comunitară, Universitatea din California, San Francisco
barrowsk@ocim.ucsf.edu
Medicina complementară și alternativă

Thomas M. Bashore, MD
Profesor de medicină; șeful adjunct pentru afaceri clinice și educație, Divizia de Cardiologie, Centrul Medical al Universității Duke, Durham, Carolina de Nord
thomas.bashore@duke.edu
Cardiopatii

Timothy G. Berger, MD
Profesor de dermatologie clinică, Departamentul de dermatologie, Universitatea din California, San Francisco
bergert@derm.ucsf.edu
Tulburări dermatologice

Dr. Hugo Q. Cheng
Profesor clinician de medicină, Divizia de Medicină Spitalică, Universitatea din California, San Francisco; Director, Consultanță Medicală Serviciu, Centrul Medical al Universității din California, San Francisco
quinny@medicine.ucsf.edu
Valorarea și tratamentul preoperatori

Mark S. Chesnutt, MD
Profesor asociat de medicină, medicină pulmonară și terapie intensivă, Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon, Portland, Oregon; Șef al departamentului de terapie intensivă, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din Portland
chesnutm@ohsu.edu
Boli pulmonare

Carie Chin-Garcia, MD
Bursier, Divizia de Geriatrie, Universitatea din California, San Francisco
Referințe

Peter V. Chin-Hong, MD, MAS
Profesor asociat de medicină; Director, Programul de transplant și boli infecțioase la gazde imunocompromise; Director asociat, Căi către cariere în cercetare clinică și translațională, Universitatea din California, San Francisco
phong@php.ucsf.edu
Problemas comunes de las enfermedades infecciosas y el tratament antimicrobiano

Dr. Joseph C. Chiovaro
Medic rezident șef, Spitalul Moffitt-Long, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
Referințe

Kerry C. Cho, doctor în medicină
Profesor asistent clinic de medicină, Secția de Nefrologie, Universitatea din California, San Francisco , kerry.cho@ucsf.edu
Trastornos de líquidos și electrolitos

Patricia A. Cornett, doctor în medicină
Profesor de medicină, Universitatea din California, San Francisco; Șef, Hematologie/Oncologie, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco, San Francisco, California
patricia.cornett@va.gov
Cancer

Susan M. Cox, doctor în medicină
Decan asociat pentru educație medicală, profesor Gillette de obstetrică și ginecologie, Centrul Medical Southwestern al Universității din Texas, Dallas, Texas
susan.cox@utsouthwestern.edu
Obstetricia și tulburările obstétricos

Russ Cucina, MD, MS
Profesor asistent de medicină, Divizia de Medicină Spitalicială; Director medical asociat, Tehnologia Informației, Centrul Medical UCSF; Universitatea din California, San Francisco
rcucina@medicine.ucsf.edu
Capitolul în linie Tehnologia informațiilor pentru atenția pacientului

Lloyd E. Damon, MD
Profesor clinician de medicină, Departamentul de medicină, Divizia de Hematologie/Oncologie; Director al departamentului de Tumori hematologice maligne la adulți și transplant de sânge și măduvă, Universitatea din California, San Francisco
damonl@medicine.ucsf.edu
Boli de sânge

Tiffany O. Dea, medic specialist în farmacii
Farmacist oncolog, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor, San Francisco, California; Profesor asociat, Școala de Farmacie și Științe ale Sănătății Thomas J. Long, Stockton, California
tiffany.de a@va.gov
Cancer

Stuart J. Eisendrath, medic
Profesor de psihiatrie; Director al Serviciilor Clinice și al Centrului pentru Depresie UCSF, Spitalul și Clinicile de Psihiatrie Langley Porter, Universitatea din California, San Francisco
stuart.eisendrath@ucsf.edu
Tulburări psihice

Paul A. Fitzgerald, medic
Profesor clinician de medicină, Departamentul de medicină, Divizia de endocrinologie, Universitatea din California, San Francisco
paul.fitzgerald@ucsf.edu
Tulburări endocrine

Dr. Patrick F. Fogarty
Profesor asociat clinic de medicină, Departamentul de medicină; Director, Programul de hemofilie pentru adulți, Universitatea din California, San Francisco
pfogarty@medicine.ucsf.edu
Tulburări de hemostază, tromboză și tratament antitrombotic

Lawrence S. Friedman, medic
Profesor de medicină, Facultatea de Medicină Harvard; Profesor de medicină, Facultatea de Medicină a Universității Tufts, Boston, Massachusetts; Președinte, Departamentul de Medicină, Spitalul Newton-Wellesley, Newton, Massachusetts; Șef adjunct de medicină, Spitalul General din Massachusetts, Boston, Massachusetts
lfriedman@partners.org
Afecțiuni ale ficatului, căilor biliare și pancreasului; Cancere hepatobiliare (capitolul 39)

Anuj Gaggar, doctor în medicină, doctor în filosofie
Bursier în Boli Infecțioase, Universitatea din California, San Francisco
Referințe

Armando E. Giuliano, medic
Șeful Departamentului de Știință și Medicină, Institutul de Cancer John Wayne; Director, Centrul de Diagnostic Mamar al Institutului de Cancer John Wayne, Centrul de Sănătate Saint John's Santa Monica, California
giulianoa@jwci.org
Tulburările mamelor

Ralph Gonzales, medic, doctor în medicină și specialist în sănătate publică
Profesor de medicină; profesor de epidemiologie și biostatistică, Divizia de Medicină Internă Generală, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
ralphg@medicine.ucsf.edu
Simptome comune

Dr. Christopher B. Granger
Profesor asociat de medicină; Director, Cardiac Unitatea de îngrijire, Centrul Medical al Universității Duke, Durham, Carolina de Nord
grang001@mc.duke.edu
Cardiopatii

B. Joseph Guglielmo, doctor în farmacie
Profesor și președinte, Departamentul de Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea din California, San Francisco
guglielmoj@pharmacy.ucsf.edu
Probleme frecvente în bolile infecțioase și tratamentul antimicrobian; capitol online: Chimioterapice și antibiotice

Reena Gupta, doctor în medicină
Rezident Șef, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
Referințe

Richard J. Hamill, medic
Profesor, Divizia de Boli Infecțioase, Departamentele de Medicină și Virusologie Moleculară și Microbiologie, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas
richard.hamill@med.va.gov
Infecții fungice

G. Michael Harper, medic
Profesor asociat de medicină, Medicină geriatrică, Universitatea din California, San Francisco; Director al Programului de formare în domeniul geriatriei, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco, San Francisco, California
michael.harper3@med.va.gov
Tulburări geriatrice

David B. Hellmann, medic, MACP
Aliki Perroti, profesor de medicină; prodecan al Universității Johns Hopkins Bayview; Președinte, Departamentul de Medicină, Centrul Medical Johns Hopkins Bayview, Facultatea de Medicină a Universității Johns Hopkins, Baltimore, Maryland
hellmann@jhmi.edu
Trastornos musculoesqueléticos și comunitari

Patrick Hranitzky, medic
Profesor asistent de medicină; Director, Electrofiziologie cardiacă clinică; Director, Program de burse de electrofiziologie cardiacă clinică, Centrul Medical al Universității Duke, Durham, Carolina de Nord
patrick.hranitzky@duke.edu
Cardiopatii

Sara A. Hurvitz, doctor în medicină
Profesor asistent; Director, Programul de Oncologie Mamară, Divizia de Hematologie/Oncologie, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea din California, Los Angeles
shurvitz@mednet.ucla.edu
Tulburările mamelor

John B. Imboden, Jr., MD
Catedra Alice Betts pentru Cercetarea Artritei; Profesor de Medicină, Universitatea din California San Francisco; Șef, Secția de Reumatologie, Spitalul General San Francisco jimboden@medsfgh.ucsf.edu
Tulburări musculo-scheletice și imune

Meshell D. Johnson, MD
Profesor asistent, Divizia de Medicină Pulmonară și Terapie Intensivă, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
meshell.johnson@ucsf.edu
Afecțiuni ale vaselor de sânge și limfatice

C. Bree Johnston, doctor în medicină, master în sănătate publică
Profesor de Medicină, Secția de Geriatrie, Departamentul de Medicină, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor, Universitatea din California, San Francisco
bree.johnston@ucsf.edu
Tulburări geriatrice

Mitchell H. Katz, MD
Profesor clinician de medicină, epidemiologie și biostatistică, Universitatea din California, San Francisco; Director de sănătate, Departamentul de Sănătate Publică din San Francisco
mitch.katz@sfdph.org
Infecția cu VIH și SIDA

Robin K. Kelley, doctor în medicină
Profesor asistent clinic de medicină, Divizia de Hematologie/Oncologie, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
katie.kelley@ucsf.edu
Cánceres del tubo digestivo (cap. 39)

Geoffrey A. Kerchner, medic, doctor în filosofie
Profesor asistent de neurologie și științe neurologice, Centrul Stanford pentru Tulburări de Memorie, Facultatea de Medicină a Universității Stanford, Stanford, California
kerchner@stanford.edu
Trastornos del sistem nervos

Christine E. Kistler, doctor în medicină
Membru al Secției de Geriatrie, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
Referințe

C. Seth Landefeld, medic
Profesor; Șef, Divizia de Geriatrie; Director, UCSF-Mt. Zion Centrul pentru Îmbătrânire, Universitatea din California, San Francisco; Director, Programul de burse pentru bursieri de calitate, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco
sethl@medicine.ucsf.edu
Tulburări geriatrice

Jonathan E. Lichtmacher, medic
Profesor asociat clinic de psihiatrie în științe ale sănătății; director, Clinica de Psihiatrie pentru Adulți, Spitalele și Clinicile Langley Porter, Universitatea din California, San Francisco
jonathanl@lppi.ucsf.edu
Tulburări psihice

Charles A. Linker, MD
Profesor clinician de medicină; Director, Măduvă osoasă Programul de Transplant, Divizia de Hematologie/Oncologie, Universitatea din California, San Francisco
linkerc@medicine.ucsf.edu
Boli de sânge

Chuanyi Mark Lu, MD, PhD
Profesor asociat, Departamentul de Medicină de Laborator, Universitatea din California, San Francisco; Șef al Departamentului de Hematologie și Hematopatologie, Serviciul de Medicină de Laborator, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor, San Francisco, California
mark.lu@va.gov
Anexă: Monitorizarea farmacoterapiei și limitele de referință ale testelor de laborator; capitol online Teste de diagnostic și decizii medicale

Anthony Luke, MD, MPH
Profesor asociat, Departamentul de Ortopedie; Director, Asistență medicală primară pentru medicină sportivă UCSF; Director, Centrul de Performanță Umană din cadrul Institutului de Ortopedie, Universitatea din California, San Francisco
LukeA@orthosurg.ucsf.edu
Capitolul în linie Medicina del sport și ortopedia ambulatoria

Lawrence R. Lustig, medic
Francis A. Sooy, MD, profesor de otorinolaringologie — șef și Chirurgie cervicală; Șef de divizie de Otologie și Neurotologie, Departamentul de Otorinolaringologie - Chirurgie cervicală, Universitatea din California, San Francisco llustig@ohns.ucsf.edu
Oídos, nariz and faringe

C. Benjamin Ma, medic
Profesor asociat, Departamentul de Chirurgie Ortopedică; Șef al Serviciului de Medicină Sportivă și Arnături ale Umărului, Universitatea din California, San Francisco
MaBen@orthosurg.ucsf.edu
Capitolul în linie Medicina del sport și ortopedie ambulatorie

H. Trent MacKay, medic, master în sănătate publică
Profesor de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Științe ale Sănătății din cadrul Forțelor Armate, Bethesda, Maryland; Medic de serviciu, Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Centrul Medical Naval Național, Bethesda, Maryland
htmackay@verizon.net
Tulburări ginecologice

Umesh Masharani, MB, BS, MRCP (Marea Britanie)
Profesor de Medicină, Divizia de Endocrinologie și Metabolism, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
umesh.masharani@ucsf.edu
Diabet zaharat și hipoglucemie

Dr. Kenneth R. McQuaid
Profesor de Medicină Clinică, Universitatea din California, San Francisco; Șef, Secția de Gastroenterologie, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco
kenneth.mcquaid@med.va.gov
Cancerele tractului digestiv (capitolul 39)

Maxwell V. Meng, MD, FACS
Profesor asociat, Departamentul de Urologie, Universitatea din California, San Francisco
mmeng@urology.ucsf.edu
Afecțiuni urologice; Cancere ale tractului urinar genitourinar (capitolul 39)

Tracy Minichiello, doctor în medicină
Profesor asociat de medicină, Universitatea din California, San Francisco; șeful serviciilor de anticoagulare și tromboză, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco
Tulburări de hemostază, tromboză și tratament antitrombotic

Gail Morrison, doctor în medicină
Prodecan pentru Educație; Director de Programe Academice; Profesor de medicină, Facultatea de Medicină, Divizia de Electroliți Renali și Hipertensiune, Sistemul de Sănătate al Universității din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
morrisog@mail.med.upenn.edu
Boală renală

Paul L. Nadler, medic
Profesor asociat clinician de medicină; Director, Clinica de screening și îngrijire acută, Divizia de Medicină Internă Generală, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
nadler@medicine.ucsf.edu
Simptome comune

Jacqueline A. Nemer, MD, FACEP
Profesor asociat de medicină de urgență, Departamentul de Medicină de Urgență, Universitatea din California, San Francisco
jacquelinea.nemer@ucsfmedctr.org
Tulburări legate de factorii de mediu

C. Diana Nicoll, MD, PhD, MPA
Profesor clinician și vicepreședinte, Departamentul de Laborator Medicină; Decan Asociat, Universitatea din California, San Francis; Șef de cabinet și șef al Serviciului de Medicină de Laborator, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco diana.nicoll@va.gov
Anexă: Monitorizarea farmacoterapiei și limitele de referință ale testelor de laborator; capitol online Teste de diagnostic și decizii medicale

Kent R. Olson, MD
Profesor clinician de medicină, pediatrie și farmacie, Universitatea din California, San Francisco; Director medical, Divizia San Francisco, Sistemul de Control al Otrăvurilor din California , kent.olson@ucsf.edu
Otrăvire

Christopher D. Owens, doctor în medicină, master în științe
Profesor asistent de chirurgie, Secția de chirurgie vasculară și Chirurgie Endovasculară, Departamentul de Chirurgie, Universitatea din California, San Francisco
christopher.owens@ucsfmedctr.org
Trastornos de los vasos sanguíneos y linfáticos

Steven Z. Pantilat, medic
Profesor de Medicină Clinică, Departamentul de Medicină; Alan M. Kates și John M. Burnard, catedră titulară în îngrijire paliativă; director al Programului de îngrijire paliativă, Universitatea din California, San Francisco
stevep@medicine.ucsf.edu
Cuidados paliativos y tratamiento del dolor

Dr. Manesh R. Patel
Profesor asistent de medicină, Departamentul de Cardiologie, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universității Duke, Durham, Carolina de Nord patel017@notes.duke.edu
Cardiopatii

Shruti Patel, doctor în medicină
Bursier în Boli Infecțioase, Departamentul de Medicină Internă, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas
shrutip@bcm.tmc.edu
Infecții cu virus și rickettsia

Susan S. Philip, doctor în medicină, master în sănătate publică
Profesor asistent clinician de medicină, divizie de Boli Infecțioase, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco; Director Medical, Clinica Municipală San Francisco, Departamentul de Sănătate Publică din San Francisco susan.philip@sfdph.org
Enfermedades infecciosas por espiroquetas

Citește G. Pierce, MD
Rezident Șef, Departamentul de Medicină, San Francisco Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor, Universitatea din California, San Francisco
Referințe

Michael Pignone, medic, master în sănătate publică
Profesor asociat de medicină; șeful secției de medicină generală Medicină Internă, Departamentul de Medicină, Universitatea din Carolina de Nord, Chapel Hill
pignone@med.unc.edu
Prevenirea bolilor și promovarea sănătății; capitol online Teste de diagnostic și decizii medicale

Dr. Thomas J. Prendergast
Profesor asociat de medicină, medicină pulmonară și terapie intensivă, Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon, Portland, Oregon; medic stagiar, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din Portland
thomas.prendergast@va.gov *Boli pulmonare*

Reed E. Pyeritz, MD, PhD
Profesor de Medicină și Genetică; Vicepreședinte, Departamentul de Medicină, Facultatea de Medicină a Universității din Pennsylvania, Philadelphia
reed.pyeritz@uphs.upenn.edu
Tulburări genetice clinice; capitol online Genetică de bază

Michael W. Rabow, MD, FAAHPM
Profesor de medicină, Secția de medicină internă generală, Departamentul de Medicină; Director, Serviciul de Management al Simptomelor, Centrul Oncologic Familial Helen Diller, Universitatea din California, San Francisco
mrabow@medicine.ucsf.edu
Îngrijiri paliative și gestionarea durerii

Joseph H. Rapp, medic
Profesor rezident de chirurgie, Universitatea din California, San Francisco; Șef, Serviciul de Chirurgie Vasculară, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor, San Francisco, California, rappj@surgery.ucsf.edu
Trastornos de los vasos sanguíneos y linfáticos

Paul Riordan-Eva, FRCS, FRCOphth
Oftalmolog consultant, Spitalul King's College; Onorific Lector universitar (profesor), King's College London School of Medicine la Spitalele Guy's, King's College și St. Thomas, Londra, Regatul Unit paul.riordan-eva@kingsch.nhs.uk
Trastornos de los ojos y párpados

Dr. Vanessa L. Rogers
Profesor asistent, Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Centrul Medical Texas Southwestern, Dallas, Texas
vanessa.rogers@utsouthwestern.edu *Obstetrică și tulburări obstetricale*

Dr. Philip J. Rosenthal
Profesor, Secția de Boli Infecțioase, Departament de Medicină, Universitatea din California, San Francisco; Spitalul General San Francisco prosenthal@medsfgh.ucsf.edu
Infecții cu protozoare și helminți

René Salazar, medic
Profesor asistent clinician, Divizia de Medicină Internă Generală Medicină, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
salazarr@medicine.ucsf.edu
Prevenirea bolilor și promovarea sănătății

Yael Schenker, MD
Membru al Secției de Medicină Internă Generală, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco *Referințe*

Joshua S. Schindler, MD
Profesor asistent, Departamentul de Otorinolaringologie, Oregon Universitatea de Sănătate și Știință, Portland, Oregon; Medicală Director, Clinica OHSU-Nord-Vest pentru Voce și Deglutiție
schindlj@ohsu.edu
Oídos, nariz and faringe

Brian S. Schwartz, medic
Profesor asistent clinician, Secția de Boli Infecțioase, Departamentul de Medicină, Universitatea din California, San Francisco
brian.schwartz@ucsf.edu
Infecții cu bacterii și clamidii

Wayne X. Shandera, MD
Profesor asistent, Departamentul de Medicină Internă, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas
shandera@bcm.tmc.edu
Infecții cu virus și rickettsia

Samuel A. Shelburne, medic
Profesor asistent, Departamentul de Medicină Internă, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas
samuels@bcm.tmc.edu
Infecții micotice

Marshall L. Stoller, medic
Profesor și vicepreședinte, Departamentul de Urologie, Universitatea din California, San Francisco
mstoller@urology.ucsf.edu
Tulburări urologice

Michael Sutters, MD, MRCP (Marea Britanie)
Profesor asistent afiliat de medicină, Divizia de Nefrologie, Facultatea de Medicină a Universității din Washington, Seattle, Washington michael.sutters@vmmc.org
Hipertensiune sistemică

Philip Tiso
Asistent editorial, Divizia de Medicină Internă Generală, Universitatea din California, San Francisco
Referințe

Thomas J. Walsh, MD, MS
Profesor asistent, Departamentul de Urologie, Facultatea de Medicină a Universității din Washington, Seattle, Washington
walsht@u.washington.edu
Tulburări urologice

Sunny Wang, doctor în medicină
Membru al Secției de Hematologie și Oncologie, Departamentul de
Medicină, Universitatea din California,
San Francisco
sunny.wang@ucsf.edu
Cancer pulmonar (cap. 39)

Suzanne Watnick, doctor în medicină
Profesor asociat de medicină, Secția de nefrologie și Hipertensiune arterială, Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon,
Portland; Director, Unitatea de Dializă, Portland
Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor,
Portland, Oregon watnicks@ohsu.edu *Boală renală*

Dr. Andrew R. Zolopa
Profesor asociat de medicină, Divizia de Boli Infecțioase și Medicină Geografică, Universitatea Stanford, Stanford, California
azolopa@stanford.edu
Infecția cu VIH și SIDA

Prefație

Suntem mândri să prezentăm cea de-a **50-a** **ediție** a *lucrării Diagnostic Clinic și Tratament.* Publicarea sa continuă de-a lungul ultimilor 50 de ani, cu revizii **și** actualizări anuale, dovedește relevanța și valoarea sa constantă pentru medici, rezidenți și studenți la medicină. Datorită informațiilor actualizate constant și subiectelor de interes, *Diagnostic Clinic și Tratament* servește drept resursă cuprinzătoare pentru medicii atât în mediu spitalicesc, cât și în cel ambulatoriu. Acest volum pune accentul pe aspectele practice ale diagnosticului și tratamentului clinic pentru pacienții din toate domeniile medicinei interne și din specialitățile de cel mai mare interes pentru medicii generaliști și specialiștii care oferă îngrijiri medicale complete.

DESTINATARI

Atât medicii curanți și studenții la medicină, cât și cei din alte domenii legate de sănătate, vor considera descrierile diagnosticelor și tratamentelor, citând cea mai recentă literatură, extrem de utile pentru îngrijirea zilnică a pacienților lor.

Medicii internişti, medicii de familie, medicii de gardă, asistentele medicale, asistenții medicali și alți profesioniști din domeniul sănătății vor găsi în *„Diagnostic clinic și tratament”* o carte de referință neprețuită care le reîmprospătează cunoștințele. Medicii din alte specialități , farmaciștii și stomatologii o vor găsi o carte de referință medicală de bază utilă. Asistentele medicale și asistenții medicali vor aprecia formatul și domeniul de aplicare al cărții ca resursă pentru găsirea diagnosticelor și tratamentelor.

Pacienții și familiile acestora care caută informații despre natura unei anumite boli, precum și despre diagnosticul și tratamentul acesteia vor găsi, de asemenea, această carte o resursă foarte utilă.

NOI CARACTERISTICI ÎN ACEASTĂ EDIȚIE

- Fotografiile și ilustrațiile color sunt integrate în text pe tot parcursul cărții, inclusiv în multe dintre imaginile din secțiunile extinse de dermatologie și oftalmologie.
- Subiecte noi: *E. coli* O145, sindromul irisului flasc și o descriere detaliată a virusului gripal A H1N1.
- Informații recente: rolul nou al *peptidei natriuretice de tip B (BNP)* ca indicator al insuficienței cardiace, metode moderne de corectare a stenozei și insuficienței aortice în sindromul Marfan, riscurile antipsihoticelor tipice și atipice și noi agenți hipoglicemianti.
- Actualizări importante în cardiologie și hipertensiune arterială, inclusiv utilizarea endoprotezelor și a terapiei de resincronizare cardiacă cu inserție de stimulator cardiac biventricular, criteriile recente ACC/AHA privind revascularizarea coronariană, utilizarea prasugrelului și clopidogrelului comparativ cu aspirina pentru prevenirea trombozei, dronedaronei și ablației prin cateter pentru fibrilația atrială și dabigatranului comparativ cu warfarina pentru prevenirea fibrilației atriale asociate accidentului vascular cerebral , precum și ghiduri pentru dezvoltarea unei terapii antihipertensive eficiente.
- Informații actualizate privind patogeneza și tratamentul trombocitopeniilor imune și farmacologice, noi anticoagulante aflate în curs de investigare, cum ar fi rivaroxabanul și idraparinuxul, clasificarea riscului și schemele profilactice pentru tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar și un model pentru prognosticul emboliilor pulmonare.
- Informații extinse despre *Staphylococcus aureus,* tratamentul faringitei și laringitei, metode de diagnosticare a sifilisului, diagnosticul și complicațiile borreliozei și ale infecțiilor concomitente frecvente, hepatita virală acută și cronică, amiloidoza, tratamentul și prognosticul ulcerelor de stază venoasă și tratamentul insolației și al arsurilor.
- Secțiuni de tratament extrem de actualizate: HIV și SIDA și progrese în tratamentul cancerului de sân la femei.
- Secțiune actualizată privind cerințele de vaccinare.
- Nou capitol online despre Medicină Sportivă și Ortopedie Ambulatorie.

CARACTERISTICI PRINCIPALE

- Progrese medicale până la data publicării anuale.
- Prezentare detaliată a subiectelor din asistența medicală primară, cum ar fi ginecologie și obstetrică, dermatologie, oftalmologie, otorinolaringologie , psihiatrie, neurologie, toxicologie, urologie, geriatrie, medicină preventivă și îngrijiri paliative.
- Format concis, facilitând consultarea în orice circumstanțe.
- Peste 1.000 de boli și afecțiuni.
- Doar mesaje text cu actualizări anuale despre HIV și SIDA.
- Informații privind prevenirea anumitor boli.
- Acces facil la informații despre dozajul medicamentelor, cu denumiri actualizate în fiecare ediție.

- Bibliografie recentă, cu identificatori unici (PubMed, numere PMID) pentru descărcarea rapidă a rezumatelor articolelor și, în unele cazuri, a articolelor complete.
- Codurile de diagnostic ICD-9 la sfârșitul cărții.

Diagnosticul clinic și tratamentul online oferă acces electronic, precum și informații extinse despre științele de bază și cinci capitole suplimentare. Aceste cinci capitole suplimentare (Chimioterapie și antibiotice, Testare diagnostică și decizii medicale, Genetică de bază, Tehnologia informației pentru îngrijirea pacienților și Medicină sportivă și ortopedie ambulatorie) pot fi găsite la www.mhhe.com/medicine/mcphee50e .

MULȚUMIRI

Le mulțumim colegilor noștri autori pentru participarea lor, încă o dată, la actualizarea anuală a acestei cărți importante. Dorim să le mulțumim în mod special celor opt autori care nu vor mai contribui la revista *Clinical Diagnostic and Treatment în acest an:* Henry F. Chambers, MD; Vicente F. Corrales-Medina, MD; William R. Crombleholme, MD, FACOG; Alex H. Gifford, MD; Ellen F. Hughes, MD, PhD; Richard A. Jacobs, MD, PhD; Brent RW Moelleken, MD, FACS; și Rajabrata Sarkar, MD, PhD. Acești autori au contribuit cu nenumărate ore de muncă selectând și selectând literatura din specialitățile lor, iar noi am beneficiat de expertiza și dedicarea lor clinică.

Mulți studenți și medici au contribuit, de asemenea, cu sugestii valoroase la această ediție și la edițiile anterioare și le suntem foarte recunoscători. Vom continua să primim cu bucurie comentariile și recomandările dumneavoastră pentru edițiile viitoare, fie în scris, fie prin e-mail.

Secțiunea Autori listează adresele instituției, precum și adresele de e-mail ale editorilor și autorilor.

Dr. Stephen J. McPhee
smcphee@medicine.ucsf.edu
Dr. Maxine A. Papadakis
papadakM@medsch.ucsf.edu
Dr. Michael W. Rabow
mrabow@medicine.ucsf.edu
San Francisco, California
Septembrie 2010

De neputința de a vorbi despre orice; de nerăbdarea excesivă pentru nou și
disprețul pentru vechi; de a pune cunoștința înaintea înțelepciunii, știința înaintea artei și inteligența înaintea bunului simț; de a trata pacienții ca pe niște cazuri și de a face din vindecarea bolii o povară mai grea decât boala însăși, izbăvește-ne, Doamne.

—Sir Robert Hutchison

Prevenirea bolilor și promovarea sănătății

Michael Pignone, MD, MPH René Salazar, MD

EVALUARE GENERALĂ A PACIENTULUI

Interviul medical servește mai multor scopuri. Este utilizat pentru a colecta informații care contribuie la diagnostic („istoricul" bolii actuale), pentru a evalua și comunica prognosticul, pentru a stabili o relație terapeutică și pentru a conveni cu pacientul asupra procedurilor de diagnostic suplimentare și a opțiunilor de tratament . De asemenea, permite influențarea comportamentului pacientului, de exemplu, prin conversații care îl motivează să renunțe la fumat sau să respecte regimul medicamentos. Tehnicile de interviu care evită poziția autoritară a medicului sporesc participarea pacientului la propria îngrijire și satisfacția sa. Comunicarea eficientă dintre medic și pacient, precum și o implicare mai mare a pacientului, pot îmbunătăți rezultatele în materie de sănătate.

Respectarea de către pacient

În multe boli, tratamentul depinde de schimbări comportamentale complexe și fundamentale, inclusiv modificări ale dietei, exerciții fizice, renunțarea la fumat, reducerea consumului de alcool și respectarea schemelor medicamentoase adesea complicate. Aderența la tratament este problematică în orice practică: până la 50% dintre pacienți nu respectă pe deplin tratamentul, iar o treime nu își iau niciodată medicamentele. Multe persoane cu afecțiuni medicale (chiar și cele cu acces la asistență medicală) nu solicită îngrijire adecvată sau o întrerup prematur. Ratele de aderență pentru tratamentele pe termen scurt, autoadministrate, sunt mai mari decât pentru terapiile pe termen lung și sunt invers proporționale cu numărul de intervenții, complexitatea și costul acestora și percepția pacientului asupra supramedicației.

De exemplu, la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), aderența la terapia antiretrovirală este un factor determinant pentru succesul terapeutic. Studiile au demonstrat fără echivoc o relație strânsă între complianța pacientului și concentrațiile plasmatice de acid ribonucleic (ARN) HIV, numărul de celule CD4 și mortalitate. Ratele de complianță mai mari de 95% sunt necesare pentru a menține supresia virală; cu toate acestea, studiile arată că aderența la peste 60% dintre pacienți este mai mică de 90%, iar această rată tinde să scadă în timp.

Motivele pentru care pacienții nu respectă tratamentul includ simpla uitare, plecarea de acasă, angajamentele multiple și schimbările în rutina zilnică. Alte cauze includ tulburările psihiatrice (depresia sau abuzul de substanțe), incertitudinea cu privire la eficacitatea tratamentului, lipsa de conștientizare a consecințelor aderenței inadecvate, complexitatea regimului și efectele secundare ale planurilor de tratament.

Pacienții par a fi mai predispuși să ia medicamente prescrise decât să respecte recomandările de a-și schimba dieta, obiceiurile de exerciții fizice sau consumul de alcool sau să desfășoare diverse activități de autoîngrijire (cum ar fi monitorizarea nivelului de glucoză din sânge acasă). Haynes și colab. au analizat eficacitatea intervențiilor pentru îmbunătățirea aderenței la tratament. Pentru schemele terapeutice pe termen scurt, aderența la medicație poate fi îmbunătățită prin furnizarea de instrucțiuni clare. Notarea recomandărilor, inclusiv a modificărilor medicației, este utilă. Deoarece oamenii au adesea niveluri scăzute de alfabetizare în domeniul sănătății (aproape 50% dintre vorbitorii de limba engleză nu sunt capabili să citească și să înțeleagă materialele standard de educație medicală), alte metode de comunicare, cum ar fi texte ilustrate simple, videoclipuri sau instrucțiuni vorbite, pot fi mai eficiente. Medicii și sistemele de sănătate pot oferi servicii de sănătate adecvate din punct de vedere cultural și lingvistic pacienților care nu vorbesc limba engleză.

Pentru a îmbunătăți aderența la schemele de tratament pe termen lung, medicii pot conveni cu pacienții asupra obiectivelor terapeutice; le pot oferi informații despre schemă; le pot evalua înțelegerea folosind metoda „predării inverse"; îi pot consilia cu privire la importanța aderenței și la modul de organizare a administrării medicamentelor; pot consolida automonitorizarea; pot oferi îngrijiri mai adecvate; pot prescrie o schemă de dozare simplă pentru toate medicamentele (de preferință una sau două doze pe zi); pot sugera modalități de a-și aminti dozele (ora zilei sau ora mesei, alarme) și programările, precum și pot oferi alternative pentru simplificarea administrării (cutii de medicamente). Dozele unice în pliculețe de folie îmbunătățesc aderența pacientului, dar este cel mai bine să le evitați dacă pacientul are dificultăți în deschiderea lor.

Cutiile cu medicamente cu compartimente pentru umplere săptămânală pot fi utile. Dispozitivele microelectronice pot reaminti pacienților să își ia doza conform programului sau îi pot alerta cu o zi înainte dacă o doză este omisă. Mementourile sunt o modalitate eficientă de a promova respectarea tratamentului. Medicul poate identifica rețeaua de sprijin social a pacientului, formată din familie și prieteni, poate desemna o persoană care să monitorizeze respectarea tratamentului și poate oferi un mediu de îngrijire mai suportiv.

adecvat și recunoaște eforturile pacientului de a respecta regimul de tratament.

Aderența la tratament se îmbunătățește și atunci când se stabilește o relație de încredere medic-pacient și când pacienții participă activ la propria îngrijire. Medicii pot optimiza aderența întrebând în mod specific despre acest comportament, deoarece mulți pacienți recunosc o respectare incompletă a schemelor medicamentoase , precum și a recomandărilor de a renunța la fumat sau de a se angaja doar în practici sexuale „protejate". Deși este dificil, trebuie alocat suficient timp pentru comunicarea mesajelor despre sănătate.

În general, aderența la medicație poate fi evaluată cu o singură întrebare: „În ultima lună, cât de des ați luat medicamentele exact așa cum a fost prescris?" Alte modalități de a investiga aderența la utilizarea medicației includ numărul de pilulele și înregistrările de eliberare a medicamentelor ; monitorizarea concentrațiilor serice, urinare sau salivale ale medicamentelor sau ale metaboliților acestora; observarea programărilor ratate și a lipsei de răspuns la tratament; și evaluarea efectelor previzibile ale medicamentelor, cum ar fi modificările în greutate în cazul diureticelor sau bradicardia cauzată de beta-blocante. În unele tulburări, chiar și aderența parțială, cum ar fi în cazul măsurilor farmacologice pentru hipertensiune arterială și diabet zaharat, îmbunătățește rezultatele în comparație cu neaderența; în altele, cum ar fi terapia antiretrovirală pentru tratamentul HIV sau tuberculozei, aderența parțială poate fi mai proastă decât neaderența totală.

► Îndrumări pentru îngrijire

Deciziile etice sunt adesea necesare în practica medicală, atât la nivel „micro", în relația individuală medic-pacient, cât și la nivel „macro", pentru alocarea resurselor. Principiile etice care ghidează o abordare inițială de succes a diagnosticului și tratamentului sunt onestitatea, beneficența, dreptatea , prevenirea conflictelor de interese și angajamentul de a evita prejudiciile. Din ce în ce mai mult, medicina occidentală include pacienții în deciziile importante privind îngrijirea lor medicală, inclusiv în ceea ce privește amploarea tratamentului pentru pacienții aflați în stadiu terminal (Capitolul 5).

Rolul medicului nu se termină odată cu diagnosticul și tratamentul . Importanța unui medic empatic în a ajuta pacienții și familiile acestora să suporte povara grea a bolilor grave și a decesului nu poate fi supraestimată. „A vindeca uneori, a alina adesea și a mângâia întotdeauna" este un proverb francez la fel de relevant astăzi ca și acum cinci secole, la fel ca și îndemnul lui Francis Peabody: „Secretul îngrijirii pacientului este să ai grijă de pacient". Pregătirea medicilor pentru a-și spori gradul de conștientizare a unor astfel de situații, precum și comunicarea lor centrată pe pacient, îmbunătățesc satisfacția ambelor părți.

Haynes RB și colab. Intervenții pentru îmbunătățirea aderenței la medicație. Cochrane Database Syst Rev. 2008 16 aprilie;(2):CD000011. [PMID: 18425859]

Irwin RS și colab. Îngrijire centrată pe pacient: utilizarea instrumentelor potrivite. Chest. Iulie 2006;130(1 Suppl):73S-82S. [PMID: 16840370]

Krasner MS și colab. Asocierea unui program educațional în comunicarea conștientă cu epuizarea profesională, empatia și atitudinile în rândul medicilor de familie. JAMA. 23 septembrie 2009;302(12):1284-93. [PMID: 19773563]

Kripalani S. Intervenții pentru îmbunătățirea aderenței la medicație în afecțiunile medicale cronice: o analiză sistematică. Arch Intern Med. 26 martie 2007;167(6):540-50. [PMID: 17389285]

CONSERVAȚIA DE LA SALUD și PREVENȚIA DE LA ENFERMEDAD

Medicina preventivă poate fi clasificată în primară, secundară sau terțiară. Prevenția primară se concentrează pe eliminarea sau reducerea factorilor de risc pentru tulburări (de exemplu, imunizarea, renunțarea la fumat sau descurajarea fumatului). Tehnicile de prevenție secundară promovează detectarea precoce a bolilor sau a afecțiunilor precursoare (cum ar fi testul Papanicolau de rutină pentru detectarea carcinomului cervical sau a displaziei). Măsurile de prevenție terțiară vizează limitarea efectelor unei afecțiuni deja existente (de exemplu, mastectomia parțială și radioterapia pentru eliminarea și controlul cancerului de sân localizat). Tabelele 1-1 și 1-2 enumeră principalele cauze de deces în Statele Unite și estimările deceselor care pot fi prevenite.

Multe servicii preventive eficiente nu sunt utilizate atât de frecvent pe cât ar trebui, iar puțini adulți beneficiază de toate modalitățile recomandate. Cele trei servicii cu cea mai mare prioritate în ceea ce privește potențialele beneficii pentru sănătate și rentabilitatea includ utilizarea aspirinei la adulții cu risc ridicat, testarea pentru renunțarea la fumat, intervențiile scurte și imunizările copiilor. Alte servicii cu prioritate ridicată, cu baze de date care oferă un potențial semnificativ pentru o utilizare îmbunătățită, includ screening-ul pentru cancerul colorectal la adulții cu vârsta de 50 de ani și peste; vaccinările pneumococice pentru adulții cu vârsta de 65 de ani și peste; și screening-ul antichlamydia la femeile tinere .

Utilizarea serviciilor preventive poate fi îmbunătățită prin utilizarea unor metode precum sistemele de reamintire pentru furnizori sau pacienți, reorganizarea mediului de îngrijire și furnizarea de stimulente financiare, deși nu toate acestea au fost adoptate în unanimitate.

Tabelul 1-1. Principalele cauze de deces în Statele Unite, 2006.

Categorie	Cifră estimată
Toate cauzele	2 425 901
1. Boli de inimă	629 191
2. Neoplasme canceroase	560 102
3. Boli cerebrovasculare	137 265
4. Neuropatii cronice ale zonei inferioare	124.614
5. Accidente (daune neintenționate)	117749
Accidente rutiere	44.572
Toate celelalte accidente	73 177
6. Boala Alzheimer	72.914
7. Diabetul zaharat	72 507
8. Gripă și pneumonie	56 247
9. Nefrită, sindrom nefrotic și nefroză	44.791
10. Septicemie	34 031
Toate celelalte cauze	576 491

Cu permisiunea Centrului Național pentru Statistică în Domeniul Sănătății, 2006.

Cuadro 1-2. Fallecimientos por todas las causas atribuibles a factores de riesgo comunes y evitables (las cifras se señalan en miles).

Factor de riesgo	Varones (CI de 95%)	Mujeres (CI de 95%)	Ambos sexos (CI de 95%)
Tabaquismo	248 (226-269)	219 (196-244)	467 (436-500)
Hipertensión arterial	164 (153-175)	231 (213-249)	395 (372-414)
Sobrepeso-obesidad (BMI alto)	114 (95-128)	102 (80-119)	216 (188-237)
Inactividad física	88 (72-105)	103 (80-128)	191 (164-222)
Hiperglucemia	102 (80-122)	89 (69-108)	190 (163-217)
Concentración elevada de colesterol de LDL	60 (42-70)	53 (44-59)	113 (94-124)
Consumo grande de sodio en los alimentos	49 (46-51)	54 (50-57)	102 (97-107)
Bajo nivel de ácidos grasos omega-3 en la dieta (mariscos)	45 (37-52)	39 (31-47)	84 (72-96)
Alto nivel de ácidos grasos *trans* en la dieta	46 (33-58)	35 (23-46)	82 (63-97)
Consumo de alcohol	45 (32-49)	20 (17-22)	64 (51-69)
Consumo pequeño de frutas y verduras	33 (23-45)	24 (15-36)	58 (44-74)
Consumo pequeño de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta (en sustitución de los ácidos grasos saturados)	9 (6-12)	6 (3-9)	15 (11-20)

BMI, índice de masa corporal; CI, intervalo de confianza; LDL, lipoproteína de baja densidad.

Nota: no se pueden sumar las cifras de muerte, de una categoría a otra.

Con autorización de Danaei G et al. The preventable causes of death in the United States comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. PLoS Med. 2009 Apr 28;6(4):e1000058.

Danaei G și colab. Cauzele prevenibile ale decesului în Statele Unite: evaluarea comparativă a riscurilor legate de alimentație, stil de viață și factorii de risc metabolici. PLoS Med. 28 aprilie 2009;6(4):e1000058. [PMID: 19399161]

Maciosek MV și colab. Priorități în rândul serviciilor clinice preventive eficiente: rezultatele unei revizuiri și analize sistematice. Am J Prev Med. Iulie 2006;31(1):52-61. [PMID: 16777543]

Shenson D și colab. Furnizarea de servicii preventive adulților cu vârsta cuprinsă între 50 și 64 de ani: monitorizarea performanței utilizând o măsură compozită, 1997-2004. J Gen Intern Med. 2008 iunie; 23(6): 733-40. [PMID: 18317846]

PREVENIREA BOLILOR INFECȚIOASE

Scăderea incidenței și a ratelor mortalității bolilor infecțioase este atribuită în mare măsură măsurilor de sănătate publică, în special imunizării, igienei și îmbunătățirii nutriției.

Vaccinările rămân cel mai bun mijloc de prevenire a multor boli infecțioase. În Statele Unite, imunizarea copiilor a eradicat aproape complet rujeola, oreionul, rubeola, poliomielita, difteria, tusea convulsivă și tetanosul. De la introducerea primelor vaccinuri conjugate, boala invazivă *cu Haemophilus influenzae* de tip b a fost redusă cu peste 95%.

Cu toate acestea, la adulți se înregistrează încă morbiditate și mortalitate substanțiale care pot fi supuse vaccinării, inclusiv boli precum hepatita A și B, gripa și infecțiile pneumococice. De exemplu, se estimează că anual au loc între 50.000 și 70.000 de decese în rândul adulților din cauza gripei, hepatitei B și bolii pneumococice invazive. Imunizarea antigripală este recomandată adulților cu vârsta de 50 de ani și peste, iar imunizarea anuală împotriva gripei cu un vaccin inactivat (administrat intramuscular) este documentată pentru a preveni morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea din orice cauză la persoanele cu boală coronariană și alte anomalii aterosclerotice. Ratele de vaccinare antigripală au crescut, ratele de vaccinare auto-raportate în rândul adulților cu vârsta de 65 de ani și peste crescând de la 30% în 1989 la 71% în 2008. Cu toate acestea, ratele de vaccinare au fost mai mari în rândul albilor non-hispanici comparativ cu alte minorități etnice.

În Statele Unite, Comitetul Consultativ pentru Practici de Imunizare (ACIP) recomandă ca, la vârsta de 50 de ani, medicii să revizuiască vaccinările pacientului; să evalueze factorii de risc care ar indica necesitatea vaccinării antipneumococice și a vaccinărilor anuale antigripale; să revaccineze persoanele în vârstă de 65 de ani care au primit vaccinul pneumococic cu mai mult de cinci ani înainte; să se asigure că toți adulții au finalizat o serie primară de vaccinări antidifterico-tetanos și să administreze o singură doză de rapel la vârsta de 50 de ani; și să evalueze răspunsul serologic la imunizarea împotriva hepatitei B după vaccinare la toți cei care au primit-o și care se confruntă constant cu riscuri de expunere la sânge sau fluide corporale (cum ar fi leziuni cu ace sau stropi de sânge).

Au fost propuse mai multe măsuri pentru îmbunătățirea vaccinării împotriva gripei, a polizaharidelor pneumococice și a hepatitei B. În general, comportamentele de îmbunătățire a imunizărilor se concentrează pe creșterea cererii comunitare de vaccinări, îmbunătățirea accesului la serviciile de vaccinare și instituirea unor intervenții bazate pe furnizori sau sisteme, cum ar fi metodele de reamintire. În Statele Unite, raportările din ce în ce mai frecvente ale tusei convulsive la adolescenți și adulți, precum și la sugarii aflați în contact strâns cu aceștia, au determinat servicii de imunizare pentru grupele de vârstă mai înaintată. Astăzi, este disponibil un vaccin sigur și eficient împotriva tetanosului și difteriei.

pentru a înlocui următoarea doză de rapel pentru *tetanos și difterie* (Td). Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica utilitatea vaccinării la persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste și pentru a stabili dacă sunt necesare doze de rapel ale vaccinului pertussis acelular cu cinci componente, tetanos și difterie.

Un vaccin recombinant care utilizează proteine ale virusului hepatitei E a fost dezvoltat și a demonstrat eficacitate și siguranță în prevenirea acestei infecții la populațiile cu risc crescut (cum ar fi cele din Nepal). Imunizarea împotriva hepatitei A și imunoglobulinele au oferit protecție împotriva hepatitei; cu toate acestea, în anumite circumstanțe, administrarea de imunoglobuline poate oferi beneficii reduse în comparație cu vaccinarea.

Schemele de imunizare recomandate pentru copii, adolescenți și adulți sunt prezentate în tabelele 30-12 și 30-13. Vaccinul împotriva hepatitei B fără timerosal este disponibil pentru nou-născuți și sugari și, deși legătura dintre vaccinuri și autism a fost respinsă, vaccinurile fără timerosal sunt disponibile pentru femeile însărcinate.

Imunizările *împotriva virusului papiloma uman (HPV)* cu particule asemănătoare virusurilor (VLP *)* s-au dovedit eficiente în prevenirea infecțiilor persistente cu HPV; prin urmare, acestea pot reduce rata neoplaziei intraepiteliale cervicale (CIN) stadiile II-III. *Societatea Americană de Cancer* și *Academia Americană de Pediatrie* (AAP) recomandă vaccinarea de rutină împotriva HPV pentru fetele cu vârsta cuprinsă între 11 și 12 ani. AAP recomandă, de asemenea, ca toate fetele și femeile nevaccinate cu vârsta cuprinsă între 13 și 26 de ani să primească vaccinul. Studiile arată eficacitatea vaccinurilor HPV bivalente (16/18) sau tetravalente (6/11/16/18)L1 cu particule asemănătoare virusurilor în prevenirea infecției cu HPV și a leziunilor cervicale, dar nu la femeile cu infecție preexistentă. Se estimează că vaccinarea de rutină împotriva HPV la fetele cu vârsta cuprinsă între 11 și 12 ani și vaccinarea de rapel la cele cu vârsta cuprinsă între 13 și 16 ani (cu imunizare între 9 și 10 ani, la discreția medicului) ar putea preveni 95% până la 100% din neoplazia intraepitelială cervicală și adenocarcinomul *in situ;* 99% din verucile genitale; și aproximativ 70% din cazurile de cancer de col uterin la nivel mondial. Prin urmare, va fi necesară redefinirea rolului testului pentru virusul papiloma uman. În ciuda eficacității vaccinului, ratele de imunizare sunt scăzute. Intervențiile care abordează convingerile personale și barierele în calea vaccinării pot ajuta la corectarea acestei adoptări lente a imunizării.

Persoanele care călătoresc în țări în care există infecții endemice ar trebui să ia măsurile de precauție descrise în Capitolul 30. Registrele de imunizare (sisteme informatizate și confidențiale de informații despre populație care colectează date despre vaccinare pentru toți locuitorii unei anumite zone geografice) ar putea fi utilizate pentru a crește protecția și a o menține la un nivel ridicat.

Testarea cutanată pentru tuberculoză și tratamentul pacienților selectați reduc riscul de reactivare a tuberculozei (Tabelul 9-11). Două noi teste de sânge, neafectate de vaccinarea anterioară cu BCG (Bacillus Calmette-Guérin), sunt disponibile pentru detectarea infecției cu tuberculoză prin măsurarea eliberării *in vitro* de interferon și celule T ca răspuns la doi antigeni: testul imunosorbent legat de enzime (ELISpot, T-SPOT.TB) și un test ELISA cantitativ (QuantiFERON-TBGold). Aceste teste bazate pe celule T au o specificitate excelentă, mai mare decât cea a testului cutanat la tuberculină la persoanele vaccinate cu BCG. Rata tuberculozei în Statele Unite a scăzut din 1992, deși reducerea a devenit mai puțin pronunțată în ultimii ani. În 2008, în Statele Unite, numărul de cazuri raportate de tuberculoză și rata cazurilor au scăzut, rezultând o scădere de 2,9% și, respectiv, 3,8%, comparativ cu 2007.

Consiliul *Consultativ pentru Eliminarea Tuberculozei* a solicitat un nou acord pentru eliminarea tuberculozei în Statele Unite, iar Institutul *de Medicină* a publicat un plan detaliat pentru atingerea acestui obiectiv. Pacienții infectați cu HIV prezintă un risc foarte ridicat de a dezvolta tuberculoză; prin urmare, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a depăși obstacolele care împiedică implementarea tratamentului preventiv și pentru a identifica durata optimă a măsurilor terapeutice profilactice, precum și o strategie pentru persoanele care primesc terapie antiretrovirală extrem de activă (HAART *)* .

Măsurile terapeutice împotriva tuberculozei prezintă riscul de toxicitate hepatică; prin urmare, este necesară o monitorizare atentă a transaminazelor hepatice. Se recomandă monitorizarea nivelurilor de alanin aminotransferază (ALT) în timpul tratamentului infecției tuberculoase latente la anumite persoane (boală hepatică preexistentă, sarcină, consum cronic de alcool). Această enzimă trebuie monitorizată la pacienții infectați cu HIV în timpul tratamentului antituberculos și trebuie luată în considerare la persoanele cu vârsta peste 35 de ani. Persoanele simptomatice cu o creștere a acestei enzime de până la trei ori limita superioară a normalului (LSN) sau persoanele asimptomatice cu o creștere de până la cinci ori limita superioară a normalului trebuie tratate cu un regim modificat sau alternativ.

Astăzi, infecția cu HIV este principala boală infecțioasă la nivel mondial; în Statele Unite, afectează între 850.000 și 950.000 de persoane. Deoarece contactul sexual este un mod comun de transmitere, prevenția primară se concentrează pe eliminarea - comportamentelor sexuale nesigure și promovarea abstinenței, întârzierea debutului primei experiențe sexuale, reducerea numărului de parteneri sexuali și utilizarea prezervativelor din latex. Prezervativele pot reduce rata de transmitere a HIV cu aproape 70% atunci când sunt utilizate corect. Un studiu a arătat că cuplurile cu un partener infectat care nu foloseau în mod constant prezervative prezentau un risc considerabil de infecție: rata de seroconversie a fost estimată la 13% după 24 de luni. Nu s-au observat seroconversii în cazul utilizării constante a prezervativelor. Din păcate, până la 33% dintre persoanele seropozitive continuă să aibă relații sexuale neprotejate după ce află că sunt infectate. Proiectarea intervențiilor educaționale de grup axate pe practicarea „sexului protejat" poate reduce comportamentele riscante care duc la transmiterea cu parteneri sexuali seronegativi. Alte linii directoare pentru prevenirea infecției cu HIV includ tratarea infecțiilor cu transmitere sexuală, îmbunătățirea microbicidelor vaginale și dezvoltarea de vaccinuri. Infecțiile cu HIV sunt transmise din ce în ce mai mult prin consumul de droguri injectabile. Activități de prevenire împotriva

Acest virus ar trebui să includă furnizarea de echipamente sterile de injectare acestor persoane.

În ceea ce privește prevenția secundară, multe persoane infectate cu HIV în Statele Unite sunt diagnosticate în prezent în stadii avansate de imunosupresie și aproape toate progresează spre sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) dacă nu sunt tratate. Pe de altă parte, HAART reduce semnificativ riscul de progresie clinică sau deces la persoanele cu imunosupresie avansată. Testele de screening HIV sunt destul de precise (99%). Deși beneficiile lor par să depășească riscurile, screening-ul actual se bazează adesea pe factorii de risc individuali ai pacientului și poate identifica persoanele cu risc de SIDA, dar ratează o proporție considerabilă de persoane infectate. Cu toate acestea, rentabilitatea screening-ului la populațiile cu risc ridicat este substanțial mai mare decât screening-ul la populația generală, ceea ce rămâne un subiect de dezbatere.

La pacienții imunocompromiși, vaccinurile cu virusuri vii sunt contraindicate, dar multe imunizări cu microorganisme sau componente inactivate sunt sigure și recomandate. Persoanele *asimptomatice infectate cu HIV* nu prezintă încă consecințe adverse atunci când primesc vaccinuri împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR), gripei, tetanosului, hepatitei B, *Haemophilus influenzae tip b sau pneumococice și toate trebuie administrate; cu toate acestea, dacă este necesară imunizarea împotriva poliomielitei, este indicată imunizarea cu virus poliomielitic inactivat. La* persoanele infectate cu HIV *simptomatice ,* vaccinurile cu virusuri vii, cum ar fi ROR, trebuie în general evitate, dar imunizarea anuală împotriva gripei este sigură.

Ori de câte ori este posibil, imunizările trebuie efectuate înainte de proceduri care necesită sau induc imunosupresie (transplant de organe sau chimioterapie) sau care atenuează răspunsurile imune (splenectomie). Cu toate acestea , dacă acest lucru nu este fezabil, pacientul poate prezenta doar un răspuns imun parțial, ceea ce poate fi benefic. Pacienții care primesc transplant alogen de măduvă osoasă își pierd imunitatea preexistentă și trebuie revaccinați. În multe situații, este necesară și imunizarea membrilor familiei pentru a proteja persoana imunocompromisă, deși vaccinul oral cu virus poliomielitic viu trebuie evitat din cauza riscului de infectare a persoanei.

Noi cazuri de poliomielită au fost raportate recent în Statele Unite, Haiti și Republica Dominicană, ceea ce a întârziat eradicarea acesteia în emisfera vestică. Eliminarea globală a virusului poliomielitic rămâne o provocare, chiar și în zone endemice precum India.

În martie și aprilie 2009, un nou virus gripal A (H1N1) a fost identificat ca fiind cauza unui focar de boli respiratorii în Mexic; cam în aceeași perioadă, doi copii americani au fost infectați cu același virus. Până în iunie 2009, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat o pandemie globală. Spre deosebire de gripa sezonieră, cele mai grave cazuri au apărut la copii, femei însărcinate și persoane sub 65 de ani. La 29 iulie 2009, Colegiul American de Boli Infecțioase (ACIP) a recomandat vaccinul antigripal H1N1 pentru următoarele grupuri: femei însărcinate, contacte din gospodărie și îngrijitori ai sugarilor sub șase luni; personal medical și de urgență; copii și adolescenți cu vârste cuprinse între șase luni și 18 ani; adulți tineri cu vârste cuprinse între 19 și 24 de ani; și persoane cu risc ridicat cu vârste cuprinse între 25 și 64 de ani.

Zona zoster, rezultată din reactivarea unei infecții anterioare cu virusul varicelo-zosterian (VZV), afectează mulți adulți în vârstă și persoane cu sistem imunitar compromis. Caucazienii prezintă un risc mai mare de a dezvolta această boală decât alte grupuri etnice, iar incidența acesteia la adulții cu vârsta de 65 de ani și peste poate fi mai mare decât cea raportată anterior. Zona zoster poate provoca nevralgie postherpetică, un sindrom de durere cronică potențial debilitant. Vaccinul împotriva varicelei este disponibil pentru prevenirea zonei zoster. Mai multe studii clinice au descoperit că această imunizare este sigură, crește răspunsul imun celular specific împotriva virusului varicelo-zosterian și reduce semnificativ incidența zonei zoster și a nevralgiei postherpetice la persoanele cu vârsta peste 60 de ani. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat peste 38.000 de adulți în vârstă, vaccinul a redus incidența nevralgiei postherpetice cu 66% și a herpesului zoster cu 51%. ACIP recomandă în mod curent vaccinarea împotriva zonei zoster ca o singură doză subcutanată (0,65 ml) pentru toate persoanele cu vârsta de 60 de ani și peste. Vaccinarea este recomandată tuturor persoanelor care raportează că au avut un episod de zona zoster; cu toate acestea, este contraindicată la persoanele imunocompromise (primar sau dobândit). Durata răspunsului vaccinal și necesitatea unei doze de rapel sunt incerte. Eficacitatea variază considerabil în funcție de costul vaccinului, iar vârsta trebuie, de asemenea, luată în considerare la stabilirea recomandărilor de vaccinare. Un studiu a raportat un raport cost-eficacitate care depășește 100.000 USD pe an de viață salvat, ajustat în funcție de calitatea vieții.

În 2008, *Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din Statele Unite* (USPSTF) a analizat informațiile legate de recomandările sale privind screening-ul pentru bacteriurie asimptomatică la adulți. Au fost analizate informații noi, care sugerează necesitatea unui screening sistematic la femeile însărcinate, dar nu și la alte grupuri de adulți.

Comitetul consultativ privind practicile de imunizare. Calendarul de imunizare recomandat pentru adulți: Statele Unite, 2009. Ann Intern Med. 2009 ian. 6;150(1):40-4. [PMID: 19124819]

Comitetul pentru Boli Infecțioase al Academiei Americane de Pediatrie. Prevenirea infecției cu virusul papiloma uman: recomandări provizorii pentru imunizarea fetelor și femeilor cu vaccinul tetravalent împotriva virusului papiloma uman. Pediatrics. 2007 sept.;120(3):666-8. [PMID: 17766541]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Date din sondajul privind Sistemul de Supraveghere a Factorilor de Risc Comportamental. Date privind prevalența și tendințele: imunizare, 2008. Disponibil la: http://apps.nccd.cdc.gov/BRFSS/list.asp?cat=IM&yr=2008 &qkey=4407&state=All

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Tuberculoza raportată în Statele Unite, 2008. Disponibil la : http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2008/default.htm

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Actualizare privind vaccinurile monovalente împotriva gripei A (H1N1). MMWR Morb Mortal Wkly Report. 2009 Oct 9;58(39):1100-1. [PMID: 19816398]

Chaves SS și colab. Expunerea la varicelă și incidența bolii herpes zoster la adulții în vârstă din SUA. Public Health Rep. 2007 Mar-Apr;122(2):155-9. [PMID: 17357357]

Churchyard GJ și colab. Terapia preventivă a tuberculozei în era infecției cu HIV: prezentare generală și priorități de cercetare. J Infect Dis. 15 august 2007;196 (Supl. 1):S52-62. [PMID: 17624827]

Comitetul pentru îngrijirea sănătății adolescenților; Grupul de lucru ACOG privind imunizarea. Avizul nr. 344 al Comitetului ACOG: Vaccinarea împotriva virusului papiloma uman. Obstet Gynecol. 2006 sept.;108(3 Pt 1): 699-705. [PMID: 16946235]

Davis MM și colab. Asociația Americană a Inimii; Colegiul American de Cardiologie; Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Asociația Americană a Asistenților Medicali de Terapie Intensivă; Asociația Americană a Asistenților Medicali pentru Insuficiență Cardiacă; Asociația Americană de Diabet; Asociația Cardiologilor de Culoare, Inc; Societatea Americană pentru Insuficiență Cardiacă; Asociația Asistenților Medicali pentru Prevenirea Cardiacului; Academia Americană a Asistenților Medicali Practicieni; Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor și Comitetul Consultativ pentru Imunizare. Vaccinarea antigripală ca prevenție secundară pentru bolile cardiovasculare: un aviz științific din partea Asociației Americane a Inimii/Colegiului American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol.

3 octombrie 2006;48(7):1498-502. [PMID: 17010820]
Grupul de studiu FUTURE II. Vaccin tetravalent împotriva virusului papiloma uman pentru prevenirea leziunilor cervicale de grad înalt. N Engl J Med. 10 mai 2007;356(19):1915-27. [PMID: 17494925]
Garland SM și colab. Vaccin tetravalent împotriva virusului papiloma uman pentru prevenirea bolilor anogenitale. NEnglJ Med. 10 mai 2007;356(19):1928-43. [PMID: 17494926]
Gershon AA și colab. Vaccinul împotriva varicelei în Statele Unite: un deceniu de prevenție și calea de urmat. J Infect Dis. 1 martie 2008; 197(Supl. 2):S39-40. [PMID: 18419405]
Gidengil CA și colab. Vaccinarea adulților împotriva tetanosului-difteriei-pertussis acelulară în SUA. Expert Rev Vaccines. Iulie 2008;7(5): 621-34. [PMID: 18564017]
Harpaz R și colab. Comitetul consultativ pentru practici de imunizare (ACIP) Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Prevenirea herpesului zoster: recomandări ale Comitetului consultativ pentru practici de imunizare (ACIP). MMWR Recomm Rap. 2008 6 iunie;57(RR-5):1-30. [PMID: 18528318]
Kahn JA și colab. Ratele de vaccinare împotriva virusului papiloma uman, atitudinile față de vaccinare și prevalența virusului papiloma uman la femeile tinere. Obstet Gynecol. Mai 2008;111(5):1103-10. [PMID: 18448742]
Lalvani A. Diagnosticarea infecției cu tuberculoză în secolul XXI: noi instrumente pentru combaterea unui vechi dușman. Chest. 2007 iunie 131(6): 1898-906. [PMID: 17565023]
Lu P și colab. Vaccinarea antigripală a populațiilor adulte recomandate, SUA, 1989-2005. Vaccine. 25 martie 2008;26(14):1786-93. [PMID: 18336965]
Lin K și colab. Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. Screeningul pentru bacteriurie asimptomatică la adulți: dovezi pentru declarația de reafirmare a recomandărilor Grupului operativ pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med. 1 iulie 2008;149(1):W20-4. [PMID: 18591632]
Paavonen J și colab. Eficacitatea unui vaccin profilactic adjuvant bivalent LI cu particule asemănătoare virusului împotriva infecției cu virusul papiloma uman tipurile 16 și 18 la femeile tinere: o analiză intermediară a unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat, de fază III. Lancet. 30 iunie 2007:369(9580):2161-70. [PMID: 17602732]
Pai M și colab. Recenzie sistematică: Teste bazate pe celule T pentru diagnosticarea infecției latente cu tuberculoză: o actualizare. Ann Intern Med. 2008 Aug 5;149(3):177-84. [PMID: 18593687]
Rambout L. Vaccinarea profilactică împotriva infecției și bolii cu papilomavirus uman la femei: o analiză sistematică a studiilor clinice randomizate controlate. CMAJ. 28 august 2007;177(5):469-79. [PMID: 17671238]
Rothberg MB și colab. Eficiența costurilor unui vaccin pentru prevenirea herpesului zoster și a nevralgiei postherpetice la adulții în vârstă. Clin Infect Dis. 15 mai 2007;44(10):1280-8. [PMID: 17443464]
Saslow D și colab. Ghidul Societății Americane de Cancer pentru utilizarea vaccinului împotriva virusului papiloma uman (HPV) pentru prevenirea cancerului de col uterin și a precursorilor acestuia. CA Cancer J Clin. 2007 ian.-feb.;57(1):7-28. [PMID: 17237032]
Saukkonen JJ și colab. O declarație oficială ATS: hepatotoxicitatea terapiei antituberculoase. Am J Respir Crit Care Med. 15 octombrie 2006;174(8):935-52. [PMID: 17021358]
Schiffman M. Integrarea vaccinării împotriva virusului papiloma uman, a citologiei și a testării pentru virusul papiloma uman. Cancer. 25 iunie 2007;111(3):145-53. [PMID: 17448822]
Shrestha MP și colab. Siguranța și eficacitatea unui vaccin recombinant împotriva hepatitei E. N Engl J Med. 2007 1 martie;356(9)895-903. [PMID: 17329696]
Thompson KM și colab. Eradicarea versus controlul poliomielitei: o analiză economică. Lancet. 21 aprilie 2007;369(9570):1363-71. [PMID: 17448822]
Victor JC și colab. Vaccinul împotriva hepatitei A versus imunoglobulină pentru profilaxia post-expunere. N Engl J Med. 25 octombrie 2007;357(17):1685-94. [PMID: 17947390]
Willis BC și colab. Grupul operativ pentru servicii preventive comunitare: Îmbunătățirea acoperirii vaccinale împotriva gripei, polizaharidelor pneumococice și hepatitei B în rândul adulților cu vârsta < 65 de ani cu risc ridicat: un raport privind recomandările Grupului operativ pentru servicii preventive comunitare. MMWR Recomm Rap 2005;54(RR-5):1. [PMID: 15800472]
Zimmerman RK. Vaccinul HPV și recomandările sale, 2007. J Fam Pract. 2007 Feb;56 (2 vaccinuri suplimentare):S1-5, C1. [PMID: 17270106]

PREVENȚIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Bolile cardiovasculare, inclusiv boala coronariană (CHD) și accidentul vascular cerebral , sunt două dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate în țările dezvoltate. Mai mulți factori de risc exacerbează pericolul acestor două afecțiuni; aceștia pot fi împărțiți în factori modificabili (cum ar fi tulburările lipidice, hipertensiunea arterială și fumatul) și factori nemodificabili (cum ar fi sexul, vârsta și antecedentele familiale de boală coronariană precoce). În ultimii 20 de ani, în Statele Unite, s-a înregistrat o scădere dramatică a ratelor mortalității specifice vârstei cauzate de bolile de inimă și accidentul vascular cerebral în toate grupele de vârstă, în mare parte datorită îmbunătățirilor factorilor modificabili menționați: rate mai mici de fumat, niveluri lipidice îmbunătățite și detectare și tratament mai intensiv al hipertensiunii arteriale. Această secțiune discută utilitatea screening-ului pentru riscul cardiovascular și aplicarea unor terapii eficiente pentru atenuarea acestor riscuri. Tabelul 1-3 include recomandări de bază pentru prevenirea problemelor cardiovasculare.

Kahn R și colab. Impactul prevenției asupra reducerii poverii bolilor cardiovasculare. Circulation. 29 iulie 2008;118(5):576-85. [PMID: 18606915]

► Aneurisma de aortă abdominală

Depistarea unică a unui anevrism aortic abdominal (AAA) prin ecografie la bărbații cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani este asociată cu o scădere semnificativă a mortalității cauzate de această afecțiune (rata probabilității, 0,56 [interval de încredere 95%, 0,44 până la 0,72]). Supravegherea pe termen lung (șapte până la 15 ani) menține această reducere a mortalității AAA, iar screening-ul sistematic pare să ducă la o scădere a mortalității din orice cauză (rata probabilității = 0,94; interval de încredere 95%, 0,92 până la 0,97). Femeile nu par să beneficieze de screening, iar mulți dintre bărbații care beneficiază sunt probabil fumători actuali sau foști fumători.

Lindholt JS și colab. Screeningul pentru anevrismul aortic abdominal reduce mortalitatea generală la bărbați. O meta-analiză a efectelor pe termen mediu și lung ale screeningului pentru anevrismele aortice abdominale. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Aug;36(2):167-71. [PMID: 18485756]
Thompson SG și colab. Screeningul pentru anevrismul aortic abdominal la bărbați: rezultate privind mortalitatea și eficiența costurilor la 10 ani din studiul randomizat multicentric de screening al anevrismelor. BMJ. 24 iunie 2009;338:b2307. [PMID: 19553269]

Cuadro 1-3. Recomandări ale experților cu privire la metodele de prevenire cardiovasculară: *US Preventive Services Task Force* (USPSTF).[I]

Metode de prevenție	Recomandare
Pruebas de detección en busca de anevrism de la aorta abdominal	Recomandarea include screening unic pentru anevrismul aortic abdominal (AAA) prin ecografie la bărbații fumători cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani. (B) Nu există nicio recomandare care să susțină sau să contrazică practica screeningului pentru AAA la bărbații cu vârsta de 65 de ani și peste. 75 de ani care nu fumau. (C) Recomandarea este de a nu efectua screening sistematic pentru AAA la femei. (D)
Utilizarea acidului acetilsalicilic	Recomandarea include utilizarea acidului acetilsalicilic la bărbații cu vârsta cuprinsă între 45 și 79 de ani dacă beneficiul potențial al reducerii infarctelor miocardice depășește posibilele daune cauzate de o frecvență crescută a sângerărilor intestinale. (A) Recomandarea include utilizarea acidului acetilsalicilic la femeile cu vârsta cuprinsă între 55 și 79 de ani dacă beneficiul potențial al reducerii numărului de evenimente ischemice depășește posibilele efecte negative ale creșterii frecvenței sângerărilor gastrointestinale. (A) Datele actuale sunt insuficiente pentru a evalua echilibrul dintre beneficiile și efectele negative ale acidului acetilsalicilic în prevenirea bolilor cardiovasculare la bărbații și femeile cu vârsta de 80 de ani și peste. (I) Recomandarea include neutilizarea acidului acetilsalicilic pentru prevenirea accidentelor vasculare la femeile sub 55 de ani și pentru prevenirea infarctului miocardic la bărbații sub 45 de ani.
Detectarea tensiunii arteriale	Recomandarea include screening-ul sistematic pentru hipertensiunea arterială la adulții cu vârsta de 18 ani și peste. (A)
Teste pentru măsurarea lipidelor serice	Recomandarea include practica decisivă de screening la bărbații cu vârsta de 35 de ani pentru tulburări lipidice. (A) Recomandarea include screening-ul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 20 și 35 de ani pentru depistarea tulburărilor lipidice, dacă prezintă un risc crescut de boală coronariană. (B) Recomandarea include practica decisivă de screening la femeile cu vârsta de 45 de ani și peste pentru tulburări lipidice dacă prezintă un risc crescut de boală coronariană. (A) Recomandarea include screening-ul femeilor cu vârsta cuprinsă între 20 și 45 de ani pentru depistarea tulburărilor lipidice, dacă prezintă un risc crescut de boală coronariană. (B) Nu există recomandări pro sau contra practicii de rutină a screeningului pentru tulburări lipidice la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20 și 35 de ani sau la femeile cu vârsta de 20 de ani și peste care nu prezintă un risc crescut de boală coronariană. (C)
Îndrumări privind o dietă sănătoasă	Dovezile sunt insuficiente pentru a face recomandări pro sau contra consilierii comportamentale sistematice pentru o dietă sănătoasă la subiecți neselecționați care frecventează instituții de asistență medicală primară. (I) Recomandarea include consiliere intensivă comportamentală și dietetică pentru adulții cu hiperlipidemie și alți factori de risc identificați pentru boli cardiovasculare cronice și boli legate de dietă. Medicii de familie pot oferi consiliere intensivă sau pot trimite persoana către alți specialiști, cum ar fi nutriționiști sau dieteticieni. (B)
Screening pentru diabet	Recomandarea include screening-ul pentru diabetul de tip 2 la adulții asimptomatici a căror tensiune arterială este constant peste 135/80 mmHg (cu sau fără tratament). (B) Dovezile actuale sunt insuficiente pentru a evalua echilibrul dintre beneficii și daune ale screeningului pentru diabetul de tip 2 la adulții asimptomatici a căror tensiune arterială este de 135/80 mmHg sau mai mică. (I)
Linii directoare pentru încurajarea activității fizice	Dovezile sunt insuficiente pentru a face recomandări pro sau contra îndrumării comportamentale pentru persoanele care frecventează instituțiile de asistență medicală primară pentru a încuraja activitatea fizică. (I)
Screening pentru fumat și îndrumări pentru renunțarea la acest obicei	Recomandarea include ca medicii să pună întrebări adulților despre consumul de tutun și să întreprindă intervenții pentru a ajuta fumătorii să renunțe. (A)

[I] **Recomandarea A:** USPSTF recomandă insistent ca medicii să ofere în mod curent serviciul celor mai potriviți pacienți (candidați). (USPSTF a acumulat dovezi satisfăcătoare că serviciul îmbunătățește semnificativ criteriile de evaluare a sănătății și a concluzionat că beneficiile depășesc cu mult riscurile sau daunele.)
Recomandarea B: USPSTF recomandă ca medicii să furnizeze sistematic serviciul celor mai potriviți pacienți (USPSTF a observat că există cel puțin dovezi satisfăcătoare că serviciul îmbunătățește rezultate importante în materie de sănătate și a concluzionat că beneficiile depășesc cu mult efectele negative). **Recomandarea C:** USPSTF nu a făcut nicio recomandare pentru sau împotriva furnizării de rutină a serviciului.
Recomandarea D: USPSTF nu recomandă efectuarea sistematică a serviciului la subiecții asimptomatici (USPSTF a acumulat dovezi cel puțin rezonabile că serviciul nu este eficient deoarece efectele negative depășesc beneficiile).
Recomandarea I: USPSTF concluzionează că nu există suficiente dovezi pentru a face recomandări pro sau contra prestării sistematice a serviciului http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ratings.htm

Fumatul (țigări)

Fumatul rămâne principala cauză de boli și decese premature care pot fi prevenite. În 2002, se estima că 4,8 milioane de decese premature la nivel mondial au fost atribuite fumatului, 2,4 milioane în țările în curs de dezvoltare și 2 milioane în țările industrializate. Peste 75% din aceste decese (3,8 milioane) au avut loc la bărbați. Principalele cauze de deces cauzate de fumat au fost bolile cardiovasculare (1,7 milioane de decese), boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC *) (* 1 milion de decese) și cancerul pulmonar (0,9 milioane de decese). Fumatul a fost cauza unuia din patru decese în Statele Unite. Din fericire, ratele fumatului în SUA sunt în scădere, 20% dintre adulții americani și 21,6% dintre tinerii de 18 ani fumând în prezent.

Nicotina este extrem de dependentă, crește nivelul de dopamină din creier și produce simptome de sevraj atunci când fumătorul renunță la fumat. Fumătorii mor cu cinci până la opt ani mai devreme decât cei care nu au fumat niciodată. Este cauza unuia din cinci decese în Statele Unite, însă prevalența fumatului a crescut în rândul elevilor și studenților. Astăzi, 23% dintre adulții americani și 26% dintre tinerii adulți fumează. Fumătorii au un risc dublu de boli cardiace fatale, un risc de zece ori mai mare de cancer pulmonar și un risc de câteva ori mai mare de cancer la nivelul gurii, faringelui, esofagului, pancreasului, rinichilor, vezicii urinare și colului uterin; un risc de două până la trei ori mai mare de accident vascular cerebral și ulcere peptice (care se vindecă mai puțin eficient în comparație cu nefumătorii); un risc de două până la patru ori mai mare de fracturi de șold, încheietura mâinii și vertebre; un risc de patru ori mai mare de boală pneumococică invazivă; și un risc dublu de cataractă.

În Statele Unite, peste 90% din cazurile de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) apar la fumători actuali sau foști fumători. Atât fumatul activ, cât și cel pasiv sunt asociate cu elasticitatea afectată a aortei (crescând riscul de anevrism aortic) și progresia aterosclerozei arterei carotide. Fumatul a fost, de asemenea, asociat cu riscuri crescute de leucemie, cancer de colon și prostată, cancer de sân la femeile aflate la postmenopauză care sunt acetilatori lenți ai enzimelor *N* -acetiltransferază-2, osteoporoză și boala Alzheimer. În cazul cancerelor de cap și gât, plămâni, esofag și vezică urinară, fumatul este asociat cu mutații ale *genei p53,* cea mai frecventă modificare genetică în cancerul uman. Pacienții cu cancer de cap și gât care continuă să fumeze în timpul radioterapiei au rate de răspuns mai mici în comparație cu nefumătorii. La fumători, simțurile mirosului și gustului sunt afectate, iar ridurile faciale sunt accentuate. Fumătorii înrăiți au un risc de 2,5 ori mai mare de degenerescență maculară legată de vârstă.

Copiii fumătorilor au o greutate mică la naștere, sunt mai predispuși la retard mintal, suferă mai frecvent de infecții respiratorii și au o funcție pulmonară mai puțin eficientă; de asemenea, prezintă o incidență mai mare a infecțiilor cronice ale urechii decât copiii nefumătorilor și sunt mai predispuși să devină și ei fumători.

În plus, s-a demonstrat că expunerea la fumul de tutun pasiv crește riscul de cancer cervical și pulmonar, de boală pneumococică invazivă și de boli de inimă; promovează leziunile endoteliale și agregarea plachetară; crește excreția urinară a agenților cancerigeni pulmonari specifici tutunului; și, eventual, crește incidența cancerului de sân. În Statele Unite, din cele aproape 450.000 de decese legate de fumat anual, până la 53.000 sunt atribuibile fumului de tutun pasiv.

La persoanele cu boală coronariană, renunțarea la fumat reduce riscurile de deces și infarct miocardic; scade rata decesului și a infarctului miocardic acut la pacienții supuși revascularizării coronariene percutanate; diminuează riscul de accident vascular cerebral; încetinește rata de progresie a aterosclerozei carotidiene; și este asociată cu ameliorarea simptomelor în cazul bolii pulmonare obstructive cronice. În medie, femeile care renunță la fumat în jurul vârstei de 35 de ani adaugă aproape trei ani la speranța de viață, iar bărbații cu peste doi. Renunțarea la fumat poate crește speranța de viață, chiar și la cei care renunță după vârsta de 65 de ani.

Deși fumatul este cea mai frecventă problemă medicală, acesta nu este tratat suficient. Aproape 40% dintre fumători încearcă să se lase în fiecare an, dar doar 4% reușesc. Persoanele cărora medicul le recomandă să renunțe la fumat sunt de 1,6 ori mai predispuse să încerce. Peste 70% dintre fumători merg la medic în fiecare an, dar doar 20% dintre ei primesc sfaturi sau asistență medicală pentru a se lăsa.

Factorii asociați cu renunțarea cu succes la fumat includ stabilirea unei reguli interzise fumatului în casă, vârsta înaintată și un nivel de educație mai ridicat. Mai multe intervenții eficiente promovează renunțarea la fumat , inclusiv consilierea, farmacoterapia și combinații ale ambelor. Tabelul 1-4 rezumă cei cinci pași pentru a ajuta fumătorii să renunțe.

Tabelul 1-5 trece în revistă elementele comune ale tratamentelor de susținere pentru renunțarea la fumat. Trebuie stabilit un sistem pentru a identifica fumătorii și a concepe programe de consiliere pentru renunțarea la fumat, adaptate la disponibilitatea individului de a se schimba. Farmacoterapia pentru reducerea consumului de țigări este ineficientă la fumătorii care nu doresc să renunțe sau nu sunt pregătiți să o facă. În schimb, ar trebui oferite alternative la farmacoterapie celor care încearcă să renunțe, cu excepția cazurilor de contraindicații medicale, sarcină (sau alăptare) și adolescenți. Creșterea în greutate se observă la majoritatea pacienților (80%) după renunțarea la fumat. Creșterea medie în greutate este de 2 kg (10 până la 15%), dar unii pot experimenta o creștere în greutate mai mare, de până la 13 kg. Abstinența poate fi menținută dacă se anticipează posibilitatea creșterii în greutate și se discută strategii de atenuare a acesteia.

Mai multe tratamente farmacologice pentru renunțarea la fumat s-au dovedit eficiente . Terapia de substituție a nicotinei dublează probabilitatea de renunțare cu succes. Plasturii, guma de mestecat și comprimatele cu nicotină sunt disponibile fără prescripție medicală, în timp ce spray-urile cu nicotină și inhalatoarele nazale sunt disponibile pe bază de rețetă. Antidepresivul cu eliberare prelungită bupropion (150 până la 300 mg/zi, administrat oral) este eficient în suprimarea fumatului și este asociat cu o creștere minimă în greutate, deși convulsiile sunt o contraindicație pentru utilizarea sa. Acest medicament crește concentrațiile de dopamină și norepinefrină din creier, imitând efectul nicotinei. Recent, s-a demonstrat că

Tabelul 1-4. Acțiuni și măsuri pe care medicii de familie le pot folosi pentru a ajuta pacienții să renunțe la fumat.

Acțiune	Măsuri care urmează să fie instituite
	Pasul 1. Întrebare: identificați sistematic toți consumatorii de tutun la fiecare consultație
utilizarea tutunului este solicitată și documentată pentru fiecare pacient și la fiecare vizită la clinică ·	Includeți consumul de tutun în înregistrarea semnelor vitale. Echipa medicală trebuie să colecteze datele. Această acțiune trebuie implementată prin intermediul unor note de progres care includ semne vitale suplimentare, o evidență a semnelor vitale sau, în cazul fișierelor computerizate, o secțiune care evaluează starea consumatorului de tutun. Ca alternative la înregistrarea semnelor vitale, se pot plasa în dosarele tuturor pacienților autocolante care indică consumul de tutun sau se poate indica statutul de fumător prin intermediul unor sisteme computerizate de reamintire.
	Pasul 2. Consiliere: toți fumătorii sunt încurajați să renunțe la fumat
Într-o manieră *clară, fermă și personalizată* , încurajați fiecare fumător să renunțe la fumat.	Orientarea ar trebui să fie Clara: „Cred că e important să se lase de fumat acum, iar asta îl va ajuta. Nu e suficient să se lase de fumat cât e bolnav.” Firmă: „În calitate de medic al dumneavoastră, trebuie să știți că renunțarea la fumat este cel mai important lucru pe care îl puteți face pentru a vă proteja sănătatea actuală și viitoare.” Personalizat: Relaționați fumatul cu starea de sănătate sau boala actuală, costurile sociale și economice ale consumului de tutun, nivelul și atitudinea motivațională de a renunța la fumat și efectul fumatului asupra copiilor și a altor membri ai gospodăriei. Încurajați personalul clinic să consolideze mesajul de renunțare la fumat și să sprijine încercarea pacientului de a renunța la fumat.
	Pasul 3. Încercare: Identificarea fumătorilor care încearcă să renunțe la fumat
Întrebați fiecare fumător dacă ar dori să încerce să renunțe la fumat în acel moment.	Dacă pacientul dorește să renunțe la fumat în acel moment, i se oferă ajutor (vezi pasul 4). Dacă subiectul preferă un tratament mai intensiv sau medicul consideră că acest lucru este potrivit, pacientul este îndrumat către intervenții efectuate de un specialist în renunțarea la fumat și se asigură o monitorizare ulterioară (vezi pasul 5). Dacă individul nu este în măsură să renunțe la fumat în acel moment, este indicată o intervenție motivațională.
	Pasul 4. Asistență: ajutați pacientul să renunțe la fumat
A. Ajutați pacientul cu un plan de renunțare la fumat	Stabiliți o dată pentru întreruperea sarcinii. În mod ideal, aceasta ar trebui să aibă loc în termen de două săptămâni, în funcție de preferințele pacientei. Pregătiți persoana pentru renunțare. Persoana trebuie să informeze familia, prietenii și colegii despre renunțarea la fumat și să ceară înțelegere și sprijin. Pregătiți mediul și îndepărtați țigările din acesta. Înainte de a renunța, subiectul nu ar trebui să fumeze în locuri în care petrece mult timp (de exemplu, acasă, în mașină). Revedeți încercările anterioare de a renunța la fumat. Ce a ajutat? Ce a cauzat recidiva? Anticipați ezitarea de a renunța la fumat, în special în primele săptămâni critice.
B. Promovarea tratamentului pentru - sevrajul nicotinic, cu excepția unor circumstanțe speciale	Promovați tratamentul cu plasturi sau gumă de mestecat cu nicotină pentru a suprima fumatul
C. Oferiți consiliere pentru renunțarea cu succes la fumat	Abstinența: Abstinența totală este esențială: niciun fum după data întreruperii. Alcool: Consumul de alcool este puternic asociat cu recidiva. Cei care renunță la fumat ar trebui să ia în considerare limitarea sau eliminarea consumului de alcool în timpul procesului de renunțare. Alți fumători în locuință: Prezența altor fumători în locuință, în special a soțului/soției, este asociată cu rate de succes mai mici. Pacienții ar trebui să ia în considerare renunțarea la fumat împreună cu alte persoane apropiate sau să creeze planuri specifice pentru menținerea abstinenței într-un mediu casnic în care alții încă fumează.
de materiale suplimentare	Origine: agenții federale, inclusiv *Institutul Național al Cancerului și* Agenția *pentru Politici și Cercetare în Domeniul Sănătății;* organizații non-profit *(Societatea Americană a Cancerului, Asociația Americană a Plămânului, Asociația Americană a Inimii);* departamente de sănătate locale sau de stat . Îndoieli privind selecția: Materialul trebuie să fie adecvat din punct de vedere cultural, rasial, educațional și de vârstă pentru pacient. Locație: Ușor accesibilă în fiecare cabinet al clinicii.

(continuă)

Tabelul 1-4. Acțiuni și măsuri pe care medicii de familie le pot folosi pentru a ajuta pacienții să renunțe la fumat. *(Continuare)*

Acțiune	Măsuri care urmează să fie instituite
	Pasul 5. Organizare: Programați următoarea întâlnire

Program de supraveghere, fie personal, fie telefonic [1]	Programare: Consultația de urmărire trebuie să aibă loc la scurt timp după data renunțării la fumat, de preferință în prima săptămână. Se recomandă o a doua consultație de urmărire în prima lună. Consultații suplimentare de urmărire sunt programate conform indicațiilor. Acțiuni în timpul urmăririi: Felicitați pacientul pentru succesul său. Dacă a survenit o recidivă, analizați circumstanțele și obțineți un angajament reînnoit pentru abstinența totală. Subliniați persoanei că recidiva este o experiență de învățare, nu un semn de eșec. Identificați problemele întâmpinate și anticipați provocările din viitorul imediat . Evaluați utilizarea și aspectele terapeutice ale terapiei de substituție nicotinică. Luați în considerare trimiterea către un program mai intensiv sau specializat.

[1] Nu este necesară repetarea evaluării în cazul adulților care nu au fumat niciodată sau nu au fumat de mulți ani și la care informațiile sunt clar documentate în dosarul lor medical.
Adaptat și reprodus cu permisiunea: Agenția pentru Politici și Cercetare în Domeniul Sănătății. Ghid de practică clinică pentru renunțarea la fumat. JAMA. 24 aprilie 1996;275(16):1270-80. Drepturi de autor © 1996 Asociația Medicală Americană.

Tabelul 1-5. Elemente comune de sprijin în tratamentele de renunțare la fumat.

Componentă	Exemple
Încurajați pacientul în încercarea sa de a renunța la fumat	Trebuie menționat că astăzi există tratamente eficiente pentru a o suprima. Trebuie menționat că 50% dintre pacienții care au fumat vreodată s-au lăsat de fumat. Comunicați încrederea și capacitatea pacientului de a renunța la fumat.
Comunicarea îngrijirii și a preocupărilor	Întrebați pacientul cum se simte în legătură cu - întreruperea. A exprima direct îngrijorare și dorința de a ajuta. Fii deschis să-ți exprimi temerile legate de renunțarea la acest obicei, dificultățile întâmpinate și sentimentele de ambivalență.
Încurajați subiectul să vorbească despre procesul de renunțare la fumat	Întrebați despre: Motivele pentru care doriți întreruperea. Obstacole detectate în timpul întreruperii. Succes obținut. Îngrijorări sau îngrijorări legate de întrerupere .
Pentru a oferi informații de bază despre fumat și succesul renunțării la fumat.	Informează subiectul despre: Natura și evoluția abstinenței. Natura adictivă a fumatului. Faptul că orice țigară (inclusiv un singur fum) crește posibilitatea unei recidive clare.

Modificat cu permisiunea: Agenția pentru Politici și Cercetare în Domeniul Sănătății. Ghid de practică clinică pentru renunțarea la fumat. JAMA 1996 24 aprilie;275(16):1270-80. Drepturi de autor © 1996 Asociația Medicală Americană.

Ratele de renunțare la fumat se îmbunătățesc cu vareniclina, un agonist parțial al receptorilor nicotinici de acetilcolină; cu toate acestea, efectele sale adverse, în special cele asupra dispoziției, nu sunt pe deplin înțelese, necesitând prudență în utilizarea sa. Nicio farmacoterapie singulară nu este în mod clar mai eficientă decât alta, așa că preferințele pacientului trebuie luate în considerare la alegerea unui tratament.

Medicii nu ar trebui să mustre persoanele care nu sunt capabile sau nepregătite să renunțe la fumat. Consilierea prudentă, care subliniază beneficiile renunțării la fumat și recunoaște barierele comune în calea succesului, poate crește motivația de a renunța la fumat și poate îmbunătăți ratele de renunțare. O boală intercurentă, cum ar fi bronșita sau un atac de cord, poate duce la renunțarea la fumat, chiar și la cel mai dependent fumător.

Consilierea individuală sau de grup este foarte rentabilă, chiar mai mult decât tratamentul hipertensiunii arteriale. Consilierea telefonică („liniile telefonice pentru renunțarea la fumat") s-a dovedit, de asemenea, eficientă pentru renunțarea la fumat. O altă abordare este recomandarea fumatului în aer liber pentru a limita efectele fumului de tutun pasiv asupra rudelor și colegilor. Acest lucru poate ajuta la reducerea și, în cele din urmă, la renunțarea la fumat.

Tabelul 1-4 prezintă pe scurt rolul medicilor în renunțarea la fumat. Politicile publice (inclusiv taxe mai mari pe țigări și legi mai stricte împotriva fumatului în locurile publice) pot, de asemenea, promova renunțarea la fumat, deoarece oferă stimulente financiare pacienților.

Eisenberg MJ și colab. Farmacoterapii pentru renunțarea la fumat: o meta- analiză a studiilor clinice randomizate controlate. CMAJ. 15 iulie 2008;179(2):135-44. [PMID: 18625984]
Lee CW și colab. Factori asociați cu renunțarea cu succes la fumat în Statele Unite, 2000. Am J Public Health. 2007 august; 97(8):1503-9. [PMID: 17600268]
Moore D și colab. Eficacitatea și siguranța terapiei de substituție a nicotinei pentru reducerea fumatului asistată: revizuire sistematică și meta- analiză. BMJ. 2 aprilie 2009;338:b1024. [PMID: 19342408]
Mottillo S și colab. Intervenții comportamentale pentru renunțarea la fumat: o meta- analiză a studiilor clinice randomizate controlate. Eur Heart J. 2009 Mar;30(6):718-30. [PMID: 19109354]
Myung SK și colab. Efectele programelor de renunțare la fumat bazate pe web și computer: meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. Arch Intern Med. 25 mai 2009;169(10):929-37. [PMID: 19468084]
Centrul Național pentru Statistică în Domeniul Sănătății. Prevalența fumatului curent în rândul adulților cu vârsta de 18 ani și peste: Statele Unite, 1997-martie 2009 http://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/200909_08.pdf
Stead LF și colab. Sfaturi medicale pentru renunțarea la fumat. Cochrane Database Syst Rev. 16 aprilie 2008;(2):CD000165. [PMID: 18253970]
Volpp KG și colab. Un studiu randomizat, controlat, privind stimulentele financiare pentru renunțarea la fumat. N Engl J Med. 12 februarie 2009;360(7):699-709. [PMID: 19213683]

► Tulburări lipidice

Nivelurile ridicate de colesterol *LDL (lipoproteine cu densitate mică)* și nivelurile mai [illegible] densitate mare *) sunt* asociate cu un risc crescut de boală coronariană. Terapia de scădere a colesterolului reduce riscul relativ al acestor probleme (CHD), iar gradul de reducere este proporțional cu reducerea colesterolului LDL obținută. Beneficiile absolute ale detectării și tratării nivelurilor anormale de lipide depind de prezența și numărul altor factori de risc cardiovascular; prezența acestor factori crește riscul și beneficiile terapiei. Persoanele cu diabet zaharat sau boli cardiovasculare diagnosticate continuă să prezinte un risc mai mare și obțin beneficii mai mari de pe urma reducerii colesterolului LDL.

Dovezile privind eficacitatea statinelor sunt mai puternice decât cele ale altor clase de medicamente hipolipemiante sau ale modificărilor dietetice care vizează în mod specific îmbunătățirea nivelului lipidelor. Datele din multiple studii ample, randomizate, controlate cu placebo, au arătat reduceri semnificative ale mortalității din orice cauză, ale evenimentelor coronariene majore și ale accidentelor vasculare cerebrale atunci când statinele scad nivelurile de colesterol LDL la subiecții cu boli cardiovasculare diagnosticate. Aceste medicamente reduc, de asemenea, incidența evenimentelor cardiovasculare acute la subiecții cu diabet zaharat. La pacienții fără antecedente de aceste afecțiuni sau diabet, rezultatele studiului JUPITER din 2008 au indicat faptul că statinele reduc frecvența evenimentelor coronariene acute într-un grad relativ similar atât la bărbați, cât și la femei.

În capitolul 28 se expun la directrices de tratament.

Brugts JJ și colab. Beneficiile statinelor la persoanele fără boli cardiovasculare stabilite, dar cu factori de risc cardiovascular: meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. BMJ. 30 iunie 2009;338:b2376. [PMID: 19567909]

Colaboratorii studiului clinic privind tratamentul colesterolului (CTT), Kearney PM și colab. Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18.686 de persoane cu diabet zaharat în 14 studii randomizate cu statine: o meta-analiză. Lancet. 12 ianuarie 2008;371(9607):117-25. [PMID: 18191683]

Ridker PM și colab. Grupul de studiu JUPITER. Rosuvastatină pentru prevenirea evenimentelor vasculare la bărbații și femeile cu proteine C reactive crescute. N Engl J Med. 20 noiembrie 2008;359(21):2195-207. [PMID: 18997196]

Hipertensiune arterială

În Statele Unite, peste 43 de milioane de adulți au hipertensiune arterială , dar 31% nu sunt conștienți de aceasta; 17% știu că o au, dar nu solicită tratament; 29% sunt tratați chiar dacă hipertensiunea lor arterială nu este controlată (definită ca tensiune arterială mai mare de 140/90 mmHg); și doar 23% au tensiunea arterială sub control. În toate grupele de vârstă adulte, valorile ridicate ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice reprezintă un risc mai mare de accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă congestivă. Tensiunea arterială sistolică este un predictor mai bun al evenimentelor patologice decât tensiunea arterială diastolică. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu se corelează mai bine cu afectarea organelor țintă decât măsurătorile instituționale. Medicii pot aplica criterii specifice ale tensiunii arteriale, cum ar fi cele ale *Comitetului Național Comun,* pentru a determina când să ia în considerare tratamentul în cazuri individuale. Tabelul 11-1 prezintă o clasificare a hipertensiunii arteriale pe baza valorilor măsurate ale tensiunii arteriale.

Prevenirea primară a hipertensiunii arteriale poate fi realizată prin intervenții care vizează atât populația generală, cât și grupurile cu risc crescut. Acestea din urmă includ persoanele cu tensiune arterială normală-hidrogenă sau antecedente familiale de hipertensiune arterială, persoanele de culoare și cele cu diverși factori de risc comportamentali, cum ar fi inactivitatea fizică, aportul excesiv de sare, alcool sau calorii și deficitul de potasiu. Intervențiile eficiente pentru prevenirea primară a hipertensiunii arteriale includ reducerea consumului de sodiu și alcool, pierderea în greutate și exercițiile fizice regulate. Suplimentele de potasiu scad moderat tensiunea arterială; în mod similar, o dietă bogată în fructe și legume proaspete și săracă în grăsimi, carne roșie și băuturi zaharoase reduce, de asemenea, tensiunea arterială. Intervențiile cu eficacitate nedovedită includ suplimente de potasiu, calciu, magneziu, ulei de pește sau fibre, precum și modificarea macronutrienților și gestionarea stresului.

Îmbunătățirea diagnosticării și tratamentului hipertensiunii arteriale este un factor major care contribuie la scăderea recentă a mortalității prin accidente vasculare cerebrale. Hipertensiunea arterială este adesea asimptomatică; prin urmare, screeningul este recomandat insistent pentru a identifica pacienții care necesită tratament. În ciuda recomandărilor puternice privind screeningul și tratamentul, controlul hipertensiunii arteriale rămâne suboptimal. O intervenție care combină educația pacientului cu instruirea profesioniștilor din domeniul sănătății a fost mai eficientă decât instruirea singură în atingerea controlului hipertensiunii arteriale, sugerând beneficiile implicării pacientului în gestionarea hipertensiunii arteriale. Tratamentele farmacologice pentru această afecțiune sunt descrise în Capitolul 11.

Wolff T și colab. Dovezi pentru reafirmarea recomandării Grupului Operativ pentru Servicii Preventive din SUA privind screening-ul pentru hipertensiune arterială. Ann Intern Med. 2007 4 decembrie; 147(11):787-91. [PMID: 18056663]

Chimioprevenție

Așa cum s-a discutat în capitolele 10 și 24, utilizarea regulată a aspirinei în doze mici (81 până la 325 mg) poate reduce incidența infarctului miocardic la bărbați. La femeile de vârstă mijlocie, aspirina în doze mici reduce accidentul vascular cerebral, dar nu și infarctul miocardic. Utilizarea aspirinei, datorită capacității sale de a preveni evenimentele cardiovasculare acute, demonstrează un raport cost-eficiență la bărbații și femeile cu risc cardiovascular crescut, care poate fi definit ca un risc decenal mai mare de 10%.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot reduce incidența adenoamelor și polipilor colorectali, dar pot crește riscul de boli de inimă și sângerări gastrointestinale; prin urmare, nu sunt recomandate pentru prevenirea cancerului de colon la persoanele cu risc mediu. Suplimentele de vitamine antioxidante (E, C și caroten P) nu reduc semnificativ incidența la cinci ani a vasculopatiei, cancerului sau a altor criterii de evaluare majore la persoanele cu risc crescut cu boală coronariană, boală arterială ocluzivă sau diabet zaharat și nici nu reduc mortalitatea din aceste cauze.

Colaborarea studiilor clinice antitrombotice (ATT); Baigent C și colab. Aspirina în prevenția primară și secundară a bolilor vasculare: meta-analiză colaborativă a datelor individuale ale participanților din studii randomizate. Lancet. 30 mai 2009;373(9678):1849-60. [PMID: 19482214]
Greving JP și colab. Eficiența cost-eficiență a tratamentului cu aspirină în prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare în subgrupuri în funcție de vârstă, sex și risc cardiovascular variabil. Circulation. 3 iunie 2008;117(22):2875-83. [PMID: 18506010]
Wolff T și colab. Aspirina pentru prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare: o actualizare a dovezilor pentru Grupul de lucru pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med. 2009 17 martie;150(6):405-10. [PMID: 19293073]

PREVENȚIA OSTEOPOROZEI

Osteoporoza este caracterizată printr-o densitate minerală osoasă scăzută; este o afecțiune frecventă și este asociată cu un risc crescut de fracturi . Probabilitatea de a suferi o fractură legată de osteoporoză pe parcursul vieții este de aproximativ 50% la femei și 30% la bărbați. Aceste fracturi pot provoca dureri și dizabilități considerabile; prin urmare, cercetările s-au concentrat asupra modalităților de prevenire a osteoporozei și a fracturilor asociate acesteia. Strategiile de prevenție primară includ suplimentarea cu calciu și vitamina D, precum și programe de exerciții fizice. O meta-analiză recentă a constatat că suplimentarea cu 1.200 mg de calciu zilnic sau mai mult (cu sau fără vitamina D) ar putea reduce riscul de fracturi la adulții (în principal femei) cu vârsta peste 50 de ani. Suplimentarea cu vitamina D singură nu pare să reducă riscul de fracturi.

Screeningul pentru osteoporoză bazat pe densitatea minerală osoasă scăzută este, de asemenea, recomandat la femeile cu vârsta peste 60 de ani. Acest lucru se bazează pe dovezi indirecte conform cărora screeningul permite identificarea femeilor cu densitate minerală osoasă scăzută și că tratarea acestor paciente cu bifosfonați este eficientă în reducerea fracturilor. Utilitatea screeningului pentru osteoporoză la femeile și bărbații mai tineri nu a fost stabilită. În plus, aderența reală la tratamentul farmacologic pentru osteoporoză este scăzută; aproximativ 33% până la 50% dintre pacienți nu își utilizează medicamentele conform prescripției.

Avenell A și colab. Vitamina D și analogi ai vitaminei D pentru prevenirea fracturilor asociate cu osteoporoza involutivă și postmenopauză. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2): CD000227. [PMID: 19370554]
Kanis JA și colab. Societatea Europeană pentru Aspecte Clinice și Economice ale Osteoporozei și Osteoartritei (ESCEO). Ghid european pentru diagnosticul și gestionarea osteoporozei la femeile aflate la postmenopauză. Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):399-428. [PMID: 18266020]
Kothawala P și colab. Revizuire sistematică și meta-analiză a aderenței la terapia medicamentoasă pentru osteoporoză în lumea reală. Mayo Clin Proc. Decembrie 2007;82(12):1493-501. [PMID: 18053457]
Schousboe JT. Raportul cost-eficiență al densitometriei osoase urmate de tratamentul osteoporozei la bărbații în vârstă. JAMA. 8 august 2007;298(6):629-37. [PMID: 17684185]
Tang BM. Utilizarea calciului sau a calciului în combinație cu suplimentarea cu vitamina D pentru prevenirea fracturilor și a pierderii osoase la persoanele cu vârsta de 50 de ani și peste: o meta-analiză. Lancet. 25 august 2007;370(9588):657-66. [PMID: 17720017]

PREVENȚIE DE INACTIVITATE FÍSICA

Al doilea factor major care contribuie la decesele prevenibile, comparabil doar cu fumatul, este activitatea fizică insuficientă. Un stil de viață sedentar a fost asociat cu 28% din decesele cauzate de boli cronice majore. În Statele Unite, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane și Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC *)* recomandă ca adulții și vârstnicii să practice 150 de minute de activitate aerobă de intensitate moderată (cum ar fi mersul rapid) sau 75 de minute de activitate de intensitate viguroasă (cum ar fi joggingul sau alergarea) în fiecare săptămână sau o combinație echivalentă a acestor tipuri de activitate aerobă.

Pacienții care efectuează exerciții fizice regulate, de la moderat la viguroase, prezintă un risc mai mic de infarct miocardic, accident vascular cerebral, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat de tip 2, boală diverticulară și osteoporoză. Cele mai recente dovezi susțin recomandările de 30 de minute de activitate fizică moderată în majoritatea zilelor săptămânii, atât pentru prevenirea primară, cât și pentru cea secundară a bolilor coronariene (CHD). Se estimează că între 1980 și 2000, aproximativ 5% din scăderea numărului de decese cauzate de boli coronariene în Statele Unite în rândul adulților cu vârsta cuprinsă între 25 și 84 de ani s-a datorat creșterii activității fizice.

La bărbații vârstnici, nefumători, mersul pe jos pe jos pe o distanță de 3 km sau mai mult pe zi a fost asociat cu o mortalitate legată de vârstă cu aproape 50% mai mică. S-a constatat că bărbații activi intens au un risc relativ de accident vascular cerebral de șase ori mai mic în comparație cu bărbații inactivi; riscul de diabet zaharat de tip 2 a fost aproape înjumătățit la bărbații care au făcut exerciții fizice de cinci sau mai multe ori pe săptămână, comparativ cu cei care au făcut exerciții fizice o dată pe săptămână. Controlul glicemiei s-a îmbunătățit la diabeticii care au făcut exerciții fizice în mod regulat , chiar și la un nivel moderat. La persoanele sedentare cu dislipidemie, exercițiile fizice intense și intense au efecte benefice semnificative asupra concentrațiilor serice de lipoproteine. Activitatea fizică a fost asociată cu un risc mai mic de cancer de colon (deși nu și de cancer rectal) atât la bărbați, cât și la femei, precum și de cancer la sân și la organele reproducătoare la femei. În cele din urmă, exercițiile fizice cu greutăți (în special activitățile de rezistență și cele cu impact mare) cresc densitatea minerală osoasă și întârzie dezvoltarea osteoporozei la femei și contribuie la un risc mai mic de căderi la adulții în vârstă. S-a demonstrat că antrenamentul de rezistență crește forța musculară, capacitatea funcțională și calitatea vieții la bărbații și femeile cu sau fără boli coronariene, o constatare susținută de *American Heart Association.*

Exercițiile fizice sunt benefice și pentru persoanele cu boli cronice. Bărbații și femeile cu osteoartrită cronică simptomatică a unuia sau ambilor genunchi au beneficiat de un program de mers supravegheat, cu îmbunătățiri auto-raportate ale stării funcționale și o scădere a utilizării medicamentelor pentru durere și analgezice. La persoanele cu hipertensiune arterială ușoară, exercițiile fizice produc o scădere susținută a tensiunii arteriale sistolice și diastolice. În plus, activitatea fizică poate ajuta pacienții să mențină o greutate sănătoasă. Persoanele care mențin o greutate sănătoasă au un risc cu 35 până la 55% mai mic de infarct miocardic comparativ cu cele obeze. Activitatea fizică reduce depresia și anxietatea, îmbunătățește gestionarea stresului, calitatea somnului și îmbunătățește starea de spirit, stima de sine și funcționarea generală.

În studiile longitudinale de cohortă, persoanele care au raportat niveluri mai ridicate de activitate fizică în timpul liber au avut o probabilitate mai mică de a se îngrășa. În schimb, persoanele supraponderale sunt mai puțin predispuse să rămână active. Cu toate acestea, pot fi necesare cel puțin 60 de minute de exerciții fizice.

Se recomandă exerciții fizice zilnice moderate până la viguroase pentru a obține o pierdere maximă în greutate și a preveni o recâștigare semnificativă în greutate. În plus, nivelurile adecvate de activitate fizică par a fi importante pentru prevenirea creșterii în greutate și a dezvoltării obezității. Exercițiile fizice par, de asemenea, să aibă un efect independent asupra rezultatelor sănătății, cum ar fi dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 la persoanele cu toleranță alterată la glucoză, în comparație cu greutatea corporală, ceea ce sugerează că nivelurile adecvate de activitate pot contracara influența negativă a greutății corporale asupra rezultatelor sănătății.

Cu toate acestea, exercițiile fizice rareori induc un infarct miocardic acut, în special la persoanele care sunt de obicei sedentare. Activitatea crescută crește riscul de leziuni musculo-scheletice, care poate fi redus la minimum prin încălzire și întindere adecvate și prin creșterea treptată a activității, mai degrabă decât bruscă. Alte complicații posibile ale exercițiilor fizice includ angina pectorală, aritmiile, moartea subită și astmul. La diabeticii care efectuează exerciții fizice intense, nevoia de insulină este redusă; hipoglicemia poate fi o consecință.

Doar 20% dintre adulții americani sunt moderat activi, iar astăzi doar 8% practică exercițiile fizice mai intense recomandate pentru beneficiile pentru sănătate. În schimb, 60% declară că nu fac nicio activitate fizică sau că fac mișcare doar sporadic în timpul liber.

Există încă controverse cu privire la importanța testării electrocardiografice de stres înainte de inițierea unui program de exerciții la adulții de vârstă mijlocie sau mai în vârstă. Persoanele cu cardiopatie ischemică sau alte boli cardiovasculare necesită programe de exerciții gradate, supravegheate de un medic. Exercițiile fizice sub supraveghere medicală prelungesc viața la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Exercițiile fizice nu trebuie prescrise persoanelor cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată, aritmii ventriculare complexe, angină pectorală instabilă, stenoză aortică hemodinamic severă sau anevrism aortic semnificativ. Perioadele de încălzire de 5 până la 10 minute, perioadele de relaxare, exercițiile de stretching și creșterile treptate ale intensității exercițiilor fizice ajută la prevenirea complicațiilor musculo-scheletice și cardiovasculare.

Activitatea fizică poate fi încorporată în rutina oricui. De exemplu, un medic ar putea sfătui un pacient să urce scările în loc de lift, să meargă pe jos sau cu bicicleta în loc să conducă, să facă treburi casnice sau grădinărit, să coboare din autobuz cu una sau două stații mai devreme și să meargă restul drumului pe jos, să parcheze mașina la capătul îndepărtat al parcării sau să meargă pe jos în pauzele de prânz. Mesajul de bază ar trebui să fie: „cu cât mai mult, cu atât mai bine, și orice este mai bun decât nimic”.

Pentru a face consilierea bazată pe exerciții fizice mai eficientă, medicii pot include și tehnici de interviu motivațional, pot adopta o abordare holistică (de exemplu, folosind asistente medicale în formare pentru a oferi asistență) și pot stabili legături cu birourile comunitare. Medicii pot include comportamentele „celor cinci A”:

1. Întreabă *(* identifică-i pe cei care ar putea beneficia).
2. Evaluați (nivelul actual de activitate) .
3. Consiliere (individualizare plan).
4. Asistență (furnizarea unei rețete scrise pentru exerciții fizice și a materialelor justificative).
5. Aranjați *(* referințe adecvate și urmărire).

Aceste intervenții au un efect moderat asupra activității fizice și a stării de sănătate cardiorespiratorie raportate de pacienți, chiar dacă nu ajută la atingerea unui nivel predeterminat de activitate fizică. În planificarea lor, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să informeze pacienții cu privire la beneficiile și riscurile exercițiilor fizice, să prescrie un program de exerciții adecvat pentru fiecare individ și să ofere îndrumări pentru a ajuta la prevenirea leziunilor sau a complicațiilor cardiovasculare.

Furnizorii de servicii medicale primare pun de obicei întrebări persoanelor cu privire la activitatea lor fizică și oferă sfaturi verbale, însă prescripțiile scrise sau evaluările condiției fizice sunt rareori furnizate. Intervențiile individualizate pot contribui la creșterea activității fizice. Consilierea privind exercițiile fizice cu prescripție medicală (de exemplu, mers rapid sau mers frecvent cu intensitate moderată) poate duce la îmbunătățiri semnificative pe termen lung ale condiției fizice cardiorespiratorii. Pentru a fi eficiente, recomandările de exerciții fizice ar trebui să includă îndrumări privind tipul, frecvența, intensitatea, durata și progresia exercițiilor fizice și ar trebui să respecte îndrumări specifice. În plus, cercetările publicate sugerează că sunt necesare comportamente motivaționale dincolo de simpla instruire privind exercițiile fizice pentru a schimba nivelurile de activitate fizică ale indivizilor. Acestea includ instrucțiuni privind stabilirea obiectivelor, automonitorizarea și rezolvarea problemelor. De exemplu, dacă oamenii sunt ajutați să identifice activități recompensatoare și adecvate din punct de vedere fizic, să facă față eșecurilor și să găsească sprijin social, se obțin rate mai mari de continuare a exercițiilor fizice.

O anumită activitate fizică este întotdeauna preferabilă unui stil de viață sedentar. Pentru persoanele în vârstă izolate la domiciliu, cu mobilitate și forță limitate, această activitate fizică s-ar putea concentra pe „condiționarea fundamentală”, cum ar fi mobilitatea, transferurile și îndeplinirea sarcinilor zilnice. Reabilitarea bazată pe exerciții fizice protejează împotriva căderilor și a leziunilor asociate, precum și optimizează performanța funcțională.

Ford ES și colab. Explicația scăderii deceselor cauzate de boli coronariene în SUA, 1980-2000. N Engl J Med. 2007 7 iunie; 356(23):2388-98. [PMID: 17554120]

Gill JM și colab. Activitatea fizică și prevenirea diabetului zaharat de tip 2. Sports Med. 2008;38(10):807-24. [PMID: 18803434]

Kruger J și colab. Cantitatea prescrisă de activitate fizică în studiile clinice randomizate la adulții în vârstă. Gerontologist. Iunie 2009;49(Supliment 1):S100-7. [PMID: 19525210]

Ogilvie D și colab. Intervenții pentru promovarea mersului pe jos: analiză sistematică. BMJ. 9 iunie 2007;334(7605):1204. [PMID: 17540909]

Struck BD și colab. Promovarea sănătății la adulții în vârstă. Prescrierea exercițiilor fizice pentru persoanele fragile și imobilizate la domiciliu. Geriatrics. Mai 2006;61(5):22-7. [PMID: 16649815]

Petrella RJ și colab. Consiliere și prescriere a activității fizice în rândul medicilor de familie din Canada. Arch Intern Med. 10 septembrie 2007;167(16):1774-81. [PMID: 17846397]

privind activitatea fizică pentru americani din 2008. Disponibile la: http://www.health.gov/PAGuidelines/

Williams MA și colab. Exerciții de rezistență la persoanele cu și fără boli cardiovasculare: actualizare 2007: o declarație științifică a Consiliului Asociației Americane a Inimii privind Cardiologia Clinică și a Consiliului pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism. Circulation. 31 iulie 2007;116(5):572-84. [PMID: 17638929]

CAPÍTULO 1

PREVENIREA SUPRAPONDERII ȘI A OBEZITĂȚII

Obezitatea constituie o adevărată epidemie și o criză de sănătate publică pe care atât medicii, cât și pacienții trebuie să o abordeze. Greutatea corporală normală este definită ca indicele de masă corporală (IMC), calculat ca greutatea în kilograme împărțită la înălțimea în metri la pătrat, care va fi mai mică de 25 kg/m² ; supraponderalitatea este definită ca un IMC de 25,0 până la 29.9 kg/m² și obezitatea ca IMC mai mare de 30 kg/m². În ultimii ani, prevalența obezității în populația SUA a crescut dramatic. În rândul adulților de această naționalitate, ratele obezității au crescut de la 15,9% în 1995 la 26,7% în 2008. La bărbați, prevalența problemei a crescut semnificativ între 1995 (16,5%) și 2008 (27,4%); între cele două date anterioare, a existat și o creștere la femei (14,7% și, respectiv, 25,6%). S-au observat variații notabile ale ratelor obezității în funcție de rasă. Din 2006 până în 2008, persoanele de culoare (35,7%) au prezentat o prevalență a obezității cu 51% mai mare, iar persoanele hispanice (28,7%) au avut o prevalență cu 21% mai mare în comparație cu albii non-hispanici (23,7%). Această tendință a fost atribuită scăderii activității fizice și creșterii aportului caloric în dietele bogate în grăsimi și carbohidrați.

Nivelurile adecvate de activitate fizică par a fi importante pentru prevenirea creșterii în greutate și a obezității. În ciuda acestui fapt, doar 49% dintre americani desfășoară activități fizice moderate, iar 20% desfășoară activități mai intense. În plus, doar 3% dintre americani îndeplinesc patru dintre cele cinci recomandări privind consumul de cereale, fructe, legume, lactate și carne, prezentate în piramida alimentară. Doar unul din patru americani consumă zilnic cele cinci sau mai multe porții recomandate de fructe și legume.

Evaluarea riscului de supraponderalitate și obezitate începe cu măsurarea IMC-ului, a circumferinței taliei și, pentru cei cu un IMC de 35 sau mai puțin, a prezenței unor afecțiuni medicale coexistente, a glicemiei à jeun și a profilului lipidic. Obezitatea este puternic asociată cu diabetul zaharat de tip 2, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, cancerul, osteoartrita, bolile cardiovasculare, apneea obstructivă în somn și astmul. Una dintre cele mai semnificative consecințe ale creșterii rapide a prevalenței obezității a fost creșterea dramatică a prevalenței diabetului. Din 1980 până în 2007, numărul americanilor cu diabet s-a triplat (de la 5,6 la 17.9 (milioane). În plus, aproape 25% din populația SUA suferă de sindrom metabolic, ceea ce îi prezintă un risc mai mare de a dezvolta boli coronariene. Acest sindrom este definit ca prezența oricăror trei dintre următorii factori: circumferința taliei de 100 cm sau mai mult pentru bărbați și 87,5 cm sau mai mult pentru femei; niveluri de trigliceride de 150 mg/100 ml sau mai mari; niveluri de colesterol HDL mai mici de 40 mg/100 ml pentru bărbați și 50 mg/100 ml pentru femei; tensiune arterială de 130/85 mmHg sau mai mare; și glicemie à jeun de 100 mg/100 ml sau mai mare.

Se consideră că relația dintre supraponderalitate și obezitate și diabet, hipertensiune arterială și boli coronariene se datorează rezistenței la insulină și hiperinsulinemiei compensatorii. Persoanele cu un indice de masă corporală (IMC) de 40 sau mai mare au rate ale mortalității prin cancer cu 52% mai mari la bărbați și cu 62% mai mari la femei, comparativ cu cele cu greutate normală. Cu IMC-uri mai mari, există tendințe notabile către un risc crescut de deces cauzat de cancerul de stomac și prostată la bărbați și de cancerul de sân, uterin, cervical și ovarian la femei, precum și de cancerul esofagian, de colon și rectal, hepatic, al vezicii biliare, pancreatic și renal, limfom non-Hodgkin și mielom multiplu la ambele sexe.

În *Studiul Framingham Heart,* supraponderalitatea și obezitatea au fost asociate cu reduceri semnificative ale speranței de viață. De exemplu, femeile și bărbații nefumători în vârstă de 40 de ani au pierdut 3,3 și 3,1 ani de viață din cauza supraponderalității și, respectiv, 7,1 și 5,8 ani de viață din cauza obezității. Femeile și bărbații obezi care au fumat au pierdut 7,2 și 6,7 ani de speranță de viață în comparație cu fumătorii cu greutate normală și 13,3 și, respectiv, 13,7 ani, în comparație cu nefumătorii cu greutate normală. Medicii ar trebui să identifice și să ofere cele mai bune măsuri de prevenție și tratament pentru persoanele supraponderale și obeze. Pacienții cu obezitate abdominală (un raport talie-șold ridicat) prezintă un risc considerabil mai mare. Controlul obezității viscerale, pe lângă alți factori de risc cardiovascular (hipertensiune arterială, rezistență la insulină și dislipidemie), este esențial pentru reducerea riscului cardiovascular.

Prevenirea supraponderalității și a obezității include creșterea activității fizice și efectuarea de modificări ale dietei pentru a reduce aportul caloric. Medicii pot consilia pacienții cu privire la dezvoltarea de planuri alimentare personalizate care reduc consumul de calorii, în special prin identificarea rolului grăsimilor, carbohidraților concentrați și porțiilor mari (Capitolul 29). Oamenii își subestimează aproape întotdeauna aportul caloric, mai ales atunci când iau masa în oraș. Furnizarea pacienților de informații nutriționale și informații despre valoarea calorică a alimentelor poate ajuta la abordarea epidemiei actuale de obezitate. Pentru a preveni consecințele cronice pe termen lung asupra sănătății ale supraponderalității și obezității, medicii trebuie să colaboreze cu indivizii pentru a modifica alți factori de risc, cum ar fi renunțarea la fumat (discutată în paginile anterioare) și controlul strict al glicemiei și al tensiunii arteriale (Capitolele 11 și 27).

Modificările stilului de viață (inclusiv dieta, activitatea fizică și terapia comportamentală) s-au dovedit a induce o pierdere în greutate semnificativă clinic. Alte opțiuni terapeutice pentru obezitate includ tratamentul farmacologic și intervențiile chirurgicale. O strategie potențial eficientă este înlocuirea băuturilor bogate în calorii cu alternative cu conținut scăzut de calorii sau fără calorii. Persoanele supraponderale și obeze necesită cel puțin 60 de minute de activitate fizică de intensitate moderată până la viguroasă pentru a maximiza pierderea în greutate și a preveni recâștigarea semnificativă în greutate. Intervențiile de consiliere sau farmacoterapie pot induce o pierdere moderată în greutate (3 până la 5 kg) susținută timp de șase până la doisprezece luni. Tratamentul farmacologic pare fiabil pe termen scurt, dar siguranța sa pe termen lung nu a fost încă stabilită. De exemplu, într-un studiu multicentric recent, tratamentul cu 20 mg zilnic de rimonabant, un blocant selectiv al receptorilor canabinoizi de tip 1, timp de doi ani, în combinație cu dieta, a dus la reduceri moderate, dar susținute, ale greutății și circumferinței taliei, precum și la modificări favorabile ale factorilor de risc metabolici. Se pare că consilierea este cea mai eficientă atunci când este intensivă și combinată cu terapia comportamentală. Măsurile de susținere pot ajuta la menținerea pierderii în greutate.

Rezultatele *studiului privind modificarea dietei realizat în cadrul Inițiativei pentru Sănătatea Femeilor* au arătat că o dietă săracă în grăsimi, cu legume, fructe și cereale integrale, a dus la o pierdere moderată în greutate (2,2 kg, $p < 0,001$), care s-a menținut și în urma unei monitorizări pe termen lung (1,9 kg, $p < 0,001$ la un an; 0,4 kg, $p = 0,01$ la 7,5 ani). Un studiu din 2008 care a comparat diverse regimuri alimentare a constatat că dieta mediteraneană (cu conținut moderat de grăsimi, restricționată caloric) și dieta săracă în carbohidrați (fără restricție calorică) sunt alternative eficiente la dietele sărace în grăsimi.

Măsurile de pierdere în greutate prin dietă, activitate fizică sau intervenții comportamentale pot oferi îmbunătățiri vizibile în greutate la persoanele prediabetice și o scădere semnificativă a incidenței diabetului. Intervențiile multi-componente, inclusiv dietele foarte sărace sau hipocalorice, par promițătoare pentru inducerea pierderii în greutate la adulții cu diabet zaharat de tip 2.

Procedurile chirurgicale bariatrice (cum ar fi gastroplastia verticală cu bandă și bypass-ul gastric Roux-en-Y) sunt utilizate numai la persoanele cu obezitate morbidă al căror indice de masă corporală (IMC) este mai mare de 40 sau la pacienții cu obezitate mai puțin severă (IMC de 35 până la 40) și tulburări concomitente cu risc ridicat, cum ar fi anomalii cardiopulmonare care pun viața în pericol (de exemplu, apnee severă în somn, sindromul Pickwickian și cardiomiopatia legată de obezitate) sau diabet zaharat sever. La pacienții selectați, intervenția chirurgicală poate promova substanțial pierderea în greutate (10 până la 159 kg) pe o perioadă de unu până la cinci ani, cu complicații rare, dar uneori grave. Deficiențele nutriționale sunt o complicație a procedurilor chirurgicale bariatrice; monitorizarea atentă a stării metabolice și nutriționale a pacientului este esențială.

Medicii par să aibă o percepție larg răspândită că aproape nimeni nu reușește să mențină pierderea în greutate pe termen lung. Cu toate acestea, diverse studii au descoperit că aproximativ 20% dintre persoanele supraponderale reușesc să mențină pierderea în greutate pe termen lung (definită ca o reducere de 10% sau mai mult față de greutatea corporală inițială, cu menținerea acestei pierderi în greutate timp de un an sau mai mult). Participanții la *Registrul Național de Control al Greutății* care au pierdut în medie 33 kg și au menținut această pierdere în greutate timp de mai mult de cinci ani oferă informații importante despre cum să se mențină greutatea. Aceste persoane raportează că mențin un nivel ridicat de activitate fizică (aproximativ 60 de minute pe zi), urmează o dietă hipocalorică și săracă în grăsimi, iau micul dejun în mod regulat, își monitorizează greutatea și aderă la un model alimentar consistent între zilele lucrătoare și weekenduri. Este esențial să se creeze și să se implementeze strategii inovatoare de sănătate publică în lupta împotriva obezității . Lecțiile învățate din campaniile de renunțare la fumat pot fi utile în lupta împotriva acestei probleme majore de sănătate publică.

Alberti KG și colab. Armonizarea sindromului metabolic: o declarație interimară comună a Grupului de lucru al Federației Internaționale de Diabet pentru Epidemiologie și Prevenire; Institutului Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Asociației Americane a Inimii; Federației Mondiale a Inimii; Societății Internaționale de Ateroscleroză; și Asociației Internaționale pentru Studiul Obezității. Circulation. 20 octombrie 2009;120(16):1640-5. [PMID: 19805654]

Berman M și colab. Prevenirea obezității în era informației: informații calorice la punctul de cumpărare. JAMA. 23 iulie 2008;300(4):433-5. [PMID: 18647987]

a Factorilor de Risc Comportamental. Date privind prevalența și tendințele: Supraponderalitatea și obezitatea (IMC), 1995. Disponibil la: http://apps.nccd.cdc.gov/BRFSS/list.asp?cat=OB&yr=1995&qkey=4409&state=All

a Factorilor de Risc Comportamental. Date privind prevalența și tendințele: Supraponderalitatea și obezitatea (IMC), 2008. Disponibil la: http://apps.nccd.cdc.gov/BRFSS/list.asp?cat=OB&yr=2008&qkey=4409&state=All

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Diferențe în prevalența obezității în rândul adulților de culoare, albi și hispanici - Statele Unite, 2006-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 17 iulie;58(27):740-4. [PMID: 19609247]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Fișă informativă națională despre diabet 2007 : informații generale și estimări naționale privind diabetul în Statele Unite. Disponibilă la: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet07.htm

Flood JE și colab. Efectul creșterii dimensiunii porției de băutură asupra aportului energetic la o masă. J Am Diet Assoc. 2006 Dec;10(12): 1984-90. [PMID: 17126628]

Garson A Jr și colab. Combaterea obezității: lecții învățate din fumat. J Am Coll Cardiol. 24 aprilie 2007;49(16):1673-5. [PMID: 17448367]

Howard BV și colab. Dietă cu conținut scăzut de grăsimi și modificări ale greutății pe parcursul a 7 ani: Studiul privind modificarea dietei în cadrul Inițiativei pentru Sănătatea Femeilor. JAMA. 4 ianuarie 2006;295(1):39-49. [PMID: 16391215]

Ogden CL și colab. Prevalența supraponderalității și a obezității în Statele Unite, 1999-2004. JAMA. 5 aprilie 2006;295(13):1549-55. [PMID: 16595758]

Pi-Sunyer FX și colab. Grupul de studiu RIO-America de Nord. Efectul rimonabantului, un blocant al receptorilor canabinoizi-1, asupra greutății și factorilor de risc cardiometabolici la pacienții supraponderali sau obezi: RIO-America de Nord: un studiu controlat randomizat. JAMA. 15 februarie 2006;295(7):761-75. [PMID: 16478899]

Ritz E. Managementul total al riscului cardiovascular. Am J Cardiol. 6 august 2007;100(3A):53J-60J. [PMID: 17666199]

Shai I și colab. Grupul de studiu controlat randomizat cu intervenție dietetică (DIRECT). Pierdere în greutate cu o dietă săracă în carbohidrați, mediteraneană sau săracă în grăsimi. N Engl J Med. 17 iulie 2008;359(3):229-41. [PMID: 18635428]

Tucker ON și colab. Consecințe nutriționale ale intervențiilor chirurgicale pentru pierderea în greutate. Med Clin North Am. Mai 2007;91(3):499-514. [PMID: 17509392]

Wadden și colab. Modificarea stilului de viață pentru gestionarea obezității. Gastroenterologie. Mai 2007;132(6):2226-38. [PMID: 17498514]

PREVENȚIA CANCERULUI

► Prevenirea primară

Ratele mortalității prin cancer au început să scadă în ultimii doi ani, parțial datorită reducerii fumatului , deoarece consumul de țigări este principala cauză prevenibilă a acestei boli. Controalele preventive și examenele ginecologice profilactice sunt cele mai frecvente motive pentru vizitele ambulatorii, deși utilizarea și conținutul acestor vizite sunt un subiect controversat. Prevenirea primară a cancerului de piele constă în restricționarea expunerii la lumina ultravioletă și utilizarea îmbrăcămintei și a cremei de protecție solară adecvate. În ultimele două decenii, incidența carcinomului scuamos a crescut de trei ori, iar incidența melanomului de patru ori în Statele Unite. Persoanele care fac exerciții fizice în mod regulat și evită obezitatea au rate mai mici de cancer mamar și de colon. Prevenirea cancerelor ocupaționale include minimizarea expunerii la agenți cancerigeni, cum ar fi azbestul, radiațiile ionizante și compușii benzenici. Rolul chimioprevenției în profilaxia cancerului primar a fost studiat pe larg (vezi secțiunea despre chimioprevenție din paginile anterioare și din Capitolul 39). Utilizarea tamoxifenului, raloxifenului și inhibitorilor de aromatază pentru prevenirea cancerului de sân a fost...

Acest aspect este descris în capitolele 17 și 39. Vaccinarea împotriva hepatitei B poate preveni carcinomul hepatocelular (CHC) , iar programele de screening și vaccinare pot fi eficiente din punct de vedere al costurilor pentru profilaxia CHC la grupurile cu risc crescut, cum ar fi asiaticii și locuitorii din insulele Pacificului. Utilizarea vaccinului împotriva virusului papiloma uman pentru prevenirea cancerului de col uterin a fost descrisă în secțiunea privind prevenirea bolilor infecțioase din același capitol.

Hutton DW și colab. Eficiența costurilor screeningului și vaccinării adulților din Asia și Insulele Pacificului pentru hepatita B. Ann Intern Med. 2007 Oct 2;147(7):460-9. [PMID: 17909207]

Mehrotra A și colab. Examene medicale preventive și examene ginecologice preventive în Statele Unite. Arch Intern Med. 24 septembrie 2007;167(17):1876-83. [PMID: 17893309]

Supraveghere și detectare precoce

S-a dovedit că screeningul previne decesele cauzate de cancerul de col uterin, de sân și de colon. Tabelul 1-6 prezintă *recomandările actuale ale Grupului Operativ pentru Servicii Preventive din Statele Unite pentru screeningul tumoral.*

Există controverse cu privire la metoda și frecvența adecvate de screening pentru cancerul de sân. Un studiu clinic randomizat amplu privind autoexaminarea sânilor în rândul lucrătorilor din fabrici din Shanghai nu a constatat niciun beneficiu. O analiză sistematică realizată de *Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din Statele Unite* a constatat că mamografia este moderat eficientă în reducerea mortalității prin cancer mamar la femeile cu vârste cuprinse între 40 și 74 de ani. Beneficiul absolut a fost cel mai mare la femeile în vârstă, iar riscul de rezultate fals pozitive a fost ridicat la toate femeile. Mamografia digitală este mai sensibilă la pacientele cu țesut mamar dens și la femeile mai tinere. Cu toate acestea, niciun studiu nu a explorat efectele prognostice. Mai multe organizații, inclusiv *Societatea Americană de Cancer* și *Institutul Național al Cancerului,* recomandă screening-ul mamografic de rutină; modificările ghidurilor de screening par să fi modificat convingerile femeilor cu privire la cât de des ar trebui să fie examinate . Există întârzieri în urmărirea femeilor cu mamografii anormale, dar utilizarea programelor de navigare reduce aceste întârzieri, ceea ce pare a fi deosebit de benefic în rândul populațiilor cu venituri mici și minoritare. În prezent, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) nu este recomandată pentru screeningul general, deși *Societatea Americană de Cancer* recomandă acest test pentru persoanele cu risc crescut (20 până la 25% sau mai mare), inclusiv cele cu antecedente familiale semnificative de cancer mamar sau ovarian. O analiză sistematică din 2008 a raportat că screeningul prin IRM și mamografie poate fi mai bun decât mamografia singură pentru excluderea leziunilor canceroase la femeile cu predispoziție ereditară la cancerul de sân.

Toate recomandările actuale includ screeningul pentru cancerul de col uterin și colorectal. Cu toate acestea, screeningul pentru cancerul de prostată este controversat, deoarece niciunul dintre studiile cuprinzătoare nu a stabilit dacă detectarea și tratamentul precoce după diagnosticare oferă beneficii suficiente pentru a depăși riscurile terapeutice. Datele dintr-un studiu din 2009 efectuat pe 76.000 de bărbați din SUA, care a comparat screeningul anual (măsurarea antigenului specific prostatei seric și examinarea rectală digitală) cu metodele actuale de screening, nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea. În 2008, USPSTF a analizat informațiile disponibile privind beneficiile și riscurile screeningului pentru cancerul de prostată la bărbații asimptomatici utilizând *antigenul specific prostatei (PSA*), ceea ce a demonstrat că screeningul PSA este asociat cu o percepție crescută a riscului, cu beneficii potențiale discutabile. Furnizorii de servicii medicale și pacienții sunt sfătuiți să discute despre abordarea lor în lumina acestei incertitudini. Rămâne de văzut dacă screeningul și tratamentul precoce modifică evoluția bolii. Spre deosebire de *Colegiul American al Medicilor,* Societatea *Americană de Cancer* recomandă medicilor să ofere screening anual pentru antigenul specific prostatei (PSA) bărbaților cu vârsta peste 50 de ani. Screeningul nu este indicat pentru niciun grup de bărbați cu o speranță de viață mai mică de 10 ani. Au fost elaborate instrumente de luare a deciziilor pentru a ajuta pacienții să ia în considerare argumentele pro și contra screening-ului PSA.

Efectuarea anuală sau bianuală a testelor de depistare a sângelui ocult în materiile fecale reduce mortalitatea prin cancer colorectal cu 16 până la 33%. Riscul de deces din cauza tumorilor de colon la pacienții care sunt supuși la cel puțin o examinare sigmoidoscopică este redus cu 60 până la 80% comparativ cu cei care nu o fac . Colonoscopia este adesea recomandată ca test de screening; deși este mai precisă decât sigmoidoscopia flexibilă pentru identificarea cancerului și a polipilor, eficacitatea sa în reducerea mortalității prin cancer de colon nu a fost încă studiată direct. Colonografia CT (colonoscopia virtuală) este o opțiune neinvazivă pentru screening-ul cancerului colorectal. Are un profil de siguranță ridicat, iar rezultatele sale sunt similare cu cele ale colonoscopiei.

Screeningul pentru cancerul de col uterin prin intermediul testului Papanicolau este indicat adolescentelor și femeilor adulte active sexual o dată la unu până la trei ani. Screeningul pentru cancerul vaginal nu trebuie efectuat la femeile care au suferit o histerectomie pentru o boală benignă cu îndepărtarea colului uterin, cu excepția celor expuse la dietilstilbestrol (DES) (Capitolul 18). Screeningul poate fi întrerupt la femeile cu vârsta peste 70 de ani care au avut rezultate normale la trei sau mai multe teste Papanicolau.

Studiile clinice observaționale au indicat faptul că tomografia computerizată toracică este mult mai sensibilă decât radiografia toracică pentru identificarea cancerelor pulmonare mici, asimptomatice ; cu toate acestea, nu există dovezi concludente că screening-ul pentru astfel de cancere reduce mortalitatea. Sunt în curs de desfășurare studii comparative randomizate care evaluează efectul tomografiei computerizate *cu doze mici (LDCT*) asupra mortalității prin cancer pulmonar .

Andriole GL și colab. Echipa de proiect PLCO. Rezultate privind mortalitatea dintr-un studiu randomizat de screening pentru cancerul de prostată. N Engl J Med. 26 martie 2009;360(13):1310-9. [PMID: 19297565]

Battaglia TA. Îmbunătățirea urmăririi screeningului pentru cancerul de sân cu anomalii la o populație urbană. O intervenție de orientare a pacienților. Cancer. 15 ianuarie 2007;109(2 Suppl):359-67. [PMID: 17123275]

Calvocoressi L și colab. Screening mamografic la femeile de 40 de ani: impactul modificărilor ghidurilor de screening. Cancer. 1 februarie 2008;112(3):473-80. [PMID: 18072258]

Johnson CD. Colonografia CT: maturizarea. AJR Am J Roentgenol. 2009 noiembrie;193(5):1239-42. [PMID: 19843736]

Johnson CD și colab. Precizia colonografiei CT pentru detectarea adenoamelor mari și a cancerelor. N Engl J Med. 18 septembrie 2008;359(12):1207-17. [PMID: 18799557]

Knutson D și colab. Screeningul pentru cancerul de sân: recomandări actuale și direcții viitoare. Am Fam Physician. 1 iunie 2007;75(11):1660-6. [PMID: 17575656]

Lin K și colab. Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. Beneficiile și daunele screeningului antigenului specific prostatei pentru cancerul de prostată: o actualizare a dovezilor pentru Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med. 2008 5 august;149(3):192-9. [PMID: 18678846]

Lopes Pegna A și colab. Actualizare privind screeningul pentru cancerul pulmonar. Curr Opin Pulm Med. 2009 Iul.;15(4):327-33. [PMID: 19395971]

Saslow D și colab. Ghidurile Societății Americane de Cancer pentru screeningul mamar cu RMN ca adjuvant la mamografie. CA Cancer J Clin. 2007 Mar-Apr;57(2):75-89. [PMID: 17392385]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Screening pentru cancerul de colon. JAMA. 8 martie 2006;295(10):1208. [PMID: 16522847]

Warner E și colab. Recenzie sistematică: utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică pentru screening-ul femeilor cu risc crescut de cancer mamar. Ann Intern Med. 2008 6 mai;148(9):671-9. [PMID: 18458280]

Yau G și colab. Revizuire sistematică a screeningului inițial pentru cancerul pulmonar cu CT și doze mici . Lung Cancer. 2007 Nov;58(2):161-70. [PMID: 17723250]

PREVENȚIE DE LEZIUNI ȘI VIOLENCIA

Leziunile rămân principala cauză de pierdere a vieții înainte de vârsta de 65 de ani. Omuciderile și accidentele rutiere sunt cauze majore ale deceselor legate de leziuni la adulții tineri, iar căderile accidentale sunt cea mai frecventă cauză de deces legat de leziuni la adulții în vârstă. Alte cauze de deces legate de leziuni includ sinuciderea și expunerea accidentală la fum, foc și explozii.

Deși s-a observat o scădere constantă a numărului de decese cauzate de accidente rutiere per milă parcursă, leziunile rutiere reprezintă încă a zecea cauză principală de deces și a noua cauză principală de cheltuieli suportate direct de persoane pentru boli. Deși utilizarea centurii de siguranță protejează împotriva rănilor grave și a decesului în accidentele rutiere, cel puțin 25% dintre adulți și 33% dintre adolescenți nu le folosesc în mod constant. Airbagurile protejează adulții, dar nu și copiii mici.

În Statele Unite, peste 500.000 de persoane suferă leziuni non-fatale în fiecare an în timp ce merg cu bicicleta. Ratele de utilizare a căștilor în rândul bicicliștilor și motocicliștilor sunt semnificativ mai mari în statele care impun purtarea căștii. Bărbații tineri sunt mai predispuși să se opună purtării căștilor. Medicii ar trebui să își instruiască pacienții cu privire la centurile de siguranță și căștile; riscurile utilizării telefoanelor mobile, consumului de băuturi alcoolice sau utilizării altor substanțe toxice sau benzodiazepine cu acțiune prelungită în timpul conducerii; și pericolele inerente ale deținerii de arme de foc în casă.

Abuzul prelungit de alcool afectează negativ rezultatul final al traumei și crește riscul de readmitere pentru traume ulterioare. Consumul de alcool și droguri ilicite este asociat cu un risc mai mare de moarte violentă.

Bărbații cu vârste cuprinse între 16 și 35 de ani prezintă un risc ridicat de răni grave și deces din cauza accidentelor și a violenței, cel mai mare pericol fiind observat în rândul persoanelor de culoare și latino. Pentru șoferii cu vârste cuprinse între 16 și 17 ani, riscul de coliziuni fatale este proporțional cu numărul de pasageri. În Statele Unite, decesele cauzate de arme de foc au atins niveluri epidemice și vor depăși în curând numărul de decese cauzate de accidente rutiere. Păstrarea unei arme de foc în casă crește probabilitatea de omucidere de aproape trei ori și de sinucidere de cinci ori. În 2006, în Statele Unite au avut loc aproximativ 33.000 de sinucideri. Instruirea medicilor pentru identificarea și tratarea depresiei și reducerea accesului la metode letale au redus numărul de sinucideri.

În cele din urmă, medicii au un rol important în detectarea, prevenirea și tratarea abuzului fizic sau sexual, în special în evaluarea sistematică a femeilor expuse riscului de violență domestică. Într-un studiu, prevalența pe 12 luni a violenței în cuplu a variat de la 4% la 18%, în funcție de metoda de screening, instrument sau instituția medicală. Ratele actuale de violență domestică din cadrul sondajelor de ieșire au fost de 21% în departamentele de urgență suburbane și de 26% în departamentele de urgență urbane. Includerea unei singure întrebări despre violența domestică în interviul medical („Partenerul dumneavoastră v-a lovit, lovit cu piciorul sau v-a rănit fizic vreodată?”) poate crește identificarea acestei probleme comune. O altă metodă de screening implică adresarea a trei întrebări: 1) „Ați fost vreodată lovită, lovită cu piciorul sau vătămată fizic de cineva în ultimul an? Dacă da, cine?” 2) „Vă simțiți în siguranță în relația actuală?” și 3) „Există un partener dintr-o relație anterioară care vă face să vă simțiți în nesiguranță acum?” Femeile par să prefere chestionarele de screening scrise la care răspund individual, mai degrabă decât interviurile față în față. Alternativ, trimiterea de alerte către medici pe computerele lor poate servi drept memento pentru a întreba despre această problemă. Screeningul pentru abuz și oferirea de trimiteri către resurse comunitare pot întrerupe și preveni reapariția violenței domestice și a traumelor aferente. Screeningul pentru violență domestică în departamentele de urgență pare să nu aibă efecte adverse în comparație cu screeningul țintit și poate chiar duce la un contact mai strâns cu pacientul și resursele comunitare.

La adulții în vârstă, abuzul fizic și psihologic, precum și exploatarea, neglijența și neglijența, sunt probleme semnificative, dar adesea nerecunoscute. Semnele de abuz la această grupă de vârstă includ aspectul pacientului, vizitele frecvente la unitatea de urgență, programarea pierdută, constatările fizice suspecte și explicațiile nejustificate pentru leziuni.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Impactul bolilor legate de alcool (ARDI). Disponibil la: http://www.cdc.gov/alcohol/ardi.html .

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Sistem online de interogare și raportare a statisticilor privind leziunile (WISQARS). Disponibil la: http://www.cdc.gov/injury/wisqars/index.html .

Collins KA. Maltratarea vârstnicilor: o analiză. Arch Pathol Lab Med. 2006 sept.;130(9):1290-6. [PMID: 16948513]

Comitetul pentru Fiziopatologie și Prevenirea Sinuciderii la Adolescenti și Adulți. *Reducerea sinuciderii: un imperativ național.* Goldsmith SK și colab. (editori). National Academy Press, 2007.

Gillespie LD și colab. Intervenții pentru prevenirea căderilor la persoanele în vârstă care locuiesc în comunitate. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD007146. [PMID: 19370674]

Houry D și colab. Screeningul în departamentul de urgență dăunează sau ajută victimele violenței în cuplu? Ann Emerg Med. 2008 Apr;51(4):433-42. [PMID: 18313800]

Koroukian SM și colab. Analiza deceselor legate de vătămări corporale și violență în populația Medicaid din Ohio: identificarea oportunităților de prevenire . J Trauma. 2007 Apr;62(4):989-95. [PMID: 17426588]

MacMillan HL și colab. Grupul de Cercetare McMaster privind Violența Împotriva Femeilor. Abordări pentru screening-ul violenței în cuplu în domeniul sănătății

setări: un studiu randomizat. JAMA. 2 august 2006;296(5):530-6. [PMID: 16882959]

McFarlane JM și colab. Prevenirea secundară a violenței în cuplu: un studiu controlat randomizat. Nurs Res. 2006 ian.-feb.; 55(1):52-61. [PMID: 16439929]

Rahmani P și colab. Prevenirea fracturilor legate de osteoporoză la femeile aflate la postmenopauză și la bărbații în vârstă. CMAJ. 24 noiembrie 2009;181(11): 815-20. [PMID: 19841053]

Rhodes KV și colab. Reducerea pragului pentru discuțiile despre violența domestică: un studiu controlat randomizat al screeningului computerizat. Arch Intern Med. 22 mai 2006;166(10):1107-14. [PMID: 16717173]

PREVENȚIE DE TOXICOMANIA PENTRU ALCOOL ȘI DROGURI ILICITE

Abuzul de alcool și substanțe ilicite reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în Statele Unite. Prevalența consumului excesiv de alcool pe parcursul vieții este de aproximativ 18%, în timp ce prevalența dependenței de alcool este de aproximativ 13%. Ratele par a fi mai mari în rândul bărbaților, caucazienilor, adulților tineri și persoanelor singure. Aproximativ 66% dintre elevii de liceu consumă alcool în mod regulat. Dependența de alcool apare adesea concomitent cu alte tulburări de consum de substanțe, precum și cu tulburări de dispoziție, anxietate și personalitate. Subdiagnosticarea și subtratarea abuzului de alcool sunt substanțiale, din cauza atât a negării din partea pacientului, cât și a incapacității de a detecta semnele clinice. Ratele de tratament pentru dependența de alcool au scăzut ușor în ultimii ani. Doar 25% dintre persoanele cu dependență de alcool au primit vreodată tratament.

Ca și în cazul fumatului, identificarea și consilierea alcoolismului, axate pe medic, pot îmbunătăți șansele de recuperare. Aproape 10% dintre toți adulții consultați în cabinetele medicale au probleme cu alcoolul. Se estimează că 15 până la 30% dintre pacienții spitalizați au dificultăți legate de consumul excesiv sau dependența de alcool, dar relația dintre simptomele lor și această tulburare este adesea trecută cu vederea. Testul CAGE (Tabelul 1-7) este sensibil și specific pentru alcoolismul cronic; cu toate acestea, este mai puțin sensibil pentru detectarea consumului excesiv de alcool sau a consumului frecvent de alcool la adulții în vârstă și a fost criticat pentru că este mai puțin aplicabil grupurilor minoritare sau femeilor. Unii cercetători recomandă adresarea a trei întrebări: 1) „De câte ori pe săptămână beți?" (frecvență); 2) „Într-o zi în care beți alcool, câte băuturi consumați?" (cantitate); și 3) „De câte ori în ultima lună ați consumat mai mult de cinci băuturi?" (Intoxicație). Testul de identificare a tulburărilor de consum de alcool (AUDIT) include întrebări despre cantitatea și frecvența consumului de alcool, simptomele dependenței de alcool și problemele conexe (Tabelul 1-7). Acest chestionar este o metodă rentabilă și eficientă pentru screening-ul sistematic al tulburărilor legate de consumul de alcool în asistența medicală primară. Controversele rămân în ceea ce privește selecția tratamentului.

Tabelul 1-6. Recomandări pentru screeningul cancerului la adulții cu risc mediu: *US Preventive Services Task Force* (USPSTF). [1]

Metodă	Recomandările USPSTF
Autoexaminarea sânilor	Predarea autoevaluării nu este recomandată. (B)
Examinarea clinică a sânilor	Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda pro sau contra.
Mamografie	Mamografia bienală este recomandată femeilor cu vârsta cuprinsă între 50 și 74 de ani. (B) Decizia de a efectua screening bienal înainte de vârsta de 50 de ani trebuie individualizată și să ia în considerare contextul în care trăiește pacienta, inclusiv valorile sale cu privire la beneficiile și daunele specifice. (C)
Testul Papanicolau	Recomandare fermă de a practica screeningul pentru cancerul de col uterin la femeile active sexual care au un col uterin. (A) Screeningul este puternic descurajat pentru femeile cu vârsta de 65 de ani și peste dacă screening-ul recent a fost adecvat, testele Papanicolau au fost normale și nu prezintă în alt mod un risc crescut de cancer de col uterin. (D)
Screening pentru cancerul colorectal (CCR)	Recomandarea include screening-ul pentru CRC utilizând metoda de identificare a sângelui ocult în materiile fecale, [2] Sigmoidoscopie sau colonoscopie la adulți, începând de la vârsta de 50 de ani și continuând până la vârsta de 75 de ani. (A) Recomandarea nu include screening sistematic la adulții cu vârsta cuprinsă între 76 și 85 de ani. (C) Recomandarea nu include screening sistematic la adulții cu vârsta peste 85 de ani. (D)
Screening sistematic pentru cancerul de prostată	Dovezile sunt insuficiente pentru a face o recomandare pro sau contra. Recomandarea nu include screening-ul la bărbații cu vârsta peste 75 de ani.

[1] Recomandările Grupului de lucru pentru servicii preventive din Statele Unite pot fi obținute de la http://www.ahrq.gov/clinic/prevention.htm . [2] Metoda la domiciliu cu trei mostre.

Recomandarea A: USPSTF recomandă insistent ca medicii să presteze întotdeauna servicii și să le ofere pacienților potriviți (USPSTF a acumulat dovezi satisfăcătoare că serviciul îmbunătățește rezultate importante în materie de sănătate și a concluzionat că beneficiile depășesc cu mult efectele negative).

Recomandarea B: USPSTF recomandă ca medicii să presteze în mod sistematic serviciul pentru pacienții eligibili (USPSTF a acumulat dovezi cel puțin satisfăcătoare până la moderate că serviciul îmbunătățește rezultate importante în materie de sănătate și a concluzionat că beneficiile depășesc cu mult efectele negative).

Recomandarea C: USPSTF recomandă împotriva practicării curente a serviciului. Pot exista anumite considerații privind furnizarea serviciului unui pacient individual. Cel puțin, există o certitudine moderată că beneficiul net este mic.

Recomandarea D: USPSTF nu recomandă furnizarea serviciului subiecților asimptomatici (USPSTF a acumulat cel puțin dovezi mediane satisfăcătoare că serviciul este ineficient sau că efectele negative depășesc cu mult beneficiile).

Tabelul 1-7. Depistarea consumului excesiv de alcool.

Testul de screening CAGE [1]	
Ai simțit vreodată nevoia	să-și reducă consumul de alcool?
Te-ai simțit vreodată tulburat/ă?	Din cauza criticilor legate de felul în care bea?
Te-ai simțit vreodată vinovat/ă?	Din cauza felului în care bea?
Ai băut vreodată ceva?	alcoolic foarte devreme dimineața?

INTERPRETARE: Două răspunsuri „afirmative" sunt considerate o detectare pozitivă. Un răspuns „afirmativ" ar trebui să ridice suspiciunea consumului excesiv de alcool.

B. Testul de identificare a tulburărilor de consum de alcool (AUDIT).[2] [3](Scorurile pentru categoriile de răspuns sunt între paranteze. Scorurile variază de la 0 la 40; un scor prag > 5 indică un consum de alcool periculos, dăunător sau dependent de alcool.)				
1. Cât de des consumați băuturi alcoolice?				
(0) Niciodată	(1) În fiecare lună sau mai rar	(2) De două până la patru ori pe lună	(3) De două sau trei ori pe săptămână	(4) De patru sau mai multe ori pe săptămână
2. Câte băuturi alcoolice consumați în	O zi obișnuită în care bea?			
(0) 1 sau 2	(1) 3 sau 4	(2) 5 sau 6	(3) 7 până la 9	(4) 10 sau mai mult
3. Cât de des consumați șase sau mai multe băuturi alcoolice la o singură ocazie?				
(0) Niciodată	(1) Mai puțin decât în fiecare lună	(2) În fiecare lună	(3) În fiecare săptămână	(4) Zilnic sau aproape zilnic
4. În cursul anului trecut,	Cât de des nu ai putut să te oprești din băut odată ce ai început?			
(0) Niciodată	(1) Mai puțin decât în fiecare lună	(2) În fiecare lună	(3) În fiecare săptămână	(4) Zilnic sau aproape zilnic
5. În ultimul an,	Cât de des nu ați putut face ceea ce se aștepta în mod normal de la dumneavoastră din cauza consumului de alcool?			
(0) Niciodată	(1) Mai puțin decât în fiecare lună	(2) În fiecare lună	(3) În fiecare săptămână	(4) Zilnic sau aproape zilnic
6. În ultimul an, consum excesiv de alcool?	Cât de des ai avut nevoie să bei un prim pahar de alcool dimineața ca să te simți bine după o sesiune de băut?			

[2]Adaptat cu permisiunea lui Mayfield D și colab. Chestionarul CAGE: validarea unui nou instrument de screening al alcoolismului. Am J Psychiatry. 1974;131:1121.
Cu permisiunea *Departamentului de Sănătate și Servicii Umane al Statelor Unite, Serviciului de Sănătate Publică al SUA, Biroului pentru Prevenirea Bolilor și Promovarea Sănătății.* Manualul clinicianului privind serviciile preventive: Punerea prevenției în practică. Biroul de Imprimerie al Guvernului SUA, 1994.

Utilizarea procedurilor de screening și a metodelor de intervenție scurtă (Tabelul 1-8 și Capitolul 25) poate reduce consumul prelungit de alcool și problemele asociate cu 10 până la 30%; cu toate acestea, consilierea și îndrumarea scurtă, fără urmărire regulată și întărire, nu asigură, de obicei, o reducere substanțială a tiparelor dăunătoare de consum de alcool pe termen lung.

Mai multe medicamente sunt eficiente în reducerea consumului de alcool . În detoxifierea acută de alcool, schemele de tratament standard includ benzodiazepine cu acțiune lungă, deoarece acestea sunt medicamentele preferate deoarece pot fi administrate conform unui program fix sau prin scheme de preîncărcare sau determinate de simptome. Simpatolicele adjuvante sunt, de asemenea, prescrise pentru a trata simptomele hiperadrenergice care persistă în ciuda sedării adecvate. Trei medicamente sunt aprobate de FDA *pentru* tratamentul alcoolismului: disulfiramul , naltrexona și acamprosatul. Disulfiramul este un agent puternic de aversiune; cu toate acestea, din cauza dificultăților de monitorizare, nu există dovezi clare că acesta crește ratele de abstinență, reduce ratele de recidivă sau diminuează pofta intensă de alcool. Persoanele tratate cu naltrexonă pe termen scurt sunt mai puțin predispuse la recidivă. Comparativ cu placebo, naltrexona reduce riscul de întrerupere a tratamentului la alcoolici. Naltrexona intramusculară cu acțiune lungă, comparativ cu placebo, este bine tolerată și reduce semnificativ consumul de alcool pe o perioadă de șase luni la alcoolicii care solicită tratament. Într-un studiu controlat randomizat, persoanele care au primit tratament medical cu naltrexonă, intervenție comportamentală combinată sau ambele, au prezentat rezultate mai bune, în timp ce acamprosatul nu a furnizat dovezi de eficacitate, cu sau fără intervenție comportamentală combinată. Topiramatul este un medicament promițător pentru tratarea dependenței de alcool. Într-un studiu controlat randomizat din 2007, a fost mai eficient decât placebo în reducerea procentului de zile de consum excesiv de alcool de la momentul inițial până în săptămâna 14. Profilul efectelor adverse ale acestui medicament este satisfăcător, iar beneficiile par să crească în timp. Medicii ar trebui să fie conștienți de faptul că, deși topiramatul pare a fi eficient în tratarea dependenței de alcool, FDA nu a aprobat această indicație și nu a notificat producătorul. Consumul sporadic sau episodic de droguri ilicite (inclusiv cocaină, metamfetamine și așa-numitele „droguri de designer") este o problemă semnificativă în prezent. Prevalența abuzului de substanțe

(0) Niciodată	(1) Mai puțin decât în fiecare lună	(2) În fiecare lună	(3) În fiecare săptămână	(4) Zilnic sau aproape zilnic

7. În ultimul an,	Cât de des ai simțit vinovăție sau remușcări după ce ai băut alcool?

(0) Niciodată	(1) Mai puțin decât în fiecare lună	(2) În fiecare lună	(3) În fiecare săptămână	(4) Zilnic sau aproape zilnic

8. În cursul anului trecut,	Cât de des nu ți-ai putut aminti ce s-a întâmplat cu o seară înainte pentru că beai?

(0) Niciodată	(1) Mai puțin decât în fiecare lună	(2) În fiecare lună	(3) În fiecare săptămână	(4) Zilnic sau aproape zilnic

9. Ați suferit dumneavoastră sau altcineva vătămări corporale ca urmare a consumului de alcool?

(0) Nu	(2) Da, dar nu în ultimul an	(4) Da, în ultimul an

10. V-au exprimat vreo rudă, prieten, medic sau alt membru al personalului medical îngrijorarea cu privire la consumul dumneavoastră de alcool sau v-a sugerat să îl reduceți?

(0) Nu	(2) Da, dar nu în ultimul an	(4) Da, în ultimul an

Tabelul 1-8. Pași de bază ai consilierii pentru pacienții care consumă alcool în exces.

Stabiliți o relație terapeutică
Interziceți utilizarea excesivă a substanțelor în cabinet sau clinică. Prezentați informații despre consecințele negative asupra sănătății. Subliniați responsabilitatea personală și eficiența individuală. Transmiteți un mesaj clar și stabiliți obiective. Includeți sprijinul familiei și al altor persoane.
Stabilirea unei relații de lucru cu resursele terapeutice comunitare și asigurarea

unei monitorizări pe tot parcursul vieții sunt cruciale. Prevalența consumului ilegal de substanțe este de aproximativ 8% și este aproape întotdeauna mai mare în rândul bărbaților, tinerilor, persoanelor singure, nativilor americani și persoanelor cu statut socioeconomic scăzut. Ca și în cazul abuzului de alcool, tulburările legate de consumul de substanțe apar adesea concomitent cu tulburări de personalitate, tulburări de anxietate și utilizarea abuzivă a altor substanțe.

Administrarea de steroizi anabolizanți-androgeni a fost asociată cu consumul altor droguri ilicite, alcool și țigări, precum și cu violența și comportamentul infracțional. Ca și în cazul consumului excesiv de alcool, rata de tratament pe durata vieții pentru abuzul de substanțe este scăzută (8%). Identificarea problemei implică anomalii speciale, iar clinicianul trebuie să ia în considerare în mod activ diagnosticul. Aspectele clinice ale abuzului de substanțe sunt descrise în Capitolul 25.

În prezent, dovezile disponibile nu susțin utilizarea carbamazepinei, disulfiramului, mazindolului, fenitoinei, nimodipinei, litiului, antidepresivelor sau agoniștilor dopaminergici în tratamentul dependenței de cocaină. Într-o populație tratată cu metadonă, asocierea metadonei cu bupropionă a fost mai eficientă decât metadona administrată singură în tratarea dependenței de cocaină.

Buprenorfina are potențial ca medicament pentru reducerea simptomelor și semnelor de sevraj la opioide, iar utilitatea sa în reducerea consumului excesiv concomitent de cocaină și opiacee a fost demonstrată. Un program terapeutic treptat pentru tratarea dependenței de heroină, utilizând buprenorfină cu naloxonă, cu adăugarea de metadonă, dacă este necesar, s-a dovedit a fi la fel de eficient ca tratamentul de susținere cu metadonă singură. Metadona poate fi întreruptă odată cu buprenorfina, iar doza de buprenorfină poate fi redusă ulterior. Dovezile nu susțin utilizarea naltrexonei în tratamentul de susținere pentru dependența de opioide. Detoxifierea rapidă de la opioide cu inducerea antagoniștilor acestora sub anestezie generală a fost propusă ca metodă de tratare a dependenței de opioide. Cu toate acestea, într-o comparație randomizată a detoxifierii rapide de opioide asistate de buprenorfină, a detoxifierii de opioide cu inducție de naltrexonă asistată de clonidină și a detoxifierii de opioide întârziate cu inducție de naltrexonă, nu s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește ratele de finalizare a detoxifierii, retenția în tratament sau proporțiile de probe de urină pozitive pentru opioide. În plus, procedura anestezică a fost însoțită de efecte adverse care ar putea pune viața în pericol și mai mult. În cele din urmă, terapia cognitiv-comportamentală, gestionarea exacerbărilor, terapia de cuplu și familie și alte tipuri de tratament comportamental sunt intervenții dovedite a fi eficiente pentru abuzul de substanțe.

Anton RF. Naltrexonă pentru gestionarea dependenței de alcool. N Engl. J Med. 2008 Aug 14;359(7):715-21. [PMID: 18703474]

Anton RF și colab. Grupul de cercetare al studiului COMBINE. Terapii farmacologice combinate și intervenții comportamentale pentru dependența de alcool: studiul COMBINE: un studiu controlat randomizat. JAMA. 3 mai 2006;295(17):2003-17. [PMID: 16670409]

Compton WM și colab. Prevalența, corelațiile, dizabilitatea și comorbiditatea abuzului și dependenței de droguri DSM-IV în Statele Unite: rezultate ale studiului epidemiologic național privind alcoolul și afecțiunile conexe. Arch Gen Psychiatry. Mai 2007;64(5):566-76. [PMID: 17485608]

Coulton S și colab. Echipa de cercetare Stepwice. Screening oportunist pentru tulburările legate de consumul de alcool în asistența medicală primară: studiu

comparativ. BMJ. 4 martie 2006;332(7540):511-7. [PMID: 16488896]
Hasin DS și colab. Prevalența, corelațiile, dizabilitatea și comorbiditatea abuzului și dependenței de alcool DSM-IV în Statele Unite: rezultate

din Studiul Epidemiologic Național privind Alcoolul și Afecțiunile Înrudite. Arch Gen Psychiatry. Iulie 2007;64(7):830-42. [PMID: 17606817]

Johnson BA. Actualizare privind tratamentele neurofarmacologice pentru alcoolism: baze științifice și descoperiri clinice. Biochem Pharmacol. 1 ianuarie 2008;75(1):34-56. [PMID: 17880925]

Johnson BA și colab. Consiliul consultativ pentru topiramat în alcoolism; Grupul de studiu privind topiramatul în alcoolism. Topiramat pentru tratarea dependenței de alcool : un studiu controlat randomizat. JAMA. 10 octombrie 2007;298Q4): 1641-51. [PMID: 17925516]

Kakko J și colab. O strategie de îngrijire treptată utilizând buprenorfină și metadonă administrate versus terapia de întreținere convențională cu metadonă în dependența de heroină: un studiu controlat randomizat. Am J Psychiatry. Mai 2007;164(5):797-803. [PMID: 17475739]

Kenna GA și colab. Recenzie a topiramatului: un antiepileptic pentru tratamentul dependenței de alcool. Curr Drug Abuse Rev. 2009 mai;2(2):135-42. [PMID: 19630744]

Poling J și colab. Studiu clinic de șase luni privind bupropiona cu tratament de contingență pentru dependența de cocaină la o populație tratată cu metadonă. Arch Gen Psychiatry. 2006 Feb; 63(2): 219-28. [PMID: 16461866]

Simptome comune

Ralph Gonzales, medic, doctor în medicină și specialist în sănătate publică
Paul L. Nadler, medic

Termeni și condiții

DATE ESENȚIALE

- Edad.
- Durata tosului.
- Dispnee (în repaus sau la efort).
- Istoricul fumatului.
- Semnele vitale (frecvența cardiacă și respiratorie, temperatura corpului).
- Examinarea toracică.
- Radiografie toracică atunci când tusea inexplicabilă durează mai mult de trei până la șase săptămâni.

► Generalități

Tusea afectează negativ interacțiunile personale și profesionale, precum și somnul și provoacă adesea disconfort la nivelul faringelui și peretelui toracic. Aproape toți cei care solicită asistență medicală pentru o tuse acută își doresc să rezolve simptomul; puțini sunt îngrijorați de o boală mai gravă. Tusea rezultă din stimularea receptorilor nervoși aferenți mecanici sau chimici din arborele bronșic. O tuse eficientă depinde de un arc reflex aferent-eferent intact, o forță adecvată a mușchilor expiratori și a peretelui toracic și de producerea și eliminarea normală a produselor mucociliare.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Primul pas util în evaluare este diferențierea sindroamelor patologice care sunt însoțite de tuse **acută** (mai puțin de trei săptămâni), **persistentă** (mai mult de trei săptămâni) și **cronică** (mai mult de opt săptămâni). Tusea care urmează unei infecții și care durează între trei și opt săptămâni este numită și tuse **subacută** , pentru a distinge această entitate clinică comună de tusea acută și cronică.

1. Tuse acută. La adulții sănătoși, aproape toate sindroamele de tuse acută se datorează infecțiilor respiratorii virale. Caracteristicile suplimentare ale infecției, cum ar fi febra, congestia nazală și durerea în gât, ajută la confirmarea diagnosticului. Dificultatea de respirație (în repaus sau la efort) poate indica o afecțiune mai gravă, iar evaluarea ulterioară ar trebui să includă evaluarea oxigenării (pulsoximetrie sau analiza gazelor sanguine arteriale), a fluxului de aer (debit maxim sau spirometrie) și a bolii parenchimatoase pulmonare (radiografie toracică). Durata și caracteristicile tusei nu s-au dovedit a fi foarte utile în determinarea cauzei sindroamelor de tuse acută, deși la adulții cu tuse nocturnă semnificativă, trebuie luat în considerare astmul cu variantă de tuse, iar tusea persistentă cu sputa crește probabilitatea de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Cauzele neobișnuite ale tusei acute ar trebui suspectate la cei care suferă de boli de inimă (insuficiență cardiacă congestivă [ICC]) sau febră de fân (rinită alergică), precum și la pacienții cu factori de risc de mediu (cum ar fi lucrătorii agricoli).

2. Tuse persistentă și cronică. Tusea cauzată de infecții acute ale tractului respirator se vindecă de obicei în decurs de trei săptămâni la majoritatea pacienților (peste 90%). Tusea convulsivă trebuie luată în considerare la adolescenții și adulții vaccinați, precum și la copiii care au primit vaccinul dTP, care prezintă inițial o tuse persistentă sau severă care durează mai mult de trei săptămâni. În anumite zone geografice, prevalența tusei convulsive se apropie de 20% dacă tusea a persistat mai mult de trei săptămâni.

a angiotensinei (ECA) , infecțiile respiratorii acute și anomaliile radiografiei toracice nu sunt detectate, majoritatea cazurilor de tuse cronică persistentă sunt cauzate sau exacerbate de picurare postnazală, astm sau boală de reflux gastroesofagian (BRGE). Un istoric de congestie nazală sau sinusală, respirație șuierătoare sau arsuri la stomac ar trebui să ghideze evaluarea și tratamentul ulterior, deși astfel de probleme cauzează adesea tuse persistentă fără simptome tipice. Dificultatea de respirație în repaus sau la efort nu este raportată frecvent de pacienții cu tuse persistentă. Prezența dificultății de respirație justifică investigarea altor semne de boală pulmonară cronică, insuficiență cardiacă congestivă sau anemie.

Carcinomul bronhogenic trebuie suspectat dacă tusea este însoțită de pierdere în greutate inexplicabilă și febră cu transpirații nocturne, în special la fumători sau la cei cu expunere ocupațională relevantă. O tuse cronică persistentă, cu secreție excesivă de mucus, crește probabilitatea de BPOC, în special la fumători, sau de

bronșiectazie la persoanele cu antecedente de pneumonie recurentă sau complicată; radiografiile toracice sunt utile în diagnostic.

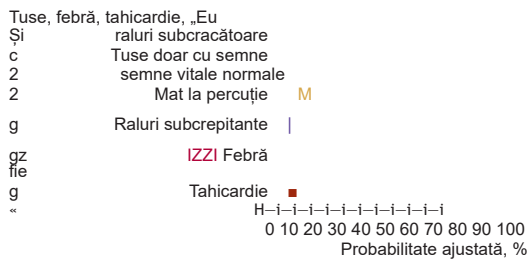
B. Examen fizic

Examinarea poate necesita studii diagnostice suplimentare pentru tusea acută sau persistentă. Pneumonia este suspectată atunci când acest simptom este însoțit de semne vitale anormale (tahicardie, tahipnee, febră). Constatările care sugerează consolidarea pulmonară (crepitanți, scăderea sunetelor respiratorii, fremitus, egofonie) sunt predictori importanți ai pneumoniei comunitare, dar apar într-un procent mic de cazuri. Sputa purulentă este asociată cu infecții bacteriene la pacienții cu boli pulmonare structurale (de exemplu, boală pulmonară obstructivă cronică, fibroză chistică), dar este un predictor insuficient al pneumoniei la adulții sănătoși. Respirația șuierătoare și ronghiile sunt manifestări frecvente la adulții cu bronșită acută, iar majoritatea nu se prezintă cu astm bronșic cu debut la această grupă de vârstă.

Examinarea fizică a pacienților cu tuse persistentă poate releva, de asemenea, semne de sinuzită cronică, care contribuie la secreții postnazale sau astm. Semnele toracice și cardiace pot diferența boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) de insuficiența cardiacă congestivă (ICC). La pacienții cu tuse și dispnee, un test cu chibrit normal (capacitatea de a stinge un chibrit de la o distanță de 25 cm) și o înălțime laringiană maximă mai mare de 4 cm (măsurată de la incizura sternală până la cartilajul cricoid la sfârșitul expirației) reduc semnificativ probabilitatea de BPOC. În mod similar, presiunea venoasă jugulară normală și refluxul hepatojugular negativ reduc probabilitatea de insuficiență cardiacă congestivă biventriculară.

C. Studii diagnostice

1. Tuse acută. La orice adult cu tuse acută care prezintă semne vitale anormale sau la care examenul toracic sugerează pneumonie, trebuie luată în considerare o radiografie toracică. Figura 2-1 ilustrează relația dintre datele clinice specifice și probabilitatea apariției pneumoniei. La pacienții cu dispnee, pulsoximetria și debitul expirator maxim ajută la excluderea hipoxemiei sau a bolilor obstructive ale căilor respiratorii. Cu toate acestea, o valoare normală a pulsoximetriei (de exemplu, >93%) nu exclude un gradient alveolo-arterial (Aa) marcat atunci când subiecții au o compensare respiratorie eficientă. În timpul focarelor de gripă înregistrate, valoarea predictivă pozitivă a diagnosticului clinic de gripă se apropie de 70% și aproape întotdeauna suprimă utilitatea testelor de diagnostic rapid.



▲ **Figura 2-1.** Probabilități ajustate de pneumonie pe baza datelor din istoricul medical și examenul fizic.

2. Tuse cronică persistentă. O radiografie toracică este indicată atunci când istoricul medical sau studiile diagnostice suplimentare exclud tusea legată de terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau de tusea post-infecțioasă. Dacă se suspectează o infecție pertussis, trebuie efectuată testarea reacției în lanț a polimerazei utilizând un tampon nazofaringian sau o probă de spălare nazală; în aceste cazuri, trebuie ținut cont de faptul că eficacitatea în detectarea microorganismului scade pe măsură ce durata tusei crește. Când radiografia toracică este normală, picura postnazală, astmul și boala de reflux gastroesofagian sunt cele mai probabile cauze. Prezența simptomelor clasice ale acestor afecțiuni ghidează evaluarea ulterioară sau tratamentul empiric, deși absența simptomelor tipice este frecventă. Sunt disponibile proceduri definitive pentru a determina prezența fiecăreia dintre aceste tulburări (Tabelul 2-1). Cu toate acestea, se recomandă inițierea tratamentului empiric cu un regim de concentrație maximă pentru picura postnazală, astm sau boala de reflux gastroesofagian timp de două până la patru săptămâni, deoarece prezența acestor afecțiuni nu înseamnă neapărat că acestea sunt cauza tusei. Metodele alternative includ: în primul rând, identificarea pacienților cu tuse responsivă la corticosteroizi prin analiza sputei induse pentru un număr crescut de eozinofile (mai mare de 3%); în al doilea rând, cuantificarea concentrațiilor de oxid nitric expirat; sau în al treilea rând, inițierea tratamentului empiric cu prednison, 30 mg/zi timp de două săptămâni. Spirometria poate ajuta la identificarea obstrucțiilor semnificative ale căilor respiratorii la persoanele cu tuse persistentă și respirație șuierătoare, precum și la cele care nu răspund la tratamentul pentru astm. Atunci când un tratament empiric este ineficient, studii suplimentare cu manometrie și măsurarea pH-ului esofagian, endoscopie, înghițire cu bariu, tomografie computerizată (CT) a sinusurilor paranazale sau tomografie computerizată de înaltă rezoluție a toracelui pot identifica cauza.

Diagnostic diferențial

A. Tuse acută

Tusea acută poate fi un simptom al infecției respiratorii acute, astmului, rinitei alergice și insuficienței cardiace congestive , precum și al unei multitudini de alte cauze mai puțin frecvente.

B. Tuse persistentă și cronică

Cauzele tusei persistente includ expunerea la mediu (fum de țigară, poluarea aerului), tusea convulsivă, sindromul

Tabelul 2-1. Tratamente sau teste empirice pentru tusea persistentă.

Boală suspectată	Etapa 1 (tratament empiric)	Etapa 2 (studiu diagnostic)
Perfuzie postnazală	Tratamentul alergiilor sau al sinuzitei cronice	Trimitere la ORL; Tomografie computerizată a sinusurilor paranazale
Astm	Agoniști 0 2	Spirometrie; dacă este normală, se ia în considerare testarea expunerii la metacolină
GERD	Inhibitorii pompei de protoni	Monitorizarea pH-ului esofagian

ORL, otorinolaringolog *(urechi, nas și gât)*; BRGE, boală de reflux gastroesofagian; CT, tomografie computerizată.

Secreții nazale postnazale (sau sindrom de tuse a căilor respiratorii superioare), astm (inclusiv toate variantele de astm), boală de reflux gastroesofagian, boală pulmonară obstructivă cronică, bronșiectazie, bronșită eozinofilă, tuberculoză sau alte infecții cronice, boală pulmonară interstițială și carcinom bronhogen. Tusea persistentă poate fi, de asemenea, de origine psihogenă.

► Tratament

A. Tuse acută

Tratamentul tusei acute trebuie să se concentreze pe cauza subiacentă a bolii, pe reflexul de tuse în sine și pe orice factori suplimentari care o exacerbează. Când se diagnostichează gripa, tratamentul cu amantadină, rimantadină, oseltamivir sau zanamivir este la fel de eficient (cu o zi mai puțin de boală) atunci când este inițiat în primele 30 până la 48 de ore de la debutul simptomelor. În cazurile de *infecție sau focare cu Chlamydia* sau Mycoplasma, antibioticele de primă linie includ eritromicină, 250 mg oral, de patru ori pe zi, timp de șapte zile, sau doxiciclină, 100 mg oral, de două ori pe zi, timp de șapte zile. La pacienții diagnosticați cu bronșită acută, tratamentul cu agoniști P2 inhalatori reduce severitatea și durata tusei în unele cazuri. Dovezile susțin un beneficiu moderat al dextrometorfanului, dar nu și al codeinei, în reducerea intensității tusei la adulții a căror tuse se datorează unei infecții respiratorii acute. Tratamentul secrețiilor postnazale (cu antihistaminice, decongestionante sau corticosteroizi nazali) sau al bolii de reflux gastroesofagian (cu blocante H2 sau inhibitori ai pompei de protoni) este, de asemenea, util atunci când este însoțită de o tuse acută. Există dovezi puternice că vitamina C și echinaceea nu sunt eficiente în reducerea severității unei tusei acute deja instalate, dar datele susțin utilizarea vitaminei C (cel puțin 1 g/zi) pentru prevenirea răcelilor la persoanele cu activitate fizică semnificativă (de exemplu, după un maraton) sau malnutriție.

B. Tuse persistentă și cronică

Evaluarea și tratamentul tusei persistente necesită adesea vizite multiple la medic și teste clinice, ceea ce poate provoca frustrare, furie și anxietate. Când se suspectează sau se confirmă infecția cu pertussis, tratamentul cu antibiotice macrolide este adecvat pentru a reduce răspândirea și transmiterea microorganismului. Dacă infecția a durat mai mult de șapte până la zece zile, tratamentul cu antibiotice nu afectează durata tusei, care poate persista până la șase luni. Nu există dovezi care să ghideze durata tratamentului pentru tusea persistentă cauzată de secreții postnazale, astm sau boală de reflux gastroesofagian.

► Când să se facă referire

- Incapacitatea de a controla tusea cronică sau persistentă după cure de tratament empiric. Un procent mic de persoane cu tuse idiopatică persistentă trebuie tratate împreună cu un otorinolaringolog sau pneumolog; opțiunile terapeutice includ lidocaină nebulizată și sulfat de morfină, 5 până la 10 mg pe cale orală la fiecare 12 ore.
- Pacienții cu simptome recurente trebuie trimiși la un medic otorinolaringolog sau pneumolog pentru evaluare.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Pacient cu risc crescut de tuberculoză la care există incertitudine cu privire la respectarea precauțiilor respiratorii.
- Necesitatea unei bronhoscopii urgente, ca în cazul suspiciunii de corp străin.
- Leziuni cauzate de fumat sau de inhalarea vaporilor toxici.
- Tos intratable a pesar del tratamiento, când afecta el inter cambio gaseoso o en sujetos con alto riesgo de barotraumatismo (p. ej., neumotórax reciente).

Sunați la SA și colab. Acest pacient are gripă? JAMA. 23 februarie 2005;293(8):987-97. [PMID: 15728170]

Chung KF și colab. Prevalența, patogeneza și cauzele tusei cronice. Lancet. 19 aprilie 2008;371(9621):1364-74. [PMID: 18424325]

Hewlett EL și colab. Practică clinică. Tusea convulsivă - nu doar pentru copii. N Engl J Med. 24 martie 2005;352(12):1215-22. [PMID: 15788498]

Metlay JP și colab. Strategii de testare în tratamentul inițial al pacienților cu pneumonie dobândită în comunitate. Ann Intern Med. 21 ianuarie 2003;138(2):109-18. [PMID: 12529093]

Morice AH și colab. Terapia cu opiacee în tusea cronică. Am J Respir Crit Care Med. 15 februarie 2007;175(4):312-5. [PMID: 17122382]

Pavord ID și colab. Tratamentul tusei cronice. Lancet. 19 aprilie 2008;371(9621):1375-84. [PMID: 18424326]

Pratter MR și colab. O abordare integrativă empirică a gestionării tusei: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP. Chest. Ianuarie 2006;129(1 Suppl):222S-231S. [PMID: 16428715]

Wenzel RP și colab. Bronșită acută. N Engl J Med. 16 noiembrie 2006;355(20): 2125-30. [PMID: 17108344]

Yu L și colab. Beneficiul clinic al terapiei empirice secvențiale în trei etape în gestionarea tusei cronice. Respirology. Mai 2008;13(3):353-8. [PMID: 18399856]

DISPNEE

DATE ESENȚIALE

- Febră.
- Tuse.
- Durere în piept.
- Măsurarea semnelor vitale; pulsoximetrie.
- Examinarea toracică și a inimii.
- Radiografie toracică.
- Măsurarea gazelor sanguine arteriale.

► Informații generale

Dispneea este o experiență sau *percepție subiectivă* a unei respirații inconfortabile. Cu toate acestea, relația dintre intensitatea dificultăților respiratorii și severitatea bolii de bază este foarte variabilă de la individ la individ. Dispneea poate proveni din afecțiuni care cresc efortul mecanic al respirației (de exemplu, boală pulmonară obstructivă cronică, boală pulmonară restrictivă, slăbiciune a mușchilor respiratori), afecțiuni care produc tahipnee compensatorie (de exemplu, hipoxemie sau acidoză) sau cauze psihogene. Rata de debut, dispneea anterioară, medicamentele administrate, condițiile patologice concomitente, profilul psihologic și severitatea afecțiunii de bază influențează modul și momentul apariției dispneei. La persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică deja stabilită, severitatea dispneei raportată de pacient este mai mare decât volumul expirator forțat pe secundă (FEV1) în prezicerea calității vieții și a mortalității pe cinci ani.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Durata, severitatea și frecvența dispneei determină momentul evaluării clinice. Dispneea severă cu debut rapid, fără alte caracteristici clinice, ar trebui să ridice suspiciunea de pneumotorax, embolie pulmonară sau creștere a presiunii telediastolice ventriculare stângi (DTVS). Pneumotoraxul spontan este de obicei însoțit de dureri toracice și apare mai frecvent la bărbații tineri, slabi sau la cei cu boli pulmonare preexistente. Embolia pulmonară trebuie întotdeauna suspectată atunci când un pacient are un istoric

recent (în ultimele patru săptămâni) de imobilizare prelungită, terapie cu estrogen sau alți factori de risc pentru tromboză venoasă profundă (TVP) (de exemplu, tromboembolism, cancer, obezitate) și când cauza dispneei nu este clară. Infarctul miocardic asimptomatic, care apare mai frecvent la persoanele diabetice și la femei, poate duce la insuficiență cardiacă acută și dispnee.

Simptomele concomitente oferă indicii importante despre diverse cauze ale dispneei. Când sunt prezente tuse și febră, principala preocupare este prezența pneumoniei (în special a infecției), deși miocardita, pericardita și embolia septică pot apărea și sub această formă. Durerea toracică trebuie, de asemenea, caracterizată ca fiind acută sau cronică, pleuritică sau de efort. Deși durerea toracică pleuritică acută este norma în pericardita acută și pneumotorax, majoritatea pacienților cu durere toracică pleuritică din clinicile ambulatorii au pleurezie din cauza unei infecții respiratorii virale acute. Dacă durerea toracică periodică precede debutul dispneei, trebuie suspectată ischemia miocardică și embolia pulmonară. Când durerea toracică este asociată cu respirație șuierătoare, cauza este probabil bronșita acută. Cu toate acestea, dacă cea din urmă este puțin probabilă, medicul trebuie să ia în considerare și astmul nou apărut, corpul străin și disfuncția corzilor vocale.

Când un pacient raportează dispnee semnificativă fără - caracteristici concomitente sau ușoare, trebuie luate în considerare și cauze non-cardiopulmonare ale transportului afectat de oxigen (anemie, methemoglobinemie, ingestie de cianură, monoxid de carbon), embolie pulmonară, acidoză metabolică datorată unei varietăți de afecțiuni și atacuri de panică, pe lângă embolia pulmonară cronică.

B. Examen fizic

Examenul fizic specific trebuie să includă evaluarea capului și gâtului, toracelui, inimii și extremităților inferioare. Observarea tiparului respirator al pacientului sugerează adesea o boală obstructivă a căilor respiratorii (respirație cu buze țuguiate , utilizarea mușchilor extrarespiratori, torace în formă de butoi), pneumotorax (excursie asimetrică) sau acidoză metabolică (respirație Kussmaul). Persoanele cu obstrucție iminentă a căilor respiratorii superioare (de exemplu, epiglotită, corp străin) sau exacerbare a astmului sever adoptă uneori o poziție de trepied. Respirația șuierătoare focală ridică suspiciunea unui corp străin sau a altei obstrucții bronșice. Înălțimea laringiană—

Tabelul 2-2. Date clinice care sugerează o boală obstructivă a căilor respiratorii.

	Ratele de probabilitate ajustate	
	Prezența factorului	Absența factorului
Fumatul a > 40 de cutii pe an	11.6	0,9
Vârstă > 45 de ani	1.4	0,5
Înălțimea laringiană maximă < 4 cm	3.6	0,7
Cei trei factori	58,5	0,3

Cu autorizație de la Straus SE și colab. Acuratețea istoricului pacientului, a respirației șuierătoare și a măsurătorilor laringiene în diagnosticarea bolilor obstructive ale căilor respiratorii. Grupul CARE-COAD1. Evaluarea clinică a fiabilității examinării - Boala obstructivă cronică a căilor respiratorii. JAMA. 12 aprilie 2000;283(14):1853-7.

Gea maxima (distanța dintre vârful cartilajului tiroidian și incizura suprasternală la sfârșitul expirației) este o măsură a hiperinflației. Bolile obstructive ale căilor respiratorii sunt practic inexistente atunci când subiectul nu fumează, are sub 45 de ani și are o înălțime laringiană maximă de 4 cm (Tabelul 2-2).

O analiză sistematică a identificat mai mulți indicatori clinici care prezic creșterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng, utili pentru evaluarea subiecților dispneici fără antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (Tabelul 2-3). Atunci când nu sunt prezenți, probabilitatea creșterii presiunii telediastolice a ventriculului stâng este foarte mică (mai puțin de 10%), iar dacă sunt prezenți doi sau mai mulți, probabilitatea creșterii presiunii este foarte mare (mai mare de 90%).

C. Studii diagnostice

Puține cauze ale dispneei pot fi tratate fără o radiografie toracică: ingestiile care provoacă acidoză lactică, methemoglobinemia și intoxicația cu monoxid de carbon. La majoritatea pacienților, diagnosticul de pneumonie trebuie confirmat prin radiografie toracică. Când apare o exacerbare a unei

Tabelul 2-3. Manifestări clinice care sugerează o creștere a presiunii telediastolice a ventriculului stâng.

Tahicardie
Hipotensiune arterială sistolică
Distensie venoasă jugulară (> 5-7 $_{cmH2O}$) [1]
Reflux hepatojugular (> 1 cm)[4 5]
Rale subcrepitante, în special bibazilare
Al treilea sunet al inimii[6]
Edem al extremităților inferioare
Cardiomegalie sau dovezi radiografice de redistribuire vasculară pulmonară [1]

În cazul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), care este adesea suficient de severă pentru a necesita spitalizare, rezultatele radiografiei toracice influențează deciziile de tratament la până la 20% dintre pacienți. Radiografiile toracice (în special cele care detectează redistribuirea venoasă pulmonară) ghidează frecvent deciziile de tratament la persoanele cu dispnee secundară bolilor de inimă. Radiografiile toracice la finalul expirației îmbunătățesc detectarea pneumotoracelor mici.

O radiografie toracică normală are o valoare diagnostică substanțială. Când examenul fizic nu prezintă semne remarcabile de boală pulmonară obstructivă cronică sau insuficiență cardiacă congestivă, iar radiografia toracică este normală, principalele cauze ale dispneei includ embolia pulmonară, obstrucția căilor respiratorii superioare, corpii străini, anemia și acidoza metabolică. Dacă pacientul prezintă tahicardie și hipoxemie, dar radiografia toracică și electrocardiograma (ECG) sunt normale, atunci se poate suspecta embolia pulmonară (Capitolul 9) dacă analizele de sânge nu evidențiază anemie semnificativă sau acidoză metabolică. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție a toracelui este

[4]Aceste date sunt deosebit de utile.

[5]Compresia abdominală adecvată pentru evaluarea refluxului hepatojugular necesită mai mult de 30 de secunde de compresie abdominală susținută în cadranul superior drept.

[6]Auscultația cardiacă a pacientului la un unghi de 45 de grade în decubit lateral stâng dublează rata de detectare a celui de-al treilea sunet cardiac.

Cu permisiunea lui Badgett RG și colab. Poate examenul clinic să diagnosticheze insuficiența cardiacă stângă la adulți? JAMA. 1997 Jun 4;277(21):1712-9.

deosebit de utilă în evaluarea emboliei pulmonare și are avantajul suplimentar de a oferi informații despre bolile pulmonare alveolare și interstițiale.

În evaluarea dispneei în departamentele de urgență , testarea peptidei natriuretice de tip B (BNP) din ser sau sânge integral este adesea utilă, deoarece concentrațiile mari ale acestei peptide sunt sensibile și specifice pentru creșterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng la persoanele simptomatice. Incertitudinea persistentă după evaluarea clinică și testarea diagnostică sistematică este o indicație pentru analiza gazelor sanguine arteriale. Cu două excepții notabile (intoxicația cu monoxid de carbon și toxicitatea cu cianură), analiza gazelor sanguine arteriale distinge între cauzele dispneei crescute datorate efortului mecanic (acidoză respiratorie cu sau fără hipoxemie), tahipneea compensatorie (alcaloză respiratorie cu sau fără hipoxemie sau acidoză metabolică) și dispneea psihogenă (alcaloză respiratorie). Monoxidul de carbon și cianura afectează aportul de oxigen cu modificări minime ale presiunii parțiale a oxigenului ($Po2_{)}$. Procentul de carboxihemoglobină permite identificarea toxicității monoxidului de carbon. La pacienții cu acidoză lactică profundă în urma unui incendiu într-un spațiu închis, trebuie luată în considerare intoxicația cu cianură. Suspiciunea de intoxicație cu monoxid de carbon sau de methemoglobinemie poate fi confirmată și prin măsurarea nivelurilor de carboxihemoglobină sau methemoglobină venoasă.

Deoarece testarea gazelor sanguine arteriale este impracticabilă în majoritatea setărilor ambulatorii, **pulsoximetria** a devenit esențială pentru evaluarea dispneei în cabinet. Valorile saturației de oxigen mai mari de 96% corespund aproape întotdeauna unei $PaO2_{\text{mai mari}}$ de 70 mmHg, iar valorile mai mici de 94% indică aproape întotdeauna hipoxemie clinică semnificativă. Excepții semnificative de la această regulă includ intoxicația cu monoxid de carbon, care are ca rezultat o saturație normală a oxigenului (datorită lungimilor de undă similare ale oxihemoglobinei și carboxihemoglobinei) și methemoglobinemia, care are ca rezultat o saturație a oxigenului de aproape 85%, care nu se ameliorează cu oxigen suplimentar. Saturația de oxigen normală sau aproape normală (mai mică de 90%) la persoanele delirante sau obtuze cu boală pulmonară obstructivă justifică măsurarea imediată a gazelor sanguine arteriale pentru a exclude hipercapnia și necesitatea intubației. Când pulsoximetria dă rezultate echivoce, evaluarea pierderii de saturație în timpul deplasării (de exemplu, o plimbare rapidă prin clinică) poate fi o constatare utilă (de exemplu, în cazurile de suspiciune de pneumonie cu Pneumocystis *jiroveci* [fosta *Pneumocystis carinii]).*

Dispneea episodică poate fi dificilă dacă este imposibil de evaluat momentul apariției simptomelor. Cauzele care pun viața în pericol includ embolia pulmonară recurentă, ischemia miocardică și boala reactivă a căilor respiratorii. Atunci când este însoțită de respirație șuierătoare audibilă, trebuie luată în considerare disfuncția corzilor vocale, în special la femeile tinere care nu răspund la tratamentul astmului. Spirometria este foarte utilă pentru o mai bună clasificare a pacienților cu boală obstructivă a căilor respiratorii, dar este rareori necesară ca evaluare inițială sau urgentă la persoanele cu dispnee acută.

Diagnostic diferențial

Dispneea acută, în special ca principală plângere, necesită evaluare imediată. Tulburările urgente și emergente care cauzează dispnee acută includ pneumonia, boala pulmonară obstructivă cronică, astmul, pneumotoraxul, embolia pulmonară, bolile de inimă (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă, infarctul miocardic acut, disfuncția valvulară, aritmia, șuntul cardiac), acidoza metabolică, intoxicația cu cianură, methemoglobinemia și intoxicația cu monoxid de carbon.

► Tratament

Tratamentul de urgență al dispneei are ca scop corectarea cauzei subiacente. Pacienții cu hipoxemie trebuie să primească oxigen suplimentar imediat, cu excepția cazului în care se observă hipercapnie semnificativă sau sunt în așteptarea analizei gazelor sanguine arteriale. Dispneea apare frecvent la pacienții aflați aproape de sfârșitul vieții; tratamentul cu opioide poate oferi o ameliorare substanțială, indiferent de severitatea hipoxemiei, dar oxigenoterapia pare a fi mai benefică la subiecții cu hipoxemie semnificativă (Capitolul 5). La persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) severă, oxigenoterapia îmbunătățește mortalitatea și performanța în activitatea fizică. Programele de reabilitare pulmonară sunt o altă opțiune terapeutică pentru cei cu BPOC moderată până la severă sau fibroză pulmonară interstițială.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică avansată trebuie îndrumați către un pneumolog, iar subiecții cu insuficiență cardiacă congestivă sau boală cardiacă valvulară trebuie evaluați de un cardiolog după stabilizare.
- Intoxicația cu cianură trebuie tratată împreună cu un expert în controlul otrăvurilor.

► Când să se spitalizeze

- Schimb gazos alterat cu risc crescut de embolie pulmonară în așteptarea diagnosticului definitiv.
- Suspiciunea de intoxicație cu cianură.

Cranston JM și colab. Terapia cu oxigen pentru dispnee la adulți. Cochrane Database Syst Rev. 16 iulie 2008;(3):CD004769. [PMID: 18646110]

Hildebrandt P și colab. Teste pentru peptide natriuretice de tip pro-B amino-terminale pentru a ajuta la evaluarea diagnostică a insuficienței cardiace în cazurile simptomatice

pacienți din asistența medicală primară. Am J Cardiol. 4 februarie 2008;101(3A):25-8. [PMID: 18243854]

Kapoor JR și colab. Abordare diagnostică și terapeutică a insuficienței cardiace acute decompensate. Am J Med. 2007 Feb; 120(2): 121-7. [PMID: 17275448]

Karnani NG și colab. Evaluarea dispneei cronice. Am Fam Physician. 15 aprilie 2005;71(8):1529—37. [PMID: 15864893]

Nonoyama ML și colab. Efectul oxigenului asupra calității vieții la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică cu hipoxemie tranzitorie de efort. Am J Respir Crit Care Med. 15 august 2007;176(4):343-9. [PMID: 17446339]

ale calității vieții legate de sănătate . Chest. Iunie 2007;131(6):1890-7. [PMID: 17505046]

HEMOPTIZĂ

DATE ESENȚIALE

- Antecedent al tutunului.
- Febră, tuse și alte simptome de infecție a tractului respirator inferior.
- Hemoragie nazofaringiană sau gastrointestinală.
- Radiografie toracică și hemoleucogramă completă.

► Informații generale

Hemoptizia este tusea cu sânge de sub corzile vocale. Este adesea clasificată ca benignă, ușoară sau masivă; aceasta din urmă este definită ca mai mult de 200 până la 600 ml (aproximativ una până la două căni) în 24 de ore. Limitele sunt arbitrare, deoarece sângele este rareori cuantificat cu precizie . O definiție utilă a hemoragiei masive se referă la orice cantitate semnificativă hemodinamic sau care compromite ventilația, caz în care obiectivul inițial nu este diagnostic, ci terapeutic.

Plămânii au o circulație sanguină dublă. Arterele pulmonare provin din ventriculul drept pentru a furniza sânge parenchimului pulmonar într-un circuit de presiune scăzută. Arterele bronșice provin din aortă sau arterele intercostale și transportă sânge la presiune sistemică către căile respiratorii, vasele de sânge, hiluri și pleura viscerală. Deși circulația bronșică constituie doar 1 până la 2% din fluxul sanguin pulmonar total, acesta poate crește dramatic în stările de inflamație cronică (de exemplu, în bronșiectazia cronică) și este adesea o sursă de hemoptizie.

Cauzele hemoptiziei pot fi clasificate după originea lor anatomică. Sângele poate proveni din căile respiratorii în cazul bolii pulmonare obstructive cronice, bronșiectazie și carcinom bronhogenic; din vasculatura pulmonară în cazul insuficienței ventriculare stângi, stenozei mitrale, emboliei pulmonare și malformațiilor arteriovenoase; sau din parenchimul pulmonar în cazul pneumoniei, inhalării de cocaină (crack) sau bolilor autoimune (cum ar fi boala Goodpasture sau granulomatoza Wegener). Hemoragia alveolară difuză își are originea în vasele de sânge mici, aproape întotdeauna din cauza unor afecțiuni hematologice sau autoimune și produce infiltrate alveolare pe radiografiile toracice. Majoritatea cazurilor de hemoptizie observate în ambulatoriu se datorează infecțiilor (de exemplu, bronșită acută sau cronică, pneumonie, tuberculoză). Hemoptizia după cancerul pulmonar crește odată cu vârsta și reprezintă până la 20% din cazuri la persoanele în vârstă. O altă cauză mai puțin frecventă de hemoptizie (mai puțin de 10% din cazuri) este hipertensiunea venoasă pulmonară (de exemplu, stenoză mitrală, embolie pulmonară). Aproape toți pacienții cu hemoptizie de cauză necunoscută la tomografia computerizată sau bronhoscopie prezintă rezoluție în decurs de șase luni fără tratament, cu excepția notabilă a pacienților cu risc crescut de cancer pulmonar (fumători cu vârsta peste 40 de ani). Sângerarea iatrogenă poate apărea în urma biopsiilor pulmonare transbronșice, anticoagulării sau rupturii arterei pulmonare în urma plasării distale a unui cateter cu balon. În 15% până la 30% din cazuri, cauza rămâne neidentificată.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Sputa cu tentă de sânge în prezența unei infecții a tractului respirator superior la o persoană tânără, nefumătoare, altfel sănătoasă (sub 40 de ani) nu necesită o evaluare diagnostică extinsă dacă hemoptizia se oprește odată cu remisiunea infecției. Cu toate acestea, hemoptizia este adesea un semn al unei boli grave, în special la persoanele cu o probabilitate mare de anomalii pulmonare subiacente. Este necesar să se facă distincția între sputa cu sânge și o tuse care produce doar sânge pentru a planifica evaluarea. Scopul interviului este de a identifica pacienții cu risc pentru tulburările menționate anterior. Informațiile relevante includ fumatul anterior sau actual, durata simptomelor și prezența infecției respiratorii. Trebuie excluse sursele non-pulmonare de sângerare, de la nas până la tractul gastrointestinal.

B. Examen fizic

Un puls rapid, hipotensiune arterială și saturație scăzută a oxigenului sugerează o hemoragie masivă care necesită evaluare și stabilizare urgentă. Trebuie efectuată o inspecție atentă a nărilor și a orofaringelui pentru a identifica orice surse potențiale de sângerare la nivelul căilor respiratorii superioare. Examinarea toracică și cardiacă poate releva insuficiență cardiacă congestivă sau stenoză mitrală.

C. Studii diagnostice

Evaluarea de laborator trebuie să includă radiografia toracică și hemoleucograma completă. Testele funcției renale, analiza de urină și studiile de coagulare sunt adecvate în situații specifice. Hematuria care însoțește hemoptizia poate indica sindromul Goodpasture sau vasculita. Bronhoscopia flexibilă relevă cancer endobronșic la 3% până la 6% dintre persoanele cu hemoptizie și o radiografie toracică normală (fără lateralizare). Aproape toți acești pacienți sunt fumători cu vârsta peste 40 de ani, iar majoritatea au simptome de mai mult de o săptămână. Bronhoscopia este indicată la acești indivizi. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție completează bronhoscopia și ar trebui luată în considerare la persoanele cu o radiografie toracică normală și un risc scăzut de malignitate. Tomografia computerizată permite vizualizarea bronșiectaziilor nesuspectate și a malformațiilor arteriovenoase și, în multe cazuri, relevă leziuni endobronșice centrale. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție este testul de elecție dacă se suspectează malignități periferice mici. Angiografia prin tomografie computerizată

Contrastul computerizat este testul inițial preferat pentru evaluarea persoanelor cu probabilă embolie pulmonară, deși se recomandă prudență pentru a evita utilizarea unor cantități mari de substanță de contrast la subiecții cu nefropatie cronică, chiar ușoară (creatinină serică mai mare de 2,0 g/100 ml sau creatinină care crește rapid la intervale normale).

► Tratament

Tratamentul hemoptiziei ușoare implică identificarea și eliminarea cauzei specifice. Hemoptizia masivă pune viața în pericol. Căile respiratorii trebuie protejate prin intubație endotraheală, ventilație sigură și menținerea unei circulații eficiente. Dacă locul sângerării este cunoscut, pacientul trebuie plasat în decubit dorsal cu plămânul afectat mai jos. Sângerarea incontrolabilă necesită bronhoscopie rigidă și consultație chirurgicală. La pacienții stabili, locul sângerării este localizat prin bronhoscopie flexibilă, iar angiografia permite embolizarea arterelor bronșice afectate. Embolizarea este inițial utilă în 85% din cazuri, deși sângerările recurente pot apărea la până la 20% dintre pacienți în anul următor. Artera spinală anterioară pornește din artera bronșică la 5% dintre indivizi, iar cateterizarea accidentală poate provoca paraplegie.

► Când să se facă referire

- Când este necesară evaluarea bronhoscopică a căilor respiratorii inferioare, pacientul este trimis la un pneumolog pentru evaluare.
- Pacienții trebuie examinați de un otorinolaringolog pentru a analiza depistarea hemoragiilor căilor respiratorii superioare.
- Persoanele cu coagulopatie severă care îngreunează tratamentul sunt trimise pentru evaluare de către un hematolog.

► Când să se spitalizeze

- Pentru stabilizarea sângerării la pacienții cu risc de hemoptizie masivă.
- Pentru corectarea tulburărilor de coagulare (factori de coagulare , trombocite sau ambele).
- Pentru stabilizarea schimbului de gaze.

Bidwell JL și colab. Hemoptizie: diagnostic și tratament. Am Fam Physician. 1 octombrie 2005;72(7):1253-60. [PMID: 16225028]
Corder R. Hemoptysis. Emerg MedClin North Am. 2003 mai; 21(2): 421-35. [PMID: 12793622]
Fartoukh M și colab. Etiologia, diagnosticul și gestionarea cauzelor infecțioase ale hemoptiziei severe în unitățile de terapie intensivă. Curr Opin Pulm Med. 2008 mai;14(3):195-202. [PMID: 18427242]
Fartoukh M și colab. O abordare integrată a diagnosticului și managementului hemoptiziei severe la pacienții internați în unitatea de terapie intensivă: o serie de cazuri dintr-un centru de trimitere. Respir Res. 2007 15 februarie;8:11. [PMID: 17302979]
Jones R și colab. Simptome de alarmă în diagnosticarea precoce a cancerului în asistența medicală primară: studiu de cohortă utilizând baza de date General Practice Research Database. BMJ. 19 mai 2007;334(7602):1040. [PMID: 17493982]
Shigemura N și colab. Managementul multidisciplinar al hemoptiziei masive care pune viața în pericol: o experiență de 10 ani. Ann Thorac Surg. 2009 Mar;87(3):849-53. [PMID: 19231404]
Tsoumakidou M și colab. O analiză prospectivă a 184 de cazuri de hemoptizie: impactul diagnostic al radiografiei toracice, tomografiei computerizate și -copiei bronhoscopice. Breathing. 2006;73(6):808-14. [PMID: 16446530]

DURERE ÎN PIEPTE

DATE ESENȚIALE

- Debutul, caracterul, localizarea și amploarea, durata, periodicitatea și exacerbările durerii toracice.
- Dispnee.
- Semnele vitale.
- Examinare toracică și cardiacă.
- Electrocardiograf.
- Biomarkeri ai necrozei miocardice.

► Generalități

Durerea în piept (sau disconfortul toracic) este un simptom comun care poate rezulta din boli cardiovasculare, pulmonare, pleurale sau musculo-scheletice; poate fi, de asemenea, o consecință a tulburărilor esofagiene sau a altor tulburări gastrointestinale sau chiar a anxietății. Frecvența și distribuția cauzelor durerii toracice care pun viața în pericol, cum ar fi sindromul coronarian acut (SCA *),* pericardita , disecția de aortă, embolia pulmonară, pneumonia și perforația esofagiană, variază considerabil în funcție de diferitele contexte clinice. Lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă și infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sunt afecțiuni care au fost recunoscute abia recent ca factori de risc semnificativi pentru boala coronariană. Deoarece embolia pulmonară se poate manifesta cu o varietate de simptome, cheia este diagnosticul precis și o evaluare amănunțită a factorilor de risc pentru tromboembolismul venos. Factorii de risc tipici includ cancerul, traumatismele, intervențiile chirurgicale recente, imobilizarea prelungită, sarcina, contraceptivele orale și antecedentele familiale sau personale de tromboembolism venos. Alte tulburări asociate cu un risc crescut de embolie pulmonară includ insuficiența cardiacă congestivă și boala pulmonară obstructivă cronică. Deși aceste cazuri sunt rareori întâlnite în cabinetul medicului, întârzierile în diagnosticarea cauzelor durerii toracice care pune viața în pericol pot duce la morbiditate și mortalitate semnificative.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Ischemia miocardică este de obicei descrisă ca o senzație surdă, dureroasă, de „presiune", „strângere", „constricție " sau „gaz", mai degrabă decât ca o durere ascuțită sau spasmodică. De cele mai multe ori, simptomele ischemice se rezolvă în 5 până la 20 de minute, dar pot dura mai mult. Simptomele progresive sau simptomele în repaus sunt susceptibile de a indica angină pectorală instabilă din cauza rupturii plăcii coronariene și a trombozei. Episoadele de durere toracică prelungită pot indica un infarct miocardic, deși 33% dintre pacienții cu infarct miocardic acut nu raportează dureri toracice. Când este prezentă, durerea este adesea însoțită de anxietate sau neliniște. Localizarea este aproape întotdeauna retrosternală sau precordială stângă. Deoarece inima nu are inervație somatică, este dificil de identificat locația exactă a durerii cauzate de ischemia cardiacă; adesea senzația...

Durerea se referă la faringe, maxilar, umeri, interiorul brațelor, abdomenul superior sau spate. Durerea ischemică poate fi declanșată sau exacerbată de efort, temperaturi scăzute, mese, stres sau combinații ale acestor factori ; este aproape întotdeauna ameliorată de odihnă. Cu toate acestea, multe episoade nu respectă aceste tipare, iar manifestările atipice ale sindromului coronarian acut sunt mai frecvente la adulții în vârstă, femei și diabetici. Alte simptome asociate cu sindromul coronarian acut includ dispneea, amețelile, senzația de dezastru iminent și simptome vagale, cum ar fi greața și diaforeza. La vârstnici, oboseala este o plângere inițială frecventă a acestui sindrom. Tabelul 2-4 rezumă rapoartele de probabilitate ale simptomelor cardinale luate în considerare în evaluarea infarctului miocardic acut.

Hipertrofia ventriculară sau stenoza valvulară poate induce, de asemenea, dureri toracice mai puțin caracteristice. Pericardita produce durere mai intensă în decubit dorsal decât în poziție verticală și poate crește odată cu respirația, tusea sau înghițirea. Durerea pleuritică este de obicei neischemică, iar sensibilitatea la palpare indică o origine musculo-scheletică. Disecția de aortă induce de obicei durere lacrimală, cu debut brusc, care iradiază adesea în spate, dar această prezentare tipică este observată în puține cazuri.

Tabelul 2-4. Ratele de probabilitate (LR) ale manifestărilor clinice legate de infarctul miocardic acut.

Manifestare clinică	LR+ (IC 95%)
Anamneză	
Durere în piept care iradiază la brațul stâng	2,3 (1,7-3,1)
Durere în piept care iradiază la umărul drept	2,9 (1,4-3,0)
Durere în piept care iradiază la ambele brațe	7,1 (3,6-14,2)
Durere toracică pleuritică	0,2 (0,2-0,3)
Durere toracică ascuțită sau penetrantă	0,3 (0,2-0,5)
Durere toracică posturală	0,3 (0,2-0,4)
Durere în piept reprodusă prin palpare	0,2-0,4 [1]
Greață sau vărsături	1,9 (1,7-2,3)
Diaforeză	2.0 (1.9-2.2)
Examen fizic	
Tensiune arterială sistolică < 80 mmHg	3,1 (1,8-5,2)
Raluri pulmonare	2.1 (1.4-3.1)
Al treilea sunet al inimii	3,2 (1,6-6,5)
Electrocardiogramă	
Orice supradenivelare a segmentului ST (> 1 mm)	11,2 (7,1-17,8)
Orice depresie a segmentului ST	3,2 (2,5-4,1)
Orice undă Q	3,9 (2,7-7,7)
Orice anomalie de conducere	2,7 (1,4-5,4)
Ridicare nouă a segmentului ST (> 1 mm)	5,7-53,9 [1]
Noua depresie a segmentului ST	3,0-5,2 [1]
Noul val Q	5,3-24,8 [1]
Nouă modificare a conducerii	6,3 (2,5-15,7)

[1] Studiile eterogene nu permit calcularea punctelor.

Adaptat cu permisiunea lui Panju AA și colab. Examinarea clinică rațională . Acest pacient are un infarct miocardic? JAMA. 14 octombrie 1998;280(14):1256-63.

cazuri. Disecția aortică anterioară poate provoca, de asemenea, ischemie miocardică sau cerebrovasculară.

Tabloul clinic al emboliei pulmonare este foarte variabil, iar durerea toracică apare doar în 75% din cazuri. Obiectivul principal în evaluarea pacienților cu suspiciune de embolie pulmonară este de a evalua riscul clinic de tromboembolism pulmonar pe baza istoricului medical și a manifestărilor clinice (Capitolul 9). Perforația regiunii toracice a esofagului este o altă cauză a durerii toracice; majoritatea cazurilor rezultă în urma unor proceduri medicale esofagiene.

B. Examen fizic

Ocazional, constatările examenului fizic oferă indicii importante despre cauza principală a durerii toracice. Cu toate acestea, examenul fizic nu ar trebui niciodată utilizat ca unică bază pentru excluderea majorității diagnosticelor, în special a sindromului coronarian acut sau a disecției de aortă. Evaluarea semnelor vitale, inclusiv pulsoximetria, este întotdeauna primul pas în determinarea urgenței și a momentului potrivit pentru examinări ulterioare și investigații diagnostice.

Constatările care cresc probabilitatea sindromului coronarian acut includ diaforeza, hipotensiunea arterială, ritmul de galop S3 sau S4, crepitațiile pulmonare și creșterea presiunii venoase jugulare (Tabelul 2-4). Deși durerea toracică reprodusă sau exacerbată prin palpare este puternic sugestivă pentru o cauză musculo-scheletică, până la 15% dintre pacienții cu sindrom coronarian acut prezintă sensibilitate reproductibilă la nivelul peretelui toracic; s-a demonstrat că indicarea locului durerii cu degetul este puternic asociată cu o origine non-ischemică. Disecția de aortă poate provoca diferențiale de tensiune arterială (mai mari de 20 mmHg), deficit de amplitudine a pulsului și noi sufluri diastolice. Deși hipertensiunea arterială este considerată obligatorie la pacienții cu disecție de aortă, până la 25% au tensiune arterială sistolică sub 100 mmHg.

Prezența unei frecări cardiace sugerează pericardită până la proba contrarie. Se aude cel mai bine când persoana este așezată și aplecată în față și în timpul expirului final. Tamponada trebuie exclusă la toți indivizii cu diagnostic clinic de pericardită prin căutarea pulsului paradoxal (o scădere a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 10 mmHg) și inspectarea pulsațiilor venoase jugulare. Emfizemul subcutanat este frecvent după perforația esofagiană cervicală, dar apare doar în aproximativ 33% din perforațiile toracice (adică cele care se prezintă cel mai adesea cu durere în piept).

Absența datelor la examenul fizic al pacienților cu suspiciune de embolie pulmonară este aproape întotdeauna utilă pentru a crește - probabilitatea definirii acestui diagnostic, deși un rezultat normal la examenul fizic este, de asemenea, compatibil cu tulburarea de panică sau anxietate și bolile musculo-scheletice, care sunt mult mai frecvente.

C. Studii diagnostice

Dacă nu se poate confirma un alt diagnostic, electrocardiografia (ECG) este indicată în evaluarea inițială a majorității pacienților cu durere toracică acută pentru a exclude sindromul coronarian acut. Supradenivelarea segmentului ST este constatarea ECG cu cea mai mare valoare predictivă pentru infarctul miocardic (Tabelul 2-4). Cu toate acestea, până la 20% dintre persoanele cu sindrom coronarian acut au un ECG normal. Un studiu din 2007 a concluzionat că este sigur să se întrerupă monitorizarea cardiacă în departamentul de urgență pentru persoanele cu suspiciune de sindrom coronarian acut dacă nu prezintă durere la evaluarea medicală inițială și au un ECG normal sau nespecific. Această regulă a avut o sensibilitate de 100% pentru aritmia gravă (interval de încredere de 95%, 80 până la 100%), dar necesită o validare suplimentară. Persoanele stabile clinic cu factori de risc cardiovascular, o electrocardiogramă normală, biomarkeri cardiaci normali și fără diagnostic alternativ ar

trebui monitorizate cu teste de stres la timp, inclusiv imagistică de perfuzie. Electrocardiograma oferă, de asemenea, dovezi ale altor diagnostice posibile, cum ar fi pericardita și embolia pulmonară. Radiografia toracică poate fi utilă în evaluarea durerii toracice și este întotdeauna indicată atunci când este însoțită de tuse sau dispnee. Constatările de pneumomediastin sau revărsat pleural recent sunt compatibile cu perforația esofagiană. Angiografia CT coronariană cu șaizeci și patru de secțiuni a fost studiată pentru a diagnostica sindroamele coronariene acute și a prezice rezultatele departamentului de urgență. Într-un studiu efectuat pe 58 de pacienți, s-a observat o valoare predictivă pozitivă ridicată și o valoare predictivă negativă de 97% în diagnosticul sindroamelor coronariene acute. Un alt studiu a remarcat că aceasta a demonstrat o utilitate similară cu utilizarea radioizotopilor în testele de provocare pentru detectarea și excluderea sindromului coronarian acut (SCA) la pacienții cu risc scăzut cu durere retrosternală. În majoritatea instituțiilor, tomografia computerizată este studiul de elecție pentru diagnosticul perforației esofagiene și al disecției de aortă (tomografie computerizată helicoidală).

În evaluarea emboliei pulmonare, testele de diagnostic alese și rezultatele acestora trebuie interpretate în contextul probabilității clinice de tromboembolism pulmonar. Un test D -DIMER NEGATIV este suficient pentru a exclude embolia pulmonară la pacienții cu o probabilitate clinică scăzută de tromboembolism pulmonar (incidență la trei luni de 0,5%); cu toate acestea, riscul la trei luni de embolie pulmonară la persoanele cu risc intermediar sau ridicat este suficient de mare, chiar și cu un test D -DIMER NEGATIV (3,5% și, respectiv, 21,4%), pentru a justifica studii imagistice suplimentare, deoarece este o afecțiune care pune viața în pericol dacă nu este tratată. Angiografia prin tomografie computerizată (cu imagistică helicoidală sau multi-detector) a înlocuit scintigrafia cu ventilație-perfuzie ca metodă de diagnostic preferată pentru embolia pulmonară, cu o sensibilitate de aproximativ 90% până la 95% și o specificitate de 95% pentru detectarea emboliei pulmonare (comparativ cu angiografia pulmonară). Cu toate acestea, conform ghidurilor Academiei *Americane a Medicilor de Familie* și ale *Colegiului American al Medicilor* (AAFP/ACP), sensibilitatea tomografiei computerizate helicoidale este probabil insuficientă pentru a exclude embolia pulmonară la persoanele cu o probabilitate clinică ridicată de tromboembolism venos, la care ecografia extremităților inferioare sau angiografia pulmonară ar fi adecvată. Atunci când se efectuează o scintigrafie de ventilație-perfuzie, numai rezultatele normale sau cu probabilitate ridicată sunt utile pentru îmbunătățirea evaluării clinice a emboliei pulmonare.

Tulburarea de panică este o cauză frecventă a durerii toracice; reprezintă până la 25% din cazurile consultate în departamentul de urgență și o proporție și mai mare de pacienți care vizitează medicii de familie. Caracteristicile asociate cu o probabilitate mai mare de tulburare de panică includ absența bolii coronariene, durerea toracică atipică, sexul feminin, vârsta fragedă și un nivel ridicat de anxietate auto-raportată.

► Tratament

Tratamentul durerii toracice trebuie să fie ghidat de cauză. Termenul „durere toracică non-cardiacă" este folosit pentru a se referi la persoanele care rămân nediagnosticate după investigații ample. Deși nu a fost suficient cercetat, într-un studiu de mici dimensiuni, aproximativ 50% dintre indivizi au îndeplinit criteriile pentru anxietate sau depresie, iar aproape 50% au raportat o ameliorare simptomatică cu doze mari de inhibitori ai pompei de protoni.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu durere non-cardiacă slab controlată sunt trimiși la un specialist în gestionarea durerii.
- Subiecții cu anemie falciformă sunt trimiși la un hematolog pentru studii suplimentare.

► Când să se spitalizeze

- Incapacitatea de a exclude în mod adecvat (într-o măsură suficientă) cauzele durerii toracice care pun viața în pericol, în special infarctul miocardic, anevrismul aortic disecant, embolia pulmonară și ruptura esofagiană.
- Gestionarea durerii pentru fracturile costale care afectează schimbul de gaze.

Dumville JC și colab. Durere toracică non-cardiacă: un studiu de cohortă retrospectiv al pacienților care au frecventat o clinică de durere toracică cu acces rapid. Fam Pract. 2007 apr;24(2):152-7. [PMID: 17283218]

Gallagher MJ și colab. Precizia diagnostică a angiografiei coronariene prin tomografie computerizată cu 64 de secțiuni comparativ cu imagistica nucleară de stres la pacienții cu risc scăzut de durere toracică din departamentul de urgență. Ann Emerg Med. 2007 Feb;49(2):125-36. [PMID: 16978738]

Gatien M și colab. O regulă de decizie clinică pentru a identifica pacienții cu durere toracică care pot fi scoși în siguranță de la monitorizarea cardiacă în departamentul de urgență. Ann Emerg Med. 2007 Aug;50(2):136-43. [PMID: 17498844]

Geersing GJ și colab. Excluderea tromboembolismului venos utilizând teste D-dimer la punctul de îngrijire la pacienții ambulatori: o meta-analiză diagnostică. BMJ. 14 august 2009;339:b2990. [PMID: 19684102]

Pollack CV Jr și colab. Aplicarea scorului de risc TIMI pentru angină instabilă și sindrom coronarian acut fără supradenivelare de ST la o populație neselecționată de pacienți cu durere toracică din departamentul de urgență. Acad Emerg Med. 2006 ian;13(1):13-8. [PMID: 16365321]

van Belle A și colab. Eficacitatea gestionării suspiciunii de embolie pulmonară utilizând un algoritm care combină probabilitatea clinică, testarea D-dimerului și tomografia computerizată. JAMA. 11 ianuarie 2006;295(2):172-9. [PMID: 16403929]

Winters ME și colab. Identificarea urgențelor legate de durerea toracică în cadrul asistenței medicale primare. Prim Care. 2006 sept.;33(3):625-42. [PMID: 17088152]

Woo KM și colab. Principalele plângeri cu risc ridicat I: durere în piept - cele trei mari. Emerg Med Clin North Am. 2009 noiembrie; 27(4): 685-712. [PMID: 19932401]

PALPITAȚII

DATE ESENȚIALE

- Bătăi ale inimii puternice, rapide sau neregulate.
- Viteza, durata și regularitatea bătăilor inimii.
- Vârsta la momentul primului episod.
- Factorii care declanșează sau opresc episoadele.
- Amețeli sau leșin.
- Durere precordială.

► Generalități

Palpitațiile sunt definite ca o percepție neplăcută a unor bătăi cardiace puternice, rapide sau neregulate. Sunt un simptom de prezentare frecvent și sunt aproape întotdeauna benigne; cu toate acestea, uneori sunt un simptom al unei aritmii care pune viața în pericol. Pentru a evita trecerea cu vederea a cauzelor rare, dar periculoase, ale acestor simptome, medicii efectuează adesea teste costisitoare și invazive atunci când o evaluare diagnostică conservatoare ar fi suficientă. Uneori, se întâmplă opusul: un studiu a constatat că 54% dintre persoanele cu tahicardie supraventriculară au fost inițial diagnosticate greșit cu tulburare de panică, stres sau

anxietate. Un număr disproporționat dintre acești pacienți diagnosticați greșit sunt femei.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Deși pacienții descriu palpitațiile în multe feluri, îndrumarea lor pentru a oferi o descriere detaliată poate indica un mecanism și, astfel, poate restrânge diagnosticul diferențial. Întrebările relevante includ vârsta la primul episod, factorii precipitanți și frecvența, durata și regularitatea bătăilor inimii în timpul palpitațiilor subiective. Examinatorul poate cere persoanei să bată ritmul cu degetele. Circumstanțele care înconjoară debutul și terminarea pot fi, de asemenea, utile în identificarea cauzei. Palpitațiile care încep și se termină brusc sugerează tahicardie supraventriculară sau ventriculară. Palpitațiile care sunt terminate prin manevre vagale (cum ar fi manevra Valsalva) sugerează tahicardie supraventriculară.

Trei descrieri comune ale palpitațiilor sunt: 1) „oprire și pornire", adesea datorate contracției premature a atriului sau ventriculului, în care „oprirea" corespunde pauzei care urmează contracției, iar „startul" contracției puternice ulterioare; 2) „fluturare rapidă în piept", în care „fluturarea" regulată sugerează aritmii supraventriculare sau ventriculare (inclusiv tahicardie sinusală), iar „fluturarea" neregulată indică fibrilație atrială, flutter atrial sau tahicardie cu bloc variabil; și 3) „bătăi în gât" sau pulsații în gât, adesea cauzate de unde A „de tun" în pulsațiile venoase jugulare care apar atunci când atriul drept se contractă împotriva valvei tricuspide închise.

Palpitațiile însoțite de durere în piept sugerează o cardiopatie ischemică; dacă durerea în piept dispare atunci când pacientul se apleacă în față, se suspectează o boală pericardică. Palpitațiile însoțite de amețeli, presincopă sau sincopă indică hipotensiune arterială sau, eventual, o aritmie care pune viața în pericol. Palpitațiile care apar regulat la efort sugerează șunt dependent de frecvență sau cardiomiopatie hipertrofică. Dacă o origine benignă pentru aceste simptome tulburătoare nu poate fi confirmată la prima vizită, este indicată monitorizarea ambulatorie sau monitorizarea cardiacă prelungită în spital.

Simptomele non-cardiace ar trebui, de asemenea, investigate, deoarece palpitațiile pot fi un răspuns normal la o tulburare metabolică sau inflamatorie. Pierderea în greutate sugerează hipertiroidism. Palpitațiile pot fi declanșate de vărsături sau diaree, ceea ce duce la dezechilibre electrolitice și hipovolemie. Palpitațiile asociate cu hiperventilație, furnicături în mâini și nervozitate sunt frecvente atunci când cauza este o tulburare de anxietate sau panică.

B. Examen fizic

Este neobișnuit ca un medic să poată examina un pacient în timpul unui episod de palpitații; cu toate acestea, o examinare cardiovasculară atentă poate dezvălui anomalii care cresc probabilitatea apariției unor aritmii cardiace specifice. Clicurile medio-sistolice ale prolapsului valvei mitrale sugerează o aritmie supraventriculară drept cauză a palpitațiilor. Suflul holosistolic dur al cardiomiopatiei hipertrofice, auzit la marginea sternală stângă și amplificat de manevra Valsalva, indică fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară. Prezența cardiomiopatiei dilatative, sugerată de deplasarea și mărirea inimii în punctul de impuls maxim în timpul examinării, crește probabilitatea apariției tahicardiei ventriculare și a fibrilației atriale. La persoanele cu fibrilație atrială cronică, exercițiile fizice la birou (de exemplu, mersul rapid pe hol) pot dezvălui că cauza palpitațiilor este un răspuns ventricular accelerat intermitent. Medicul trebuie să caute, de asemenea, semne de hipertiroidism, cum ar fi tremor, reflexe tendinoase profunde crescute, tremor fin la nivelul mâinilor sau semne de consum de medicamente stimulante (cum ar fi pupile dilatate sau leziuni cutanate sau leziuni la nivelul septului nazal).

C. Studii diagnostice

Cele două studii cardiace cel mai frecvent utilizate în evaluarea inițială a unui subiect cu palpitații sunt electrocardiograma cu 12 derivații și dispozitivele de monitorizare ambulatorie (cum ar fi monitorul Holter sau înregistratorul de incidente).

O electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații ar trebui efectuată la toate persoanele care raportează palpitații, deoarece poate oferi dovezi pentru o gamă largă de cauze. Deși în majoritatea cazurilor nu se detectează nicio aritmie semnificativă pe trasare, interpretarea atentă a ECG-ului ajută medicul să deducă o cauză probabilă în anumite circumstanțe.

De exemplu, bradiaritmiile și blocul cardiac pot fi legate de ectopia ventriculară sau bătăi de evadare pe care pacientul le poate percepe ca palpitații. Dovezile infarctului miocardic anterior obținute prin interogatoriu sau electrocardiogramă (de exemplu, unde Q) cresc riscul de tahicardie ventriculară susținută sau nesusținută. Preexcitația ventriculară (sindromul Wolff-Parkinson-White) se manifestă printr-un interval PR scurt (mai puțin de 0,20 ms) și unde ω (panta ascendentă a segmentelor PR). Hipertrofia ventriculară stângă cu unde Q septale profunde în derivațiile I, aVL și V4 până la V6 este observată la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. Prezența măririi atriale stângi, sugerată de o undă P terminală în V1 mai mare de 0,04 ms și o crestătură în derivația II, indică un pacient cu risc crescut de fibrilație atrială. Un interval QT prelungit și o morfologie anormală a undei T sugerează sindromul QT lung, ceea ce expune pacienții la un risc mai mare de tahicardie ventriculară.

La persoanele cu risc crescut (Tabelul 2-5), sunt indicate studii diagnostice suplimentare. A fost sugerată o strategie pas cu pas, începând cu dispozitive de monitorizare ambulatorie (monitorizare Holter dacă se așteaptă să apară palpitații în cele 72 de ore (supravegherea incidentelor când este mai puțin frecventă), urmată de testare electrofiziologică invazivă dacă monitorul ambulatoriu înregistrează vreo aritmie îngrijorătoare sau dacă există o suspiciunea semnificativă a oricărei aritmie grave în ciuda datelor normale obținute cu un monitor ambulatoriu adecvat.

La pacienții cu antecedente de infarct miocardic, monitorizarea cardiacă ambulatorie sau electrocardiografia cu semnal mediu sunt pașii următori adecvați pentru evaluarea tahicardiei ventriculare.

Tabelul 2-5. Palpitații: pacienți cu risc crescut de cauze cardiovasculare.

Factorii de risc în fundal
Istoric familial de aritmii semnificative
Antecedente personale sau familiale de sincopă sau moarte subită cu resuscitare
Istoric de infarct miocardic (și miocard cicatricial probabil)
Datele din examenul fizic
Boli cardiace structurale, cum ar fi cardiomiopatia dilatativă sau hipertrofică
Boli valvulare (stenoză sau insuficiență)
Datele electrocardiogramei
Sindromul QT lung
Bradicardie
Bloc cardiac de gradul doi sau trei
Aritmii ventriculare susținute

Electrocardiografia de efort este indicată la cei cu palpitații în timpul efortului fizic și la cei cu suspiciune de boală coronariană. Ecocardiografia este utilă atunci când examenul fizic sau electrocardiografia relevă anomalii structurale sau hipofuncție ventriculară.

Diagnostic diferențial

La evaluarea unui pacient cu palpitații într-o secție de urgență, medicul trebuie să confirme dacă simptomele exprimă: 1) o aritmie minoră și tranzitorie; 2) o boală cardiovasculară semnificativă; 3) o manifestare cardiacă a unei boli sistemice, cum ar fi tireotoxicoza; sau 4) un simptom somatic benign amplificat de caracteristicile psihosociale ale pacientului.

La persoanele care solicită asistență medicală la departamentul de urgență, mai degrabă decât la o clinică medicală, cauza este mai probabil să fie cardiacă (47% vs. 21%), în timp ce cauzele psihiatrice sunt mai frecvente la persoanele cu palpitații care solicită asistență medicală la cabinetul unui medic (45% vs. 27%). Într-un studiu efectuat pe pacienți care s-au prezentat la o clinică medicală universitară cu palpitații ca principală plângere, cauzele au fost cardiace în 43% dintre cazuri, psihiatrice în 31% și diverse în 10% (inclusiv consumul de droguri ilicite, medicamente, anemie, tireotoxicoză și mastocitoză).

Aritmiile cardiace care pot provoca simptome de palpitații includ bradicardia sinusală; tahicardia sinusală, supraventriculară și ventriculară; extrasistolele ventriculare și atriale; sindromul de sinus bolnav și blocul atrioventricular avansat.

Cauzele cardiace non-aritmice ale palpitațiilor includ bolile valvulare cardiace (cum ar fi insuficiența aortică sau stenoza), malformațiile septului interatrial sau interventricular, cardiomiopatia, cardiopatia congenitală și pericardita.

Cauzele non-cardiace ale palpitațiilor includ febra, deshidratarea, hipoglicemia, anemia, tireotoxicoza și feocromocitomul. Drogurile precum cocaina, alcoolul, cafeina și pseudoefedrina pot declanșa palpitații, la fel ca și medicamentele eliberate pe bază de rețetă, cum ar fi digoxina, fenotiazinele, teofilina și beta-agoniștii, precum și remediile pe bază de plante sau suplimentele care conțin efedrină (acum interzisă de *Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA).*

Cele mai frecvente cauze psihiatrice ale palpitațiilor sunt anxietatea și tulburarea de panică. Eliberarea de catecolamine în timpul unui atac de panică sau al stresului semnificativ poate declanșa aritmii. Adresarea unei singure întrebări ajută la identificarea pacienților cu tulburare de panică: „Ați experimentat vreodată perioade scurte, de câteva secunde sau minute, de panică sau teroare copleșitoare, însoțite de bătăi rapide ale inimii, dificultăți de respirație sau amețeli?"

► Tratament

În urma monitorizării ambulatorii, la majoritatea persoanelor se observă ectopie atrială sau ventriculară benignă și tahicardie ventriculară nesusținută. La pacienții cu structură cardiacă normală, aceste aritmii nu sunt asociate cu rezultate adverse. Abstinența de la cafeină și tutun este benefică. Adesea, reasigurarea este suficientă. Când acest lucru nu este posibil sau la persoanele cu simptome semnificative, se poate prescrie un tratament cu beta-blocante. Pentru tratamentul anumitor aritmii atriale sau ventriculare, vezi Capitolul 10.

► Când să se facă referire

- Pentru studii electrofiziologice.
- Pentru sfaturi privind tratamentul aritmiilor atriale sau ventriculare.

► Când să se spitalizeze

- În cazurile de palpitații legate de sincopă sau sincopă iminentă, în special când subiectul are 75 de ani sau mai mult și prezintă caracteristici anormale pe electrocardiogramă, hematocrit sub 30%, dispnee, frecvență respiratorie mai mare de 24 respirații pe minut sau antecedente de insuficiență cardiacă congestivă.
- Pacienți cu factori de risc pentru aritmie severă.

Abbott AV. Abordare diagnostică a palpitațiilor. Am Fam Physician. 2005;71(4):743-50. [PMID: 15742913]
Barsky AJ. Palpitații, aritmii și conștientizarea activității cardiace. Ann Intern Med. 2001;134(9 Pt 2):832-7. [PMID: 11346318]
Delacrétaz E. Practică clinică. Tahicardie supraventriculară. N Engl J Med. 2006 9 martie;354(10):1039-51. [PMID: 16525141]
Ehlers A și colab. Factori psihologici și perceptivi asociați cu arrhythmii și palpitații benigne. Psychosomat Med. 2000;62(5):693-702. [PMID: 11020100]
Giada F și colab. Studiu comparativ privind palpitațiile recurente inexplicabile (RUP) între înregistratorul implantabil cu buclă și strategia de diagnostic convențională. J Am Coll Cardiol. 15 mai 2007;49(19):1951-6. [PMID: 17498580]
Nobles MB și colab. Întrebări clinice. Ar trebui să se evalueze pentru CAD la seniorii cu contracții ventriculare premature? J Fam Pract. 2008 mai;57(5):325-6. [PMID: 18460298]
Pittler MH și colab. Reacții adverse ale suplimentelor alimentare pe bază de plante pentru reducerea greutății corporale: revizuire sistematică. Obes Rev. 2005;6:93-111. [PMID: 15836459]
Rao A și colab. Monitorizarea ambulatorie a ritmului cardiac. Br J Hosp Med (Londra). 2007;68:132-8. [PMID: 17419460]

DURERE DE URGE ÎN ȘUFĂ

DATE ESENȚIALE

- ► Traumă.
- ► Umflare.
- ► Febră.
- ► Simptome de „imobilizare" sau „blocare în capcană".

► Informații generale

Genunchiul este cea mai mare articulație din corp și este susceptibilă la leziuni cauzate de traume, inflamații de origine infecțioasă și artrită, precum și modificări degenerative.

Această structură este o articulație balama (ginglimus), a cărei linie articulară se află între condilii femurali și platourile tibiale. Meniscurile **separă** și amortizează suprafețele osoase interne și externe și acționează ca amortizoare atunci când suportă greutate. Rotula este un os sesamoid mare, situat anterior liniei articulare. Este încorporat în tendonul cvadricepsului și se articulează cu șanțul trohlear al femurului. Stabilitatea genunchiului este asigurată de ligamentele laterale pentru încărcările în varus (ligamente colaterale laterale) și valgus (ligamente colaterale mediale). Mișcarea tibială anterioară este limitată de ligamentul încrucișat anterior, în timp ce mișcarea posterioară depinde de ligamentele încrucișate posterioare. Bursa genunchiului este situată între piele și proeminențele osoase. Acestea sunt structuri căptușite cu sinoviale care reduc frecarea

dintre tendoane și mușchi pe măsură ce alunecă peste structurile osoase adiacente. Presiunea externă excesivă, suprasolicitarea (fricțiunea) sau inflamația pot provoca umflarea și durerea burselor. Bursele care cel mai adesea provoacă „dureri de genunchi" atunci când sunt inflamate sunt bursa prepatelară (situată între piele și rotula) și bursa ponderală anserină (situată în interiorul și sub rotula, puțin distal de platoul tibial).

Când există un revărsat articular la genunchi din cauza unei creșteri a lichidului în spațiul articular, examenul fizic va releva umflare în jurul rotulei și distensie a spațiului suprapatelar (deasupra rotulei). Excesul de lichid articular, cauzat de sinovită sau traumă, se poate deplasa posterior printr-un spațiu potențial, rezultând un chist popliteu (cunoscut și sub numele de chist Baker). Alte structuri susceptibile la leziuni care pot provoca dureri la genunchi (deși nu fac parte în mod oficial din articulația genunchiului) includ banda iliotibială și capul fibular. Banda iliotibială este o structură aponevrotică care traversează condilul femural lateral pentru a se atașa de capul fibular. Capul fibular este susceptibil la fracturi cauzate de traume.

► Manifestări clinice

Un istoric medical amănunțit, combinat cu un examen fizic care evaluează în mod specific structurile anatomice, este de obicei suficient pentru a stabili diagnosticul. Studii radiografice

Tabelul 2-6. Diagnostic diferențial al durerii de genunchi.

Disfuncție sau modificare mecanică
„Alterarea internă a genunchiului": leziuni ale meniscurilor sau ligamentelor. Modificări degenerative datorate osteoartritei.
Disfuncție dinamică sau aliniere incorectă a rotulei
Fractură rezultată în urma unui traumatism
Presiune intraarticulară crescută sau inflamație
„Alterarea internă a genunchiului": leziuni ale meniscurilor sau ligamentelor; inflamația sau infecția articulației genunchiului
Ruptura chistului popliteu (Baker)
Inflamația periarticulară
„Alterarea internă a genunchiului": leziuni de menisc sau ligament, bursită prepatelară sau patelară
Entorsă ligamentară

Examenul fizic și testele de laborator pentru aspirarea lichidului articular, atunci când sunt indicate, pot duce la un diagnostic definitiv la majoritatea pacienților. Tabelul 2-6 prezintă diagnosticul diferențial pentru durerea de genunchi.

A. Anamneză

Evaluarea durerii de genunchi începe cu un istoric general privind durata și rapiditatea debutului simptomelor; istoricul traumatismelor, încărcărilor sau compresiilor din activități sportive, recreative sau ocupaționale; și simptomele de infecție (febră, infecții bacteriene recente, factori de risc pentru boli cu transmitere sexuală [de exemplu, gonoree] sau alte infecții bacteriene [cum ar fi infecția stafilococică]). De asemenea, trebuie investigat un istoric al afecțiunilor ortopedice anterioare sau al intervențiilor chirurgicale la genunchiul afectat.

B. Simptome

1. Prezența sunetelor de clic, deși nespecifică, poate indica - osteoartrita sau sindromul patelofemural.
2. „Imobilizarea" sau „blocarea" în timpul mersului sugerează o leziune a meniscului.
3. Problemele de flexie a genunchiului sau umflarea genunchiului (datorată revărsatului articular) pot indica sinovită, bursită sau un chist popliteu (Baker); cu toate acestea, acestea pot fi legate de o ruptură de menisc dacă apar după o leziune prin răsucire. Când apare o umflare acută în urma unui traumatism, se poate suspecta o fractură. Umflarea care se dezvoltă rapid după o leziune bruscă prin răsucire sau hiperextensie sugerează o leziune a ligamentului încrucișat anterior (LCA).
4. Sunetul extern de „clic" la flexia și extensia genunchiului poate indica inflamația benzii iliotibiale.
5. Durerea care se agravează la mers sau la coborâtul scărilor sugerează sindromul femuro-patelar, condromalacia rotuliană sau degenerarea cartilajului subpatelar.
6. Când durerea apare la ridicarea în picioare după o stat mult timp pe scaun, aceasta semnifică anomalii de tracțiune a rotulei.

C. Examen fizic

Pentru a ajunge la un diagnostic precis, examenul fizic trebuie să evalueze în mod specific fiecare structură anatomică.

Tabelul 2-7. Localizarea cauzelor frecvente ale durerii de genunchi.

Durere pe partea interioară a genunchiului
Osteoartrita compartimentului intern
Bursita anserină (durere peste platoul tibial medial)
Entorsa ligamentelor colaterale mediale
Leziuni ale meniscului medial
Durere în partea din față a genunchiului
Sindromul patelar-femural (adesea bilateral)
Osteoartrită
Bursită prepatelară (legată de umflarea porțiunii anterioare a patelei)
„Genunchiul săritorului" (durere la polul inferior al rotula)
Artrita septică
Gută sau alte afecțiuni inflamatorii
Durere pe partea exterioară a genunchiului
Entorsa ligamentelor laterale
Leziunea meniscului lateral
Durere pe partea exterioară a genunchiului la nivelul condilului femural din cauza inflamației benzii iliotibiale (sindromul benzii iliotibiale)
Durere în partea posterioară (popliteală)
Vărsare
Chistul popliteu (Baker)

1. Localizare. Înainte ca medicul să palpeze genunchiul, este util ca pacientul să specifice localizarea durerii, dacă este posibil. Identificarea zonei specifice a durerii ajută la identificarea structurii probabil afectate. Tabelul 2-7 prezintă localizarea cauzelor comune ale durerii de genunchi.

2. Inspecție și palpare. Pentru a provoca durere de-a lungul liniei articulare , genunchiul pacientului este flectat în decubit dorsal, iar țesuturile moi dintre femur și tibie sunt palpate în direcții mediale și laterale (de-a lungul liniei articulare). Durerea spontană și palpabilă de-a lungul liniei articulare susține diagnosticul de leziune a meniscului sau osteoartritei. Durerea deasupra platoului tibial după un traumatism sugerează o fractură a acestui platou (rata de probabilitate pozitivă [LR] = 1,1; LR negativ = 0,8). Sensibilitatea la palpare sau umflarea deasupra aspectului medial al platoului tibial sugerează inflamația bursei patelare. Umflarea și eritemul deasupra patelei indică bursită prepatelară. Revărsatul genunchiului poate fi suspectat atunci când există o amplitudine limitată de mișcare,

deplasare patelară, semn de unde fluide, concavitate sau distensie a spațiului suprapatelar sau dispariția fosetelor din jurul patelei. O senzație de presiune sau durere la nivelul rotulei sugerează o efuziune sau un chist popliteu (Baker). Dacă chistul popliteu se rupe, pot apărea umflarea gambei și efuziune la nivelul genunchiului. În cele din urmă, durerea localizată sau un clic palpabil peste condilul femural lateral sunt caracteristice sindromului de bandă iliotibială.

D. Manevre specifice de examinare ortopedică

1. Teste pentru detectarea laxității ligamentare. Laxitatea ligamentară poate fi determinată prin efectuarea unui examen fizic cu mușchii genunchiului relaxați. Acest lucru se realizează cel mai ușor cu pacientul în decubit dorsal, cu piciorul și genunchiul extinse și fosa poplitеală susținută cu un prosop rulat, dacă este necesar, și cu mușchiul cvadriceps relaxat. În caz contrar, dacă sunt prezente dureri și inflamații semnificative, manevrele de evaluare a laxității ligamentare pot fi nesigure, deoarece contracțiile musculare voluntare ca răspuns la durere sau anticiparea acesteia pot împiedica obținerea unor rezultate pozitive.

A. **Ligamente laterale.** Aceste ligamente pot fi explorate cu două teste.

*(1) **Testul de valgus. Acest test*** evaluează stabilitatea - ligamentului colateral medial. Trebuie efectuat cu genunchiul extins și repetat cu genunchiul flexat la 25 de grade. Cu coapsa sprijinită pe masa de examinare, examinatorul își plasează o mână pe partea laterală a genunchiului și aplică presiune pe porțiunea medială distală a tibiei cu cealaltă mână. Aceasta generează presiune pe platoul tibial spre genunchiul opus. Acest test este considerat pozitiv atunci când se observă laxitate în valgus în comparație cu celălalt genunchi. Laxitatea în timpul testului cu genunchiul extins indică o leziune mai severă.

*(2) **Testul de sarcină în varus.*** Acest test evaluează stabilitatea ligamentului colateral lateral (LCL). Se efectuează cu genunchiul extins și se repetă cu genunchiul flexat la 25 de grade. Sprijinind o mână pe marginea medială a genunchiului, se aplică forță pe marginea laterală distală a tibiei cu cealaltă mână (aducție a genunchiului). Acest test este considerat pozitiv atunci când se observă laxitate în varus în comparație cu genunchiul opus. Laxitatea ligamentului colateral lateral în timpul testului cu genunchiul extins indică o leziune mai severă.

B. **Ligamentul încrucișat anterior.** Ligamentul încrucișat anterior poate fi evaluat cu trei teste: testul sertarului anterior, testul Lachman și testul pivot. Dintre manevrele cele mai frecvent utilizate pentru a evalua integritatea acestui ligament, testele Lachman și pivot oferă cele mai bune rezultate , în timp ce testul sertarului anterior este cel mai ușor de obținut. Gradele mici de laxitate ligamentară sunt frecvente și pot varia între indivizi. Prin urmare, interpretarea rezultatelor acestor manevre necesită compararea cu partea opusă. O diferență mai mare de 1 cm în deplasare indică aproape întotdeauna o entorsă a ligamentului încrucișat anterior.

*(1) **Testul sertarului anterior.*** Cu pacientul în decubit dorsal și genunchiul flexat la 90 de grade, piciorul subiectului este stabilizat prin aplecarea peste el (sau prin intermediul unui asistent care face acest lucru); porțiunea proximală a tibiei este prinsă cu ambele mâini în jurul gambei și se aplică tracțiune anterioară. Testul este considerat pozitiv atunci când se constată laxitate a ligamentului încrucișat anterior în comparație cu partea neafectată (sensibilitate, 48%; specificitate, 87%; raport de probabilitate pozitiv, 3,7; raport de probabilitate negativ, 0,6).

*(2) **Testul Lachman.*** Cu individul în decubit dorsal și genunchiul flectat la 25 de grade, porțiunea distală a femurului (marginea laterală) și regiunea proximală a tibiei sunt prinse cu mâna opusă pe marginea medială. Cu genunchiul în poziție neutră , femurul este stabilizat, iar tibia este deplasată anterior. Translația anterioară excesivă a tibiei (comparativ cu partea contralaterală) indică o leziune a ligamentului încrucișat anterior (sensibilitate, 84 până la 87%; specificitate, 93%; raport de probabilitate pozitiv, 2,4; raport de probabilitate negativ, 0,14).

*(3) **Testul pivot.*** Pacientul este plasat cu genunchiul extins, apoi acesta este flectat lent în timp ce se aplică rotație internă și încărcare în valgus. O subluxație este percepută la 20 până la 40 de grade de flexie a genunchiului (rata de probabilitate pozitivă de 20,4, rata de probabilitate negativă de 0,4).

C. **Ligament încrucișat posterior.** Se poate efectua testul sertarului posterior. Cu subiectul în decubit dorsal și genunchiul flectat la 30 de grade, se observă platoul tibial anterior. Acesta trebuie să fie situat la 10 mm anterior de condilii femurali. Porțiunea proximală a tibiei este prinsă cu ambele mâini și deplasată posterior. Mișcarea este comparată cu cea a genunchiului neafectat; laxitatea indică o posibilă entorsă a ligamentului încrucișat posterior.

2. Teste pentru evaluarea leziunilor de menisc. Există două teste utilizate frecvent pentru această evaluare.

A. **Testul McMurray.** Genunchiul este flectat până când pacientul raportează durere (pentru ca acest test să fie valid, flexia trebuie să fie nedureroasă dincolo de 90 de grade). Se aplică rotație externă la picior, apoi genunchiul este extins. Marginea medială a genunchiului este palpată pentru a depista durere sau clicuri în compartimentul medial al genunchiului, ceea ce indică o ruptură de menisc. Testul se repetă pe meniscul lateral, în timp ce rotația internă este aplicată piciorului (sensibilitate, 53%; specificitate, 59 până la 97%, în funcție de examinator; raport de probabilitate pozitiv, 17,3; raport de probabilitate negativ, 0,5).

B. **Testul de „scrasire" al lui Apley.** Cu pacientul în decubit ventral pe masa de examinare, genunchiul este flectat la 90 de grade . Piciorul este ținut cu palma. În timp ce se aplică presiune descendentă pe talpă, cu încărcare axială asupra piciorului (comprimând meniscurile dintre condilii femurali și platoul tibial), piciorul este rotit cu grijă într-o mișcare de „scrasire" pentru a provoca durere.

3. Teste pentru sindromul patelar-femural. Există trei teste utilizate frecvent pentru diagnosticarea acestui sindrom.

A. **Testul de compresie patelară.** Dacă compresia patelei împotriva femurului produce durere (sau dacă subiectul percepe un „clic"), manevra este diagnostică pentru sindromul patelo-femural.

B. **Testul de „scrasire" patelară.** Cu pacientul în decubit dorsal și genunchiul extins, patela este deplasată inferior prin apăsarea porțiunii superioare a genunchiului pe patelă, determinând-o să se deplaseze în jos. Pacientului i se cere să contracteze mușchiul cvadriceps pentru a rezista translației distale. Durerea sau clicurile indică condromalacie patelară.

C. **Testul de compresie patelară.** Cu pacientul așezat la capătul mesei de examinare, piciorul este extins (persoana este rugată să relaxeze mușchiul cvadriceps). Rotula este deplasată lateral, iar genunchiul este flectat la 30 de grade. Instabilitatea patelară este diagnosticată dacă subiectul resimte durere sau compresie.

E. Studii radiografice

În anumite circumstanțe, aceste studii pot fi utile în diagnosticarea durerii acute de genunchi. Radiografiile simple pot confirma modificările osteoartritice și pot identifica fracturile. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este eficientă în evaluarea leziunilor țesuturilor moi și a necesității unei intervenții chirurgicale de urgență (de exemplu, ruptura ligamentului încrucișat anterior). Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor de durere acută de genunchi, se poate pune un diagnostic chiar și fără studii radiografice (vezi Regulile de la Ottawa pentru genunchi de mai jos).

Tabelul 2-8. „Regulile Ottawa pentru genunchi": indicații pentru radiografii în leziunile acute ale genunchiului.

Luați în considerare obținerea unor radiografii dacă observați oricare dintre următoarele caracteristici:

- **Vârstă > 55 de ani**
- **Hipersensibilitate a capului fibular**
- **Hipersensibilitate rotuliană izolată**
- **Flexia genunchiului afectată până la 90 de grade**
- **Incapacitatea de a susține greutatea timp de patru pași după accidentare și la evaluarea în camera de gardă**

Cu permisiunea lui Stiel IG și a colab. Validare prospectivă a unei reguli de decizie pentru utilizarea radiografiei în leziunile acute de genunchi. JAMA. 1996;275;611-5.

1. Radiografii simple ale genunchiului

A. OSTEOARTRITĂ. Se solicită radiografii ale genunchiului cu suport de greutate. Modificările datorate osteoartritei includ îngustarea spațiului cartilajului articular, prezența osteofitelor și scleroza subcondrală.

B. FRACTURI ACUTE. La pacienții cu traumatisme acute ale genunchiului, decizia de a obține radiografii pentru a exclude o fractură trebuie să fie ghidată de Regulile Ottawa pentru genunchi (Tabelul 2-8) (sensibilitate, aproape de 100%; specificitate, 49%).

C. SINDROMUL PATELOFEMURAL. Deși nu este de obicei necesar pentru stabilirea unui diagnostic al acestui sindrom, radiografiile bilaterale efectuate la răsărit de soare sugerează condromalacia patelară atunci când se observă oricare dintre următoarele semne: subluxație, modificări osoase subcondrale, osteofite sau fragmente osoase libere. Aceste constatări sunt evidente în special în cazurile avansate .

2. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a genunchiului. Acest studiu este cel mai sensibil pentru diagnosticarea și evaluarea bolilor țesuturilor moi, inclusiv a leziunilor ligamentare și de menisc. IRM-ul este util pentru confirmarea entorselor ligamentului încrucișat anterior (LIA), al căror diagnostic se suspectează pe baza istoricului pacientului și a testului Lachman. IRM-ul este eficient în determinarea necesității artroscopiei și a intervenției chirurgicale. De asemenea, poate detecta fracturile după traumatisme atunci când sunt suspectate pe baza constatărilor clinice, dar radiografiile simple sunt negative.

F. Artrocenteză (Capitolul 20)

Dacă există revărsat articular la nivelul genunchiului, artrocenteza cu analiza lichidului articular este utilă din punct de vedere diagnostic, în special pentru diferențierea infecțiilor de inflamația sterilă (Tabelul 20-2). În plus, dacă durerea de genunchi este cauzată de revărsat, aspirația lichidului articular este utilă din punct de vedere terapeutic pentru îmbunătățirea flexiei și reducerea durerii. Pentru a evita infecția articulară, artrocenteza nu trebuie efectuată atunci când acul de aspirație va pătrunde în pielea infectată activ, cum ar fi în cazurile de celulită sau abcese. De asemenea, este contraindicată dacă există coagulopatie semnificativă, cum ar fi în cazul anticoagulării excesive cu warfarină.

Artrocenteza trebuie efectuată prompt pentru a exclude o infecție atunci când există dureri articulare cu efuziune, dacă se observă umflarea articulațiilor și dacă pacientul nu poate efectua

Flexia activă a articulației. Entorsa ligamentului încrucișat anterior duce adesea la hemartroză. Prin urmare, un examen fizic care detectează laxitatea acestui ligament, în combinație cu aspirația articulară care produce lichid hemoragic, este diagnosticul unei entorse a ligamentului încrucișat anterior.

Când artrocenteza și analiza lichidului articular relevă cristale, se pune diagnosticul de gută (cristale în formă de ac cu birefringență negativă) sau pseudogută (cristale dreptunghiulare cu birefringență pozitivă). În cazul revărsaturilor moi ale articulației genunchiului, îndepărtarea excesului de lichid îmbunătățește amplitudinea mișcării articulare (flexie) și confortul pacientului.

► Tratament

Dacă infecția, fractura și entorsa meniscului sau a ligamentelor au fost excluse ca posibile diagnostice , multe afecțiuni acute ale genunchiului se pot ameliora prin tratament conservator, constând în activități și exerciții cu impact redus (cum ar fi înotul, ciclismul, mersul pe jos și schiul de fond) pentru a optimiza forța și flexibilitatea musculară. De exemplu, sindromul durerii femuro-patelare este tratat eficient cu exerciții de întărire a mușchiului vastus medialis și întinderea mușchilor ischiogambieri și cvadricepsului. Un program formal de kinetoterapie este rareori necesar. Rupturile de menisc care nu provoacă revărsat, hemartroză sau simptome mecanice semnificative pot fi tratate conservator, inclusiv ridicarea picioarelor în extensie pentru a întări mușchii cvadricepsului și ischiogambieri. Rupturile care provoacă blocarea genunchiului, simptome invalidante sau care nu se ameliorează după o lună de măsuri conservatoare pot necesita intervenție chirurgicală. Datele imagistice prin rezonanță magnetică care sugerează necesitatea intervenției chirurgicale includ ruptura de menisc cu ruptură coexistentă a ligamentului încrucișat anterior și rupturi radiale sau complexe.

Alegerea inițială a medicamentelor pentru tratarea durerii în osteoartrita genunchiului este acetaminofenul și capsaicina topică. Dacă sunt indicate medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) tradiționale, alegerea trebuie să se bazeze pe cost. Celecoxibul, un inhibitor al ciclooxigenazei (COX)-2, nu este mai eficient decât aceste AINS; poate oferi avantaje pe termen scurt, dar nu și pe termen lung, pentru prevenirea complicațiilor gastrointestinale. Din cauza costului lor și a riscului potențial de infarct miocardic, inhibitorii COX-2 ar trebui rezervați pacienților atent selectați.

► Când să se facă referire

- Pacienții sunt trimiși la ortoped în cazurile de fractură sau leziune internă a genunchiului.

► Când să se spitalizeze

- Subiecții cu artrită septică sunt spitalizați (după consultarea unui reumatolog sau ortoped).
- Spitalizarea se acordă persoanelor care nu pot merge și care nu au o rețea de sprijin la domiciliu pentru desfășurarea activităților zilnice.

Dixit S și colab. Managementul sindromului durerii patelofemurale. Am Fam Physician. 15 ianuarie 2007;75(2):194-202. [PMID: 17263214]
Ebell MH. Evaluarea pacientului cu o leziune la genunchi. Am Fam Physician. 15 martie 2005;71(6):1169-72. [PMID: 15791893]
Englund M și colab. Constatări incidentale ale meniscului la RMN-ul genunchiului la persoane de vârstă mijlocie și vârstnice. N Engl J Med. 11 septembrie 2008;359(11):1108-15. [PMID: 18784100]
Fotiadou A și colab. Durere acută non-traumatică la genunchi la adulți: rolul imagisticii prin rezonanță magnetică. Radiol Med. 2009 Apr;114(3):437-47. [PMID: 19444384]
Jackson JL și colab. Evaluarea durerii acute de genunchi în asistența medicală primară. Ann Intern Med. 2003 Oct 7;139(7):575-88. [PMID: 14530229]
Margaretten ME și colab. Acest pacient adult are artrită septică? JAMA. 4 aprilie 2007;297(13):1478-88. [PMID: 17405973]
Pavlov H și colab. Traumatisme acute la genunchi. Colegiul American de Radiologie. Criterii de adecvare ACR. Radiology. Iunie 2000;215(Supl.):365-73. [PMID: 11037449]
Silvis ML și colab. Întrebări clinice. Care este cea mai bună metodă de evaluare a unei leziuni traumatice acute la genunchi? J Fam Pract. 2008 Feb;57(2):116-8. [PMID: 18248732]
Solomon DH și colab. Examenul clinic rațional. Are acest pacient o ruptură de menisc sau de ligament al genunchiului? Valoarea examenului fizic. JAMA. 3 octombrie 2001;286(13):1610-20. [PMID: 11585485]

EDEMA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

Antecedente de tromboembolia venosa.
Simetrie.
Durere.
Gravitațional.
Date despre piele.

► Generalități

Edemul acut și cronic al extremităților inferioare prezintă provocări semnificative de diagnostic și terapeutic. Extremitățile inferioare pot dezvolta edeme ca răspuns la creșterea presiunii venoase sau limfatice, scăderea presiunii oncotice intravasculare, creșterea scurgerilor capilare și leziuni sau infecții locale. De departe, cea mai

DATOS ESENCIALES

frecventă cauză este **insuficiența venoasă cronică** , a cărei incidență a rămas neschimbată în ultimii 25 de ani și afectează până la 2% din populație. Insuficiența venoasă este o complicație frecventă a trombozei venoase profunde; cu toate acestea, doar câțiva pacienți cu insuficiență venoasă cronică raportează antecedente ale acestei afecțiuni. Formarea ulcerelor venoase afectează frecvent persoanele cu insuficiență venoasă cronică; tratamentul acestor ulcere necesită multă muncă și este costisitor. Alte cauze ale edemului membrelor pelvine includ celulita, tulburările musculo-scheletice (ruptura unui chist Baker, entorse sau rupturi la nivelul gambei), limfedemul, insuficiența cardiacă congestivă, ciroza și sindromul nefrotic, precum și efectele adverse ale blocantelor canalelor de calciu, cum ar fi minoxidilul sau tioglitazonele.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Presiunea venoasă normală la nivelul extremităților inferioare (care în poziție verticală este de 80 mmHg în venele profunde și de 20 până la 30 mmHg în venele superficiale) și fluxul sanguin venos cefalic necesită valve venoase bicuspide competente, contractuale.

Contracțiile musculare eficiente și respirația normală sunt esențiale. Atunci când unul sau mai multe dintre aceste elemente cedează, se poate dezvolta hipertensiune venoasă. Expunerea cronică a venulelor postcapilare ale membrelor inferioare la o presiune venoasă ridicată provoacă extravazarea fibrinogenului și a factorilor de creștere în spațiul interstițial, agregarea și activarea leucocitelor și obliterarea rețelei limfatice cutanate. Aceste modificări explică modificările fibroase și lemnoase ale pielii observate la pacienții cu insuficiență venoasă cronică și predispoziția acestora la ulcerații cutanate, în special în zona maleolară medială.

Printre cauzele frecvente ale umflăturilor extremităților inferioare, cea mai amenințătoare pentru viață este tromboza venoasă profundă (TVP). Indicațiile acestei anomalii includ antecedente de cancer, imobilizarea recentă a membrului sau imobilizarea la pat timp de cel puțin trei zile după o intervenție chirurgicală majoră în ultima lună (Tabelul 2-9). Investigarea cauzelor alternative este la fel de importantă pentru a exclude tromboza venoasă profundă. Implicarea bilaterală și ameliorarea semnificativă la trezire sugerează cauze sistemice (de exemplu, insuficiență venoasă, insuficiență cardiacă congestivă și ciroză). La persoanele cu insuficiență venoasă cronică, „picioarele grele" sunt cel mai frecvent simptom, urmată de prurit. Durerea, în special dacă este severă, este neobișnuită în insuficiența venoasă necomplicată. Umflarea și inflamația extremităților inferioare la un membru afectat recent de tromboză venoasă profundă ar putea indica insuficiență anticoagulantă și recurență a trombului, dar sunt mai frecvent cauzate de **sindromul postflebitic** cu insuficiență valvulară. Alte cauze ale unei gambe umflate și dureroase includ chistul popliteu rupt , entorse sau traumatisme la nivelul gambei și celulita.

Tabelul 2-9. Gradarea riscului la adulții programați pentru ecografie pentru a exclude tromboza venoasă profundă (TVP).

Pasul 1: Evaluați factorul de risc

Adăugați câte un punct pentru fiecare concept

- Afecțiune malignă netratată
- Paralizie, pareze sau imobilizare recentă cu gips
- Recent imobilizat la pat timp de mai mult de trei zile din cauza unei intervenții chirurgicale majore în ultimele patru săptămâni
- Hipersensibilitate localizată de-a lungul sistemului venos profund
- Umflarea întregului picior
- Umflarea unei gambe cu 3 cm mai mare decât a celeilalte (măsurată la 10 cm sub tuberozitatea tibială)
- Edem cu fante

Vene colaterale superficiale (non-varicoase)

Diagnostic alternativ la fel de probabil ca tromboza venoasă profundă sau mai mare: scădeți două puncte

Pasul 2: Obțineți o ecografie

Calificare	Ecografie pozitivă	Ecografie negativă
< 0	Confirmați cu venogramă	Aruncați TVP-ul
1 până la 2	Tratarea TVP	Repetați ecografia în trei până la șapte zile
> 3	Tratarea TVP	Confirmați cu venogramă

Umflarea extremităților inferioare este o complicație frecventă a tratamentului cu blocante ale canalelor de calciu (în special felodipină și amlodipină), tioglitazone și minoxidil. Călătoriile prelungite cu avionul (mai mult de 10 ore) sunt asociate cu un risc crescut de edem. La persoanele cu risc scăzut până la intermediar de tromboembolism (de exemplu, femeile care utilizează contraceptive orale), zborurile prelungite sunt asociate cu o incidență de 2% a trombozei venoase profunde poplitee asimptomatice.

B. Examen fizic

Examinarea fizică trebuie să includă evaluarea inimii, plămânilor și abdomenului pentru semne de hipertensiune pulmonară (primară sau secundară unei boli pulmonare cronice), insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză. Unii pacienți cu ciroză prezintă hipertensiune pulmonară fără afectare pulmonară. Manifestările cutanate asociate cu insuficiența venoasă cronică depind de severitatea și cronicitatea bolii și variază de la hiperpigmentare și dermatită de stază până la anomalii foarte specifice ale insuficienței venoase cronice: lipodermatoscleroză (piele îngroșată, lemnoasă; în cazuri avansate, piciorul seamănă cu o sticlă de șampanie inversată) și paloare atrofică (macule mici, depigmentate în zone cu pigmentare intensă). Diametrul ambelor gambe trebuie măsurat la 10 cm sub tuberozitatea tibială, iar protuberanța și sensibilitatea trebuie evaluate. Umflarea întregului picior sau a unui picior care este cu mai mult de 3 cm mai mare decât celălalt sugerează obstrucție venoasă profundă. La persoanele sănătoase, gambei stângi sunt ceva mai mari decât cei drepți ca urmare a venei iliace comune care trece pe sub aortă.

Un ulcer localizat pe maleola medială este caracteristic insuficienței venoase cronice, dar poate fi cauzat și de alte cauze. Ulcerele mari, superficiale și oarecum dureroase sunt exemple clasice de insuficiență venoasă, în timp ce ulcerele mici, profunde și mai dureroase provin aproape întotdeauna din insuficiență arterială, vasculită sau infecție (inclusiv difterie cutanată). Cu toate acestea, ulcerele vasculare diabetice pot fi nedureroase. Când un ulcer este localizat la picior sau deasupra mijlocului gambei, trebuie luate în considerare și alte cauze în afară de insuficiența venoasă.

C. Studii diagnostice

Este posibil să se demonstreze aproape toate sursele de umflare a extremităților inferioare folosind ecografia duplex color. La pacienții fără o cauză evidentă de umflare acută a extremităților inferioare (de exemplu, distensie a gambei), trebuie efectuată și ecografia, deoarece este dificil să se excludă tromboza venoasă profundă (TVP) exclusiv pe baza constatărilor clinice. Recent, a fost stabilită o regulă predictivă care permite excluderea TVP la nivelul extremităților inferioare la persoanele fără examinare ecografică prealabilă, dacă subiectul are o probabilitate pre-test scăzută de TVP și un rezultat negativ al testului D -DIMER („regula Wells"). În gestionarea insuficienței venoase cronice, este important să se evalueze indicele de presiune gleznă-braț (IPA), deoarece boala arterială periferică poate fi exacerbată de terapia compresivă; acest lucru se poate face concomitent cu ecografia. Este necesară prudență la interpretarea rezultatelor IPA la persoanele în vârstă și diabetice din cauza compresibilității scăzute a arterelor acestora. Un test cu bandă de urină care produce un rezultat pozitiv ridicat pentru proteine sugerează sindromul nefrotic; creatinina serică ajută la evaluarea funcției renale.

► Tratament

Măsurile terapeutice pentru edemul extremităților inferioare trebuie să fie ghidate de cauză. Consultați capitolele relevante pentru tratamentul edemului la persoanele cu insuficiență cardiacă congestivă (Capitolul 10), nefroză (Capitolul 22), ciroză (Capitolul 16) și limfedem (Capitolul 12). Edemul cauzat de utilizarea blocantelor canalelor de calciu răspunde la terapia concomitentă cu

inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocante ale receptorilor de angiotensină.

La pacienții cu insuficiență venoasă cronică fără morbiditate concomitentă datorată supraîncărcării de volum (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă), terapia diuretică este cel mai bine evitată. Acești pacienți au un volum intravascular oarecum redus, iar administrarea de diuretice duce adesea la insuficiență renală acută și oligurie. Cele mai eficiente măsuri terapeutice includ: 1) ridicarea piciorului deasupra nivelului inimii timp de 30 de minute, de trei până la patru ori pe zi și în timpul somnului; 2) terapia de compresie; și 3) exerciții ambulatorii pentru creșterea returului venos, cum ar fi contracțiile musculare ale gambei. Diverse ciorapi și dispozitive sunt eficiente în reducerea umflăturilor și prevenirea formării ulcerelor; este important ca pacientul să le pună dimineața, la trezire, înainte ca forțele de hidratare să provoace edeme. Pentru a controla edemul simplu, 20 până la 30 mmHg este de obicei suficient; mai mult de 30 până la 40 mmHg este necesar pentru a controla edemul moderat sau sever, care însoțește formarea ulcerelor. Mai multe studii clinice randomizate au descoperit că extractul de semințe de castan indian este echivalent cu ciorapii de compresie și poate fi foarte util la pacienții care nu sunt ambulatorii. Pacienții cu un indice gleznă-braț scăzut trebuie tratați împreună cu un chirurg vascular. Ciorapii compresivi (12 până la 18 mmHg la gleznă) sunt eficienți în prevenirea edemelor și a trombozei asimptomatice, care pot apărea în cazul călătoriilor prelungite cu avionul la persoanele cu risc scăzut până la mediu.

► Când să se facă referire

- Ulcerele cronice ale membrelor inferioare necesită îngrijirea plăgilor de către specialiști.
- Sindromul nefrotic trebuie tratat împreună cu un nefrolog.
- Când există insuficiență arterială cronică severă (claudicație) care complică tratamentul, se utilizează ciorapi compresivi.

► Când să se spitalizeze

- În așteptarea unui diagnostic definitiv la un pacient cu risc crescut de tromboză venoasă profundă și cu o ecografie a membrelor inferioare normală.
- Când există îngrijorări cu privire la iminentul sindromului de compartiment.
- Edem sever care afectează capacitatea de a merge sau de a desfășura activități zilnice.

Amsler F și colab. Terapia compresivă pentru simptomele ocupaționale ale membrelor inferioare și afecțiunile venoase cronice - o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Mar;35(3):366-72. [PMID: 18063393]

Bamigboye AA și colab. Intervenții pentru varice și edeme la nivelul picioarelor în timpul sarcinii. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD001066. [PMID: 17253454]

Bergan JJ și colab. Boală venoasă cronică. N Engl J Med. 3 august 2006;355(5):488-98. [PMID: 16885552]

Jull A și colab. Pentoxifilină pentru tratarea ulcerelor venoase ale gambei. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 iulie;(3):CD001733. [PMID: 17636683]

Mockler J și colab. Întrebări clinice. Care este diagnosticul diferențial al edemului cronic al membrelor inferioare în asistența medicală primară? J Fam Pract. 2008 Mar;57(3):188-9. [PMID: 18321457]

O'Meara S și colab. Compresie pentru ulcere venoase la nivelul gambei. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD000265. [PMID: 19160178]

Palfreyman SJ și colab. Pansamente pentru vindecarea ulcerelor venoase la nivelul gambei. Cochrane Database Syst Rev. 19 iulie 2006;3:CD001103. [PMID: 16855958]

Raju S și colab. Practică clinică. Insuficiență venoasă cronică și vene pestrițe. N Engl J Med. 28 mai 2009;360(22):2319-27. [PMID: 19474429]

Wells PS și colab. Acest pacient are tromboză venoasă profundă? JAMA. 11 ianuarie 2006;295(2):199-207. [PMID: 16403932]

FEBRĂ ȘI HIPERTERMIE

DATE ESENȚIALE

- Vârstă.
- Simptome de localizare.
- Pierdere în greutate.
- Dureri articulare.
- Utilizarea substanțelor injectabile.
- Imunosupresie sau neutropenie.
- Istoric de cancer.
- Medicamente.
- Călătorii.

► Informații generale

Temperatura orală normală medie a corpului la mijlocul dimineții este de 36,7°C, cu un interval de la 36 la 37,4°C. Acest interval include media și două deviații standard; prin urmare, cuprinde 95% din populația normală măsurată la mijlocul dimineții (intervalul normal de temperatură diurnă este de la 0,5 la 1,0°C). Temperatura rectală sau vaginală normală este cu 0,5°C mai mare decât temperatura orală, iar temperatura axilară este în mod corespunzător mai scăzută. Temperatura rectală este mai fiabilă decât temperatura orală, în special la persoanele care respiră pe gură sau la cele care sunt tahipneice.

Febra este o creștere reglată a temperaturii corpului până la un nou punct de referință. Atunci când stimulii corespunzători acționează asupra monocitelor și macrofagelor indicate, aceste celule produc citokine pirogene care ridică punctul de referință exercitându-și efectele asupra hipotalamusului. Aceste citokine includ interleukina-1 (IL-1), factorul de necroză tumorală (TNF), interferonul și interleukina-6 (IL-6). Creșterea temperaturii rezultă fie din creșterea producției de căldură (de exemplu, tremur), fie din scăderea pierderii de căldură (de exemplu, vasoconstricție). Temperatura corpului în febra indusă de citokine depășește rareori 41,1°C, cu excepția cazului în care există leziuni structurale ale centrilor de reglare hipotalamici.

1. Febră

Ca simptom, febra oferă informații importante despre prezența bolii (în special a infecțiilor) și despre modificările stării medicale a pacientului. Cu toate acestea, modelul febril are o valoare marginală în aproape toate diagnosticele specifice , cu excepția malariei recidivante, a bolii Lyme și a cazurilor ocazionale de limfom, în special limfomul Hodgkin. În plus, gradul de creștere a temperaturii nu corespunde întotdeauna cu severitatea afecțiunii. În general, reacția febrilă tinde să fie mai mare la copii decât la adulți. La vârstnici, nou-născuți și cei care iau anumite medicamente (de exemplu, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS] sau corticosteroizi), se poate observa o temperatură normală sau chiar hipotermie. O temperatură corporală semnificativ crescută poate

provoca tulburări metabolice profunde. Temperatura ridicată în primul trimestru de sarcină poate duce la malformații congenitale, cum ar fi anencefalia. Febra crește necesarul de insulină și modifică metabolismul, precum și disponibilitatea medicamentelor utilizate pentru tratarea diferitelor boli care sunt însoțite de acest simptom.

2. Hipertermie

Hipertermia mediată de citokine apare atunci când producția de căldură metabolică a organismului sau sarcina termică din mediu depășește sau afectează capacitatea sa normală de pierdere a căldurii; un exemplu este insolația. Temperatura corpului poate crește la niveluri care pot provoca denaturarea ireversibilă a proteinelor și leziuni cerebrale ulterioare (peste 41,1°C); nu se observă nicio variație diurnă.

Sindromul neuroleptic malign este o reacție rară și potențial fatală la tranchilizantele majore, în special haloperidol și flufenazină, dar există și raportări care implică neuroleptice atipice (cum ar fi olanzapina sau risperidona). **Sindromul serotoninergic** este similar sindromului neuroleptic malign, dar apare la ore după ingerarea de medicamente care cresc nivelurile de serotonină din sistemul nervos central, inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO), -antidepresive triciclice, meperidină, dextrometorfan, bromocriptină, tramadol, litiu și psihostimulante (cum ar fi cocaină, metamfetamină și metilendioximetamfetamină [MDMA]). Clonusul și hiperreflexia sunt mai frecvente în sindromul serotoninergic, în timp ce rigiditatea țevii de plumb este mai des observată în sindromul neuroleptic malign. Aceste două sindroame au caracteristici clinice și fiziopatologice comune cu **hipertermia malignă** cauzată de anestezice (capitolele 25 și 38).

► Tratament

Întreruperea tratamentului cu agentul cauzal este obligatorie. Tratamentul pentru sindromul neuroleptic malign include dantrolen combinat cu bromocriptină sau levodopa. Măsurile terapeutice pentru sindromul serotoninergic includ utilizarea unui antagonist central al receptorilor serotoninergici, ciproheptadina sau clorpromazina, singure sau în combinație cu o benzodiazepină. La pacienții la care este dificil de distins sindromul prezent, utilizarea unei benzodiazepine poate fi cea mai sigură opțiune terapeutică. Indiferent de cauză, bureții cu alcool, bureții reci, compresele cu gheață, clismele cu apă cu gheață și băile cu gheață ajută, de asemenea, la scăderea temperaturii corpului.

3. Febră de origine nedeterminată

(Vezi Febra de origine necunoscută, Capitolul 30).

Aproape toate bolile febrile se datorează infecțiilor comune, sunt de scurtă durată și sunt ușor de diagnosticat. Cu toate acestea, în unele cazuri, poate fi imposibil de stabilit sursa febrei („febră de origine necunoscută" [FUO]), chiar și după investigații diagnostice prelungite . În infecțiile tractului respirator superior, febra aproape niciodată nu durează mai mult de trei până la cinci zile, după care trebuie luată în considerare o evaluare suplimentară. Termenul „febră de origine necunoscută" este rezervat în mod tradițional cazurilor inexplicabile de febră mai mare de 38,3°C care apar în mod repetat timp de cel puțin trei săptămâni la pacienții fără neutropenie sau imunosupresie (Capitolul 30). Unii autori au recomandat modificarea definiției „febrei de origine necunoscută" la pacienții fragili, internați în aziluri de bătrâni, pentru a include cazurile cu o temperatură orală sau timpanală persistentă de 37,2°C sau mai mare sau o temperatură rectală persistentă de 37,5°C sau mai mare.

Diagnostic diferențial

Vezi tabelul 2-10. Cauzele „febrei de origine necunoscută " la adulții în vârstă diferă de cele observate la persoanele mai tinere, iar un diagnostic definitiv poate fi obținut la un număr mare de pacienți vârstnici (până la 70% din cazuri). Metoda generală de diagnostic și distribuția cauzelor infecțioase și neinfecțioase sunt în general similare între diferitele grupe de vârstă, dar tuberculoza și arterita temporală sunt cauze deosebit de frecvente ale „febrei de origine necunoscută" la vârstnici.

► Tratament

Majoritatea febrelor sunt bine tolerate. Când temperatura este peste 40°C, poate fi necesar tratament simptomatic. O creștere peste 41°C poate indica hipertermie, care nu este mediată de citokine; prin urmare, este indicat tratament imediat. (Vezi Insolație, Capitolul 37.)

Tabelul 2-10. Diagnostic diferențial al febrei și hipertermiei.

Febră: cauze frecvente
Infecții: bacteriene, virale, rickettsiale, fungice, parazitare. Boli autoimune
Tulburări ale sistemului nervos central, inclusiv traume și traumatisme craniene masive
Boli maligne, în special adenocarcinom renal, cancer hepatic primar sau metastatic, leucemie și limfom
Febră: cauze mai puțin frecvente
Boli cardiovasculare, care includ infarctul miocardic, tromboflebita și embolia pulmonară
Tulburări gastrointestinale, inclusiv boli inflamatorii intestinale , hepatită alcoolică și hepatită granulomatoasă
Diverse boli, inclusiv febră indusă de medicamente, sarcoidoză, febră mediteraneană familială, leziuni tisulare, hematoame și febră factice . Hipertermie
Tulburări de termoreglare periferică, inclusiv insolație, hipertermie malignă a anesteziei și sindrom neuroleptic malign

A. Măsuri de eliminare a căldurii

Bureții reci sau cu alcool, compresele cu gheață, clismele cu apă rece și băile cu gheață reduc temperatura corpului. Acestea sunt cele mai utile în hipertermie, deoarece pacienții cu febră asociată cu citokinele vor încerca să evite aceste tratamente .

B. Antipiretice

Nu sunt necesare măsuri antipiretice, cu excepția pacienților cu status hemodinamic marginal. Acidul acetilsalicilic sau acetaminofenul, în doze de 325 până la 650 mg la fiecare 4 ore, sunt eficiente în reducerea febrei. Este recomandat să se administreze aceste medicamente continuu, mai degrabă decât la nevoie, deoarece dozarea „prn" provoacă frisoane și transpirații periodice din cauza fluctuațiilor de temperatură cauzate de concentrațiile variabile ale medicamentului.

C. Tratament antimicrobian

La aproape toți pacienții febrili, terapia antibiotică empirică trebuie amânată până la efectuarea unei evaluări mai cuprinzătoare. Cu toate acestea, un astfel de tratament este uneori justificat . Antimicrobienele cu spectru larg sunt indicate imediat la pacienții febrili instabili clinic, chiar înainte de confirmarea infecției. Aceasta include pacienții cu instabilitate hemodinamică, persoanele cu neutropenie (neutrofile mai mici de 500/μL), pacienții asplenici (din

cauza unei intervenții chirurgicale sau în urma anemiei falciforme), pacienții imunocompromiși (inclusiv cei care primesc corticosteroizi sistemici, azatioprină, ciclosporină sau alte medicamente imunosupresoare) (Tabelele 30-4 și 30-9) sau pacienții infectați cu HIV (Capitolul 31). Antimicrobienele parenterale, cum ar fi ceftriaxona, pot fi administrate în siguranță și eficient pentru a trata febra în timpul neutropeniei induse de chimioterapie la pacienții ambulatori. Când se suspectează o infecție fungică la persoanele cu febră prelungită și neutropenie, fluconazolul este o alternativă la fel de eficientă, dar mai puțin toxică, la amfotericina B.

► Când să se facă referire

a fost stabilit diagnosticul de „febră de origine necunoscută ”, poate fi potrivită trimiterea la un reumatolog sau specialist în boli infecțioase pentru a ghida efectuarea unor teste suplimentare specifice.

► Când să se spitalizeze

- Hipertermie malignă.
- Insolație.
- A se aplica măsuri de control al temperaturii atunci când aceasta depășește 41°C sau dacă este însoțită de convulsii sau alte modificări ale stării mentale.

Bleeker-Rovers CP și colab. Febră de origine necunoscută. Semin Nucl Med. 2009 Mar;39(2):81-7. [PMID: 19187801]

Bottieau E și colab. Febra după o ședere în tropice: predictori diagnostici ai principalelor afecțiuni tropicale. Medicine (Baltimore). Ianuarie 2007;86(1):18-25. [PMID: 17220752]

Norman DC și colab. Febră de origine necunoscută la persoanele în vârstă. Infect Dis Clin North Am. Decembrie 2007;21(4):937-45. [PMID: 18061083]

Rusyniak DE și colab. Sindroame hipertermice induse de toxine. Med Clin North Am. 2005 noiembrie;89(6):1277-96. [PMID: 16227063]

Woolery WA și colab. Febră de origine necunoscută: chei pentru determinarea etiologiei la pacienții vârstnici. Geriatrics. Octombrie 2004;59 (10):41-5. [PMID: 15508555]

PIERDERE INVOLUNTARĂ ÎN GREUTATE

DATE ESENȚIALE

- Vârstă.
- Consumul caloric.
- Febră.
- Modificări ale mișcărilor intestinale.
- Confirmare secundară (de exemplu, modificări ale mărimii hainelor).
- Dependența de droguri.
- Istoricul screeningului pentru cancer adecvat vârstei.

► Informații generale

Greutatea corporală este determinată de aportul caloric, capacitatea de absorbție, rata metabolică și pierderile de energie. Diverse boli pot afecta rata metabolică prin eliberarea de citokine, cum ar fi cașectina și interleukinele. În circumstanțe normale, greutatea corporală atinge un vârf în jurul celei de-a cincea sau a șasea decade de viață și apoi scade treptat cu o rată de 1 până la 2 kg pe deceniu. În cadrul NHANES II (un sondaj național efectuat pe adulții în vârstă [50-80 de ani] care trăiesc în comunitate), 7% dintre respondenți au raportat o pierdere recentă neintenționată în greutate (mai mare de 5% din greutatea corporală), care a fost asociată cu o rată a mortalității cu 24% mai mare.

Etiologie

Pierderea neintenționată în greutate este considerată semnificativă clinic atunci când implică 5% sau mai mult din greutatea corporală obișnuită pe o perioadă de șase până la 12 luni și indică de obicei o boală fizică sau psihologică semnificativă. Cauzele fizice sunt adesea evidente în timpul evaluării inițiale. Cele mai frecvente motive sunt cancerul (aproape 30%), tulburările gastrointestinale (15%) și demența sau depresia (aproape 15%). Atunci când un pacient adecvat din punct de vedere nutrițional raportează o pierdere în greutate, acesta ar trebui întrebat despre modificările exacte în greutate (cu date aproximative) și variațiile mărimii hainelor. Membrii familiei pot confirma pierderea în greutate și pot arăta documente vechi, cum ar fi permisul de conducere. La unii adulți în vârstă, pierderea ușoară și treptată în greutate apare din cauza modificărilor compoziției corporale, inclusiv pierderea în înălțime și a masei musculare slabe, precum și o rată metabolică bazală mai mică, ceea ce duce la scăderea necesarului de energie. Cu toate acestea, pierderea rapidă neintenționată în greutate prezice morbiditatea și mortalitatea în orice populație. Pe lângă diverse afecțiuni patologice, cauzele la persoanele în vârstă includ pierderea dinților și dificultățile de mestecare rezultate, precum și alcoolismul și izolarea socială.

► Manifestări clinice

Odată ce pierderea în greutate este stabilită, istoricul pacientului, profilul medicamentos, examenul fizic și studiile sistematice de laborator și radiografice (cum ar fi hemoleucograma completă, testele serologice, inclusiv HIV, hormon stimulator tiroidian [TSH], sânge ocult în materiile fecale, radiografia toracică și seriile gastrointestinale superioare) dezvăluie de obicei cauza. Când aceste studii sunt normale, a doua fază a evaluării ar trebui să se concentreze pe investigații gastrointestinale mai specifice (de exemplu, teste de malabsorbție, endoscopie) și screening pentru cancer (cum ar fi testul Papanicolau, mamografia și *testarea antigenului specific prostatei [PSA]).*

Dacă evaluarea inițială nu dezvăluie nicio informație, este preferabilă o urmărire cu teste diagnostice suplimentare. Într-o urmărire de doi ani, mortalitatea a fost ușor mai mică la subiecții cu pierdere involuntară în greutate inexplicabilă (8%) decât la pacienții cu afecțiuni maligne (79%) și afecțiuni non-maligne stabilite (19%). Evaluarea psihiatrică trebuie luată în considerare atunci când există simptome de depresie, anorexie nervoasă , demență sau alte tulburări emoționale. În cele din urmă, în aproximativ 15% până la 25% din cazuri, cauza pierderii în greutate nu poate fi determinată.

Diagnostic diferențial

Cauzele stabilite includ malignități, tulburări gastrointestinale (de exemplu, malabsorbție, insuficiență pancreatică), demență, depresie, anorexie nervoasă, hipertiroidism, alcoolism și izolare socială. Cauzele frecvente tratabile ale pierderii neintenționate în greutate la adulții în vârstă sunt enumerate în caseta următoare.

Cauze tratabile ale pierderii neintenționate în greutate la pacienții vârstnici

Efectele medicamentelor

Tulburări emoționale, în special depresie

Anorexie tardivă (nervoasă), alcoolism

Paranoia la bătrânețe

Tulburări de înghițire

Factori orali (proteze dentare nepotrivite, carii)

Lipsa banilor

Rătăcirea și alte comportamente legate de demență

Hipertiroidism, hipotiroidism, hiperparatiroidism, hipoadrenalism. Tulburări

intestinale (de exemplu, malabsorbție)

Tulburări de alimentație (de exemplu, incapacitatea de a se hrăni singur)

Diete cu conținut scăzut de sare și colesterol

Probleme sociale (de exemplu, izolare, incapacitatea de a obține alimentele preferate), calculi biliari

Adaptat cu permisiunea lui Morley JE și colab. Probleme nutriționale în îngrijirea în căminele de bătrâni. Ann Intern Med, 1 decembrie 1995;123(11):850-9.

► Tratament

Prin tratamentul afecțiunii de bază și suplimentarea calorică, stabilizarea greutății se obține la aproape toți pacienții supraviețuitori, indiferent dacă pierderea în greutate se datorează unor cauze stabilite sau necunoscute. Obiectivele de aport nutrițional sunt stabilite în funcție de severitatea pierderii în greutate și variază în general între 30 și 40 kcal/kg/zi. În ordinea preferințelor, căile de administrare includ administrarea orală, sonda nazojejunală temporară sau sonda gastrică sau jejunală percutană. Nutriția parenterală este utilizată numai la persoanele cu anomalii concomitente semnificative. Au fost propuse diverse medicamente pentru tratamentul pierderii în greutate, care pot fi clasificate ca stimulente ale apetitului (corticosteroizi, progestine, dronabinol și antagoniști ai serotoninei); anabolizante (derivați ai hormonului de creștere și testosteronului) și anticatabolice (acizi grași omega-3, pentoxifilină, sulfat de hidrazină și talidomidă).

► Când să se facă referire

- Pierdere în greutate din cauza malabsorbției.
- Deficiență nutrițională persistentă în ciuda suplimentelor adecvate.
- Pierderea în greutate ca urmare a anorexiei sau bulimiei .

► Când să se spitalizeze

- Malnutriție proteino-energetică severă, inclusiv sindroamele kwashiorkor și marasmus.
- Sindroame de deficit de vitamina C.
- Caşexie cu pierdere prematură și progresivă în greutate, rezultată dintr-o boală psihiatrică netratabilă.
- Pentru a controla cu atenție electroliții și a restabili fluidele în malnutriția protein-energetică, pentru a evita „sindromul de realimentare”.

Chapman IM. Tulburări nutriționale la vârstnici. Med Clin North Am. 2006 sept.;90(5):887-907. [PMID: 16962848]
Dy SM și colab. Recomandări bazate pe dovezi pentru oboseala cauzată de cancer, anorexie, depresie și dispnee. J Clin Oncol. 10 august 2008;26(23): 3886-95. [PMID: 18688057]
Hopkinson JB și colab. Managementul pierderii în greutate și al anorexiei. Ann Oncol. 2008 sept.;19(Supliment 7):vii289-93. [PMID: 18790968]
Jatoi A. Terapia farmacologică pentru sindromul de anorexie/pierdere în greutate asociat cu cancerul : o abordare practică, bazată pe date. J Support Oncol. 2006 noiembrie-decembrie;4(10):499-502. [PMID: 17136864]
Johnson DK și colab. Pierderea accelerată în greutate poate preceda diagnosticul în boala Alzheimer. Arch Neurol. 2006 sept.;63(9):1312-7. [PMID: 16966511]
Lainscak M și colab. Caşexie: comună, mortală, cu o nevoie urgentă de definiție precisă și noi terapii. Am J Cardiol. 2 iunie 2008;101(11A):8E-10E. [PMID: 18514632]
Morley JE și colab. Caşexia și îmbătrânirea: o actualizare bazată pe a patra întâlnire internațională privind caşexia. J Nutr Health Aging. Ianuarie 2009;13(1):47-55. [PMID: 19151908]
Morley JE și colab. Caşexia: fiziopatologie și relevanță clinică. Am J Clin Nutr. 2006 Apr;83(4):735-43. [PMID: 16600922]
Morley JE. Pierderea în greutate la persoanele în vârstă: noi abordări terapeutice. Curr Pharm Des. 2007;13(35):3637-47. [PMID: 18220800]
Rolland Y și colab. Managementul la cabinet al pierderii în greutate la persoanele în vârstă. Am J Med. Decembrie 2006;119(12):1019-26. [PMID: 17145241]

Reducere de greutate.

Febră.

Respirație alterată în timpul somnului.

DATOS ESENCIALES

Medicamente.

Dependența de droguri.

► Generalități

Ca simptom izolat, oboseala reprezintă 1 până la 3% din vizitele la medicii de familie. Pacienții descriu adesea greșit oboseala, iar aceasta este mai puțin bine definită în comparație cu diverse simptome mai strâns legate de disfuncții specifice ale altor organe și sisteme. Oboseala și lasătura, precum și disconfortul strâns asociat cu slăbiciunea, oboseala și letargia, sunt frecvent atribuite suprasolicitarii, condiției fizice deficitare, tulburărilor de somn, obezității, malnutriției și tulburărilor emoționale. Obiceiurile zilnice și practicile de muncă ale pacientului împiedică adesea necesitatea unor studii diagnostice ample și neproductive.

► Manifestări clinice

A. Oboseală

Oboseala relevantă clinic are trei componente principale : slăbiciune generalizată (dificultate în inițierea activităților), oboseală ușoară (dificultate în finalizarea activităților) și oboseală mentală (probleme de concentrare și memorare). Printre bolile majore care cauzează oboseală se numără hipertiroidismul, hipotiroidismul, insuficiența cardiacă congestivă, infecțiile (endocardita, hepatita), boala pulmonară obstructivă cronică, apneea în somn, anemia, tulburările autoimune, sindromul de intestin iritabil și cancerul. Alcoolismul și efectele adverse ale medicamentelor, cum ar fi sedativele și beta-blocantele, pot fi, de asemenea, cauza. Afecțiunile psihologice, cum ar fi insomnia, depresia, anxietatea, atacurile de panică, distimia și tulburările de somatizare, pot provoca oboseală. Cauzele infecțioase frecvente în ambulatoriu includ mononucleoza și sinuzita. Aceste afecțiuni sunt aproape întotdeauna asociate cu alte semne caracteristice, dar pacienții pot accentua oboseala și nu pot dezvălui alte simptome decât dacă sunt întrebați direct. Prevalența generală a oboselii semnificative (prezentă timp de cel puțin două săptămâni) este de aproape 25%. Oboseala de cauză necunoscută sau legată de boli psihiatrice o depășește pe cea cauzată de afecțiuni fizice, leziuni, medicamente, dependență de droguri sau alcool.

B. Sindromul oboselii cronice

O definiție clinică a sindromului oboselii cronice indică faptul că acesta nu este o tulburare omogenă și are un mecanism patogen unic (Fig. 2-2). Este imposibil să se utilizeze date fizice sau teste de laborator pentru a confirma diagnosticul acestei tulburări.

În ceea ce privește fiziopatologia sa, teoriile inițiale au propus un mecanism infecțios sau unul care implică o reglare imunitară anormală. Persoanele cu sindrom de oboseală cronică confirmat raportează o frecvență mult mai mare a traumelor și psihopatologiei din copilărie; în plus, acestea prezintă niveluri mai ridicate de instabilitate emoțională și stres decât subiecții neobosiți. Studiile neuropsihologice, neuroendocrine și de imagistică cerebrală au confirmat prezența modificărilor neurobiologice la aproape toți indivizii . Tulburările de somn au fost raportate la 40 până la 80% dintre pacienții cu sindrom de oboseală cronică, dar tratamentul lor oferă de obicei doar un beneficiu moderat, sugerând că acestea sunt un efect mai degrabă decât o cauză a oboselii. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) poate detecta anomalii cerebrale pe imaginile ponderate T2 (în special hiperintensități mici, punctate, subcorticale în substanța albă, predominant în lobii frontali). Veteranii Războiului din Golf prezintă o incidență de 10 ori mai mare a sindromului de oboseală cronică comparativ cu personalul militar nedislocat.

În evaluarea oboselii cronice, odată ce istoricul medical și examenul fizic sunt finalizate, investigația standard include teste precum hemoleucograma completă, rata de sedimentare a eritrocitelor, chimia sângelui (*azot ureic sanguin [BUN],* electroliți, glucoză, creatinină și calciu), teste funcționale hepatice și tiroidiene, anticorpi antinucleari, analiză de urină și test cutanat la tuberculină, pe lângă chestionarele de screening psihiatric. Alte teste care ar trebui efectuate, conform indicațiilor clinice, includ cortizolul seric, factorul reumatoid, nivelurile de imunoglobuline, serologia Lyme în zonele endemice și testarea anticorpilor împotriva virusului imunodeficienței umane. Testarea mai extinsă este adesea neutilă, inclusiv testarea anticorpilor împotriva virusului Epstein-Barr. Poate exista o rată anormal de mare de hipotensiune posturală; Unii dintre acești pacienți răspund la creșterile aportului de sodiu alimentar și la medicamente antihipertensive, cum ar fi fludrocortizonul, în doză de 0,1 mg/zi.

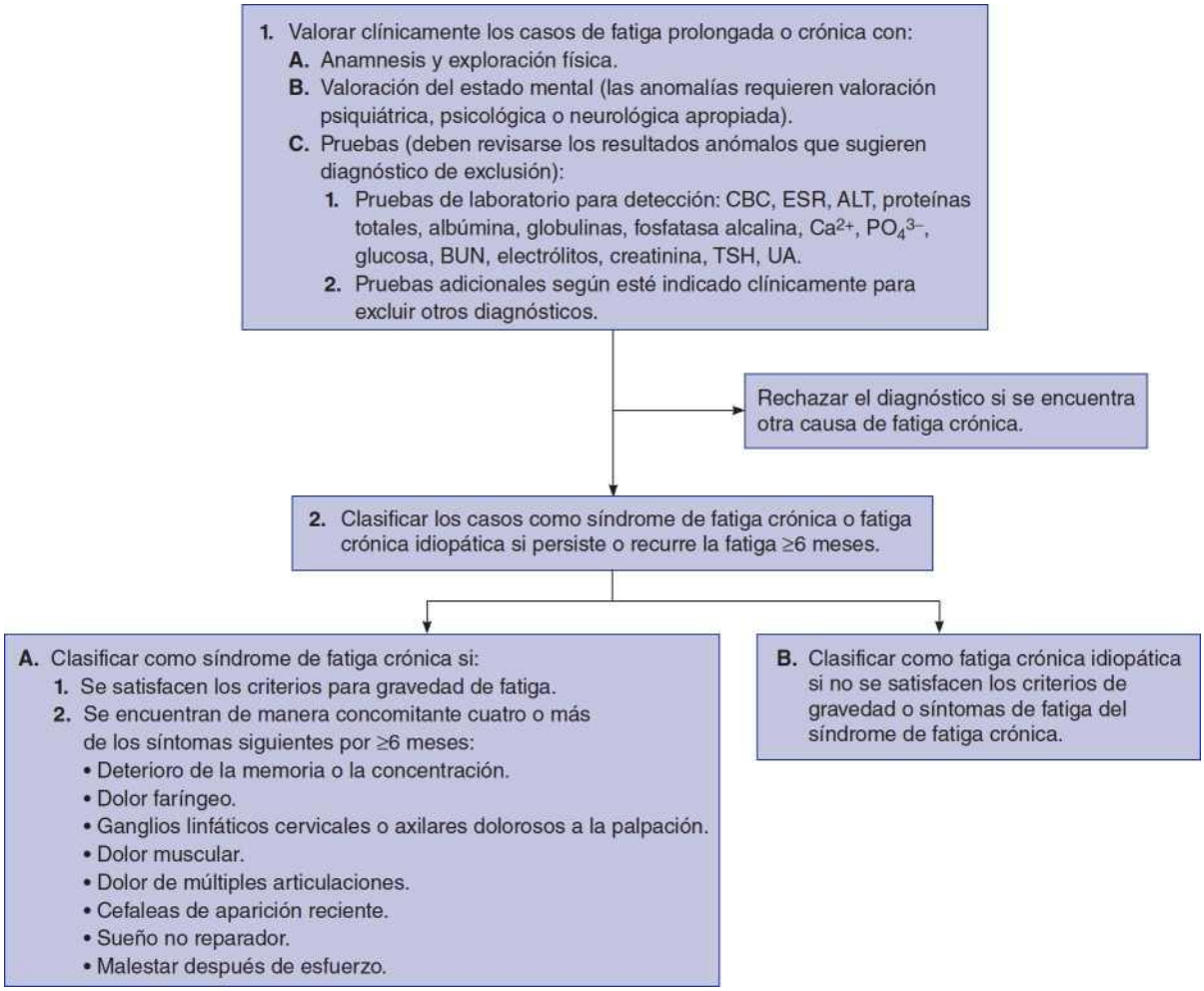
► Tratament

A. Oboseală

Gestionarea oboselii include identificarea și tratarea afecțiunilor subiacente care contribuie la aceasta, cum ar fi cancerul, durerea, depresia , tulburările de somn, pierderea în greutate și anemia. Antrenamentul de rezistență și exercițiile aerobice reduc oboseala și îmbunătățesc performanța în mai multe afecțiuni cronice asociate cu o prevalență ridicată a extenuării, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă, boala pulmonară obstructivă cronică, artrita și cancerul. Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) este un tratament eficient pentru apneea obstructivă în somn. Psihostimulantele, cum ar fi metilfenidatul, au demonstrat rezultate nesustenabile în studii clinice randomizate controlate pentru tratamentul oboselii asociate cancerului.

B. Sindromul oboselii cronice

Au fost încercate mai multe medicamente și modalități terapeutice pentru a combate sindromul oboselii cronice. Aciclovirul, imunoglobulina intravenoasă, nistatina și dozele mici de hidrocortizon-fludrocortizon nu ameliorează simptomele. La persoanele cu acest sindrom, se observă o prevalență mai mare a diagnosticelor psihiatrice anterioare și actuale. Tulburările afective sunt deosebit de frecvente, dar fluoxetina administrată singură este ineficientă la doze de



▲ **Figura 2-2.** Valoración y clasificación de la fatiga crónica inexplicable. (CBC, biometria hemática completa; ESR, tasa de eritrosedimentación; ALT, aminotransferasa de alanina; Ca^{2+}, calcio; PO_4^{3-}, fosfato; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; TSH, hormona estimulante de la tiroides; UA, análisis de orina.) (Modificada con autorización de Fukuda K et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med. 1994 Dec 15;121[12]:953-9.)

20 mg/zi. Persoanele cu sindrom de oboseală cronică beneficiază de obicei de o intervenție multidisciplinară cuprinzătoare, care include îngrijire medicală optimă, tratament farmacologic pentru orice tulburări afective sau de anxietate și implementarea unui program cognitiv-comportamental cuprinzător. **Terapia cognitiv-comportamentală** , o modalitate terapeutică non-farmacologică care promovează auto-ajutorarea și se concentrează pe schimbarea percepțiilor și comportamentelor care pot perpetua simptomele și dizabilitatea, este utilă. Deși puțini pacienți sunt vindecați, efectul tratamentului este substanțial. Este imposibil de prezis răspunsul la terapia cognitiv-comportamentală pe baza severității sau duratei - sindromului de oboseală cronică, deși este rareori eficientă la persoanele cu puțin interes pentru psihoterapie. De asemenea, s-a demonstrat că exercițiile fizice gradate îmbunătățesc capacitatea de muncă funcțională și funcția fizică. În prezent, terapia cognitiv-comportamentală individuală intensivă oferită de un terapeut competent și exercițiile fizice gradate sunt tratamentele de elecție pentru persoanele cu sindrom de oboseală cronică.

În plus, ascultarea cu blândețe a pacientului și oferirea de explicații ajută adesea la depășirea frustrărilor și slăbiciunilor la persoanele cu această boală încă misterioasă.

Este necesar să se încurajeze toți pacienții să revină la activitățile normale cât mai mult posibil, iar aceștia pot fi liniștiți spunându-li-se că, în aproape toate cazurile, se poate obține în cele din urmă o recuperare completă.

► Când să se facă referire

- Infecții care nu răspund la tratamentul standard.
- Dificultate în controlul hipertiroidismului sau hipotiroidismului.
- Boală psihică gravă.
- Cancer.

► Când să se spitalizeze

- Lipsa de progres.
- Oboseală severă care afectează activitățile zilnice.
- Fatiga combinata cu sprijinul social deficiente care imposibilita el cumplimiento del tratamiento médico por parte del paciente, o care este acuda a las citas de seguimiento.

de Lange FP și colab. Creșterea volumului cortical prefrontal în urma terapiei cognitiv-comportamentale la pacienții cu sindrom de oboseală cronică. Brain.

2008 Aug;131(Pt 8):2172-80. [PMID: 18587150]
Evans WJ și colab. Bazele fiziologice ale oboselii. Am J Phys Med Rehabil. Ianuarie 2007;86(1 Suppl):S29-46. [PMID: 17370370]
Häuser W și colab. Tratamentul sindromului fibromialgiei cu antidepresive : o meta-analiză. JAMA. 14 ianuarie 2009;301(2):198-209. [PMID: 19141768]
Heim C și colab. Experiențe adverse precoce și riscul de sindrom de oboseală cronică: rezultate dintr-un studiu bazat pe populație. Arch Gen Psychiatry. 2006 Nov;63(11):1258-66. [PMID: 17088506]
Kato K și colab. Predictori premorbidi ai oboselii cronice. Arch Gen Psychiatry. 2006 Nov;63(11):1267-72. [PMID: 17088507]
Knoop H și colab. Eficacitatea terapiei cognitiv-comportamentale pentru adolescenții cu sindrom de oboseală cronică: urmărire pe termen lung a unui studiu randomizat, controlat. Pediatrics. 2008 Mar;121(3):e619-25. [PMID: 18310181]
Prins JB și colab. Sindromul oboselii cronice. Lancet. 28 ianuarie 2006;367(9507): 346-55. [PMID: 16443043]
Viner R și colab. Oboseală și simptome somatice. BMJ. 30 aprilie 2005;330(7498): 1012-5. [PMID: 15860829]
Whiting P și colab. Intervenții pentru tratamentul și gestionarea sindromului de oboseală cronică: o analiză sistematică. JAMA. 19 septembrie 2001;286(11): 1360-8. [PMID: 11560542]
Wolkove N și colab. Somnul și îmbătrânirea: 2. Managementul tulburărilor de somn la persoanele în vârstă. CMAJ. 8 mai 2007;176(10):1449-54. [PMID: 17485699]

DURERE DE CAP ACUTĂ

DATE ESENȚIALE

- Vârsta peste 50 de ani.
- Debut rapid și intensitate maximă ridicată (de exemplu, cefalee de tip „tunet”).
- Febră.
- Traumă.
- Modificări vizuale.
- Infecția cu HIV.
- Hipertensiune arterială anterioară sau prezentă.
- Date neurologice (modificări ale stării mentale, deficiențe motorii sau senzoriale).

Informații generale

Durerea de cap este un motiv frecvent pentru vizitele medicale la adulți. În Statele Unite, aceasta reprezintă aproximativ 13 milioane de vizite anual la cabinetele medicilor, clinici și departamente de urgență. O gamă largă de afecțiuni cauzează frecvent dureri de cap. Acest capitol se concentrează exclusiv pe studiul durerilor de cap acute cu debut recent, necauzate de traume, la adolescenți și adulți. Provocarea în evaluarea inițială a durerilor de cap acute constă în identificarea pacienților care au o afecțiune rară, dar care pune viața în pericol. În departamentele de urgență, aproximativ 1% dintre pacienții care solicită asistență medicală pentru dureri de cap acute prezintă o afecțiune care pune viața în pericol, în timp ce prevalența acestor afecțiuni în cabinetele medicilor este considerabil mai mică.

Indiferent de cauză, se consideră acum că cefaleea rezultă din eliberarea de neuropeptide din terminațiile nervului trigemen care înconjoară vasele de sânge ale piei mater și durei mater, ducând la inflamație neurogenă. Întrucât aceasta constituie o cale finală comună în multe afecțiuni, o reducere a cefaleei ca răspuns la tratamentele tipice pentru migrenă (cum ar fi antagoniștii receptorilor de serotonină sau ketorolac) nu exclude tulburările critice, cum ar fi hemoragia subarahnoidiană sau meningita, ca fiind cauza principală.

Manifestări clinice

A. Simptome

Un istoric medical amănunțit și un examen fizic trebuie să fie îndreptate spre identificarea cauzelor cefaleei acute care necesită - tratament imediat. Aceste cauze sunt clasificate ca evenimente vasculare iminente sau stabilite (hemoragie intracraniană, tromboză **, vasculită** , hipertensiune arterială malignă, disecție arterială sau anevrisme), **infecții** (abcese, encefalită, meningită), **mase intracraniene** care cauzează hipertensiune intracraniană, **preeclampsie și intoxicație cu monoxid de carbon** . Pentru a diagnostica o cauză gravă, o descriere detaliată a debutului cefaleei poate fi utilă. O cefalee cu debut brusc care atinge intensitatea maximă în câteva secunde sau câteva minute este descrierea tipică a unei cefalee de tip „tuner” și necesită o investigație pentru a exclude hemoragia subarahnoidiană, a cărei prevalență în aceste cazuri este estimată la 43%.

Istoricul medical general al pacientului poate ghida, de asemenea, tipul de studii suplimentare care trebuie efectuate. Cefaleea cu debut recent la o persoană în vârstă sau la una cu antecedente de boală HIV necesită imediat imagistică neurologică în majoritatea cazurilor (inclusiv un examen neurologic normal) (Tabelul 2-11). Când pacientul are antecedente de hipertensiune arterială, în special hipertensiune arterială necontrolată, este recomandabilă o investigație amănunțită pentru criteriile care îndeplinesc diagnosticul de „hipertensiune arterială malignă” pentru a determina urgența tratamentului antihipertensiv (Capitolul 11).

Cefaleea și hipertensiunea arterială asociate cu sarcina pot fi cauzate de preeclampsie. Cefaleea episodică însoțită de triada hipertensiunii arteriale, palpitațiilor și diaforezei sugerează feocromocitom. În absența cefaleei în lovitură de trăsnet, a vârstei înaintate sau a bolii HIV, rezultatele examenului fizic determină de obicei evoluția bolii și necesitatea unor investigații diagnostice suplimentare.

Simptomele sunt utile și pentru diagnosticarea migrenei în absența modelului migrenos „tipic”, care include următoarele semne: scotoame scintilante urmate de cefalee unilaterală, fotofobie, greață și vărsături (Tabelul 2-12). În mod evident, prezența a trei sau mai multe dintre aceste manifestări face posibilă stabilirea unui diagnostic de migrenă (în absența altor manifestări clinice care justifică studii neuroimagistice), iar absența acestor simptome sau detectarea doar a unuia (cu condiția să nu fie greață) ajută la excluderea migrenei.

Tabelul 2-11. Caracteristici clinice legate de cefaleea acută care justifică efectuarea urgentă a neuroimagisticii.

Înainte de puncția lombară
Examen neurologic anormal
Stare mentală alterată
Examinare fundoscopică anormală (edem papilar; pierderea pulsațiilor venoase)
Semne meningeale
Urgență relativă (trebuie efectuată înainte de a părăsi cabinetul medicului sau departamentul de urgență)

Examen neurologic anormal

Stare mentală anormală: Cefalee de tip „tunet”

Urgență absolută (programați înainte de a părăsi cabinetul medicului sau departamentul de urgență)

Pacient HIV-pozitiv [1]

Vârstă >50 ani (examen neurologic normal)

„Se utilizează tomografie computerizată (CT) cu sau fără substanță de contrast sau imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) dacă rezultatul este pozitiv pentru virusul imunodeficienței umane (HIV).”

Adaptat cu permisiunea Colegiului American al Medicilor de Urgență. Politica clinică: aspecte critice în evaluarea și gestionarea pacienților care se prezintă la departamentul de urgență cu cefalee acută. Ann Emerg Med. 2002 ian;39(1):108-22.

B. Examen fizic

Componentele critice ale examenului fizic al unui pacient cu cefalee acută includ măsurarea semnelor vitale, examenul neurologic și testarea vederii cu examen fundoscopic. Febra însoțită de cefalee acută ar trebui să determine manevre suplimentare pentru a obține dovezi ale inflamației meningeale, cum ar fi semnele Kernig și Brudzinski. Pe lângă malignitate, hipertensiunea arterială severă poate fi un semn de hemoragie intracraniană, preeclampsie și feocromocitom. La persoanele cu vârsta peste 60 de ani, este esențial să se evalueze sensibilitatea scalpului sau a arterei temporale.

O evaluare atentă a acuității vizuale, a privirii, a câmpurilor vizuale, a anomaliilor pupilare, a discului optic și a pulsațiilor venei centrale a retinei este crucială. Scăderea acuității vizuale sugerează glaucom, arterită temporală sau nevrită optică. Oftalmoplegia sau defectele câmpului vizual pot fi semne de tromboză a sinusului venos, tumoră sau anevrism. Anomaliile pupilare aferente pot fi datorate tumorilor intracraniene sau nevritei optice. Ptoza și mioza ipsolaterală indică sindromul Horner și, în prezența cefaleei acute, pot semnifica disecția arterei carotide. În cele din urmă, edemul papilar sau absența pulsațiilor venelor retiniene pot indica o afecțiune mai gravă.

Tabelul 2-12. Sinopsis al raporturilor de probabilitate (LR) ale manifestărilor clinice individuale legate de diagnosticul de migrenă.

Manifestare clinică	LR+ (IC, 95%)	LR- (IC, 95%)
Greață	19 (15-25)	0,19 (0,18-0,20)
Fotofobie	5,8 (5,1-6,6)	0,24 (0,23-0,26)
Fonofobie	5,2 (4,5-5,9)	0,38 (0,36-0,40)
Exacerbare cauzată de activitatea fizică	3,7 (3,4-4,0)	0,24 (0,23-0,26)

IC, interval de încredere.

Nianele sunt semne de presiune intracraniană crescută și necesită imagistică neurologică înainte de efectuarea unei puncții lombare (Tabelul 2-11).

Starea mentală și evaluările neurologice complete sunt, de asemenea, importante, inclusiv examinarea sistemelor motor și senzorial, a reflexelor, a mersului, a funcției cerebeloase și a mișcării pronatorii. Orice anomalie a stării mentale sau a evaluării neurologice necesită imagistică neurologică urgentă (Tabelul 2-11).

► Studii diagnostice

Tabelul 2-11 rezumă ghidurile pentru solicitarea studiilor imagistice neurologice. În aproape toate cazurile, o tomografie computerizată (CT) a capului fără substanță de contrast este suficientă pentru a exclude hipertensiunea intracraniană cu hernie iminentă, hemoragia intracraniană și diverse tipuri de tumori intracraniene (excepții notabile includ limfomul și toxoplasmoza la persoanele HIV-pozitive, encefalita herpetică simplex și abcesul cerebral). Atunci când este indicat, un studiu cu substanță de contrast se obține de obicei după un studiu normal fără substanță de contrast. Un studiu imagistic neurologic normal nu exclude suficient hemoragia subarahnoidiană și trebuie efectuată o puncție lombară. La pacienții cu suspiciune ridicată de hemoragie subarahnoidiană sau anevrism, angiografia trebuie să urmeze o tomografie computerizată normală și o puncție lombară în decurs de câteva zile (cu condiția ca pacientul să fie stabil). O puncție lombară este, de asemenea, indicată pentru a exclude cauzele infecțioase ale cefaleei acute, în special la pacienții cu febră sau semne meningeale. Studiile lichidului cefalorahidian (LCR) ar trebui să includă în mod curent colorația Gram, numărătoarea leucocitelor și roșiilor cu diferențial, glucoză, proteine totale și cultură bacteriană. La pacienții corespunzători, trebuie luată în considerare testarea LCR pentru VDRL (sifilis), antigen criptococic (persoane HIV-pozitive), colorarea și cultura bacililor acido-rezistenți, precum și fixarea complementului și cultura pentru coccidioidomicoză. Este prudent să se păstreze un tub suplimentar de 5 ml de LCR pentru teste viitoare, neprogramate. La persoanele cu dovezi de infecție a sistemului nervos central, dar fără un agent patogen identificabil, trebuie luată în considerare consultarea cu specialiști în boli infecțioase cu privire la disponibilitatea locală a celor mai recente teste de reacție în lanț a polimerazei (PCR) pentru microorganisme infecțioase specifice (de exemplu, virusul herpes simplex tip 2).

Pe lângă imagistica neurologică și puncția lombară, studiile diagnostice suplimentare pentru a exclude cauzele care pun viața în pericol ale cefaleei includ rata de sedimentare a eritrocitelor (arterita temporală; endocardita), analiza urinei (hipertensiune arterială malignă; preeclampsie) și tomografia computerizată sau radiografia sinusală (sinuzita bacteriană, fie independent, fie ca o cauză a trombozei sinusului venos).

► Tratament

Tratamentul trebuie să se concentreze pe cauza subiacentă a cefaleei acute. La pacienții diagnosticați cu migrenă sau cefalee asemănătoare migrenei, tratamentul precoce cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau triptani elimină adesea episodul sau oferă o ameliorare semnificativă a simptomelor. Eficacitatea AINS și a triptanilor pare echivalentă, deși este probabil ca combinația de sumatriptan și naproxen să producă un răspuns mai lung (2 până la 24 de ore) în comparație cu oricare dintre medicamente administrate singure. Administrarea parenterală este adesea necesară la pacienții cu greață și vărsături semnificative, caz în care triptanii nazali și subcutanați și ketorolacul intramuscular sunt opțiuni terapeutice. Alte cauze ale cefaleei acute, cum ar fi hemoragia subarahnoidiană, masa intracraniană sau meningita, necesită aproape întotdeauna spitalizare de urgență.

► Când să se facă referire

- Migrene frecvente care nu răspund la tratamentul standard .
- Migrenă cu caracteristici atipice.
- Cefalee cronică zilnică cauzată de utilizarea excesivă a medicamentelor.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Necesitatea administrării repetate de analgezic parenteral.
- Pentru a facilita un studiu accelerat care necesită o secvență de

proceduri neurologice și imagistică.
- Pentru monitorizarea evoluției simptomelor și pentru consult neurologic atunci când studiul inițial în camera de gardă este neconcludent.
- Durere severă care afectează activitățile zilnice sau limitează capacitatea de a respecta programările sau vizitele ulterioare.

Brandes JL și colab. Sumatriptan-naproxen pentru tratamentul acut al migrenei: un studiu randomizat. JAMA 2007 4 aprilie;297(13): 1443-54. [PMID: 17405970]

Detsky ME și colab. Acest pacient cu cefalee are migrenă sau are nevoie de neuroimagistică? JAMA. 13 septembrie 2006; 296(10): 1274-83. [PMID: 16968852]

Dodik DW. Cefalee cronică zilnică. N Engl J Med. 12 ianuarie 2006;354(2): 158-65. [PMID: 16407511]

Edlow JA și colab. Politica clinică: aspecte critice în evaluarea și gestionarea - pacienților adulți care se prezintă la departamentul de urgență cu cefalee acută. Ann Emerg Med. 2008 Oct;52(4):407-36. [PMID: 18809105]

Evans RW. Testare diagnostică pentru migrenă și alte cefalee primare. Neurol Clin. Mai 2009;27(2):393-415. [PMID: 19289222]

Friedman BW și colab. Un studiu controlat randomizat privind proclorperazina versus metoclopramida pentru tratamentul migrenei acute. Octombrie 2008;52(4):399-406. [PMID: 18006188]

Gladstein J. Cefalee. Med Clin North Am. 2006 Mar;90(2):275-90. [PMID: 16448875]

Goadsby PJ. Progrese recente în diagnosticul și gestionarea migrenei . BMJ. 7 ianuarie 2006;332(7532):25-9. [PMID: 16399733]

Locker TE și colab. Utilitatea caracteristicilor clinice la pacienții care prezintă cefalee nontraumatică: o investigație a pacienților adulți care frecventează un departament de urgență. Cefalee. Iunie 2006;46(6):954-61. [PMID: 16732841]

McConaghy JR. Cefalee în asistența medicală primară. Prim Care. Martie 2007;34(1): 83-97. [PMID: 17481987]

Peres MF și colab. Migrenă, cefalee de tip tensional și migrenă transformată . Curr Pain Headache Rep. 2007 Dec;11(6): 449-53. [PMID: 18173980]

van Gijn J și colab. Hemoragia subarahnoidiană. Lancet. 27 ian 2007;369(9558): 306-18. [PMID: 17258671]

Wilson JF. În clinică. Migrenă. Ann Intern Med. 6 noiembrie 2007;147(9): ITC11-1-ITC11-16. [PMID: 17975180]

DISURIA

DATE ESENȚIALE

- Febră.
- Greață sau vărsături.
- Durere nouă de spate sau de flanc.
- Secreții vaginale.
- Riscul de sarcină.
- Anomalii structurale.
- Instrumentarea uretrei sau a vezicii urinare.

► Informații generale

Disuria (urinare dureroasă) este un motiv frecvent pentru care adolescenții și adulții solicită asistență medicală urgentă. Aproape toate cazurile de disurie provin dintr-un proces inflamator (de exemplu, infecție, tulburare autoimună). La femei, cistita este diagnosticată în 50 până la 60% din cazuri și are o incidență anuală de 0,5 până la 0,7% la femeile tinere, active sexual. Scopul principal al evaluării la femeile cu disurie este de a exclude afecțiuni grave ale tractului urinar superior, cum ar fi pielonefrita acută și infecțiile cu transmitere sexuală. În schimb, la bărbați, uretrita reprezintă majoritatea cazurilor de disurie.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Studiile de cohortă bine concepute au arătat că cistita necomplicată poate fi diagnosticată în mod fiabil la unele femei fără examen fizic sau analiză de urină; în mod similar, studiile clinice randomizate controlate indică faptul că gestionarea telefonică a cistitei necomplicate este sigură și eficientă. Probabilitatea apariției cistitei este mai mare atunci când femeile raportează simptome multiple de urinare iritativă (disurie, urgență, frecvență), febră sau dureri de spate (rata probabilității 1,6 până la 2,0). Este important să se întrebe despre simptomele vulvovaginitei, deoarece prezența secrețiilor vaginale sau a mâncărimii scade semnificativ probabilitatea apariției cistitei (rata probabilității 0,2 până la 0,3). Atunci când o pacientă raportează disurie și frecvență, dar fără secreții sau iritații vaginale, rata probabilității pentru cistita confirmată prin cultură este de 24,5. În schimb, dacă secrețiile sau iritațiile vaginale sunt prezente pe lângă disurie sau frecvență, rata probabilității este de 0,7. Hematuria macroscopică la femeile cu simptome urinare indică de obicei cistită hemoragică, dar poate sugera și cancer de vezică urinară (în special la pacientele vârstnice) sau boli ale tractului urinar superior. Lipsa de răspuns al hematuriei la terapia cu antibiotice necesită o evaluare mai amplă a vezicii urinare și a rinichilor. În cele din urmă, la femeile cu vârsta de 25 de ani sau mai mici care sunt active sexual sau au un nou partener sexual și solicită asistență medicală pentru prima dată din cauza suspiciunii de infecție a tractului urinar, *trebuie luată în considerare infecția cu Chlamydia.*

Deoarece febra, durerile de spate, greața și vărsăturile sunt precursori (sau criterii clinice) ai pielonefritei acute, medicii ar trebui, în general, să evalueze pacienții cu aceste simptome înainte de inițierea tratamentului pentru a exclude sepsisul urinar, hidronefroza sau nefrolitiaza concomitentă. Alți factori de risc majori pentru pielonefrita acută (la femeile cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 de ani) sunt asociați cu comportamentul sexual (act sexual de trei sau mai multe ori pe săptămână, un nou partener sexual în anul precedent, utilizarea recentă a spermicidelor) și cu diabetul zaharat și infecția recentă a tractului urinar sau incontinența. În cele din urmă, riscul de sarcină, factorii structurali subiacenți (boală renală polichistică, nefrolitiază, vezică neurogenă), imunosupresia, diabetul și antecedentele de instrumentare recentă a vezicii urinare sau a uretrei modifică adesea regimul terapeutic (alegerea antibioticului, durata tratamentului sau ambele) pentru cistita necomplicată.

B. Examen fizic

Prezența febrei, tahicardiei sau hipotensiunii arteriale ar trebui să alerteze medicul cu privire la posibilitatea sepsisului urinar și, eventual, la necesitatea spitalizării. La femei, în cazurile necomplicate, un examen țintit s-ar putea limita la evaluarea sensibilității la nivelul unghiului costovertebral și la un examen ginecologic dacă istoricul pacientei sugerează vulvovaginită sau cervicită.

C. Studii diagnostice

1. Analiza urinei. Acest test este probabil utilizat în exces în evaluarea disuriei. Probabilitatea unei infecții a tractului urinar confirmate prin cultură la femeile cu antecedente și examen fizic compatibile cu cistită necomplicată este de aproximativ 70% până la 90%. Analiza urinei este cea mai utilă atunci când o femeie cu

disurie nu prezintă alte caracteristici ale cistitei. Detectarea leucocitelor, nitriților sau sângelui folosind bețișoare de analiză (mai degrabă decât urme) susține diagnosticul de cistită. Când ambele teste pentru leucocite și nitriți sunt pozitive, raportul de probabilitate este de 4,2; dacă ambele sunt negative, este de 0,3. Valoarea predictivă negativă a analizei urinei este insuficientă pentru a exclude infecția tractului urinar confirmată prin cultură la femeile cu simptome clasice multiple; dovezile din studiile clinice randomizate controlate arată că tratamentul cu antibiotice este benefic la cele cu simptome tipice și rezultate negative la bețișoarele de analiză.

2. Cultură de urină. Aceasta trebuie luată în considerare la toate femeile cu simptome ale tractului urinar superior (înainte de începerea terapiei cu antibiotice), precum și la cele cu disurie și analiză de urină negativă. La pacientele simptomatice, o cultură de urină cu urină limpede este considerată pozitivă atunci când se detectează 10^2 până la 10^3 unități formatoare de colonii per mililitru de microorganism uropatogen.

3. Imagistică renală. Atunci când există dureri severe în flanc sau în spate, trebuie luată în considerare posibilitatea unei infecții renale complicate (abces perirenal, nefrolitiază) sau a hidronefrozei. În funcție de disponibilitatea locală, opțiunile imagistice acceptabile pentru evaluarea hidronefrozei includ radiografia abdominală, ecografia renală sau tomografia computerizată. Pentru a exclude nefrolitiaza, tomografia computerizată helicoidală fără substanță de contrast este mai precisă decât urografia intravenoasă și a devenit rapid testul de diagnostic de elecție în acest scop. Într-o meta-analiză, raporturile de probabilitate pozitive și negative pentru tomografia computerizată helicoidală în diagnosticarea nefrolitiazei au fost de 23,2 și respectiv 0,05.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al disuriei la femei include cistita și pielonefrita acută, vaginita *(Candida,* vaginoză bacteriană, *Trichomonas,* herpes simplex), uretra cu cervicită *(Chlamydia,* gonoree) și cistita interstițială cu sindrom de durere vezică urinară. Testele de amplificare a acidului nucleic pe probe de urină de la prima micțiune sau pe probe vaginale sunt foarte sensibile pentru detectarea infecției *cu Chlamydia* .

► Tratament

Măsura terapeutică definitivă se concentrează pe cauza disuriei. Figura 2-3 prezintă un algoritm bazat pe dovezi pentru tratamentul suspiciunii de infecție a tractului urinar la femei . Acest algoritm susține utilizarea antibioticelor la majoritatea pacienților cu simptome multiple tipice infecției tractului urinar, fără analiză de urină sau urocultură. Ameliorarea simptomatică poate fi obținută cu fenazopiridină, un analgezic urinar eliberat fără prescripție medicală; aceasta se utilizează în combinație cu terapia cu antibiotice (atunci când se confirmă infecția tractului urinar), dar nu mai mult de două zile. Pacienții trebuie informați că fenazopiridina provoacă o decolorare roșu-portocalie a urinei și a altor fluide corporale (de exemplu, unii purtători de lentile de contact raportează decolorarea lentilelor lor). Au fost raportate cazuri rare de methemoglobinemie și anemie hemolitică, de obicei cu supradozaj sau disfuncție renală subiacentă.

În cazurile de cistită interstițială sau sindrom de vezică urinară dureroasă, oamenii răspund adesea la o strategie multimodală care poate include dilatarea uretrei-vezicii urinare, biofeedback, terapie cognitiv-comportamentală, antidepresive, modificări ale dietei, emoliente vaginale și alte măsuri de susținere.

► Când să se facă referire

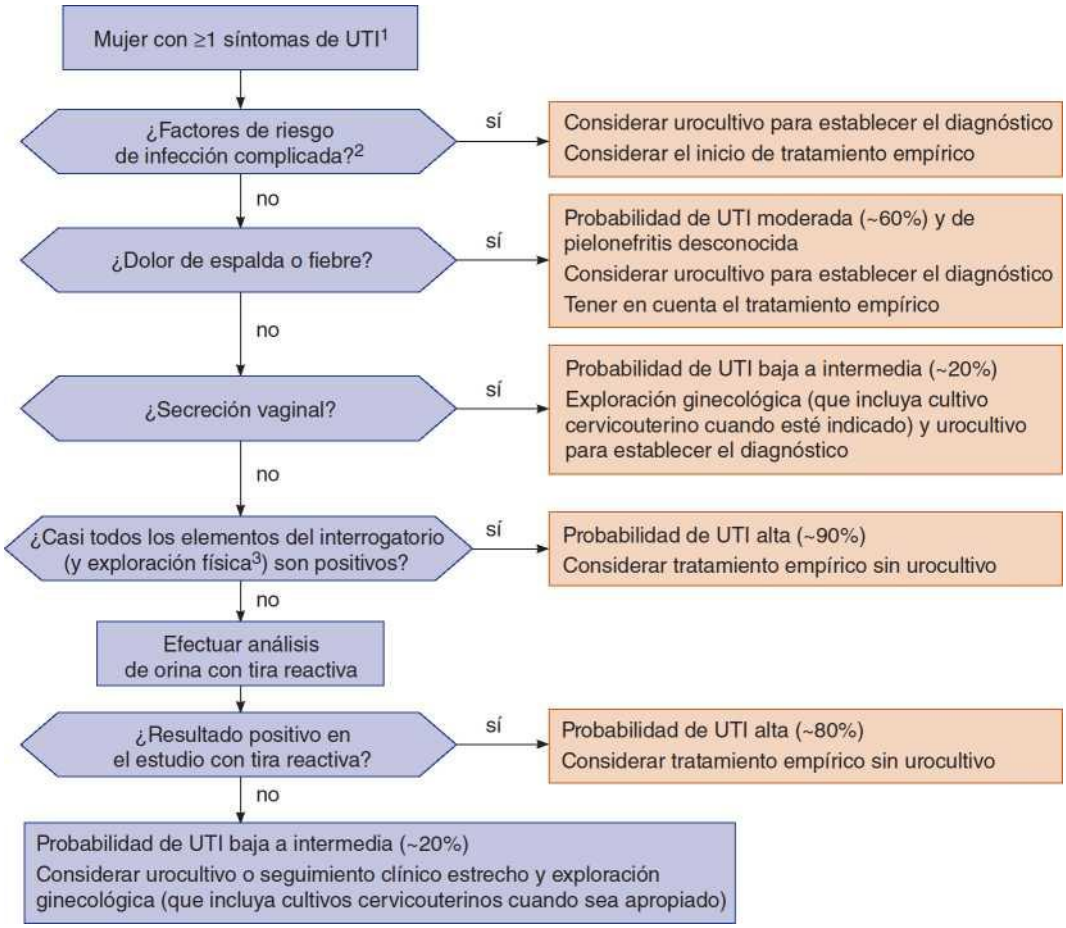
- Anomalii anatomice care cauzează infecții repetate ale tractului urinar.
- Infecții legate de nefrolitiază.
- Cistită interstițială persistentă cu sindrom de vezică urinară dureroasă.

► Când să se spitalizeze

- Durere severă care necesită medicație parenterală sau care afectează mersul sau urinarea (cum ar fi herpesul simplex genital primar sever).
- Disurie însoțită de retenție sau obstrucție urinară.

Dimitrakov J și colab. Managementul farmacologic al sindromului vezicii urinare dureroase/cistitei interstițiale: o analiză sistematică. Arch Intern Med. 8 octombrie 2007;167(18):1922-9. [PMID: 17923590]

Edwards JL. Diagnosticul și gestionarea hiperplaziei benigne de prostată. Am Fam Physician. 15 mai 2008;77(10):1403-10. [PMID: 18533373]



[1] La femeile cu factori de risc pentru infecții cu transmitere sexuală, luați în considerare testarea pentru *Chlamydia*. Grupul *de lucru pentru servicii preventive din SUA recomandă* screeningul *pentru Chlamydia* pentru toate femeile cu vârsta de 25 de ani și mai mici și pentru femeile de orice vârstă cu mai mult de un partener sexual, antecedente de infecții cu transmitere sexuală sau utilizare inconsistentă a prezervativului.

[2] ITU complicate sunt observate la pacienții cu anomalii funcționale sau anatomice ale tractului urinar, inclusiv antecedente de boală renală polichistică, nefrolitiază, vezică neurogenă, diabet zaharat, imunosupresie, sarcină, cateter urinar permanent sau instrumentare recentă a tractului urinar. 3 Singura constatare la examenul fizic care crește probabilitatea unei ITU este sensibilitatea la palpare în unghiul costovertebral; medicii pot să nu ia în considerare efectuarea acestui test la persoanele cu simptome tipice ITU acute necomplicate (cum ar fi în cazul tratamentului telefonic).

▲ **Figura 2-3.** Algoritm propus pentru evaluarea femeilor cu simptome de infecție acută a tractului urinar (ITU). (Modificat cu permisiunea lui Bent S și colab. Are această femeie o infecție acută necomplicată a tractului urinar? JAMA. 22-29 mai 2002;287[20]:2701-10.)

Gopal M și colab. Simptome clinice predictive ale infecțiilor recurente ale tractului urinar. Am J Obstet Gynecol. Iulie 2007;197(1):74.e1-4. [PMID: 17618765]

Mayer R. Patogeneza și tratamentul cistitei interstițiale. Curr Opinion Infect Dis. 2007 Feb;20(1):77-82. [PMID: 17197886]

Nicolle LE. Infecție urinară necomplicată la adulți, inclusiv pielonefrită necomplicată. Urol Clin North Am. 2008 Feb;35(1):1-12. [PMID: 18061019]

Richards D și colab. Răspunsul la antibiotice al femeilor cu simptome de infecție a tractului urinar, dar cu rezultate negative ale testului de urină cu dipstick: studiu controlat randomizat, dublu orb. BMJ. 16 iulie 2005;331(7509):143. [PMID: 15972728]

Sholes D și colab. Factori de risc asociați cu pielonefrita acută la femeile sănătoase. Ann Intern Med. 2005 ian. 4;142(1):20-7. [PMID: 15630106]

Valorarea și tratamentul preoperatori

Dr. Hugo Q. Cheng

VALORACIÓN DEL PACIENTE ASINTOMÁTICO

Pacienții fără probleme medicale semnificative , în special cei sub 50 de ani, prezintă un risc foarte scăzut de complicații perioperatorii. Evaluarea preoperatorie a acestor pacienți trebuie să includă un istoric medical și un examen fizic. Se acordă o atenție deosebită evaluării stării funcționale, toleranței la efort și semnelor și simptomelor cardiovasculare, în efortul de a detecta boli nerecunoscute anterior (în special afectarea cardiopulmonară) care pot necesita o evaluare suplimentară înainte de intervenția chirurgicală. În plus, trebuie obținut un istoric de sângerare (Tabelul 3-1) pentru a identifica coagulopatiile care pot predispune la sângerări chirurgicale excesive. Screening-ul preoperator de rutină al pacienților sănătoși, asimptomatici, sub 50 de ani nu s-a dovedit încă util în prezicerea sau prevenirea complicațiilor.

La persoanele cu vârsta peste 50 de ani și la cele cu factori de risc pentru boala coronariană, trebuie solicitată o electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații, deoarece dovezile bolii coronariene asimptomatice justifică o evaluare cardiacă mai cuprinzătoare. Anomaliile ECG minore, cum ar fi blocul de ramură, modificările undei T și bătăile premature ventriculare, nu prezic rezultate postoperatorii adverse. Trebuie remarcat faptul că pacienții supuși unor proceduri minore sau minim invazive (cum ar fi extracția cataractei) pot să nu necesite niciunul dintre testele preoperatorii obișnuite.

Laine C și colab. În clinică. Evaluare preoperatorie. Ann Intern Med. 2009 7 iulie;151(1):ITC1-15. [PMID: 19581642]

Minchota FA Jr. Evaluarea preoperatorie și utilizarea testelor de laborator. Cleve Clin J Med. 2006 Mar;73(Supl. 1):S4-7. [PMID: 16570540]

Sweitzer BJ. Screening preoperator, evaluare și optimizare a stării medicale a pacientului înainte de intervenția chirurgicală ambulatorie. Curr Opin Anaesthesiol. Decembrie 2008;21(6):711-8. [PMID: 18997522]

VALORARE Y REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIACO

Complicațiile cardiovasculare ale chirurgiei non-cardiace sunt cauze majore ale morbidității și mortalității perioperatorii. Cele mai semnificative complicații perioperatorii sunt infarctul miocardic (IM) și decesul din cauze cardiovasculare; altele includ *insuficiența cardiacă congestivă* (ICC), *aritmiile și angina instabilă. Principalul factor de risc specific* fiecărui individ este prezența bolilor cardiovasculare de organe; aceasta include nu numai boala coronariană și insuficiența cardiacă congestivă, ci și boala cerebrovasculară și boala renală cronică cauzată de ateroscleroză. Diabetul zaharat este tratat ca o boală cardiovasculară comparabilă și s-a demonstrat, de asemenea, că crește riscul de complicații cardiace. Procedurile chirurgicale majore care implică abdomenul, toracele și sistemul vascular (în special repararea anevrismului aortic abdominal) prezintă un risc ridicat de complicații cardiace postoperatorii, posibil legate de deplasări semnificative de fluide, hemoragii și hipoxemie. Acești factori de risc au fost identificați într-un indice validat pentru prezicerea riscurilor din surse multiple: Indicele Revizuit de Risc Cardiac (Tabelul 3-2). Indicele Revizuit de Risc Cardiac a fost utilizat pe scară largă pentru a evalua și raporta acest risc și a fost încorporat în ghidurile de management perioperatoriu. Afectarea semnificativă a capacității de efort și creșterea severității simptomelor cardiace indică, de asemenea, un risc cardiac ridicat. Intervențiile chirurgicale de urgență sunt, de asemenea, asociate cu un risc cardiac crescut. Cu toate acestea, astfel de intervenții nu ar trebui amânate de dragul unor evaluări complete ale funcției cardiace. Mai degrabă, persoanele care necesită intervenție chirurgicală de urgență ar trebui aduse în condiții optime pentru intervenție chirurgicală cât mai curând posibil, cu o monitorizare strictă pentru complicații cardiace în perioada perioperatorie.

► Utilitatea testelor preoperatorii neinvazive pentru ischemie

Persoanele eligibile pentru un test de ischemie neinvaziv (indiferent de intervenția chirurgicală non-cardiacă) ar trebui să fie supuse aproape întotdeauna unui astfel de test înainte de intervenția chirurgicală. În schimb, testul de stres ar trebui omis dacă rezultatele nu vor modifica tratamentul.

La majoritatea pacienților, riscul poate fi stratificat cu precizie folosind istoricul medical, examenul fizic, electrocardiograma și un indice multifactorial. Persoanele fără factori predictivi clinici pentru complicații cardiace (Tabelul 3-2) sau a căror capacitate funcțională este cel puțin moderată prezintă un risc scăzut de complicații cardiace. Testarea neinvazivă este, în general, neutilă la acești indivizi. Pacienții cu simptome cardiace mai severe, cum ar fi angina pectorală clasa III sau IV conform *New York Heart Association* (NYHA) (Capitolul 10),

Tabelul 3-1. Constatări care sugerează o tulburare de sângerare.

Vânătăi neprovocate pe trunchi cu diametrul > 5 cm
Epistaxis neprovocat sau sângerări gingivale frecvente
Menoragie cu deficit de fier
Hemartroză cu traumatisme minore
Sângerare chirurgicală excesivă înainte sau după o intervenție chirurgicală din cauza sângerării; antecedente familiale de sângerări anormale
Prezența unei boli renale sau hepatice severe

Pacienții cu capacitate funcțională scăzută sau un scor mare la indicele de risc cardiac revizuit sunt mult mai predispuși la - complicații cardiace. Testarea la stres la acești pacienți îi poate stratifica, de asemenea, în subgrupuri cu risc crescut sau scăzut, în special atunci când sunt planificate proceduri chirurgicale vasculare majore. Pentru persoanele supuse intervențiilor chirurgicale vasculare cu factori predictivi multipli la indicele de risc cardiac revizuit, absența ischemiei inductibile sau prezența ischemiei ușoare și limitate la scintigrafia cu dipiridamol sau ecocardiografia de stres cu dobutamină prezice un risc general acceptabil de deces perioperator sau infarct miocardic. În schimb, ischemia inductibilă extinsă la această populație prezice un risc foarte ridicat de complicații cardiace, care nu poate fi modificat prin tratament medical sau revascularizare coronariană. Figura 3-1 ilustrează o strategie pentru evaluarea și gestionarea riscului cardiac perioperator la pacienții cu boală coronariană stabilă cunoscută sau suspectată.

► Tratamentul perioperator al pacienților cu boală coronariană

Pacienții cu sindroame coronariene acute necesită tratament imediat al afecțiunii cardiace subiacente înainte de orice evaluare preoperatorie (Capitolul 10). Persoanele cu boală coronariană

Tabelul 3-2. Indicele de risc cardiac revizuit.

Factori prognostici independenți pentru complicațiile cardiace postoperatorii
1. Operație vasculară intratoracică, intraperitoneală sau infrainghinală
2. Istoricul cardiopatiei ischemice
3. Istoric de insuficiență cardiacă congestivă
4. Tratamentul cu insulină al diabetului zaharat
5. Concentrația creatininei serice > 2 mg/100 ml
6. Istoric de boală cerebrovasculară

Evaluare (numărul factorilor de risc prognostici existenți pentru complicații cardiace)	Complicații cardiace major [1]
Niciunul	0,4%
Unul	0,9%
Două	7,0%
Mai mult de două	11%

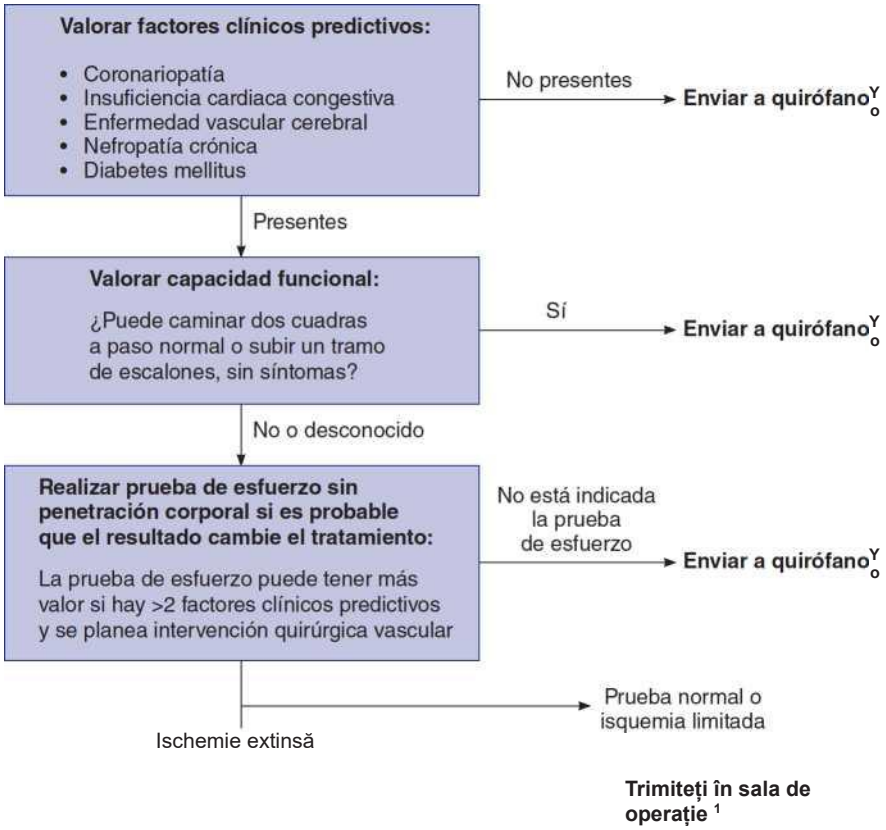
„Infarct miocardic, edem pulmonar, fibrilație ventriculară, stop cardiac și bloc cardiac complet."

Adaptat după Lee TH și colab. Derivarea și validarea prospectivă a unui indice simplu pentru predicția riscului cardiac al intervențiilor chirurgicale majore noncardiace. Circulation 1999 7 septembrie;100(10):1043-9. Pacienții cu status cardiac stabil care suferă intervenții chirurgicale majore au un risc de 1% până la 5% de a dezvolta infarct miocardic și o rată a mortalității aproximativă de 1%. Ischemia sau infarctul miocardic postoperator se prezintă adesea atipic sau rar cu simptome. Semnele și simptomele care pot determina un medic să suspecteze un infarct miocardic postoperator includ hipotensiunea arterială, hipoxemia sau delirul inexplicabil. Cu toate acestea, dovezile actuale sunt insuficiente pentru a oferi recomandări specifice pentru screening-ul persoanelor asimptomatice pentru ischemie folosind electrocardiograme sau măsurători seriale ale enzimelor cardiace.

A. Droguri

Medicamentele antianginoase, inclusiv blocantele P, blocantele canalelor de calciu și nitrații, vor fi utilizate continuu preoperator și postoperator . Doveledele privind efectul cardioprotector al blocadei P-adrenergice perioperatorii au fost contradictorii. Într-un studiu randomizat timpuriu efectuat pe pacienți care au suferit intervenții chirurgicale vasculare și care au prezentat ischemie la ecocardiografia indusă de dobutamină, s-a constatat că izoprololul reduce riscul de mortalitate cardiacă și infarct miocardic non-fatal la 30 de zile de la 34% la 3% la acești pacienți cu risc crescut. În schimb, studiile ulterioare au identificat beneficii reduse și posibile efecte dăunătoare la pacienții cu risc scăzut. În cel mai mare dintre studiile discutate, o doză fixă, mare, de metoprolol cu eliberare prelungită a redus riscul absolut de complicații cardiace cu doar 1,1% la pacienții cu cel puțin un element predictiv al indicelui de risc cardiac revizuit care au suferit intervenții chirurgicale majore; cu toate acestea, această reducere a fost compensată de o creștere absolută de 0,8% a mortalității din orice cauză. Hipotensiunea arterială și bradicardia au apărut frecvent atunci când pacienții au primit blocante P; Mai mult, riscul de boală cerebrovasculară a fost mai mare la acești pacienți. În schimb, un studiu ulterior a demonstrat o reducere cu 6% a riscului absolut de mortalitate cardiacă și infarct miocardic non-fatal la pacienții care au primit o doză mai conservatoare, „ajustată" de P-blocante. Având în vedere incertitudinea privind raportul beneficiu-risc al utilizării preoperatorii a P-blocantelor, acestea ar trebui rezervate pacienților cu risc relativ ridicat de complicații cardiace. Tabelul 3-3 enumeră indicațiile sugerate pentru utilizarea profilactică a P-blocantelor. Doza trebuie ajustată pentru a menține frecvența cardiacă sub 70 de bătăi pe minut, menținând în același timp tensiunea arterială sistolică peste 100 mmHg. În mod ideal, administrarea P-blocantelor ar trebui să înceapă cu mult înainte de intervenția chirurgicală, pentru a permite timp pentru ajustarea treptată a dozei și creșteri fără a provoca bradicardie excesivă sau hipotensiune arterială. Este important să se continue utilizarea P-blocantelor timp de cel puțin trei până la șapte zile după intervenția chirurgicală.

Studiile observaționale arată o asociere între administrarea inhibitorilor HMG-CoA reductază (statine) în perioada perioperatorie și rate mai scăzute de mortalitate postoperatorie și infarct miocardic. Într-un studiu clinic randomizat efectuat pe pacienți netratați anterior cu statine și supuși unei intervenții chirurgicale, s-a constatat că fluvastatina reduce riscul de deces cardiac sau infarct miocardic non-fatal la 30 de zile de la 10,1% la 4,8%. Deși nu există date suficiente pentru a recomanda insistent utilizarea profilactică a statinelor în perioada perioperatorie , aceasta trebuie luată în considerare la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare.



[1]Considerar tratamiento con bloqueador 0 (cuadro 3-3).

▲ **Figura 3-1. Evaluarea și tratamentul pacienților cu** *boală coronariană* (CAD) cunoscută sau posibilă care au suferit o intervenție chirurgicală majoră non-cardiacă.

sau la persoanele care par să prezinte un risc crescut de complicații cardiace. Pacienții care utilizează statine trebuie să continue administrarea acestor medicamente în perioada perioperatorie.

B. Revascularizarea coronariană

Mai multe studii retrospective sugerează că pacienții care au suferit în trecut *o intervenție de bypass coronarian (CABG)* sau intervenții coronariene percutanate (PCI *)* au

Tabelul 3-3. Indicații pentru bloc nervos perioperator profilactic .

Instrucțiuni clare	Pacienți care primesc beta -blocante pentru tratamentul ischemiei, aritmiei sau hipertensiunii arteriale
Posibile indicații	Subiecți cu boală coronariană care ar urma să fie supuși unor intervenții chirurgicale vasculare sau altor intervenții chirurgicale majore Pacienți cu indicatori clinici multipli de anticipare (insuficiență cardiacă, boală renală cronică, diabet zaharat sau boală cerebrovasculară) care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale vasculare sau de altă natură majoră Doza de beta-blocant trebuie ajustată cu mare atenție , astfel încât frecvența cardiacă să fie mai mică de 70 de bătăi pe minut, iar tensiunea arterială sistolică să fie > 100 mmHg.

angiografie prezintă un risc relativ scăzut de a dezvolta complicații cardiace atunci când sunt supuși unor intervenții chirurgicale ulterioare non-cardiace. Cu toate acestea, un studiu a repartizat aleatoriu 500 de pacienți cu boală coronariană diagnosticată prin angiografie la revascularizare coronariană (fie bypass coronarian, fie

intervenție coronariană percutanată) sau la terapie medicamentoasă singură înainte de procedura vasculară. Infarctul miocardic postoperator non-fatal, mortalitatea la 30 de zile și mortalitatea pe termen lung au fost similare în ambele grupuri, sugerând că revascularizarea profilactică înainte de intervenția chirurgicală non-cardiacă nu previne complicațiile cardiace. Prin urmare, datele actuale sugerează că bypass-ul coronarian preoperator sau intervenția coronariană percutanată ar trebui efectuate numai la persoanele cu indicații pentru procedură, indiferent de intervenția non-cardiacă planificată. La persoanele care au suferit recent plasarea unui stent intracoronarian, studiile observaționale sugerează că rata mortalității cardiace perioperatorii poate fi foarte mare dacă terapia antiplachetară este întreruptă din cauza îngrijorărilor legate de sângerarea la locul intervenției chirurgicale. Mecanismul presupus pentru această mortalitate crescută este tromboza acută a stentului cauzată de întreruperea prematură a terapiei antiplachetare. Prin urmare, intervenția chirurgicală planificată trebuie amânată cu cel puțin o lună după plasarea unui stent metalic simplu și cu un an întreg după plasarea unui stent medicamentos; terapia antiplachetară perioperatorie trebuie, de asemenea, întreruptă.

► Insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție ventriculară stângă

Se estimează că 33% din decesele perioperatorii de cauze cardiace se datorează insuficienței cardiace congestive. Insuficiența cardiacă congestivă decompensată, manifestată prin creșterea presiunii venoase jugulare, un al treilea sunet cardiac audibil sau dovezi de edem pulmonar la examenul fizic sau radiografia toracică, crește semnificativ riscul de edem pulmonar perioperator (aproximativ 15%) și deces cardiac (2% până la 10%). Intervenția chirurgicală programată trebuie amânată la acești pacienți până când insuficiența cardiacă congestivă decompensată poate fi controlată.

Persoanele cu disfuncție ventriculară stângă compensată prezintă un risc mai mare de edem pulmonar perioperator, dar nu un risc excesiv de alte complicații cardiace. Într-un studiu amplu, pacienții cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng <50% au prezentat un risc absolut de 12% de insuficiență cardiacă congestivă postoperatorie, comparativ cu 3% la pacienții cu o fracție de ejecție >50%. Acești pacienți ar trebui să continue să ia toate medicamentele pentru insuficiența cardiacă cronică, chiar și până în ziua intervenției chirurgicale. La pacienții care primesc digoxină și diuretice, concentrațiile serice de electroliți și digoxină trebuie măsurate înainte de intervenția chirurgicală, deoarece modificările acestor concentrații pot crește riscul de aritmii perioperatorii. Medicii trebuie să fie precauți atunci când administrează diuretice, deoarece persoanele cu deficit de volum sunt mult mai susceptibile la hipotensiune intraoperatorie. La pacienții cu dovezi de disfuncție ventriculară stângă la care cauza tulburării este incertă, precum și la cei la care nu a fost efectuată o evaluare obiectivă a funcției ventriculare stângi, trebuie luată în considerare ecocardiografia preoperatorie sau angiografia radionuclidică pentru a evalua funcția ventriculară stângă. Chirurgul și anestezistul trebuie informați despre prezența și severitatea disfuncției, astfel încât să poată lua decizii adecvate privind administrarea fluidelor perioperatorii și monitorizarea în timpul intervenției chirurgicale.

Boala valvulară cardiacă

Sunt disponibile date limitate privind riscurile perioperatorii ale cardiopatiei valvulare în cazul intervențiilor chirurgicale non-cardiace, independente de boala coronariană asociată sau de insuficiența cardiacă congestivă. Severitatea leziunilor valvulare trebuie evaluată prin ecocardiografie sau cateterism cardiac înainte de intervențiile chirurgicale non-cardiace, permițând o gestionare adecvată a fluidelor și luând în considerare monitorizarea în timpul intervențiilor chirurgicale invazive. În mod evident, pacienții cu stenoză aortică simptomatică severă prezintă un risc crescut de complicații cardiace și nu ar trebui să fie supuși unei intervenții chirurgicale elective. Într-o serie de pacienți cu stenoză aortică supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace, rata decesului sau a infarctului miocardic non-fatal a fost de 31% la pacienții cu stenoză aortică severă (aria valvei aortice <0,7 cm^2), 11% la pacienții cu stenoză aortică moderată (aria valvei aortice 0,7 până la 1,0 cm^2) și 2% la cei fără stenoză aortică. Alte studii au observat că persoanele cu stenoză aortică asimptomatică par să aibă un risc mai mic decât pacienții cu stenoză aortică simptomatică. La pacienții cu stenoză mitrală, controlul ritmului cardiac este necesar pentru a păstra timpul de umplere diastolică. Pacienții cu regurgitare aortică sau mitrală pot beneficia de reducerea postsarcinii și de o atenție deosebită la statusul volemic. Persoanele eligibile pentru proceduri de înlocuire valvulară sau valvuloplastie cu balon (când este necesară doar o ameliorare pe termen scurt), în afară de procedura non-cardiacă planificată, trebuie să fie supuse mai întâi intervenției valvulare corective.

► Aritmii

Dacă se observă o tulburare de ritm în timpul evaluării preoperatorii , este esențial să se ia în considerare necesitatea unei evaluări cardiace mai cuprinzătoare, în special atunci când descoperirea unei boli cardiace structurale ar altera managementul perioperator. Persoanele cu orice tulburare de ritm, dar fără dovezi ale unei boli cardiace subiacente, prezintă un risc mai mic de complicații cardiace perioperatorii.

Managementul pacienților cu aritmii în perioada preoperatorie trebuie ghidat de factori independenți de intervenția chirurgicală programată. La pacienții cu fibrilație atrială, controlul adecvat al ritmului cardiac este esențial. Tahicardiile supraventriculare și ventriculare simptomatice trebuie controlate înainte de procedură. Nu există dovezi care să sugereze că utilizarea medicamentelor antiaritmice pentru a suprima o aritmie asimptomatică modifică riscul perioperator.

La pacienții cu indicații pentru un stimulator cardiac permanent , acesta trebuie implantat înainte de intervențiile chirurgicale non-cardiace. Când intervenția chirurgicală este urgentă, acești pacienți pot fi tratați perioperator cu un stimulator cardiac transvenos temporar. Persoanele cu bloc de ramură care nu îndeplinesc criteriile recunoscute pentru un stimulator cardiac permanent nu necesită implantare în timpul intervenției chirurgicale. Anestezistul trebuie informat că pacientul are un stimulator cardiac sau un defibrilator implantat, astfel încât să poată lua măsurile de precauție necesare pentru a minimiza riscul de funcționare defectuoasă a dispozitivului din cauza interferențelor electromagnetice intraoperatorii cu electrocauterizarea.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială ușoară până la moderată (tensiune arterială sistolică sub 180 mmHg și tensiune arterială diastolică sub 110 mmHg) este asociată cu labilitate intraoperatorie a tensiunii arteriale și ischemie miocardică asimptomatică, dar nu pare a fi un factor de risc independent pentru complicații cardiace. Nu există dovezi care să susțină amânarea intervenției chirurgicale pentru un control mai bun al hipertensiunii arteriale ușoare până la moderate. Medicația pentru hipertensiunea cronică ar trebui aproape întotdeauna continuată până în ziua intervenției chirurgicale și chiar și în timpul procedurii. Întreruperea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a blocantelor receptorilor de angiotensină trebuie luată în considerare în ziua intervenției chirurgicale, deoarece aceste medicamente pot crește riscul de hipotensiune arterială în timpul procedurii. Diureticele, dacă nu sunt necesare pentru controlul insuficienței cardiace, sunt adesea întrerupte în ziua intervenției chirurgicale pentru a evita hipovolemia și tulburările electrolitice.

Hipertensiunea arterială severă, definită ca tensiune arterială sistolică mai mare de 180 mmHg sau tensiune arterială diastolică mai mare de 110 mmHg, pare a fi un predictor independent al complicațiilor cardiace perioperatorii, inclusiv infarctul miocardic și insuficiența cardiacă congestivă. Pare prudent să se amâne procedura la pacienții cu hipertensiune arterială severă până când aceasta poate fi controlată, dar nu se știe dacă această abordare reduce riscul complicațiilor cardiace.

Fleisher LA și colab. Ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea și îngrijirea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia non-cardiacă: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. J Am Coll Cardiol. 23 octombrie 2007;50(17): 1707-32. [PMID: 17950159]

Fleisher LA și colab. 2009 Actualizare ACCF/AHA axată pe beta-blocada perioperatorie încorporată în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea și îngrijirea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiacă. J Am Coll Cardiol. 24 noiembrie 2009;54(22):e13-e118. [PMID: 19926002]

Froehlich JB și colab. Chirurgie noncardiacă la pacientul cu boli de inimă. Med Clin North Am. 2009 sept.;93(5):995-1016. [PMID: 19665616]

Makaryus AN și colab. Testarea la stres nuclear la pacienții vârstnici: o analiză a utilizării sale în evaluarea riscului cardiac, în special la pacienții supuși unei - evaluări preoperatorii a riscului. Drugs Aging. 2007;24(6):467-79. [PMID: 17571912]

Grupul de studiu POISE; Devereaux PJ și colab. Efectele succinatului de metoprolol cu eliberare prelungită la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale non-cardiace (studiul POISE): un studiu controlat randomizat. Lancet. 31 mai 2008;371(9627):1839-47. [PMID: 18479744]

Rabitts JA și colab. Riscul cardiac al intervențiilor chirurgicale non-cardiace după intervenția coronariană percutanată cu stenturi cu eliberare de medicamente. Anesthesiology. Octombrie 2008;109(4):596-604. [PMID: 18813037]

EVALUARE PULMONARĂ ÎN REZECȚIE NON-PULMONAR

Cele mai semnificative complicații pulmonare postoperatorii sunt pneumonia și insuficiența respiratorie; acestea necesită ventilație mecanică prelungită și apar în 2% până la 19% din procedurile chirurgicale. Dezvoltarea unei complicații pulmonare postoperatorii este de obicei însoțită de o creștere considerabilă a duratei spitalizării.

► Factori de risc pentru debut

complicațiilor pulmonare postoperatorii este cel mai mare la pacienții programați pentru proceduri chirurgicale la nivelul inimii , toracelui și abdomenului superior, cu rate ale complicațiilor raportate cuprinse între 9% și 19%. La pacienții supuși unor proceduri la nivelul abdomenului inferior sau pelvisului, riscul variază de la 2% la 5%; în cazul procedurilor la nivelul membrelor, riscul este de 1% până la 3%. Rata complicațiilor pulmonare în cadrul procedurilor laparoscopice pare a fi mult mai mică decât în cazul chirurgiei deschise. Într-o serie de peste 1.500 de pacienți care au suferit o colecistectomie laparoscopică, rata complicațiilor pulmonare a fost mai mică de 1%. Alți factori de risc legați de procedură includ timpul prelungit de anestezie, necesitatea anesteziei generale și intervențiile chirurgicale de urgență.

Printre factorii de risc specifici pentru complicațiile pulmonare postoperatorii la mulți pacienți, vârsta înaintată pare a fi cel mai semnificativ predictor. O meta-analiză a constatat că pacienții chirurgicali în a șaptea decadă de viață au avut un risc de patru ori mai mare de complicații pulmonare comparativ cu pacienții sub 50 de ani. Persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC *)* *sau* insuficiență cardiacă congestivă au un risc de cel puțin două ori mai mare comparativ cu persoanele fără aceste afecțiuni. Într-un - studiu de cohortă prospectiv amplu efectuat pe veterani ai armatei americane, factorii de risc clinici suplimentari pentru pneumonia postoperatorie au inclus dependența funcțională, afectarea senzorială, antecedentele de accident vascular cerebral, utilizarea pe termen lung de corticosteroizi, consumul excesiv de alcool și fumatul. Un alt studiu clinic a constatat, de asemenea, că fumatul a dublat riscul de pneumonie postoperatorie, chiar și atunci când boala pulmonară subiacentă a fost bine controlată.

Tabelul 3-4. Factori de risc clinic pentru complicațiile pulmonare postoperatorii.

Chirurgie abdominală superioară sau cardiotoracică
Timp de anestezie prelungit (> 4 ore)
Vârstă > 60 de ani
BPOC
Insuficiență cardiacă congestivă
Consumul de tutun (> 20 pachete/an)
Deficiențe cognitive sau senzoriale
Dependență funcțională sau antecedente de accident vascular cerebral. Obezitate patologică.
Concentrație scăzută de albumină serică
Apneea obstructivă în somn

BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică.

Persoanele cu astm prezintă un risc crescut de bronhospasm în timpul intubării și extubării traheale, precum și în perioada postoperatorie. Cu toate acestea, pacienții cu funcție pulmonară optimă (pe baza simptomelor, examenului fizic sau spirometriei) în momentul intervenției chirurgicale nu par să prezinte un risc crescut de alte complicații pulmonare. Obezitatea ușoară sau moderată nu pare să crească riscul de complicații pulmonare semnificative clinic, dar probabilitatea de a dezvolta pneumonie postoperatorie s-a dovedit a fi de două ori mai mare la pacienții cu obezitate morbidă (cei cu o greutate peste 113 kg) comparativ cu persoanele cu o greutate mai mică. Persoanele obeze sunt predispuse la apnee obstructivă în somn, o tulburare care a fost asociată cu diverse complicații postoperatorii, în special la persoanele supuse chirurgiei bariatrice. Tabelul 3-4 rezumă factorii de risc pentru complicațiile pulmonare.

► Teste funcționale pulmonare și studii de laborator

Majoritatea studiilor au arătat că testarea funcției pulmonare preoperatorii (TFP *)* la subiecți neselecționați nu este utilă pentru prezicerea complicațiilor pulmonare postoperatorii. Datele sunt contradictorii în ceea ce privește utilitatea sa în anumite grupuri selectate de pacienți, cum ar fi cei cu obezitate morbidă sau boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), în special atunci când sunt supuși unei intervenții chirurgicale abdominale superioare sau cardiotoracice. Evaluarea severității BPOC folosind testele funcției pulmonare nu a demonstrat o îmbunătățire a preciziei riscului clinic, cu excepția pacienților cu un volum expirator forțat într-o secundă (VEMS) mai mic de 500 ml sau un VEMS $_{\text{mai mic}}$ de 50% din cel prezis, care par a prezenta un risc deosebit de ridicat. Cu toate acestea, nu există un grad definit de afectare a testelor funcției pulmonare care să reprezinte *o* contraindicație absolută pentru o procedură de rezecție non-pulmonară. Astăzi, este imposibil să se stabilească recomandări definitive cu privire la indicațiile pentru testele funcției pulmonare preoperatorii. În general, aceste studii pot fi utilizate pentru a confirma diagnosticul de boală pulmonară obstructivă cronică sau astm, pentru a determina severitatea unei afecțiuni pulmonare cunoscute și, eventual, ca parte a evaluării riscului pentru pacienții supuși unor proceduri care implică abdomenul superior, inima sau toracele. Unii experți au recomandat, de asemenea, polisomnografia pentru diagnosticarea apneei obstructive în somn înainte de chirurgia bariatrică, însă beneficiile acestei practici nu au fost demonstrate. S-a observat că nivelurile anormal de mari sau mici ale azotului ureic din sânge (BUN)

(sugerând malnutriție sau insuficiență renală, respectiv) prezic complicațiile pulmonare postoperatorii. În plus, mai multe studii clinice au descoperit că nivelurile scăzute de albumină serică sunt asociate cu rate mai mari de complicații pulmonare și mortalitate generală.

Cuantificarea sistematică a gazelor sanguine arteriale nu este recomandată, cu excepția persoanelor cu boli pulmonare cunoscute și suspiciunea de hipoxemie sau hipercapnie.

► Tratament perioperator

Perioada preoperatorie poate fi momentul optim pentru a încerca renunțarea la fumat. O analiză sistematică a constatat că programele de renunțare la fumat inițiate la o clinică de evaluare preoperatorie au îmbunătățit probabilitatea de abstinență cu o medie de 60% între trei și șase luni. Datele din studiile retrospective au indicat că renunțarea la fumat a redus incidența complicațiilor pulmonare, dar numai dacă este inițiată cu cel puțin una până la două luni înainte de intervenția chirurgicală. Unele studii controlate randomizate au arătat că aderarea la programele de renunțare la fumat preoperator a redus complicațiile inciziei chirurgicale, dar aceste studii nu au avut suficientă putere statistică pentru a detecta un efect asupra complicațiilor respiratorii.

Incidența complicațiilor pulmonare postoperatorii la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau astm poate fi redusă prin optimizarea preoperatorie a funcției pulmonare. Pacienții cu respirație șuierătoare pot beneficia probabil de tratamentul preoperator cu bronhodilatatoare și, în unele cazuri, corticosteroizi. Antibioticele pot fi benefice la pacienții cu tuse și spută purulentă, dacă aceasta din urmă poate fi eliminată înainte de intervenția chirurgicală. Pe de altă parte, administrarea de antibiotice la persoane neselecționate care sunt supuse unor proceduri chirurgicale pentru cancerul de cap și gât nu scade apariția complicațiilor pulmonare. Pacienții care primesc teofilină orală trebuie să continue tratamentul în timpul și după intervenția chirurgicală. Concentrațiile serice de teofilină trebuie monitorizate pentru a exclude reacțiile adverse. Majoritatea pacienților cu BPOC pot fi tratați cu blocante cardioselective ale receptorilor P, dacă este indicat, pentru a preveni complicațiile cardiace perioperatorii, fără a provoca insuficiență respiratorie.

Măsurile de reducere a riscului postoperator s-au concentrat pe promovarea expansiunii pulmonare prin spirometrie stimulativă (IS *),* presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP *) ,* respirație cu presiune pozitivă intermitentă (IPPB *)* și exerciții de respirație profundă. Deși rezultatele studiilor au fost mixte, toate aceste tehnici s-au dovedit a reduce incidența atelectaziei postoperatorii; câteva studii au observat, de asemenea, o reducere a incidenței - complicațiilor pulmonare postoperatorii. Conform majorității studiilor comparative, aceste metode au fost la fel de eficiente. Datorită costului mai mare al presiunii pozitive continue a căilor respiratorii și al respirației cu presiune pozitivă intermitentă, spirometria stimulativă și exercițiile de respirație profundă sunt metodele preferate în aproape toate cazurile. Spirometria stimulativă trebuie efectuată timp de 15 minute la fiecare 2 ore. Exercițiile de respirație profundă trebuie practicate la fiecare oră și constau în ținerea respirației timp de 3 secunde, respirația prin buzele țuguiate și tusea. Aceste măsuri încep înainte de operație și continuă timp de una până la două zile după aceea.

Bapoje SR și colab. Evaluarea preoperatorie a pacientului cu boală pulmonară. Chest. 2007 Nov;132(5):1637-1645. [PMID: 17998364]
Catheline JM și colab. Evaluare cardiacă și pulmonară preoperatorie în chirurgia bariatrică. Obes Surg. 2008 Mar;18(3):271-7. [PMID: 18204992]
Cropley M și colab. Eficacitatea intervențiilor pentru renunțarea la fumat înainte de intervenția chirurgicală: o analiză sistematică. Nicotine Tob Res. 2008 Mar;10(3):407-12. [PMID: 18324557]
Guimarães MM și colab. Spirometrie stimulativă pentru prevenirea complicațiilor pulmonare postoperatorii în chirurgia abdominală superioară. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD006058. [PMID: 19588380]
Qaseem A și colab. Subcomitetul pentru Evaluarea Eficacității Clinice al Colegiului American al Medicilor. Evaluarea riscurilor și strategii de reducere a complicațiilor pulmonare perioperatorii la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale non-cardio-toracice: un ghid al Colegiului American al Medicilor. Ann Intern Med. 18 aprilie 2006;144(8):575-80. [PMID: 16618955]

EVALUAREA PACIENTULUI CU BOALĂ HEPATICĂ

Persoanele cu boli hepatice severe prezintă un risc ridicat de morbiditate și deces perioperatoriu. O evaluare preoperatorie adecvată necesită evaluarea efectelor anesteziei și intervenției chirurgicale asupra funcției hepatice postoperatorii, precum și a complicațiilor asociate cu anestezia și intervenția chirurgicală la pacienții cu boli hepatice preexistente.

► Efectele anesteziei și intervențiilor chirurgicale asupra funcției hepatice

O constatare relativ frecventă după intervențiile chirurgicale majore este creșterea nivelului seric al aminotransferazelor; multe dintre aceste creșteri sunt tranzitorii și nu se datorează disfuncției hepatice. Anestezicele generale afectează uneori funcția hepatică prin scăderea fluxului sanguin către ficat în timpul intervenției chirurgicale, provocând leziuni ischemice sau, în cazul medicamentelor inhalate, hepatotoxicitate directă. Cu toate acestea, aceasta din urmă este neobișnuită în cazul anestezicelor actuale, cum ar fi desfluranul și sevofluranul. Medicamentele utilizate în anestezia generală determină scăderi similare ale fluxului sanguin hepatic și, prin urmare, pot provoca, de asemenea, leziuni ischemice ale ficatului. În timpul intervenției chirurgicale, hipotensiunea arterială, hemoragia și hipoxemia pot contribui la leziuni hepatice.

► Factorii de risc pentru complicații chirurgicale

Studiile observaționale au arătat că intervenția chirurgicală la pacienții cu boli hepatice severe este asociată cu mai multe - complicații semnificative, inclusiv hemoragie, infecție, insuficiență renală și encefalopatie, precum și cu o rată substanțială a mortalității. O limitare cheie în interpretarea acestor date este incapacitatea de a determina contribuția bolii hepatice la complicațiile observate, indiferent de procedura chirurgicală.

Hepatita acută pare să crească riscul chirurgical. În trei studii clinice de mică amploare efectuate pe persoane cu hepatită virală acută care au suferit intervenții chirurgicale abdominale, rata mortalității s-a apropiat de 10%. Ratele mortalității sunt, de asemenea, semnificativ mai mari la persoanele cu ciroză care suferă de șunt portosistemic cu antecedente de hepatită alcoolică la biopsia hepatică preoperatorie, comparativ cu pacienții fără hepatită alcoolică . Prin urmare, este important să se amâne intervenția chirurgicală planificată la persoanele cu hepatită virală acută sau alcoolică până la rezolvarea episodului acut. Aceste date nu sunt suficiente pentru a justifica o întârziere semnificativă a intervențiilor chirurgicale de urgență.

De asemenea, există foarte puține date privind riscurile intervențiilor chirurgicale la pacienții cu hepatită cronică. Într-o serie de 272 de subiecți cu hepatită cronică care au fost supuși diverselor proceduri chirurgicale pentru varice hemoragice, rata mortalității în spital a fost <2%. Subiecții cu concentrații serice de aminotransferază >150 U/L au fost excluși. Într-un studiu efectuat pe persoane supuse hepatectomiei pentru carcinom hepatocelular, cei cu ciroză și hepatită activă la biopsia hepatică preoperatorie au avut o rată a mortalității de patru ori mai mare (8,7%) comparativ cu cei care aveau doar ciroză sau hepatită activă. La persoanele cu

ciroză, complicațiile postoperatorii se corelează cu severitatea disfuncției hepatice. Această severitate este de obicei evaluată folosind scorul Child-Turcotte-Pugh (Capitolul 16). Persoanele cu ciroză clasa C Child-Turcotte-Pugh care au fost supuse șuntării portosistemice, chirurgiei biliare sau chirurgiei traumatice în anii 1970 și 1980 au avut rate ale mortalității de 50% până la 85%. Persoanele cu ciroză în clasa A sau B conform clasificării Child-Turcotte-Pugh care au suferit intervenții chirurgicale în anii 1990 au avut rate ale mortalității relativ scăzute (hepatectomie, 0% până la 8%; colecistectomie deschisă, 0% până la 1%; și colecistectomie laparoscopică, 0% până la 1%). Scorul Modelului pentru *Boala Hepatică în Stadii Terminale (MELD)* , care încorporează nivelurile de bilirubină și creatinină, precum și timpul de protrombină exprimat ca Raport Internațional Normalizat (INR *),* a fost, de asemenea, utilizat pentru a prezice mortalitatea operatorie și, în unele studii, a depășit utilitatea clasificării Child-Turcotte-Pugh. Din păcate, scorul limită pentru model în boala hepatică în stadiu terminal, relativ la riscul chirurgical acceptabil, a variat de la un studiu la altul. O strategie conservatoare ar fi renunțarea la - intervenția chirurgicală planificată la pacienții cu ciroză în clasa C conform clasificării Child-Turcotte-Pugh și manifestarea unei precauții extreme la pacienții din clasa B. În plus, dacă este planificată o intervenție chirurgicală, ar fi prudent să se încerce reducerea severității ascitei, encefalopatiei și coagulopatiei preoperator.

Bell CL și colab. Managementul pacientului cirotic care necesită intervenție chirurgicală. Curr Treat Options Gastroenterol. Decembrie 2005;8(6):473-80. [PMID: 16313865]

O'Leary JG și colab. Intervenții chirurgicale la pacientul cu boală hepatică. Clin Liver Dis. Mai 2009;13(2):211-31. [PMID: 19442915]

Teh SH și colab. Factori de risc pentru mortalitate după intervenția chirurgicală la pacienții cu ciroză . Gastroenterologie. Aprilie 2007;132(4):1261-9. [PMID: 17408652]

EVALUARE HEMATOLOGICĂ PREOPERATORIE

Trei situații clinice cu care se confruntă frecvent medicul specialist sunt anemia preexistentă, evaluarea riscului hemoragic și managementul preoperator al anticoagulării orale.

Provocările fundamentale la pacienții anemici sunt determinarea necesității evaluării diagnostice preoperatorii și a transfuziilor. Atunci când este posibil, pacienții cu anemie neidentificată ar trebui evaluați înainte de intervenția chirurgicală, deoarece anumite tipuri de anemie (în special anemiile falciforme și anemiile hemolitice imune) pot afecta îngrijirea perioperatorie. Anemia preoperatorie este frecventă, cu o prevalență de 43% într-o cohortă mare de veterani militari vârstnici care au suferit intervenții chirurgicale. În această cohortă, morbiditatea și mortalitatea au crescut odată cu scăderea nivelului de hemoglobină, chiar și după ajustarea pentru comorbidități. Nu există date pentru a identifica un nivel specific de hemoglobină preoperatorie care să indice necesitatea transfuziei înainte de intervenția chirurgicală. De asemenea, nu se știe dacă astfel de transfuzii îmbunătățesc rezultatele postoperatorii. Atunci când se stabilește necesitatea transfuziei preoperatorii la un anumit pacient, trebuie luați în considerare alți factori decât concentrația absolută de hemoglobină, cum ar fi prezența bolii cardiopulmonare, tipul de intervenție chirurgicală și probabila severitate a sângerării în timpul intervenției chirurgicale. Puținele studii care au comparat diferite praguri pentru transfuzia postoperatorie nu au demonstrat rezultate îmbunătățite cu strategii de transfuzie de sânge mai intensive. Recomandările tradiționale au fost menținerea concentrațiilor de hemoglobină peste 10 g/100 ml. Se recomandă prudență extremă la persoanele tinere și sănătoase. De fapt, mai multe studii observaționale și un studiu clinic randomizat (care a inclus 305 pacienți postoperatori) nu au arătat niciun beneficiu al transfuziei la concentrații de hemoglobină de 7 g/100 ml.

Cea mai importantă componentă a evaluării riscului de sângerare este un istoric medical axat direct pe sângerare (Tabelul 3-1). Persoanele care furnizează informații fiabile în istoricul medical și nu prezintă semne de sângerare anormală la examenul fizic au un risc foarte scăzut de a avea o tulburare de sângerare ocultă. La acești pacienți, testele de laborator ale parametrilor hemostatici nu sunt de obicei necesare. Atunci când informațiile obținute din istoricul medical axat pe sângerare sunt nefiabile, incomplete sau sugerează sângerări anormale, hemostaza formală trebuie evaluată preoperator, inclusiv timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțială activată și numărul de trombocite (Capitolul 13).

Pacienții care primesc anticoagulante pe termen lung prezintă risc de complicații tromboembolice atunci când tratamentul lor trebuie întrerupt pentru intervenții chirurgicale. Într-un studiu de cohortă care a inclus 1.293 de întreruperi ale tratamentului cu warfarină pentru proceduri penetrative, riscul de boală tromboembolică la 30 de zile a fost de 0,7%. Nu există date suficiente pentru a cuantifica riscul crescut cauzat de întreruperea tratamentului cu warfarină sau dacă acest risc poate fi redus prin anticoagularea de punte, în care heparina nefracționată sau cu greutate moleculară mică este administrată parenteral, în timp ce anticoagulantele orale sunt întrerupte chiar înainte de intervenția chirurgicală. Riscul de sângerare asociat cu anticoagularea de punte poate fi substanțial. Persoanele care au primit anticoagulare de punte au avut o incidență de 13% a sângerărilor semnificative clinic, comparativ cu 0,8% la cele care nu au primit-o. Deși nu există ghiduri ferme, bazate pe dovezi, care să susțină utilizarea acestei punți perioperatorii, majoritatea experților o recomandă numai la pacienții cu risc crescut de tromboembolism. Tabelul 3-5 include planuri pentru terapia anticoagulantă perioperatorie, dar aceste recomandări trebuie luate în considerare în contextul preferințelor pacientului și al riscului de sângerare.

Douketis JD și colab.; Colegiul American al Medicilor Psihiatri. Managementul perioperator al terapiei antitrombotice: Ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor Psihiatri (ediția a 8-a). Psihiatri. Iunie 2008;133(6 Suppl):299S-339S. [PMID: 18574269]

Cuadro 3-5. Recomendaciones para tratamiento anticoagulante perioperatorio.

Riesgo de tromboembolia sin anticoagulación	Recomendación
Bajo (riesgo anual <8%, p. ej., fibrilación auricular o válvula mecánica aórtica con menos de 2 factores de riesgo adicionales para apoplejía)	1. Suspender la anticoagulación oral 4-5 días antes de la cirugía 2. Medir el INR el día previo a la intervención para confirmar que sea <1.6 3. Reanudar la anticoagulación oral la noche de la intervención quirúrgica 4. Sin anticoagulación de puente
Alto (riesgo anual >8%, p. ej., fibrilación auricular o válvula cardiaca mecánica con apoplejía previa, prótesis mitral mecánica, tromboembolia arterial en el mes previo o trombosis venosa en los tres meses previos)	1. Suspender la anticoagulación oral 4-5 días antes de la intervención quirúrgica 2. Medir el INR el día previo a la cirugía para confirmar que sea <1.6 3. Iniciar dosis terapéutica de UH o LMWH 2-3 días después de suspender la anticoagulación oral y discontinuar 12-24 h antes de la cirugía 4. Reanudar la anticoagulación oral la noche de la intervención quirúrgica 5. Si el procedimiento implica riesgo bajo de hemorragia, considérese una dosis terapéutica de UH o LMWH 24 h antes y continuar hasta que el INR alcance la concentración terapéutica

LMWH, heparina de bajo peso molecular; UH, heparina no fraccionada; INR, índice internacional normalizado.

Garcia DA și colab. Risc de tromboembolism în cazul întreruperii pe termen scurt a terapiei cu warfarină. Arch Intern Med. 14 ianuarie 2008;168(1):63—9. [PMID: 18195197]

Wu WC și colab. Nivelurile hematocritului preoperator și rezultatele postoperatorii la pacienții vârstnici supuși intervențiilor chirurgicale noncardiace. JAMA. 13 iunie 2007;297(22):2481-8. [PMID: 17565082]

EVALUARE NEUROLOGICĂ

Delirul apare după intervenții chirurgicale majore la 5% până la 50% dintre pacienții cu vârsta peste 50 de ani și este foarte frecvent după repararea fracturilor de șold și procedurile aortice (apărând în 30% până la 60% din cazuri). Delirul postoperator este asociat cu rate mai mari de complicații cardiace și pulmonare majore, recuperare funcțională deficitară, spitalizări mai lungi, un risc crescut de demență cu declin funcțional ulterior și o mortalitate crescută după intervenția chirurgicală. Mai mulți factori pre- și postoperatori sunt legați de dezvoltarea delirului după intervenția chirurgicală, inclusiv vârsta, afectarea cognitivă preoperatorie, administrarea preoperatorie de medicamente psihotrope, utilizarea postoperatorie de meperidină și hiperglicemia postoperatorie. Persoanele cu factori de risc multipli sunt mai predispuse la delir. Delirul a fost observat la 50% dintre persoanele cu cel puțin trei dintre factorii de risc enumerați în Tabelul 3-6.

Tabelul 3-6. Factori de risc pentru apariția delirului postoperator.

Factori preoperatori
Vârstă > 70 de ani
Abuzul de alcool
Deficiență cognitivă
Stare funcțională fizică precară
Alterări notabile ale concentrațiilor serice de sodiu, potasiu sau glucoză
Operație pentru fracturi de aortă, toracică sau de șold
Factori postoperatori
Utilizarea meperidinei sau a benzodiazepinelor, anticolinergicelor, antihistaminicelor. Hematocritul postoperator < 30%.
Utilizarea cateterelor urinare

Au fost evaluate două tipuri de intervenții care reduc delirul: îngrijirea geriatrică specializată și medicația psihotropă. Într-un studiu clinic randomizat controlat care a implicat pacienți supuși unei intervenții chirurgicale pentru fractură de șold, cei care au primit vizite zilnice și recomandări de la un geriatru au prezentat un risc mai mic de delir postoperator (32%) comparativ cu grupul de control (50%). Cele mai frecvente intervenții pentru prevenirea delirului au inclus menținerea nivelurilor de hematocrit peste 30%; utilizarea minimă a benzodiazepinelor, anticolinergicelor și antihistaminicelor; menținerea funcției intestinale regulate; și îndepărtarea timpurie a cateterelor urinare. Alte studii care au comparat îngrijirea postoperatorie în unitățile geriatrice specializate cu secțiile ortopedice standard au arătat scăderi similare ale incidenței delirului. Un studiu randomizat efectuat pe pacienți cu intervenții chirurgicale cardiace a demonstrat că risperidona (1 mg sublingual după recăpătarea conștienței) reduce incidența delirului postoperator comparativ cu placebo (11,1% vs. 31,7%). Într-un alt studiu clinic, haloperidonul oral profilactic la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice nu a prevenit delirul, dar a scăzut severitatea și durata acestuia. Disfuncția cognitivă postoperatorie este definită ca o scădere a memoriei, a înțelegerii limbajului, a înțelegerii vizuospațiale, a atenției sau a concentrării. Disfuncția cognitivă postoperatorie poate apărea la până la 25% dintre persoanele care sunt supuse unui bypass cardiopulmonar și la 15% dintre cele care sunt supuse unor intervenții chirurgicale majore non-cardiace. Simptomele sunt de obicei tranzitorii și durează mai puțin de trei luni. Problema este mai frecventă la vârstnici și apare cu o frecvență egală după anestezia generală sau regională.

Accidentul vascular cerebral complică mai puțin de 1% din toate procedurile chirurgicale, dar poate afecta 1% până la 6% dintre persoanele care suferă intervenții chirurgicale pe cord sau arteră carotidă. Majoritatea accidentelor vasculare cerebrale la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale pe cord sunt de origine embolică și, în medie, 50% apar în prima zi postoperatorie. Accidentul vascular cerebral care urmează unei intervenții chirurgicale cardiace este asociat cu o creștere marcată a mortalității, ajungând până la 22% în unele studii. Un model predictiv pentru accidentul vascular cerebral după bypass coronarian include următorii factori de risc: vârsta >60 de ani, sexul feminin, intervenția chirurgicală urgentă, diabetul zaharat, boala renală cronică, boala vasculară periferică și disfuncția sistolică.

Stenoza simptomatică a arterei carotide este asociată cu un risc ridicat de accident vascular cerebral la pacienții care suferă - intervenții chirurgicale cardiace. În general, este important să se trateze leziunile simptomatice ale arterei carotide înainte de efectuarea unei intervenții chirurgicale cardiace planificate.

Contrar celor afirmate, datele din numeroase studii sugerează că suflurile carotidiene asimptomatice și stenoza carotidiană prezintă un risc crescut mic sau deloc de accident vascular cerebral la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale. Endarterectomia carotidiană profilactică la pacienții cu boală carotidiană asimptomatică este puțin probabil să ofere vreun beneficiu, deoarece riscul de accident vascular cerebral și riscul asociat cu tehnica carotidiană depășesc probabil orice reducere a riscului care ar putea fi obținută în urma intervențiilor chirurgicale ulterioare. În plus, persoanele cu boală carotidiană care au indicații independente pentru endarterectomie carotidiană (Capitolul 12) pot necesita intervenție chirurgicală carotidiană înainte de a lua în considerare o intervenție planificată.

Dasgupta M și colab. Evaluarea preoperatorie a riscului de delir după intervenții chirurgicale non-cardiace: o analiză sistematică. J Am Geriatr Soc. Octombrie 2006; 54(10):1578-89. [PMID: 17038078]
Flinn DR și colab. Prevenirea, diagnosticul și gestionarea delirului postoperator la adulții în vârstă. J Am Coll Surg. 2009 august;209(2):261-8. [PMID: 19632604]
Prakanrattana U și colab. Eficacitatea risperidonei pentru prevenirea delirului postoperator în chirurgia cardiacă. Anaesth Intensive Care. Octombrie 2007;35(5):714-9. [PMID: 17933157]
Schrader SL și colab. Profilaxia adjuvantă cu haloperidol reduce severitatea și durata delirului postoperator la pacienții vârstnici cu risc. Neurolog. Martie 2008;14(2):134-7. [PMID: 18332845]
Selim M. Accident vascular cerebral perioperator. N Engl J Med. 15 februarie 2007;356(7):706—13. [PMID: 17301301]

TRATAMIENTO DE ENDOCRINOPATÍAS

► Diabetul zaharat

infecții postoperatorii, în special cele care afectează locul intervenției chirurgicale, este crescut . Diabeticii cu niveluri preoperatorii de hemoglobină $_{A1c}$ <7% au un risc cu aproximativ 50% mai mare de infecție postoperatorie comparativ cu cei cu niveluri mai ridicate de hemoglobină A1c ; în plus, aceștia din urmă sunt mai predispuși la boli cardiovasculare și, în consecință , un risc mai mare de complicații cardiace postoperatorii. Cu toate acestea, cea mai dificilă sarcină la diabetici este controlul glicemic în perioada perioperatorie. Secreția crescută de cortizol, adrenalină, glucagon și hormon de creștere în timpul intervenției chirurgicale este însoțită de rezistență la insulină și hiperglicemie la diabetici. Scopul terapeutic este de a preveni hiperglicemia severă sau hipoglicemia în perioada perioperatorie.

Nivelul optim al glicemiei este necunoscut. Controlul strict perioperator al glicemiei duce la rezultate clinice mai bune la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace. Într-un studiu efectuat pe 1200 de pacienți din unitățile de terapie intensivă, majoritatea fiind postoperatori, cei repartizați aleatoriu la normalizarea strictă a glucozei serice (80 până la 110 mg/dl) au prezentat o morbiditate semnificativ mai mică și o ședere mai scurtă în unitate, comparativ cu pacienții tratați doar atunci când glicemia lor a depășit 215 mg/dl. Cu toate acestea, aceste rezultate nu pot fi generalizate la alți pacienți chirurgicali, deoarece studiile ulterioare efectuate pe alte populații nu au demonstrat un beneficiu al controlului strict. Tratamentul farmacologic perioperator specific pentru diabet depinde de tipul de diabet (insulinodependent sau non-insulinodependent), de gradul de control glicemic și de tipul și durata procedurii chirurgicale. În general, persoanele care necesită insulină pentru gestionarea diabetului (fie el de tip 1, fie de tip 2) au nevoie de acest hormon în timpul oricărei proceduri chirurgicale. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care utilizează agenți hipoglicemianti orali necesită adesea insulină în timpul intervențiilor chirurgicale majore sau prelungite. Îngrijirea perioperatorie pentru toți pacienții diabetici necesită monitorizarea frecventă a glicemiei pentru a preveni hipoglicemia și a asigura tratamentul prompt al hiperglicemiei. Tabelul 3-7 prezintă recomandările pentru controlul glicemic la persoanele care nu necesită insulină intraoperatorie. Pentru cei care o necesită, studiile clinice comparative nu au demonstrat că vreun regim terapeutic este superior.

Tabelul 3-8 prezintă trei metode frecvent utilizate de administrare a insulinei; calea subcutanată este cea mai frecventă deoarece este mai ușor disponibilă și mai puțin costisitoare. Insulina intravenoasă poate fi preferabilă, oferind un debut mai rapid, o durată de acțiune mai scurtă și ușurință în ajustarea dozei la persoanele cu diabet zaharat slab controlat, pacienții din unitatea de terapie intensivă și cei care au suferit intervenții chirurgicale cardiace. Utilizarea perioperatorie a corticosteroizilor, care este frecventă în procedurile neurochirurgicale și de transplant de organe, crește intoleranța la glucoză. Pacienții care primesc corticosteroizi necesită adesea administrarea suplimentară de insulină regulată în timpul meselor, deoarece nivelurile de glucoză à jeun pot rămâne relativ neschimbate.

Tabelul 3-7. Tratamentul perioperator al diabeticilor care nu necesită insulină.

Paciente	Recomandări terapeutice
	Măsurați glicemia la fiecare 4 ore cât timp pacientul este în repaus alimentar sau are o contraindicație absolută pentru dieta orală și administrați insulină subcutanată regulată, după cum este necesar, pentru a menține glicemia < 130 mg/100 ml.
	Evitați administrarea soluțiilor de glucoză în timpul intervenției chirurgicale
	Ultima doză de medicament trebuie administrată în seara dinaintea intervenției chirurgicale.
Diabetes bien controlada sólo con dieta	Măsurați glicemia la fiecare 4 ore cât timp pacientul este în repaus alimentar sau are o contraindicație absolută pentru dieta orală și administrați insulină regulată subcutanat, după cum este necesar, pentru a menține glicemia < 130 mg/100 ml.
	Măsurați glicemia la fiecare 4 ore (sau mai frecvent , după cum este indicat) în timpul intervenției chirurgicale
Diabetes bien controlada con la administración oral de sulfonilureas, metfor- mina o tiazolidine- dionas	Se reia tratamentul cu agenți hipoglicemianti orali atunci când subiectul își reia dieta obișnuită.

Cuadro 3-8. Métodos de administración transoperatoria de insulina.

Método	Administración intravenosa de insulina	Administración de glucosa	Vigilancia de la glucemia
Insulina subcutánea	En la mañana de la cirugía se administra 50 a 66% de la dosis usual de insulina	Infusión de solución glucosada al 5% a una velocidad de al menos 100 ml/h, con inicio en la mañana de la intervención quirúrgica y continuación hasta que el paciente consuma alimentos	Cada 2 a 4 h, con inicio en la mañana de la cirugía
Infusión continua de insulina en solución glucosada	En la mañana de la cirugía, se infunde solución de glucosa al 5 a 10% con 5 a 15 U de insulina regular por litro de solución, a una velocidad de 100 ml/h. Esto proporciona 0.5 a 1.5 U de insulina/h. Puede añadirse más insulina según se requiera para conservar la glucemia en 100 a 200 mg/100 ml		Cada 2 a 4 h mientras se administra la infusión de insulina
Infusión de insulina y glucosa separadas	Administrar insulina regular por veno- clisis a una velocidad de 0.5 a 1.5 U/h, y ajustarla según se requiera para conservar la glucemia en 100 a 200 mg/100 ml	Infundir solución glucosada al 5 a 10% a una velocidad de 100 ml/h	Cada 2 a 4 h mientras se administra la infusión de insulina

► Înlocuirea corticosteroizilor

Complicațiile perioperatorii (în special hipotensiunea arterială) rezultate din insuficiența adrenocorticală primară sau secundară sunt mai puțin frecvente. Practica actuală de administrare a unor doze mari de corticosteroizi perioperator la persoanele cu risc de a dezvolta insuficiență adrenocorticală nu a fost studiată riguros. Deși nu se pot face recomandări definitive privind terapia perioperatorie cu corticosteroizi, o strategie conservatoare ar fi considerarea oricărui pacient care a primit echivalentul a 20 mg de prednison zilnic timp de trei săptămâni sau echivalentul a 7,5 mg de prednison zilnic timp de o lună în anul precedent, ca fiind expus riscului de insuficiență adrenocorticală. Un regim utilizat în mod obișnuit constă în 50 până la 100 mg de hidrocortizon intravenos la fiecare 8 ore înainte de inducerea anesteziei, care trebuie continuată timp de 24 până la 48 de ore. Reducerea treptată a dozei nu este necesară. Pacienții care sunt menținuți sub tratament cu corticosteroizi pe termen lung ar trebui să continue, de asemenea, doza lor obișnuită în perioada perioperatorie.

► Boala tiroidiană

Hipotiroidismul simptomatic sever este asociat cu mai multe - complicații perioperatorii, inclusiv hipotensiune intraoperatorie, insuficiență cardiacă congestivă, stop cardiac și deces. Intervențiile chirurgicale programate la pacienții cu hipotiroidism sever trebuie amânate până când se realizează o înlocuire adecvată a hormonilor tiroidieni. În mod similar, pacienții cu hipertiroidism simptomatic prezintă risc de furtună tiroidiană perioperatorie și nu ar trebui să fie supuși unor proceduri elective până când tireotoxicoza nu este controlată. Dacă aceste persoane necesită intervenție chirurgicală urgentă, trebuie consultat un endocrinolog. În schimb, pacienții cu hipotiroidism asimptomatic sau ușor tolerează, în general, bine intervenția chirurgicală, cu o ușoară creștere a incidenței hipotensiunii arteriale în timpul intervenției chirurgicale; nu este necesară amânarea intervenției chirurgicale până când se asigură o înlocuire adecvată a hormonilor tiroidieni (care poate dura o lună sau mai mult).

Dronge AS și colab. Controlul glicemic pe termen lung și complicațiile infecțioase postoperatorii. Arch Surg. 2006 Apr;141(4):375-80. [PMID: 16618895]
Kohl BA și colab. Intervenții chirurgicale la pacientul cu disfuncție endocrină. Med Clin North Am. 2009 sept.;93(5):1031-47. [PMID: 19665618]
Lipshutz AK și colab. Controlul glicemic perioperator: o analiză bazată pe dovezi. Anesthesiology. 2009 Feb;110(2):408-21. [PMID: 19194167]
Marik PE și colab. Necesarul de doze de stres perioperator de corticosteroizi : o revizuire sistematică a literaturii de specialitate. Arch Surg. Decembrie 2008;143(12):1222-6. [PMID: 19075176]

NEFROPATII

Riscul de reducere semnificativă a funcției renale (inclusiv leziuni renale acute care necesită dializă) după o intervenție chirurgicală majoră este estimat la 0,5 până la 10%. Mortalitatea asociată cu dezvoltarea leziunilor renale acute care necesită dializă în perioada postoperatorie depășește 50%. Tabelul 3-9 prezintă factorii de risc care au fost asociați cu declinul postoperator al funcției renale. Cel mai important este prezența disfuncției renale preoperatorii și a intervențiilor chirurgicale cardiace sau vasculare. La persoanele cu funcție renală preoperatorie normală (clearance al creatininei >80 ml/min) care sunt supuse unor intervenții chirurgicale majore noncardiace, 0,8% dezvoltă leziuni renale semnificative, iar 0,1% necesită terapie de substituție renală. Diverse medicamente, inclusiv dopamină „doză renală", manitol, *N* -acetilcisteină și furosemid, au fost evaluate pentru a păstra funcția renală în perioada perioperatorie; cu toate acestea, niciun studiu clinic nu a demonstrat eficacitatea vreunuia dintre aceste medicamente. Menținerea unui volum intravascular adecvat este probabil cea mai potrivită metodă pentru a reduce riscul de afectare perioperatorie a funcției renale.

Deși rata mortalității pentru intervențiile chirurgicale majore programate este scăzută (1 până la 4%) la persoanele cu boală renală cronică dependentă de dializă, riscul complicațiilor perioperatorii, cum ar fi hiperkaliemia, pneumonia, supraîncărcarea cu lichide și sângerarea postoperatorie, este considerabil mai mare. Mai multe publicații indică faptul că 20 până la 30% dintre pacienți

Tabelul 3-9. Factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței renale

acute postoperatorii.

Insuficiență renală cronică preoperatorie
Chirurgie aortică
Chirurgie cardiacă
Boala vasculară periferică
Insuficiență cardiacă severă
Icter preoperator
Vârstă > 70 de ani
Diabetul zaharat
BPOC care necesită tratament bronhodilatator zilnic

BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică.

Hiperkaliemia se observă după intervenția chirurgicală, necesitând hemodializă urgentă. Persoanele trebuie să fie supuse dializei cu 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală; concentrațiile serice de electroliți trebuie măsurate imediat înainte de intervenția chirurgicală și monitorizate atent postoperator.

Craig R.G. și colab. Dezvoltări recente în managementul perioperator al pacienților adulți cu boală renală cronică. Br J Anaesth. 2008 sept.;101(3):296-310. [PMID: 18617576]

Kheterpal S și colab. Predictori ai insuficienței renale acute postoperatorii după intervenții chirurgicale non-cardiace la pacienți cu funcție renală anterior normală. Anesthesiology. Decembrie 2007;107(6):892-902. [PMID: 18043057]

Nigwekar SU și colab. N-acetilcisteina în insuficiența renală asociată chirurgiei cardiovasculare: o meta-analiză. Ann Thorac Surg. 2009 ian;87(1):139-47. [PMID: 19101287]

Zacharias M și colab. Intervenții pentru protejarea funcției renale în perioada perioperatorie. Cochrane Database Syst Rev. 8 octombrie 2008;(4):CD003590. [PMID: 18843647]

PROFILAXIE CU ANTIBIOTICE
DE LAS INFECCIONES EN EL SITIO QUIRÚRGICO

Se estimează că în Statele Unite apar anual între 0,5 și 1 milion de infecții ale locului chirurgical, acestea rezultând în aproximativ 4% din procedurile chirurgicale generale sau vasculare . S-a demonstrat că, în aproape toate procedurile majore, administrarea de antibiotice profilactice reduce semnificativ incidența infecțiilor postoperatorii ale plăgilor. De exemplu, profilaxia cu antibiotice în procedurile colorectale reduce incidența acestor infecții de la 25-50% la mai puțin de 20%. În plus, un studiu caz-control al beneficiarilor Medicare a constatat că administrarea de antibiotice preoperatorii în decurs de 2 ore de la intervenția chirurgicală a redus mortalitatea la 60 de zile la jumătate. Administrarea de antibiotice profilactice este considerată îngrijire standard în toate procedurile chirurgicale, cu excepția celor clasificate drept „curate". Aceste din urmă proceduri sunt intervenții chirurgicale programate, netraumatice, care nu sunt însoțite de inflamație acută și nu implică perforarea căilor respiratorii, a tractului digestiv, a canalelor biliare sau a sistemului urogenital. Se consideră că rata de infecție postoperatorie a locului chirurgical în procedurile curate este de aproximativ 2%; Totuși, profilaxia antibiotică este încă recomandată pentru unele proceduri de acest tip (cum ar fi cele care implică inserția de corp străin sau rezecția cancerului mamar), deoarece consecințele infecției ar fi semnificative. Tabelul 3-10 prezintă recomandările pentru profilaxia antibiotică în diverse proceduri.

Eficacitatea diferitelor scheme de tratament cu antibiotice pentru diverse proceduri chirurgicale a fost evaluată în numeroase studii. Majoritatea acestor investigații nu au demonstrat că vreun regim antibiotic anume a fost superior. Din aceste date, este posibil să se tragă câteva concluzii generale. În primul rând, există dovezi substanțiale care sugerează că o singură doză de antibiotic intravenos adecvat (sau o combinație de antibiotice) este la fel de eficientă ca schemele cu doze multiple care continuă în perioada postoperatorie. În cazul procedurilor mai lungi, doza trebuie repetată la fiecare 3 până la 4 ore pentru a menține o concentrație serică terapeutică. În al doilea rând, o cefalosporină de primă generație este la fel de eficientă în majoritatea procedurilor ca medicamentele din generațiile ulterioare. În al treilea rând, toate antibioticele profilactice trebuie administrate intravenos în momentul inducerii anesteziei sau cu aproximativ 30 până la 60 de minute înainte de efectuarea inciziei pielii. Deși cel mai important factor în determinarea riscului de infecție a locului chirurgical este tipul de procedură, unii factori legați de pacient au fost asociați cu un risc mai mare, cum ar fi diabetul, vârsta înaintată, obezitatea, consumul excesiv de alcool, internarea și ședera îndelungată în spital și bolile multiple concomitente.

Alte măsuri de prevenire a infecțiilor de la locul intervenției chirurgicale au fost controversate. Informațiile disponibile sugerează că nările care poartă *Staphylococcus aureus* sunt asociate cu un risc de două până la nouă ori mai mare de infecții de la locul intervenției chirurgicale și infecții legate de cateter la pacienții chirurgicali. Tratarea purtătorilor nazali de *S. aureus* cu unguent cu mupirocină 2% (aplicat topic pe nări la fiecare 12 ore timp de trei zile) înainte de intervenția chirurgicală cardiacă reduce riscul de - infecții de la locul intervenției chirurgicale. Cu toate acestea, într-un studiu de cohortă din 2008, screening-ul universal pentru *S. aureus* rezistent la meticilină la pacienții chirurgicali nu a scăzut ratele de infecție cauzate de acest agent patogen. Constatările timpurii conform cărora concentrațiile mari de oxigen administrate în perioada imediat postoperatorie reduc rata infecțiilor de la locul intervenției chirurgicale nu au putut fi coroborate în studiile ulterioare. Prin urmare, administrarea de fluxuri mari de oxigen suplimentar pentru a preveni aceste infecții nu este recomandată în prezent. Îmbaierea preoperatorie cu antiseptice și epilarea sunt practici comune, dar studiile clinice randomizate controlate nu au demonstrat o reducere a infecțiilor de la locul intervenției chirurgicale. Utilizarea aparatelor de ras pentru epilare pare să crească riscul de infecții de la locul intervenției chirurgicale și, prin urmare, utilizarea lor este descurajată în mod special. Dacă epilarea este indicată preoperator, sunt preferate aparatele de ras electrice.

Casey AL și colab. Progrese în prevenirea infecțiilor locului chirurgical. Curr Opinion Infect Dis. 2009 august; 22(4): 370-5. [PMID: 19448534]

Fonseca SNS și colab. Implementarea profilaxiei antibiotice cu o singură doză pentru prevenirea infecțiilor la locul intervenției chirurgicale. Arch Surg. 2006 Nov;141(11):1109-13. [PMID: 17116804]

Tabelul 3-10. Profilaxia antibiotică recomandată în anumite proceduri chirurgicale.

Procedura chirurgicală	Antibiotic recomandat	Alergie la lactame
Cutanată superficială	Nici unul	
Cap și gât	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
În sistemul nervos	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
În torace	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
Vasculară extracardiacă	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
Chirurgie ortopedică curată fără implant de corpuri străine (heterologă)	Nici unul	
Ortopedie, toate celelalte	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
Cezariană	Cefazolină, 2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
Histerectomie	Cefazolin *sau* cefotetan, 1-2 g intravenos	Metronidazol, 0,5-1 g intravenos
Pentru cancerul de sân	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
Gastroduodenal (doar risc crescut) [1]	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
Căi biliare (numai dacă există un risc ridicat) [1]	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
Urologic (doar cu risc ridicat) [2]	Cefazolină, 1-2 g intravenos	Vancomicină, 1 g *sau* clindamicină, 600-900 mg intravenos
Apendicectomia în cazurile de apendicită necomplicată	Cefotetan *sau* cefoxitină, 1-2 g intravenos	Metronidazol, 0,5-1 g *și* ciprofloxacină, 400 mg intravenos
Colorectal [3]	Ertapenem, 1 g intravenos *sau* cefotetan *sau* cefoxitină, 1 până la 2 g intravenos la fiecare 8 h într-un total de 3 doze fie Sulfat de neomicină și, *de asemenea* , bază de eritromicină, 1 g din fiecare medicament administrat la orele 19, 18 și 9 ore înainte de procedura chirurgicală	Metronidazol, 0,5-1 g *și* ciprofloxacină, 400 mg intravenos

[1] Riscul ridicat este definit ca pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea infecției la locul intervenției chirurgicale, cum ar fi vârsta înaintată, diabetul sau multiple afecțiuni medicale coexistente.

[2] Riscul ridicat este definit ca sondare postoperatorie prelungită sau uroculturi pozitive.

Pregătirea mecanică a intestinului este importantă la toți pacienții și, în acest scop, trebuie utilizat polietilen glicol, manitol sau citrat de magneziu ·

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină la internarea în spital și infecții nosocomiale la pacienții chirurgicali. JAMA. 12 martie 2008;299(10):1149-57. [PMID: 18334690]

Patel NP și colab. Agenți antimicrobieni pentru infecții chirurgicale. Surg Clin North Am. 2009 aprilie; 89(2): 327-47. [PMID: 19281887]

Weber WP și colab. Momentul administrării profilaxiei antimicrobiene

chirurgicale. Ann Surg. 2008 iunie;247(6):918-26. [PMID: 18520217]

Tulburări geriatrice

C. Bree Johnston, medic,
MPH G. Michael Harper,
medic C. Seth Landefeld,
medic

PRINCIPII GENERALE ALE ÎNGRIJIRII GERIATRICE

Este important să se țină cont de următoarele principii atunci când se îngrijesc pacienții vârstnici:

1. Multe tulburări au o origine multifactorială și sunt cel mai bine tratate cu intervenții multifactoriale.
2. Bolile se manifestă adesea în moduri atipice.
3. Nu toate anomaliile necesită evaluare și tratament.
4. Schemele terapeutice complexe, problemele de respectare a tratamentului și polifarmacia reprezintă adesea o problemă.

EVALUAREA ADULȚILOR ÎN VÂRSTĂ

O evaluare cuprinzătoare include trei aspecte pe lângă analiza convențională a simptomelor și bolilor: prognosticul, valorile și preferințele și capacitatea de a desfășura activități în mod independent. O evaluare amănunțită este necesară înainte de a lua decizii clinice importante (de exemplu, dacă este necesară o intervenție chirurgicală majoră sau dacă pacientul trebuie tratat pentru pneumonie acasă sau în spital). Fiecare aspect necesită cel puțin o scurtă analiză înainte de a se lua o decizie clinică.

► Evaluarea prognozei

Când speranța de viață a unui adult în vârstă este mai mare de 10 ani (adică, când 50% dintre persoanele aflate în condiții similare trăiesc mai mult de 10 ani), este rezonabil să se ia în considerare teste și tratamente eficiente, la fel cum se face și în cazul persoanelor mai tinere. Când speranța de viață este mai mică de 10 ani (și mai ales când este mult mai mică), testele și tratamentele ar trebui alese în funcție de probabilitatea ca acestea să îmbunătățească prognosticul și calitatea vieții pacientului respectiv în cel mai scurt timp posibil. Beneficiile și daunele relative ale testelor și tratamentelor se schimbă adesea pe măsură ce prognosticul se înrăutățește.

Atunci când un singur proces patologic (de exemplu, cancer pulmonar metastatic la creier sau infarct miocardic acut cu - insuficiență ventriculară stângă) determină starea clinică a unui pacient geriatric, se poate face o estimare prognostică bună folosind un instrument specific bolii. Cu toate acestea, chiar și în această situație, prognosticul se agravează aproape întotdeauna odată cu vârsta (în special la persoanele peste 90 de ani) și cu prezența unor tulburări grave legate de vârstă, cum ar fi demența, malnutriția sau mobilitatea afectată.

Când starea clinică a unei persoane în vârstă nu este determinată de un singur proces patologic, prognosticul inițial poate fi evaluat luând în considerare vârsta, sexul și starea generală de sănătate a individului (Fig. 4-1). De exemplu, mai puțin de 25% dintre bărbații în vârstă de 95 de ani vor trăi cinci ani, în timp ce aproximativ 75% dintre femeile în vârstă de 70 de ani vor trăi încă un deceniu.

Prognosticul pentru adulții în vârstă care locuiesc într-un azil de bătrâni poate fi determinat pe baza vârstei, sexului, comorbidităților și funcției (Tabelul 4-1). Prognosticul pentru adulții în vârstă externați din spital este mai slab decât cel al celor care locuiesc acasă și poate fi estimat pe baza sexului, comorbidităților și funcției la externarea din spital (Tabelul 4-2). Suma factorilor de risc stabilește rata mortalității pentru pacienți similari.

► Valori și preferințe

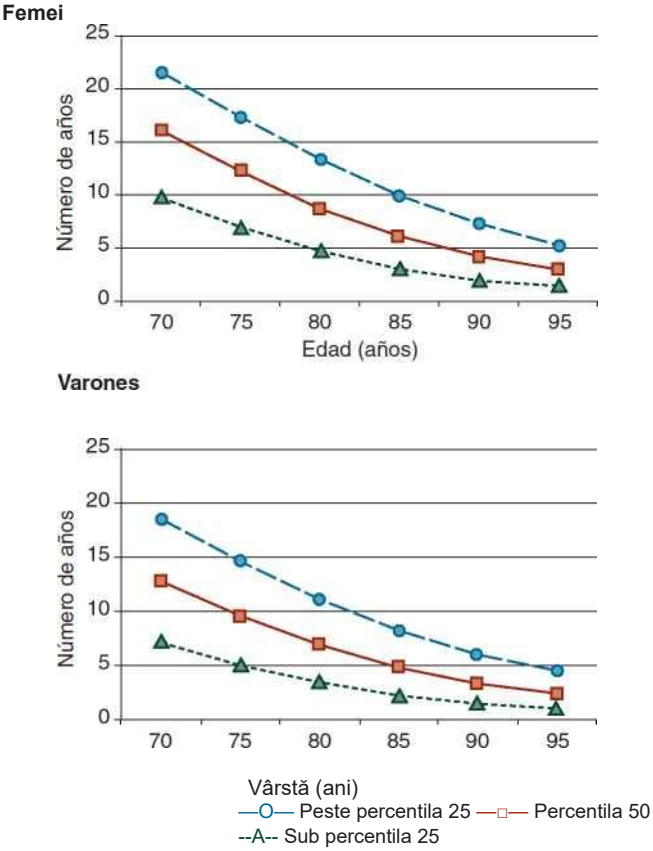
Valorile și preferințele sunt identificate prin conversație directă cu pacientul. Atunci când pacientul nu le poate exprima în mod credibil , se contactează o rudă sau un prieten apropiat pentru a obține informațiile. Este mai ușor să se analizeze valorile și preferințele în contextul unei decizii medicale specifice. De exemplu, un medic ar putea întreba un pacient care are în vedere o proteză de șold: „Cum ați dori să schimbați durerea și funcția șoldului dumneavoastră? Spuneți-mi ce riscuri și disconfort sunteți dispus să acceptați pentru a obține această îmbunătățire.”

Atunci când analizăm valorile și preferințele, este important să luăm în considerare următoarele aspecte:

1. Pacienții cunosc mai bine decât oricine rezultatele și experiențele pe care le preferă, dar adesea le lipsesc informațiile necesare pentru a le exprima în legătură cu teste sau tratamente specifice.
2. Preferințele persoanelor cu dizabilități se schimbă adesea în timp. De exemplu, unele persoane descoperă că un anumit grad de dizabilitate, odată ce îl experimentează, este mai acceptabil decât credeau înainte.

► Evaluarea funcției

Oamenii își pierd adesea abilitățile funcționale în multe domenii pe măsură ce îmbătrânesc, având ca rezultat faptul că este posibil să nu fie capabili să efectueze anumite activități rapid și cu abilitate.



▲ **Figura 4-1.** Speranța medie de viață a femeilor și bărbaților adulți în vârstă. (Adaptat cu permisiunea lui Walter LC și colab. Screening pentru cancerul colorectal, mamar și de col uterin la vârstnici: o trecere în revistă a dovezilor. Am J Med. 2005 Oct;118(10):1078-86).

și necesită asistență în alte activități. Evaluarea funcțională îmbunătățește estimările prognostice (vezi paragrafele anterioare). Această evaluare funcțională este esențială pentru stabilirea nevoilor unui individ în contextul valorilor și preferințelor sale, precum și a potențialelor efecte ale tratamentului prescris.

Aproximativ un sfert dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani prezintă un declin în activitățile instrumentale ale vieții zilnice (IADL *):* deplasarea, cumpărăturile, gătitul, vorbitul la telefon, gestionarea banilor, administrarea medicamentelor, curățenia casei și spălatul rufelor. Acest declin este evident și în activitățile lor de bază *ale vieții zilnice (ADL*): îmbăierea, îmbrăcatul, mâncatul, mutatul din pat în scaun, continența și utilizarea toaletei. Jumătate dintre persoanele cu vârsta peste 85 de ani se confruntă cu acest declin.

În general, persoanele care au nevoie doar de ajutor cu activitățile instrumentale ale vieții de zi cu zi (IADL) trăiesc de obicei independent, cu sprijin minim, cum ar fi servicii financiare (de exemplu, plăți de pensii) sau un lucrător domestic. Dacă este necesară îngrijire instituțională, îngrijirea într-un azil de bătrâni, masa și îngrijirea sau asistența la domiciliu sunt, în general, suficiente. Deși multe persoane care necesită asistență cu IADL au nevoie de îngrijire într-un azil de bătrâni, aproape toate locuiesc acasă cu îngrijitori și alte servicii comunitare (de exemplu, creșe pentru adulți).

Tabelul 4-1. Factori prognostici, „puncte de risc" și rate ale mortalității pe patru ani la adulții în vârstă care locuiesc la domiciliu.

Factorul prognostic	Puncte de risc
Vârstă	
60-64 ani	1
64-69 ani	2
70-74 ani	3
74-79 ani	4
80-84 ani	5
85 de ani și peste	7
Sex masculin	2
Tulburări concomitente raportate de pacient	
Diabetul zaharat	1
Cancer	2
Pneumonie	2
Insuficiență cardiacă	2
Indicele de masă corporală < 25	1
Fumător activ	2
Funcție	
Dificultăți la îmbăiere	2
Dificultăți în gestionarea finanțelor lor	2
Dificultăți la mersul pe jos pe mai multe străzi	2
Suma punctelor de risc	**Rata mortalității pe 4 ani**
1-2	2%
3-6	7%
7-10	19%
> 10	53%

Cu permisiunea lui Lee SJ și a colab. Dezvoltarea și validarea unui indice prognostic pentru mortalitatea la 4 ani la adulții în vârstă. JAMA 2006 15 februarie; 295(7):801-8.

► Subiecte legate de îngrijitori

Aproape toți pacienții vârstnici cu declin funcțional locuiesc acasă cu ajutorul unui îngrijitor informal, cel mai adesea soțul/soția sau fiica lor. Sănătatea și bunăstarea pacientului și a îngrijitorului său sunt strâns legate. Nivelurile ridicate de dependență funcțională reprezintă o povară enormă pentru îngrijitor și pot duce la epuizare profesională, depresie și creșterea morbidității și mortalității pentru îngrijitor.

Necesitatea plasării unei persoane în vârstă într-un azil de bătrâni este de obicei mai bine prezisă prin evaluarea caracteristicilor și nivelului de stres al îngrijitorului decât prin severitatea stării pacientului. Prin urmare, o parte a îngrijirii unei persoane în vârstă include și atenția asupra bunăstării îngrijitorului. O persoană în vârstă care este și îngrijitor prezintă riscul de a dezvolta depresie, aspect care trebuie recunoscut. Un asistent social poate ajuta la

identificarea programelor pentru îngrijitorii stresați.

Tabelul 4-2. Factori prognostici, „puncte de risc" și rate ale mortalității pe un an la pacienții externați din spital după o boală acută.

Factorul prognostic	Puncte de risc
Sex masculin	1
Tulburări concomitente raportate de pacienți	
Cancer metastatic	8
Cancer non-metastatic	3
Creatinină serică > 3 mg/100 ml	2
Albumină < 3 mg/100 ml	2
Albumină 3,0-3,4 mg/100 ml	1
Funcție	
Dependent de 1-4, ADL [1]	2
Dependent în 5, ADL	5
Suma punctelor de risc	**Rata mortalității pe 1 an**
0-1	4%
23 de ani	19%
4-6	34%
> 6	64%

[1] ADL se referă la cele cinci activități zilnice: îmbăierea, îmbrăcatul, mișcarea , mersul la toaletă și mâncatul.

Cu permisiunea lui Walter LC și a colab. Dezvoltarea și validarea unui indice prognostic pentru mortalitatea la 1 an la adulții în vârstă după spitalizare. JAMA. 20 iunie 2001;285(23):2987-94.

cum ar fi grupuri de sprijin, programe de respiro, creșe pentru adulți sau angajarea de asistenți medicali la domiciliu.

► Instrument de detectare funcțională

Testele de screening funcțional includ o evaluare a activităților zilnice și a activităților instrumentale ale vieții de zi cu zi, precum și întrebări pentru detectarea pierderii în greutate, a căderilor, a incontinenței, a depresiei, a lipsei de îngrijire personală, a fricii pentru siguranța personală și a deficiențelor grave și frecvente (de exemplu, auz, vedere, abilități cognitive și mobilitate). Deficiențele ușoare pot să nu fie recunoscute prin măsurile standard de screening funcțional la adulții în vârstă independenți și cu funcționalitate ridicată. O tehnică utilă în cazul acestor persoane este identificarea și informarea regulată despre o activitate specifică, cum ar fi bowlingul sau grădinăritul. Dacă persoana începe să aibă probleme cu această „activitate avansată a vieții de zi cu zi" sau o întrerupe, acesta poate fi începutul unui declin, cum ar fi demența, incontinența sau agravarea pierderii auzului, care poate fi identificat prin interogare sau evaluare suplimentară atentă.

Poate că pentru medicii de familie foarte ocupați este mai ușor să finalizeze elementele evaluării funcționale geriatrice în trei sau patru vizite sau să instruiască personalul din cabinet să efectueze o parte a evaluării.

Chang HJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Îngrijire preventivă pentru adulții în vârstă. JAMA. 23 decembrie 2009;302(24):2722. [PMID: 20040564]

Fried TR și colab. Înțelegerea planificării îngrijirilor în avans ca proces de schimbare a comportamentului legat de sănătate. J Am Geriatr Soc. 2009 sept.;57(9): 1547-55. [PMID: 19682120]

Lee SJ și colab. Dezvoltarea și validarea unui indice prognostic pentru mortalitatea la 4 ani la adulții în vârstă. JAMA. 15 februarie 2006; 295(7):801-8. [PMID: 16478903]

Reuben DB. Îngrijire medicală pentru ultimii ani de viață: „Când ai 83 de ani, nu vor mai fi 20 de ani." JAMA. 23 decembrie 2009;302(24):2686-94. [PMID: 20040557]

TRATAMENTUL PROBLEMELOR GERIATRICE COMUNE

1. Demenţă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Reducerea progresivă a funcției intelectuale.
- Pierderea memoriei pe termen scurt și cel puțin o - deficiență cognitivă.
- O deficiență destul de gravă care afectează funcția.
- Absența delirului.

► Informații generale

Demența este o afectare dobândită, persistentă și progresivă a funcției intelectuale, care afectează memoria și cel puțin un alt domeniu cognitiv, cel mai adesea afazia (definită ca dificultate în alegerea cuvintelor), apraxia (incapacitatea de a efectua activități motorii, cum ar fi tăierea unei pâini, în ciuda funcției motorii intacte), agnozia (incapacitatea de a identifica obiecte) și afectarea funcțiilor executive (abstracție, flexibilitate mentală, planificare și judecată deficitare). Un diagnostic de demență implică un declin marcat al funcției, atât de sever încât interferează cu viața profesională sau socială.

Prevalența demenței se dublează la fiecare cinci ani în rândul populației în vârstă, ajungând la 30 până la 50% până la vârsta de 85 de ani. Femeile sunt afectate în mod disproporționat, atât ca pacienți, cât și ca îngrijitori. Boala Alzheimer reprezintă aproximativ două treimi din cazurile de demență din Statele Unite; demența vasculară (singură sau în combinație cu Alzheimer) și demența cu corpi Lewy reprezintă o mare parte din restul. Factorii de risc pentru boala Alzheimer includ vârsta înaintată, antecedentele familiale ale bolii, nivelul scăzut de educație și sexul feminin. Educația, exercițiile cognitive și sprijinul social pot avea un efect protector. Factorii de risc pentru demența vasculară sunt aceiași ca și cei pentru accidentul vascular cerebral: vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, fumatul, fibrilația atrială, diabetul zaharat și hiperlipidemia.

Depresia și delirul sunt, de asemenea, frecvente la adulții în vârstă; acestea pot coexista cu demența și pot apărea și cu afectare cognitivă. Depresia este un element concomitent frecvent în debutul demenței. Pacienții cu depresie și afectare cognitivă a căror funcție intelectuală se îmbunătățește prin tratamentul unei tulburări de dispoziție au un risc de aproape cinci ori mai mare de a dezvolta demență ireversibilă mai târziu în viață. Delirul este caracterizat prin confuzie acută și este mult mai frecvent la persoanele cu demență

preexistentă.

► Manifestări clinice

A. Detectare

1. Deficiențe cognitive. Deși în prezent nu există un consens cu privire la oportunitatea ca pacienții geriatrici să fie supuși unui astfel de screening pentru demență, beneficiile detectării precoce includ identificarea cauzelor reversibile, planificarea pentru viitor (inclusiv analiza valorilor și stabilirea unor ghiduri de îngrijire avansate) și oferirea de sprijin și consiliere îngrijitorului.

Combinarea testului de desenare a ceasului cu reamintirea orală a trei cuvinte (cunoscut și sub numele de „ mini-examen cognitiv") este un test de screening simplu și destul de rapid. Deși au fost descrise mai multe metode diferite de administrare și notare a testului de desenare a ceasului, autorii acestui capitol preferă strategia de a desena mai întâi un cerc de 10 cm pe o foaie de hârtie și de a instrui pacientul să „deseneze un ceas" cu ora setată la 11:10. Rezultatele sunt clasificate ca normale, aproape normale sau anormale. Atunci când o persoană este capabilă să deseneze un ceas normal și își poate aminti cele trei obiecte, demența este puțin probabilă. Dacă un pacient nu reușește acest screening simplu, este indicată o evaluare cognitivă suplimentară cu *Mini-Mental State Examination Folstein (MMSE)* , teste neuropsihologice și alte instrumente.

2. Capacitatea decizională. Este obișnuit ca o persoană în vârstă cu deficiențe cognitive să se confrunte cu o decizie medicală importantă, iar medicii implicați în îngrijirea acesteia evaluează dacă aceasta are capacitatea de a lua acea decizie. O evaluare amănunțită a acestei capacități are cinci componente: 1) capacitatea de a exprima o alegere; 2) înțelegerea informațiilor privind riscurile și beneficiile tratamentului planificat și alternativele, inclusiv lipsa tratamentului; 3) înțelegerea problemei și a consecințelor acesteia; 4) capacitatea de a raționa; și 5) coerența. Decizia pacientului trebuie să fie rațională și bazată pe înțelegerea consecințelor.

Sensibilitatea culturală este necesară atunci când se aplică aceste cinci criterii persoanelor provenite din medii etnice diverse. Capacitatea decizională variază în timp: o persoană cu delir își poate recăpăta această capacitate după tratamentul unei infecții, așa că evaluările repetate sunt adesea adecvate. În plus, capacitatea decizională depinde de decizia în sine: o femeie cu demență ușoară poate să nu aibă capacitatea de a consimți la un bypass coronarian, dar își poate păstra capacitatea de a desemna un reprezentant.

B. Semne și simptome

Medicul poate obține informații importante cu privire la tipul de demență investigând: 1) rata de progresie a deficiențelor și natura acestora (care include orice modificări de personalitate sau comportament); 2) prezența altor simptome neurologice, în special tulburări motorii; 3) factorii de risc pentru virusul imunodeficienței umane (HIV); 4) antecedentele familiale de demență; și 5) medicamentele administrate, acordând o atenție deosebită modificărilor recente.

Studiul diagnostic își propune să identifice cauzele potențial reversibile ale demenței. Cu toate acestea, astfel de cazuri sunt rare.

Testele suplimentare vizează identificarea oricărei cauze a demenței care ar putea fi reversibilă. Cu toate acestea, astfel de cazuri sunt de fapt foarte rare.

Boala Alzheimer se manifestă de obicei prin probleme precoce de memorie și abilități vizuospațiale (de exemplu, pierderea în medii familiare, incapacitatea de a copia un model geometric pe hârtie). Cu toate acestea, în ciuda declinului cognitiv avansat, abilitățile sociale pot fi păstrate. Pe măsură ce boala progresează, pot apărea schimbări de personalitate și dificultăți de comportament (rătăcire, comportament sexual inadecvat, agitație). Pe măsură ce demența se agravează, apar adesea halucinații, idei delirante organizate și simptome de depresie. Boala în stadiu terminal este caracterizată prin mutism aproape total; incapacitatea de a se ridica în șezut, de a ține capul sus sau de a urmări obiecte cu ochii; dificultăți la mâncat și înghițire; pierdere în greutate; incontinență intestinală sau a vezicii urinare; și infecții recurente ale tractului respirator sau urinar.

Demențele „subcorticale" (de exemplu, demența asociată cu boala Parkinson și unele cazuri de demență vasculară) se disting prin lentoarea psihomotorie, atenție redusă, pierderea precoce a funcției executive și modificări de personalitate.

Demența cu corpi Lewy poate fi confundată cu delirul, deoarece declinul cognitiv fluctuant este frecvent . Semnele principale sunt rigiditatea și bradikinezia; tremorul este rar. Răspunsul la tratamentul cu agoniști ai dopaminei este slab. Una dintre primele caracteristici care pot ajuta la diferențierea demnței cu corpi Lewy de boala Alzheimer este apariția halucinațiilor vizuale complexe, de obicei la oameni sau animale. Acești pacienți prezintă hipersensibilitate la tratamentul neuroleptic, iar încercările de a trata halucinațiile pot agrava simptomele extrapiramidale.

Demențele frontotemporale cuprind un grup de tulburări care include boala Pick, demența legată de scleroza laterală amiotrofică și altele. Indivizii experimentează schimbări de personalitate (euforie, dezinhibiție, apatie) și comportamente compulsive (adesea obiceiuri alimentare specifice sau hiperoralitate). Spre deosebire de boala Alzheimer, funcția vizuospațială este relativ păstrată.

Demența **însoțită de tulburări motorii** , cum ar fi caracteristici extrapiramidale sau ataxie, poate reprezenta o afecțiune mai puțin frecventă (de exemplu, paralizie supranucleară progresivă , degenerare ganglionară corticobazală, atrofie olivopontocerebeloasă).

C. Examen fizic

Examenul neurologic se concentrează pe evaluarea stării mentale, dar ar trebui să includă și căutarea deficiențelor senzoriale, a posibilelor accidente vasculare cerebrale anterioare, a parkinsonismului sau a neuropatiilor periferice. Restul examenului fizic ar trebui să vizeze identificarea bolilor care pot agrava dizabilitatea persoanei.

D. Date de laborator

Studiile de laborator includ o hemoleucogramă completă , electroliți, calciu, creatinină, glucoză, *hormon stimulator tiroidian (TSH)* și - niveluri de vitamina B12 . Testarea HIV, testarea rapidă a reaginei plasmatice (RPR *),* screening-ul metalelor grele și testele funcției hepatice pot fi informative pentru unii pacienți, dar nu ar trebui considerate parte a testelor de rutină.

E. Imagistică

La majoritatea pacienților, studiile neuroimagistice ar trebui efectuate ca parte a evaluării diagnostice pentru a exclude hematom subdural, tumoră, accident vascular cerebral anterior și hidrocefalie (aproape întotdeauna hidrocefalie cu presiune normală). La persoanele mai tinere și la cele cu semne sau simptome neurologice, convulsii , tulburări de mers și debut acut sau subacut, există o probabilitate mai mare de rezultate pozitive, iar imagistica prin

rezonanță magnetică (RMN) este mai probabil să fie benefică. La persoanele în vârstă cu caracteristici clinice caracteristice bolii Alzheimer, precum și la cele pentru care se dorește neuroimagistica, o tomografie computerizată (CT) fără substanță de contrast este suficientă .

Diagnostic diferențial

Pacienții vârstnici întâmpină ocazional dificultăți în a-și aminti anumite lucruri (manifestate de obicei ca incapacitatea de a găsi cuvântul potrivit) și experimentează o reducere a vitezei cu care procesează informațiile. **Deficiența cognitivă ușoară (MCI) este din ce în ce mai des identificată** ; aceasta este o afecțiune în care pacientul raportează probleme de memorie și prezintă deficite ușoare (cel mai adesea în memoria pe termen scurt) la testele formale, dar nu îndeplinește criteriile pentru demență. Mai mult de jumătate dintre cei cu MCI dezvoltă demență în decurs de cinci ani. Nu s-a demonstrat în mod constant că inhibitorii de acetilcolinesterază întârzie progresia MCI din boala Alzheimer. O persoană în vârstă cu funcție cognitivă intactă, dar cu deficiențe severe de vedere sau de auz, este adesea confundată cu demența într-un cadru medical nefamiliar. Testarea cognitivă se efectuează cel mai bine după corectarea optimă a deficitelor senzoriale.

Delirul poate fi distins de demență prin debutul său acut, cursul fluctuant și deficitele de atenție mai degrabă decât de memorie. Deoarece delirul și demența coexistă adesea, poate fi imposibil de determinat cât de multă daună este atribuibilă fiecărei tulburări până când individul nu se recuperează complet și se întoarce la mediul său obișnuit. Multe medicamente sunt legate de delir și alte tipuri de afectare cognitivă la pacienții geriatrici. Anticolinergicele, hipnoticele, neurolepticele, opioidele, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), antihistaminicele și corticosteroizii sunt doar câteva dintre medicamentele asociate cu afectarea cognitivă la adulții în vârstă.

► Tratament

La scurt timp după diagnosticare, pacienții și familiile acestora ar trebui informați despre *Asociația Alzheimer* (http://www.alz.org), precum și despre resursele disponibile în comunitate și online, precum și despre publicațiile disponibile. Sprijinul, educația și consilierea îngrijitorilor pot preveni sau întârzia plasarea într-un azil de bătrâni. Educația include informații despre manifestările și progresia demenței, precum și despre disponibilitatea serviciilor locale de sprijin, cum ar fi îngrijirea de respiro, pentru a permite îngrijitorului permanent o pauză. Chiar și în cele mai bune circumstanțe, stresul îngrijitorului poate fi copleșitor. Modelele de co-îngrijire și programele de gestionare a bolilor par să îmbunătățească calitatea vieții persoanelor cu demență.

A. Deficiență cognitivă

Deoarece pacienții cu demență au o rezervă cognitivă foarte limitată, aceștia prezintă un risc ridicat de a experimenta un declin cognitiv sau funcțional acut în cazurile de boli noi. Prin urmare, este posibilă o mai bună conservare a funcției cognitive afectate prin asigurarea detectării și tratamentului afecțiunilor concomitente , cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă sau infecțiile.

1. Inhibitori ai acetilcolinesterazei. Majoritatea experților recomandă un studiu cu inhibitori ai acetilcolinesterazei (de exemplu, donepezil, galantamină, rivastigmină) la aproape toate persoanele cu boală Alzheimer ușoară până la moderată . Aceste medicamente produc îmbunătățiri ușoare ale funcției cognitive, care este puțin probabil să fie detectate în timpul vizitelor clinice de rutină. Inhibitorii acetilcolinesterazei pot produce, de asemenea, beneficii cognitive moderate la pacienții cu demență vasculară sau demență cu corpi Lewy; cu toate acestea, nu s-a demonstrat că inhibitorii acetilcolinesterazei întârzie internarea în spital sau declinul funcțional.

Dozele inițiale respective de donepezil, galantamină și rivastigmină sunt de 5 mg oral o dată pe zi (maxim 10 mg o dată pe zi), 4 mg oral de două ori pe zi (maxim 12 mg de două ori pe zi) și 1,5 mg oral de două ori pe zi (maxim 6 mg/zi). Dozele sunt crescute treptat în funcție de toleranță. Cele mai supărătoare reacții adverse sunt diareea, greața, anorexia, pierderea în greutate și sincopa. La pacienții care nu par să obțină un beneficiu net, care prezintă reacții adverse sau pentru care costul este prohibitiv, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

2. Memantină. În studiile clinice, s-a demonstrat că persoanele cu boală avansată au obținut un beneficiu statistic semnificativ de pe urma utilizării memantinei, un *antagonist al N* -metil-D-aspartatului (NMDA), cu sau fără utilizarea unui inhibitor de acetilcolinesterază. Nu au fost încă demonstrate rezultate semnificative pe termen lung privind funcția acestui medicament.

B. Tulburări de comportament

1. Metode non-farmacologice. Tulburările de comportament la persoanele cu demență sunt de obicei cel mai bine tratate prin proceduri non-farmacologice. În primul rând, trebuie stabilit că problema nu este delir neidentificat, durere, obstrucție urinară sau retenție fecală. De asemenea, este util să întrebați îngrijitorul sau personalul instituției dacă comportamentul este tolerabil, deoarece este adesea mai ușor să găsiți modalități de adaptare la acesta decât să îl modificați. Dacă acest lucru nu este fezabil, îngrijitorul este rugat să țină un jurnal scurt, informal, care să descrie comportamentul, antecedentele și consecințele acestuia. Frecvent, se găsesc factori precipitanți recurenți sau comportamentul este recompensat, de exemplu, cu o atenție sporită. Îngrijitorul este apoi învățat cum să...

Îngrijitorii ar trebui să utilizeze un limbaj simplu atunci când comunică cu pacientul, să împartă activitățile în componente mai simple și să adopte o abordare de „distragere a atenției, nu de confruntare" atunci când individul pare tulburat de o problemă. Elementele suplimentare pentru abordarea tulburărilor de comportament includ asigurarea unei structuri și a „ordinii sistematice", întreruperea utilizării tuturor medicamentelor, cu excepția celor considerate absolut necesare, și corectarea deficiențelor senzoriale în măsura posibilului.

2. Metode farmacologice. Nu există un consens precis privind farmacoterapia pentru tulburările de comportament la persoanele care nu au beneficiat de tratamente non-farmacologice. Principalele simptome (depresie, anxietate, psihoză, labilitate, durere) pot sugera clasa de medicamente care ar putea fi cea mai utilă la un anumit pacient. Pacienții cu simptome depresive pot prezenta o ameliorare cu tratamentul antidepresiv . Pacienții cu demență cu corpi Lewy prezintă o ameliorare clinică marcată a simptomelor de comportament atunci când primesc rivastigmină (3 până la 6 mg oral de două ori pe zi). La persoanele cu boala Alzheimer și agitație, niciun medicament nu a demonstrat o eficacitate consistentă. Deși lipsesc dovezi solide, antipsihoticele rămân un pilon în tratamentul tulburărilor de comportament, în mare parte pentru că nu există alte alternative. Conform rapoartelor, antipsihoticele atipice mai noi (risperidonă, olanzapină, quetiapină, aripiprazol, clozapină și ziprasidonă) sunt mai bine tolerate decât cele mai vechi, dar este cel mai bine să nu le utilizați la subiecții cu factori de risc vascular, deoarece cresc posibilitatea de accident vascular cerebral și creștere în greutate; De asemenea, acestea provoacă hiperglicemie la diabetici și sunt mult mai scumpe. Unele studii pe termen scurt și unul pe termen lung au arătat că antipsihoticele tipice și atipice cresc rata mortalității, comparativ cu placebo, atunci când sunt utilizate la persoanele în vârstă cu demență și tulburări de comportament.

Când se utilizează antipsihotice, dozele inițiale și optime trebuie să fie mult mai mici decât cele utilizate pentru schizofrenie (de exemplu, haloperidol, 0,5 până la 2 mg administrat oral; risperidonă, 0,25 până la 2 mg administrat oral). Ghidurile federale prevăd că, atunci când se utilizează antipsihotice pentru tratarea pacienților din azilurile de bătrâni, trebuie depuse toate eforturile pentru reducerea treptată a dozelor de medicament cel puțin la fiecare șase luni.

► Prognoză

Speranța de viață după un diagnostic de boală Alzheimer este aproape întotdeauna de trei până la 15 ani; cu toate acestea, poate fi mai scurtă decât s-a raportat anterior. Alte demențe neurodegenerative, cum ar fi demența cu corpi Lewy, implică o degenerare mai rapidă. Centrele de îngrijire paliativă sunt adesea potrivite pentru persoanele cu demență în stadiu terminal.

► Când să se facă referire

Trimiterea pentru testare neuropsihologică poate fi utilă în următoarele circumstanțe: pentru a distinge între demență și depresie; pentru a diagnostica demența la persoanele cu foarte puțină educație sau cu un intelect foarte ridicat înainte de boală; și pentru a ajuta la diagnosticare atunci când deficiența este ușoară.

Ballard C și colab. Investigatorii DART-AD. Studiul privind retragerea antipsihoticelor pentru demență (DART-AD): urmărire pe termen lung a unui studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):151-7. [PMID: 19138567]
Gill SS și colab. Sincopa și consecințele acesteia la pacienții cu demență care primesc inhibitori de colinesterază: un studiu de cohortă bazat pe populație. Arch Intern Med. 11 mai 2009;169(9):867-73. [PMID: 19433698]
Howard RJ și colab. Donepezil pentru tratamentul agitației în boala Alzheimer. N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1382-92. [PMID: 17914039]
Qaseem A și colab. Grupul de experți în demență al Colegiului American al Medicilor/Academiei Americane a Medicilor de Familie. Tratamentul farmacologic actual al demenței: un ghid de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor și Academia Americană a Medicilor de Familie. Ann Intern Med. 2008 4 martie;148(5):370-8. [PMID: 18316755]
Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Demență. JAMA. 12 august 2009;302(6):704. [PMID: 19671914]
Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Insuficiență cognitivă ușoară. JAMA. 22 iulie 2009;302(4):452. [PMID: 19622827]

2. Depresie

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Adulții în vârstă care suferă de depresie nu recunosc întotdeauna că sunt deprimați.

► Screeningul pentru depresie la vârstnici ar trebui să includă - întrebări privind anhedonia.

► Generalități

Deși prevalența depresiei majore este similară la populațiile mai tinere și mai în vârstă, simptomele depresive (adesea legate de pierderi, boli și schimbări în viață) pot fi prezente la peste 25% dintre pacienții mai în vârstă. Depresia este deosebit de frecventă în rândul persoanelor în vârstă spitalizate și instituționalizate. Bărbații în vârstă care locuiesc singuri au cea mai mare rată de suicid în toate subgrupurile demografice. Pacienții geriatrici cu depresie sunt mai predispuși să prezinte afecțiuni somatice, mai puțin predispuși să raporteze o dispoziție proastă și mai predispuși să experimenteze delir în comparație cu persoanele mai tinere. În plus, depresia poate fi un simptom precoce al tulburărilor neurodegenerative, cum ar fi demența.

► Manifestări clinice

La persoanele cu vârsta peste 65 de ani, o modalitate foarte eficientă și simplă de a detecta depresia majoră este prin adresarea a două întrebări: „În ultimele două săptămâni, v-ați simțit abătut , deprimat sau descurajat?" și „În ultimele două săptămâni, ați simțit puțin interes sau plăcere în a face ceva?". Dacă răspunsurile sunt afirmative, se pot realiza interviuri ample și structurate, cum ar fi *Scala Depresiei Geriatrice* (http://www.stanford.edu/~yesavage/GDS.html) sau PHQ-9 (http://www.depression-primarycare.org) .

Persoanele în vârstă cu simptome de depresie ar trebui să fie întrebate despre utilizarea medicamentelor, deoarece multe medicamente (benzodiazepine, corticosteroizi, printre altele) pot contribui la tabloul clinic. În mod similar, mai multe boli cauzează frecvent oboseală, letargie sau delir hipoactiv, iar toate acestea pot fi confundate cu depresia. Analize de laborator

Testele de laborator trebuie să includă o hemoleucogramă completă, teste funcționale hepatice, tiroidiene și renale, precum și calciul seric. Dacă delirul este inclus în diagnosticul diferențial, investigațiile trebuie să includă analiza urinei și electrocardiograma.

► Tratament

Alegerea unui antidepresiv la adulții în vârstă se bazează de obicei pe profilul efectelor secundare și pe cost. Fluoxetina este în general evitată din cauza acțiunii sale prelungite, iar antidepresivele triciclice sunt evitate din cauza frecvenței ridicate a efectelor secundare anticolinergice. Indiferent de medicamentul ales, mulți experți recomandă începerea tratamentului cu o doză relativ mică la adulții în vârstă, creșterea treptată a acesteia până la doza completă și continuarea tratamentului pe o perioadă prelungită (cel puțin nouă săptămâni) înainte de a încerca un alt medicament. Terapia cognitiv-comportamentală poate îmbunătăți rezultatele, singură sau în combinație cu un regim farmacologic. Adulții în vârstă deprimați răspund mai bine la un model de îngrijire cuprinzător care include socializare și alte elemente de sprijin dincolo de îngrijirea obișnuită. Reapariția depresiei majore este frecventă la pacienții geriatrici; orice adult în vârstă cu antecedente de depresie trebuie monitorizat îndeaproape pentru recurență, iar medicația de întreținere trebuie luată în considerare pentru o perioadă mai lungă.

► Când să se facă referire

Trimiterea la un specialist trebuie luată în considerare atunci când pacientul nu răspunde la tratamentul inițial cu antidepresive și când prezintă simptome de manie, ideație suicidară sau psihoză.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu ideație suicidară sau omorală, persoanele psihotice sau cele care prezintă un risc pentru ei înșiși sau pentru alții trebuie evaluați pentru internare imediată într-un spital de psihiatrie.

Hunkeler EM și colab. Rezultate pe termen lung din studiul randomizat IMPACT pentru pacienți vârstnici cu depresie în asistența medicală primară. BMJ. 4 februarie 2006;332(7536):259-63. [PMID: 16428253]

Reynolds CF 3rd și colab. Tratamentul de întreținere al depresiei majore la bătrânețe
. N Engl J Med. 2006 16 martie;354(11):1130-8. [PMID: 16540613]

3. Delir

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Început rapid și evoluție fluctuantă.
- ► Deficiență primară de atenție mai degrabă decât de memorie.
- ► Hipoactiv sau hiperactiv.
- ► Coexistența frecventă cu demența.

► Informații generale

Delirul este o alterare acută, fluctuantă a stării de conștiență, însoțită de modificări cognitive sau de dezvoltarea tulburărilor de percepție (Capitolul 25). Este consecința fiziopatologică a unei boli sistemice subiacente, cum ar fi infecția, ischemia coronariană, hipoxemia sau tulburările metabolice. Delirul persistă la până la 25% dintre pacienți și este asociat cu rezultate clinice slabe (mortalitate crescută în spital și post-externare, spitalizare mai lungă și o probabilitate mai mare de internare într-un azil de bătrâni).

Delirul este adesea asociat cu agitație acută la persoanele în vârstă, dar multe episoade sunt mai ușoare. Delirul liniștit sau hipoactiv trebuie suspectat doar dacă se observă încetinire cognitivă sau lipsă de atenție de debut recent.

Deficiența cognitivă este un factor de risc semnificativ pentru delir. Aproximativ 25% dintre pacienții cu delir au demență, iar 40% dintre pacienții cu demență spitalizați prezintă delir. Alți factori de risc includ sexul masculin, bolile severe, fracturile de șold, febra sau hipotermia, hipotensiunea arterială, malnutriția, consumul de droguri multiple și consumul de substanțe psihoactive, deficiențele senzoriale, utilizarea dispozitivelor de imobilizare și a cateterelor intravenoase sau urinare, tulburările metabolice, depresia și alcoolismul.

► Manifestări clinice

O componentă fundamentală a metodologiei de diagnostic pentru delir este revizuirea medicației, deoarece administrarea unui număr mare dintre acestea, adăugarea uneia noi sau întreruperea unei substanțe care provoacă simptome de sevraj sunt legate de apariția acestei tulburări.

La majoritatea persoanelor, evaluarea de laborator ar trebui să includă o hemoleucogramă completă, electroliți, *azot ureic sanguin (BUN)* și creatinină, glucoză , calciu, albumină serică, teste funcționale hepatice, analiză de urină și electrocardiografie. În unele cazuri, pot fi utile magneziul seric, concentrațiile serice de medicamente, măsurătorile gazelor sanguine arteriale, hemoculturile, radiografia toracică, screeningul pentru toxine în urină, tomografia computerizată craniană și puncția lombară.

► Prevenirea

Cea mai bună modalitate de a gestiona delirul este prevenirea acestuia. Măsurile includ îmbunătățirea funcției cognitive (reorientare frecventă, activități, socializare cu rude și prieteni, atunci când este posibil), îmbunătățirea somnului (masaj, reducerea zgomotului, minimizarea întreruperilor nocturne), a mobilității, a vederii (ajutoare vizuale și echipamente adaptive), a auzului (amplificatoare portabile, îndepărtarea cerumenului) și a stării de hidratare (înlocuirea fluidelor).

► Tratament

Tratamentul episoadelor de delir deja instalate constă în mare parte în oferirea de suport și include abordarea cauzei subiacente , eliminarea medicației inutile și evitarea utilizării cateterelor și a dispozitivelor de imobilizare. Antipsihoticele (cum ar fi haloperidolul, 0,5 până la 1 mg sau quetiapina, 25 mg, la culcare sau de două ori pe zi) sunt considerate medicamentele de elecție atunci când este necesar un regim farmacoterapeutic. În cazuri urgente, poate fi necesară inițierea tratamentului cu haloperidol la o doză de 0,5 mg administrat oral sau intramuscular, repetat la fiecare 30 de minute până când agitația este controlată; cu toate acestea, acest tratament este frecvent asociat cu sedare prelungită sau alte complicații. Au fost utilizate și alte medicamente (de exemplu, trazodonă, donepezil, stabilizatori ai dispoziției), dar dovezile care susțin aceste tratamente sunt slabe.

Aproape toate episoadele de delir se rezolvă în câteva zile de la abordarea factorului declanșator, deși unii pacienți prezintă episoade mai lungi, iar câțiva nu își recuperează niciodată complet nivelul inițial de funcționare. Acești pacienți necesită o monitorizare atentă

pentru dezvoltarea demenței, dacă aceasta nu a fost deja diagnosticată.

► Când să se facă referire

Dacă evaluarea inițială nu relevă cauza delirului sau dacă diagnosticul diferențial include alte tulburări decât delirul, trebuie luată în considerare consultarea unui neuropsiholog, neurolog sau gerontopsihiatru.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu delir de cauză necunoscută trebuie spitalizați pentru evaluare diagnostică imediată, dacă este compatibil cu obiectivele terapeutice ale pacientului.

Breitbart W și colab. Agitație și delir la sfârșitul vieții: „Nu l-am putut gestiona”. JAMA. 24 decembrie 2008;300(24):2898-910. [PMID: 19109118]
Fong TG și colab. Delirul la adulții vârstnici: diagnostic, prevenție și tratament. Nat Rev Neurol. 2009 aprilie;5(4):210-20. [PMID: 19347026] Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Delirul. JAMA. 24 decembrie 2008;
300(24):2936. [PMID: 19109124]

4. Imobilizare

Deși frecventă la adulții în vârstă, mobilitatea redusă nu este niciodată normală și poate fi adesea tratată dacă se identifică cauza principală. Repausul la pat este o cauză majoră a declinului funcțional indus de spitalizare . Aproximativ 10% dintre pacienții spitalizați cu vârsta peste 70 de ani prezintă o scădere a capacității de a desfășura activități zilnice, în mare parte din cauza mobilității reduse, care poate fi prevenită.

La adulții în vârstă, riscurile repausului la pat sunt numeroase, grave, se dezvoltă rapid și se remit lent. Decompensarea cardiovasculară apare în câteva zile și include schimbări de fluide, scăderea debitului cardiac, reducerea consumului maxim de oxigen și creșterea frecvenței cardiace în repaus. Cele mai notabile modificări apar la nivelul mușchilor scheletici, cu pierderea vitezei și forței de contracție. Ulcerele de presiune, tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară sunt alte riscuri grave. La vârstnici, riscul de hipotensiune posturală, căderi și macerare a pielii crește rapid după doar câteva zile de izolare la pat; în plus, recuperarea după aceste afecțiuni necesită adesea săptămâni până la luni.

► Prevenirea și tratamentul

Când imobilizarea este inevitabilă, se pot lua mai multe măsuri pentru a minimiza consecințele acesteia. Pielea trebuie examinată cel puțin o dată pe zi, în special la punctele de presiune. Dacă pacientul nu își poate schimba poziția , personalul medical trebuie să facă acest lucru la fiecare două ore. Pentru a minimiza decompensarea cardiovasculară, pacienții trebuie așezați într-o poziție cât mai verticală posibil de mai multe ori pe zi. Pentru a reduce riscul de contractură și slăbiciune, exercițiile de amplitudine a mișcărilor și de întărire a mișcărilor trebuie inițiate imediat ce pacientul este în pat. Ori de câte ori este posibil, pacienții trebuie să îi asiste la poziționare, transfer și îngrijire personală. În timp ce pacientul rămâne imobilizat, trebuie utilizate măsuri antitrombotice, dacă sunt compatibile cu obiectivele terapeutice ale pacientului.

Evitarea mijloacelor de imobilizare și îndepărtarea dispozitivelor de penetrare (catetere intravenoase și urinare) pot crește probabilitatea ca o persoană în vârstă să își recapete mobilitatea mai repede. Deplasarea treptată ar trebui să înceapă cât mai curând posibil. Implicarea unui kinetoterapeut este adesea benefică înainte și după externarea din spital. Înainte de externare, kinetoterapeutul poate recomanda exerciții adecvate și dispozitive de asistență; după externare, acesta poate oferi consultanță cu privire la modificările de siguranță și exercițiile de susținere.

5. Căderi și tulburări de mers

Căderile sunt principala cauză a leziunilor non-fatale la adulții în vârstă, iar complicațiile acestora sunt principala cauză de deces legat de leziuni la persoanele de peste 65 de ani. Fracturile de șold sunt precursori frecvenți ai deficienței funcționale, internării în aziluri de bătrâni și decesului. În plus, teama de a cădea îi poate determina pe unii adulți în vârstă să își restricționeze activitățile. Aproape 33% dintre persoanele de peste 65 de ani cad în fiecare an, iar frecvența crește semnificativ odată cu vârsta.

Toți adulții în vârstă ar trebui întrebați dacă au suferit căzături, deoarece mulți nu oferă aceste informații spontan. O evaluare amănunțită a mersului este esențială la toți pacienții geriatrici. Mersul și echilibrul sunt ușor de evaluat cu testul „ridicare în picioare și mers”, în care individului i se cere să se ridice din poziția așezat fără a-și folosi mâinile, să meargă trei metri, să se întoarcă și să se așeze. Pacienții care au nevoie de mai puțin de 10 secunde sunt aproape întotdeauna normali; cei care au nevoie de mai mult de 30 de secunde tind să aibă nevoie de asistență pentru multe sarcini de mobilitate; iar cei aflați între aceste două extreme sunt susceptibili să experimenteze variații considerabile în mers, echilibru și funcție. Capacitatea de a recunoaște tiparele comune ale tulburărilor de mers este o abilitate clinică valoroasă. Tabelul 4-3 prezintă exemple de tulburări de mers și cauzele acestora.

► Cauzele căderilor

Echilibrul și mersul necesită o interacțiune complexă între funcțiile cognitive, neuromusculare și cardiovasculare. Odată cu vârsta, echilibrul se deteriorează, iar oscilația posturală crește. Acest lucru predispune adulții în vârstă la căderi atunci când experimentează un declin suplimentar al oricăreia dintre aceste funcții.

O cădere poate fi manifestarea clinică a unei afecțiuni subiacente, cum ar fi pneumonia sau infarctul miocardic, dar mai des rezultă din interacțiunea dintre un pacient cu deficiențe și un factor de risc din mediul înconjurător. Căderile la adulții în vârstă sunt rareori cauzate de o singură cauză, iar o intervenție eficientă implică o evaluare amănunțită a deficiențelor intrinseci ale pacientului (de obicei boli și medicamente), a activității pe care o desfășura în momentul căderii și a obstacolelor din mediul înconjurător.

Deficiențele intrinseci sunt cele care afectează inputul senzorial, judecata, reglarea tensiunii arteriale, timpul de reacție, echilibrul și mersul. Amețelile pot fi strâns legate de deficiențele intrinseci.

cu căderi și anomalii de mers. Deși poate fi imposibil să se determine

Cuadro 4-3. Valoración de las anomalías de la marcha.

Anomalías de la marcha	Posibles causas
Incapacidad para ponerse de pie sin utilizar las manos	Mala condición física Miopatía (hipertiroidismo, alcohol, inducida por estatinas) Dolor de cadera o rodillas
Inestabilidad al ponerse de pie	
	Hipotensión ortostática
	Problemas de equilibrio (neuropatía periférica, problema de vista o vestibular, otras causas del sistema nervioso central)
	Debilidad generalizada
Tambaleo con los ojos cerrados	A menudo indica que la visión compensa otra deficiencia
Pasos cortos	
	Debilidad
	Enfermedad de Parkinson o padecimientos relacionados
Asimetría	Apoplejía Dolor focal o artritis
Marcha de base amplia	Miedo, problemas de equilibrio
Rodillas flexionadas	Contracturas, debilidad del cuadríceps
Marcha lenta	Miedo a caer, debilidad, mala condición física, vasculopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, angina

o singură „cauză” sau un „remediu” pentru căderi, anomalii de mers sau amețeli, este aproape întotdeauna posibil să se identifice și să se îmbunătățească anumite afecțiuni și, astfel, să se promoveze și să se îmbunătățească funcția generală a pacientului.

Ca în cazul majorității afecțiunilor geriatrice , medicamentele și consumul de alcool sunt cele mai frecvente, vizibile și reversibile cauze ale căderilor. O meta-analiză a constatat că printre categoriile de medicamente care au cauzat cel mai des căderi se numără sedative-hipnoticele, antidepresivele și benzodiazepinele. Utilizarea concomitentă a mai multor medicamente a fost, de asemenea, asociată cu un risc crescut de căderi. Alți factori care pot contribui la acestea, tratabili, dar adesea trecuți cu vederea, includ hipotensiunea posturală (inclusiv hipotensiunea postprandială, care atinge un vârf la 30 până la 60 de minute după masă), insomnia, utilizarea lentilelor multifocale și urinarea urgentă. Având în vedere că majoritatea căderilor au loc acasă sau în mediul înconjurător, o vizită a unei asistente medicale, a unui kinetoterapeut sau a altui furnizor de servicii medicale ar fi extrem de benefică, deoarece ar ajuta la identificarea pericolelor de mediu. În plus, asigurările de sănătate (inclusiv Medicare) rambursează de obicei aceste servicii.

Complicațiile căderilor

Cele mai frecvente fracturi rezultate în urma căderilor sunt cele ale încheieturii mâinii, șoldului și vertebrelor. Există o rată ridicată a mortalității (aproape 20% în decurs de un an) la femeile în vârstă cu fracturi de șold, în special dacă erau fragile înainte de cădere.

Frica de a cădea din nou este un factor comun și semnificativ, dar tratabil, în pierderea încrederii și independenței în rândul adulților în vârstă. Adesea, tot ce este necesar este o trimitere la un kinetoterapeut pentru antrenamentul mersului cu dispozitive specializate.

Hematomul subdural cronic este o complicație a căderilor care nu este ușor de recunoscut și trebuie luată în considerare la orice pacient care prezintă semne sau simptome neurologice noi . Uneori, nu există cefalee sau antecedente cunoscute de traume.

Persoanele care nu își pot reveni după o căzătură prezintă risc de deshidratare, dezechilibru electrolitic, ulcere de presiune, rabdomioliză și hipotermie.

► Prevenirea și tratamentul

Riscul de căderi și răniri, dizabilitate și posibilă spitalizare poate fi redus prin modificarea factorilor enumerați în Tabelul 4-4. Accentul se pune pe tratarea tuturor problemelor medicale care contribuie la apariția acestora (de exemplu, edem periferic, delir), minimizarea pericolelor de mediu și reducerea numărului de medicamente, în special a celor care induc parkinsonism și ortostază (de exemplu, alfa-blocante, nitrați, antipsihotice). Antrenamentul pentru forță, echilibru și mers sunt, de asemenea, importante, la fel ca și screeningul și tratarea osteoporozei, dacă este prezentă. Căderile și fracturile pot fi prevenite prin administrarea a 800 UI de vitamina D zilnic sau mai mult sau prin încercarea de a atinge un nivel seric țintă de 60 nmol/L de 25-hidroxivitamina D sau mai mult.

Dispozitivele auxiliare, cum ar fi bastoanele și mersoarele, sunt utile, dar mulți pacienți nu le folosesc corect. Bastoanele trebuie folosite pe partea neafectată. În general, înălțimea mersoarelor și a bastoanelor trebuie să fie la nivelul încheieturii mâinii. Kinetoterapeuții pot anticipa nevoia unui dispozitiv auxiliar, îl pot selecta pe cel mai potrivit și pot instrui pacientul în utilizarea corectă a acestuia.

Persoanele care se confruntă cu căderi frecvente sunt liniștite de disponibilitatea telefoanelor la podea, a unui telefon portabil sau a unui sistem radio bidirecțional simplu. Tratamentul lor ar trebui să includă și instruire în tehnici de răspuns la căderi. Utilitatea clinică a protectorilor externi de șold proiectați anatomic pentru reducerea fracturilor nu este încă bine înțeleasă.

► Când să se facă referire

Persoanele cu antecedente recente de căderi ar trebui trimise pentru fizioterapie, examen oftalmologic și evaluare a siguranței la domiciliu.

► **Când trebuie spitalizat/ă** **Clasificare**

Cuadro 4-4. Factores de riesgo de caídas e intervenciones dirigidas.

Factor de riesgo	Intervención dirigida
Hipotensión postural (disminución de la presión arterial sistólica >20 mmHg o presión arterial sistólica <90 mmHg)	Recomendaciones conductuales, como apretar la mano, elevar la cabecera de la cama; interrumpir o sustituir fármacos de alto riesgo
Uso de benzodiazepinas o un fármaco sedante hipnótico	Instrucción sobre higiene para dormir; interrumpir o sustituir fármacos
Uso de múltiples fármacos de prescripción	Revisión de fármacos
Peligros ambientales	Cambios apropiados; instalación de equipo de seguridad (p. ej., barras para asirse)
Deterioro de la marcha	Entrenamiento de la marcha, equilibrio con dispositivo de ayuda o ejercicios de fortalecimiento
Deterioro en el traslado o el equilibrio	Ejercicios para equilibrio, entrenamiento en traslados, modificaciones del ambiente (p. ej., barras para asirse)
Deterioro de la fuerza muscular de las piernas o los brazos, o bien de la amplitud de movimiento de las extremidades	Ejercicio con bandas de resistencia o masilla, con aumento gradual de la resistencia

Dacă pacientul prezintă alte căderi fără nicio explicație, în special atunci când se observă modificări la examenul fizic, trebuie luată în considerare spitalizarea.

Bischoff-Ferrari HA și colab. Prevenirea căderilor cu forme suplimentare și active de vitamina D: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. BMJ. 1 octombrie 2009;339:b3692. [PMID: 19797342]

Chang HJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Căderi și adulți în vârstă. JAMA. 20 ianuarie 2010;303(3):288. [PMID: 20085959]

Järvinen TL și colab. Mutarea accentului în prevenirea fracturilor de la osteoporoză
la căderi. BMJ. 19 ianuarie 2008;336(7636):124-6. [PMID: 18202065]

Tinetti ME și colab. Pacientul care cade: „Este întotdeauna un compromis." JAMA. 20 ianuarie 2010;303(3):258-66. [PMID: 20085954]

Woolcott JC și colab. Meta-analiză a impactului a 9 clase de medicamente asupra căderilor la persoanele în vârstă. Arch Intern Med. 23 noiembrie 2009;169(21):1952-60. [PMID: 19933955]

6. Incontinență urinară

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Pierdere involuntară de urină.

► Incontinență de efort *:* scurgere de urină la tuse, strănut sau ridicare în picioare.

► Incontinență de urgență *:* urinare urgență și incapacitatea de a amâna.

► Incontinența de revărsare, care se poate manifesta în diverse moduri.

► Informații generale

Incontinența este frecventă la adulții în vârstă, iar intervențiile produc ameliorări la aproape toți pacienții. Multe persoane nu raportează acest lucru medicilor lor. O simplă întrebare despre scurgerile involuntare de urină este o măsură rezonabilă de screening: „Aveți probleme cu scurgeri de urină sau accidente?"

Deoarece continența necesită mobilitate adecvată, activitate mentală, motivație și dexteritate manuală, anomaliile care nu au legătură cu vezica urinară cauzează frecvent incontinența geriatrică. În general, autorii acestui capitol au observat că este util să se facă diferența între cauzele „tranzitorii" sau „reversibile" ale incontinenței și cele mai „consacrate".

A. Cauze temporare

Următoarele sunt categorii de incontinență tranzitorie:

1. Delir. O stare mentală alterată împiedică individul să recunoască atât nevoia de a urina, cât și locația celei mai apropiate toalete. Delirul este cea mai frecventă cauză a incontinenței la persoanele spitalizate; odată ce se rezolvă, incontinența se rezolvă .

2. Infecție. Infecția simptomatică a tractului urinar provoacă sau contribuie frecvent la urgența urinară și incontinență. Nu este cazul bacteriuriei asimptomatice.

3. Uretrita atrofică sau vaginită. Un diagnostic provizoriu de uretrită atrofică poate fi aproape întotdeauna stabilit prin prezența telangiectaziilor, peteșiilor, eroziunilor, eritemului sau fragilității mucoasei vaginale. Dacă inflamația uretrală este simptomatică, aceasta contribuie la incontinență la unele femei. În aceste cazuri, se recomandă o încercare de administrare topica de estrogen.

4. Medicație. Medicația este una dintre cele mai frecvente cauze ale incontinenței tranzitorii. Printre medicamentele tipice care cauzează această incontinență se numără diureticele puternice, anticolinergicele, medicamentele psihotrope, analgezicele opioide, ***alfa -blocantele*** (la femei), alfa-agoniștii ***(*** la bărbați) și antagoniștii canalelor de calciu.

5. Factori psihologici. Depresia severă cu retard psihomotor - suprimă capacitatea sau motivația de a contacta un profesionist din domeniul sănătății.

6. Urinare excesivă. Producția excesivă de urină poate, de asemenea, să copleșească capacitatea unei persoane în vârstă de a ajunge la toaletă la timp. Pe lângă diuretice, cauzele frecvente includ aportul excesiv de lichide, anomalii metabolice (de exemplu, hiperglicemie, hipercalcemie, diabet insipid) și tulburări însoțite de edem periferic, cu nicturie severă care apare atunci când picioarele sunt așezate orizontal în pat după ce au stat într-o poziție de decubit.

7. Mobilitate restricționată (vezi secțiunea Imobilitate de pe paginile anterioare). Dacă îmbunătățirea mobilității este imposibilă, accesul la un pisoar sau toaletă (de exemplu, la patul pacientului) îmbunătățește continența.

8. Retenția fecală este o cauză frecventă a incontinenței urinare la pacienții spitalizați sau imobilizați. Deși mecanismul este încă necunoscut, o indicație clinică a prezenței sale este apariția atât a incontinenței urinare, cât și a celei fecale. Corectarea retenției fecale restabilește continența urinară.

B. Cauze stabilite

Este necesar să se trateze cauzele care stau la baza incontinenței instalate odată ce acestea sunt descoperite și să se prevină în mod corespunzător incontinența tranzitorie . Factorii de risc pentru incontinență includ vârsta înaintată, sexul feminin, creșterea indicelui de masă corporală și activitatea fizică scăzută.

1. Hiperactivitatea detrusorului (incontinență de urgență). Termenul de hiperactivitate a detrusorului se referă la lipsa inhibării contracțiilor vezicii urinare, rezultând scurgeri de urină. Este cea mai frecventă cauză a incontinenței geriatrice stabilite, reprezentând aproximativ 66% din cazuri și este adesea idiopatică. Femeile raportează scurgeri de urină după o nevoie intensă, neprevăzută de a urina. La bărbați, simptomele sunt similare, dar hiperactivitatea detrusorului coexistă adesea cu obstrucția uretrală din cauza hiperplaziei benigne de prostată. Deoarece hiperactivitatea detrusorului poate rezulta și din pietre sau tumori vezicale, apariția bruscă a incontinenței de urgență fără o altă explicație (în special dacă este însoțită de disconfort perineal sau suprapubian sau hematurie sterilă) trebuie investigată prin cistoscopie și citologie a unei probe de urină.

2. Insuficiența uretrală (incontinența de efort). Insuficiența uretrală este a doua cea mai frecventă cauză a incontinenței urinare instalate la femeile în vârstă. Incontinența de efort este caracterizată prin scurgerea instantanee de urină ca răspuns la o manevră de efort. Adesea coexistă cu hiperactivitatea detrusorului. În general, pierderea de urină apare la râs, tuse sau ridicarea de obiecte grele. Scurgerea este mai frecventă sau apare doar în timpul zilei, cu excepția cazului în care este prezentă și o altă anomalie (de exemplu, hiperactivitatea detrusorului). Pentru a evalua incontinența de efort, pacienta este rugată să relaxeze perineul și să tușească puternic (o singură tuse) în timp ce stă în picioare cu vezica plină. Scurgerea instantanee indică incontinență de efort dacă retenția urinară a fost exclusă prin ecografie de urină reziduală post-micțională. O întârziere de câteva secunde sau o scurgere persistentă sugerează că problema se datorează contracției vezicii urinare fără inhibiție indusă de tuse.

3. Obstrucție uretrală. Obstrucția uretrală (datorată măririi prostatei, stricturii uretrale, contracturii colului vezicii urinare sau cancerului de prostată) este o cauză frecventă a incontinenței instalate la bărbații vârstnici, dar este rareori observată la femeile din această grupă de vârstă. Se poate manifesta ca incontinență urinară prin secreții după urinare, incontinență de urgență din cauza hiperactivității detrusorului (care este concomitentă în 66% din cazuri) sau incontinență prin revărsare din cauza retenției urinare. Ecografia renală este necesară pentru a exclude hidronefroza la bărbații cu urină reziduală post-micțională mai mare de 150 ml.

4. Hipoactivitatea detrusorului (incontinență de revărsare). Hipoactivitatea detrusorului este cea mai puțin frecventă cauză de incontinență. Poate fi idiopatică sau se datorează disfuncției nervilor motori sacrali inferiori. Atunci când hipoactivitatea detrusorului provoacă incontinență, aceasta este însoțită de urinare frecventă, nicturie și scurgeri frecvente de cantități mici. Volumele mari de urină reziduală post-micțiune (de obicei mai mult de 450 ml) diferențiază această afecțiune de hiperactivitatea detrusorului și incontinența de efort, dar numai studiile urodinamice o disting de obstrucția uretrală la bărbați. Aceste studii sunt inutile la femei, la care obstrucția este rară.

► Tratament

A. Cauze temporare

Fiecare cauză tranzitorie identificată trebuie tratată, indiferent dacă există sau nu o cauză stabilită. La pacienții cu retenție urinară indusă de un medicament anticolinergic, trebuie luată în considerare mai întâi întreruperea administrării medicamentului. Dacă acest lucru nu este fezabil, poate fi utilă înlocuirea acestuia cu un medicament cu activitate anticolinergică mai mică (de exemplu, sertralină în loc de desipramină pentru depresie).

B. Cauze stabilite

1. Hiperactivitatea detrusorului. Piatra de temelie a tratamentului este antrenamentul vezicii urinare. Pacienții încep să urineze conform unui program bazat pe cel mai scurt interval înregistrat într-un jurnal vezical. Intervalul dintre micțiuni este apoi prelungit treptat cu 30 de minute în fiecare săptămână, cu tehnici de relaxare pentru a amâna nevoia de urinare urgentă. La persoanele cu deficiențe cognitive și la cele care locuiesc în aziluri de bătrâni și care nu se pot îngriji singure, micțiunile temporizate și „stimulate" supravegheate de îngrijitori sunt eficiente.

Exercițiile pentru mușchii planșeului pelvin („exercițiile Kegel"), cu sau fără biofeedback, pot reduce frecvența episoadelor de incontinență atunci când sunt efectuate corect și consecvent. Dacă strategiile comportamentale sunt insuficiente , tratamentul cu medicamente antimuscarinice poate oferi beneficii suplimentare. Cele două medicamente orale cu cea mai mare experiență sunt tolterodina și oxibutinina. Schemele de tratament disponibile pentru aceste medicamente sunt următoarele: tolterodină cu acțiune scurtă, 1 până la 2 mg de două ori pe zi; tolterodină cu acțiune lungă, 2 până la 4 mg/zi; oxibutinină cu acțiune scurtă, 2,5 până la 5 mg de două sau trei ori pe zi; oxibutinină cu acțiune lungă, 5 până la 15 mg/zi; și plasturele transdermic cu oxibutinină, 3,9 mg/zi aplicat de două ori pe săptămână. Toate aceste medicamente pot provoca delir, xerostomie sau retenție urinară;

Preparatele cu acțiune prelungită sunt mai tolerabile. Medicamente precum fesoterodina (4 până la 8 mg administrată o dată pe zi); clorura de trospiu (20 mg administrată o dată sau de două ori pe zi); darifenacina (7,5 până la 15 mg administrată oral o dată pe zi); și solifenacina (5 până la 10 mg administrată o dată pe zi) par să aibă o eficacitate similară și nu s-a demonstrat în mod clar că sunt mai bine tolerate decât medicamentele cu acțiune prelungită utilizate în trecut.

Se pare că combinația dintre terapia comportamentală și antimuscarinice este mai eficientă decât oricare dintre acestea administrată separat.

La bărbații cu hiperplazie benignă de prostată și, de asemenea, hiperactivitate a detrusorului, ale căror volume reziduale după urinare sunt de 150 ml sau mai puțin, o ameliorare mai mare a simptomelor genito-urinare inferioare poate fi obținută prin adăugarea unui antimuscarinic la un agonist alfa.

2. Disfuncție uretrală (incontinență de stres). Modificările stilului de viață (cum ar fi reducerea aportului de cafeină și programarea micțiunilor) pot fi utile pentru unele femei, în special pentru cele cu incontinență mixtă de efort și de urgență. Exercițiile pentru mușchii planșeului pelvin sunt eficiente pentru femeile cu incontinență de efort ușoară până la moderată; aceste exerciții pot fi combinate, dacă este necesar, cu tehnici precum biofeedback, stimulare electrică sau conuri vaginale. Femeii i se va cere să-și contracte mușchii planșeului pelvin și să mențină contracția timp de 6 până la 10 secunde și să efectueze trei serii de opt până la 12 contracții zilnic. Beneficiile apar uneori după șase săptămâni. La unele persoane, pesarele sau conurile vaginale pot fi utile, dar acestea trebuie prescrise de un medic cu experiență în utilizarea acestor modalități.

Deși este ultima soluție, intervenția chirurgicală este cel mai eficient tratament pentru incontinența de stres, atingând o rată de vindecare de 75 până la 85%, chiar și la pacienții vârstnici. Tratamentul medicamentos este limitat. Mai multe studii clinice au arătat că duloxetina, un inhibitor al recaptării serotoninei-norepinefrinei, reduce incontinența de stres la femei. A fost aprobată pentru această indicație în majoritatea țărilor, dar nu și în Statele Unite. Reacțiile adverse, inclusiv greața, sunt frecvente.

3. Obstrucție uretrală. Decompresia chirurgicală este cel mai eficient tratament pentru obstrucție, în special în cazurile de retenție urinară cauzată de hiperplazia benignă de prostată. O varietate de tehnici recente, mai puțin invazive, permit decompresia chiar și la bărbații fragili. La pacienții cu retenție urinară care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală, se utilizează cateterismul intermitent sau permanent. La bărbații cu obstrucție prostatică care nu necesită sau nu doresc intervenție chirurgicală imediată, tratamentul cu ***alfa-blocante*** (de exemplu, terazosin, 1 până la 10 mg zilnic; prazosin, 1 până la 5 mg oral de două ori pe zi; sau tamsulosin, 0,4 până la 0,8 mg/zi) ameliorează simptomele și întârzie obstrucția. Finasterida, administrată în doză de 5 mg/zi, poate oferi beneficii suplimentare față de un alfa-blocant la bărbații cu hiperplazie prostatică.

4. Hiperactivitatea detrusorului. La persoanele cu contracții inadecvate ale vezicii urinare, tehnicile de augmentare (de exemplu, micțiunea dublă, presiunea suprapubiană) pot fi eficiente. Dacă este necesară o golire mai mare, singura opțiune este cateterizarea intermitentă sau permanentă. Antibioticele trebuie administrate numai pentru infecțiile genito-urinare superioare simptomatice sau ca profilaxie pentru infecțiile simptomatice recurente la pacienții supuși cateterizării intermitente; acestea nu trebuie niciodată prescrise ca profilaxie cu un cateter permanent.

► Când să se facă referire

- Bărbații cu obstrucție urinară care nu răspund la tratamentul medical trebuie îndrumați către un urolog.
- Femeile care nu răspund la tratamentul medical sau la terapia comportamentală ar trebui să consulte un uroginecolog sau un urolog.

Burgio KL și colab. Rețeaua de tratament pentru incontinența urinară. Terapie comportamentală pentru a permite femeilor cu incontinență urinară de urgență să întrerupă tratamentul medicamentos: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 5 august 2008; 149(3): 161-69. [PMID: 18678843]

Fink HA și colab. Intervenții terapeutice la rezidenții din căminele de bătrâni cu incontinență urinară: o analiză sistematică a studiilor randomizate. Mayo Clin Proc. 2008;83(12):1332-43. [PMID: 19046552]

Shamliyan TA și colab. Recenzie sistematică: studii randomizate, controlate ale tratamentelor nechirurgicale pentru incontinența urinară la femei. Ann Intern Med. 2008;148(6):459-73. [PMID: 18268288]

7. Denutriție și fragilitate

► Generalități

Malnutriția afectează un număr semnificativ de adulți în vârstă și poate duce la o serie de manifestări clinice care indică un diagnostic de „decrepitudine”. Nu există un prag unic pentru gradul de pierdere în greutate neintenționată care să justifice evaluarea, deși un prag rezonabil este de 5% din greutatea corporală într-o lună sau 10% în șase luni.

Termenul „fragilitate” poate fi util din punct de vedere clinic pentru a descrie un subgrup de pacienți (aproape întotdeauna vârstnici) care au o rezervă funcțională diminuată. Caracteristicile clinice comune ale fragilității includ slăbiciune, lentoarea, pierderea în greutate, hipoactivitatea și oboseala. Fragilitatea poate fi însoțită de modificări fiziologice ale răspunsurilor inflamatorii și neuroendocrine. Termenul „decrepitudine” se aplică de obicei atunci când anumite evenimente declanșatoare (de exemplu, pierderea sprijinului social, depresia, pneumonia, adăugarea de noi medicamente) conduc o persoană în vârstă care se luptă să facă față unei stări care o împiedică să trăiască independent.

► Manifestări clinice

Studiile de laborator și radiografice utile pentru persoanele cu pierdere în greutate sau „decrepitudine” includ o hemoleucogramă completă, chimia sângelui (inclusiv glucoză, hormon stimulator tiroidian, creatinină și calciu), analiza urinei și radiografia toracică. Analizarea situației sociale a pacientului, a stării cognitive, a dispoziției și a sănătății mintale este la fel de importantă ca identificarea unei cauze medicale pentru pierderea în greutate. Aceste teste își propun să descopere o cauză metabolică sau neoplazică subiacentă, dar nu sunt exhaustive.

► Tratament

Suplimentele nutritive orale de 200 până la 1.000 kcal/zi pot crește greutatea și pot îmbunătăți rezultatele la adulții în vârstă spitalizați, care suferă de malnutriție. Nu s-a demonstrat că acetatul de megestrol (un stimulent al apetitului) crește masa corporală sau prelungește viața la vârstnici. La persoanele care și-au pierdut capacitatea de a se hrăni singure, hrănirea manuală regulată promovează menținerea greutății. Deși nutriția și hidratarea artificiale (nutriția parenterală) pot părea o alternativă mai

convenabilă, acestea privează pacientul de gustul și textura alimentelor, precum și de mediul social asociat cu mesele. Înainte de a alege această opțiune, pacientul sau factorul de decizie ar putea dori să analizeze beneficiile și dezavantajele tratamentului în lumina obiectivelor generale ale îngrijirii. Dacă persoana încearcă în mod repetat să îndepărteze sonda de alimentare în timpul nutriției artificiale, dezavantajele devin semnificative, iar utilitatea nutriției parenterale ar trebui reconsiderată. Deși aceasta din urmă este utilizată frecvent, nu s-a dovedit că prelungește viața la persoanele cu demență terminală.

Cele mai potrivite strategii pentru diagnosticarea și tratarea fragilității sau decrepitudinii sunt incerte, dar sunt în general suportive, multifactoriale și individualizate, în funcție de obiectivele pacientului, de speranța de viață și de comorbiditățile sale. Uneori, cea mai potrivită intervenție clinică este trecerea la o metodă sau un program de îngrijiri paliative.

Milne AC și colab. Meta-analiză: Suplimentarea cu proteine și energie la persoanele în vârstă. Ann Intern Med. 3 ianuarie 2006;144(1): 37-48. [PMID: 16389253]

8. Ulcere de presiune

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Screeningul tuturor pacienților cu risc la momentul spitalizării și zilnic ulterior.
- Ulcerele de presiune trebuie descrise pe baza unui sistem în șase etape:
  - Hiperemie care palește sub presiune (stadiul I).
  - Extensie prin epidermă (stadiul II).
  - Pierderea totală a grosimii pielii (stadiul III).
  - Plăgi cu grosime totală cu extensie la mușchi, oase sau structuri de susținere (stadiul IV).
  - Dacă rana este acoperă de o crustă sau o scabie, leziunea nu poate fi clasificată.
  - Leziunile țesuturilor profunde trebuie suspectate atunci când există o zonă cu decolorare sau formare de vezicule.

Informații generale

Aproape toate ulcerele de presiune se dezvoltă în timpul spitalizării pentru boli acute. Ratele de incidență variază de la 3% la 30%, în funcție de caracteristicile individuale. Principalul factor de risc pentru aceste ulcere este imobilitatea. Alți factori de risc includ scăderea percepției senzoriale, umiditatea (incontinența urinară și fecală), malnutriția și forțele de frecare și ruptură.

În 2007, *Grupul Consultativ Național pentru Ulcerele de Presiune* a adăugat două etape la sistemul original de clasificare: neclasificabile și suspiciunea de leziuni ale țesuturilor profunde. Ulcerele a căror bază este acoperită de țesut exfoliant (gălbui, maroniu, gri sau verzui) sau escară (închisă la culoare, maronie sau negricioasă) sunt considerate neclasificabile. Leziunea țesuturilor profunde este suspectată atunci când se găsește o zonă de piele intactă care este violacee sau roșiatică închisă sau când se observă o băsică plină de sânge. Zona poate fi precedată de țesut care anterior era dureros, ferm sau moale, sau cald sau rece în comparație cu țesutul înconjurător.

Mai multe instrumente de evaluare a riscurilor pot fi utilizate, inclusiv Scala Braden și Sistemul de Evaluare Norton, pentru a evalua riscul de a dezvolta ulcere de presiune ; ambele au caracteristici de performanță rezonabile. Aceste instrumente permit identificarea persoanelor cu risc ridicat care ar beneficia de resurse minime, cum ar fi saltelele pentru reducerea presiunii sau pentru ameliorarea presiunii.

Din octombrie 2008, Medicare din Statele Unite nu a mai rambursat pentru tratamentul ulcerelor de presiune dobândite în spital. Cu toate acestea, rambursarea este mai mare pentru ulcerele de presiune prezente în momentul spitalizării. Dosarele medicale trebuie să documenteze ulcerele de presiune la momentul spitalizării; este esențial ca clasificarea să se bazeze pe dosarele medicale și, prin urmare, medicii trebuie să includă o evaluare completă a stării pielii în timpul istoricului medical și al examenului fizic la fiecare spitalizare.

Prevenirea

Utilizarea unor suprafețe de susținere specializate (saltele, paturi și perne), repoziționarea frecventă, optimizarea stării nutriționale și hidratarea pielii din regiunea sacrală s-au dovedit a reduce escarele de presiune. La pacienții cu risc moderat sau ridicat, saltelele sau suprapunerile de reducere a presiunii tisulare plasate sub saltelele standard par a fi mai eficiente decât saltelele obișnuite. Publicațiile care compară produse specifice sunt puține și nu oferă informații concludente.

Evaluare

Evaluarea ulcerelor de presiune trebuie să includă factorii de risc pentru pacient și obiectivele îngrijirii; stadiul, dimensiunea și adâncimea plăgii; prezența sau absența exudatului și tipul acestuia; aspectul patului plăgii, precum și posibilitatea unei infecții înconjurătoare, a tracturilor fistuloase sau a celulitei. În ulcerele de presiune atipice sau care nu se vindecă, trebuie efectuată o biopsie pentru a exclude malignitatea sau alte leziuni mai puțin frecvente, cum ar fi pioderma gangrenoasă.

Tratament

Aceasta metodă are ca scop îndepărtarea resturilor necrotice și menținerea unui pat umed al plăgii, care promovează vindecarea și formarea țesutului de granulație. Tipul de pansament recomandat depinde de localizarea și adâncimea plăgii, de prezența țesutului necrotic sau a spațiului mort și de cantitatea de exudat (Tabelul 4-5). Dispozitivele de reducere a presiunii (de exemplu, paturile cu aer și fluide și saltelele pneumatice de joasă presiune) sunt asociate cu rate de vindecare îmbunătățite. Deși malnutriția este un factor de risc pentru dezvoltarea ulcerelor de presiune, rezultatele studiilor clinice privind suplimentele nutritive în tratamentul acestor ulcere au fost descurajante.

Numărul de produse disponibile pentru tratarea ulcerelor de presiune deja existente poate copleși medicii. Aproape fiecare instituție ar trebui să desemneze o persoană sau o echipă de experți pentru a selecta o linie de produse eficientă.

Tabelul 4-5. Tratamentul ulcerelor de presiune.

Tipul de ulcer	Tipul de pansament și considerații
Stadiul I și suspiciunea de leziuni tisulare profunde	Folie poliuretanică Placheta hidrocoloidă Pansament din spumă semipermeabilă
Etapa a II-a	Napolitane hidrocoloide Pansament din spumă semipermeabilă Folie poliuretanică

Stadiile III/IV	Pentru rănile puternic exudative, utilizați pansamente sau comprese foarte absorbante , cum ar fi alginatul de calciu. Plăgile cu resturi necrotice trebuie debridate. Debridarea poate fi autolitică, mecanică (de la umed la umed) sau chirurgicală Rănile curate și superficiale pot fi acoperite cu plachete hidrocoloide, spumă semipermeabilă sau poliuretan. Plăgile adânci pot fi compresate cu tifon; dacă rana este profundă și foarte exudativă, este indicată compresa absorbantă.
Ulcer la călcâi	Nu îndepărtați escara de pe ulcerațiile de la călcâi, deoarece aceasta ajută la vindecare (escarele din alte zone trebuie debridate)
Nu se poate determina	Debridare înainte de a opta pentru un alt tratament

Ghiduri simple și dovedite pentru îngrijirea rănilor. La o persoană aflată în stadiu terminal care primește îngrijiri paliative, tratamentul adecvat ar putea fi orientat spre îmbunătățirea confortului acesteia (cum ar fi reducerea la minimum a schimbărilor de pansamente și a mirosurilor), mai degrabă decât concentrarea eforturilor pe vindecarea rănilor.

Complicații

Ulcerele de presiune sunt asociate cu rate de mortalitate mai mari , deși nu a fost încă stabilită o relație cauzală. Complicațiile includ durere, celulită, osteomielită, sepsis și spitalizări prelungite în aziluri de bătrâni.

► Când să se facă referire

Ulcerele mari sau care nu se vindecă trebuie tratate de un chirurg generalist sau chirurg plastician sau de un dermatolog pentru biopsie, debridare și eventual grefă de piele.

► Când să se spitalizeze

adecvată a rănilor sau să se reducă presiunea în locul în care locuiesc , când există o infecție a plăgii sau când plaga necesită îngrijiri complexe sau chirurgicale.

al Grupului consultativ național pentru ulcerele de presiune: http://www.npuap.org/pr2.htm
Reddy M și colab. Prevenirea ulcerelor de presiune: o analiză sistematică. JAMA. 23 august 2006;296(8):974-84. [PMID: 16926357]
Reddy M și colab. Tratamentul ulcerelor de presiune: o analiză sistematică. JAMA. 10 decembrie 2008;300(22):2647-62. [PMID: 19066385]
Zeller JL și colab. Pagina pacientului JAMA. Ulcere de presiune. JAMA. 23 august 2006;296(8):1020. [PMID: 16926361]

9. Tratament farmacologic și polifarmacie

Mai multe motive explică incidența ridicată a reacțiilor iatrogene la medicamente la populația în vârstă. Cel mai important este numărul mare de medicamente ingerate de adulții în vârstă, în special cei cu boli multiple. Metabolismul medicamentelor este frecvent afectat la această grupă de vârstă din cauza scăderii ratei de filtrare glomerulară și a clearance-ului hepatic redus. Acesta din urmă rezultă dintr-o reducere a activității enzimelor microsomale și a perfuziei hepatice din cauza îmbătrânirii. Volumul de distribuție a medicamentelor este, de asemenea, afectat. Adulții în vârstă prezintă o scădere a apei totale din organism și o creștere relativă a grăsimii corporale; prin urmare, concentrațiile de medicamente solubile în apă cresc, iar timpul de înjumătățire al medicamentelor liposolubile este prelungit. Adulții în vârstă au aproape întotdeauna răspunsuri variabile la concentrația serică a unui anumit medicament. În consecință, aceștia sunt mai sensibili la anumite medicamente (de exemplu, opioidele) și mai puțin la altele (cum ar fi blocantele P).

► Precauții în administrarea medicamentelor

Intervențiile non-farmacologice reprezintă frecvent alternativa de primă linie la medicamente (de exemplu, dieta pentru hipertensiune arterială ușoară sau diabet zaharat de tip 2). Tratamentul se inițiază cu doze mai mici decât cele obișnuite pentru adulți și se crește lent, în funcție de farmacocinetica medicamentului la adulții în vârstă. Cu toate acestea, modificările legate de vârstă în distribuția și eliminarea medicamentului sunt variabile, iar unele persoane necesită doze complete. Odată ce se determină măsurile acceptabile de succes și toxicitate, doza se crește până când se obține oricare dintre acestea.

În ciuda importanței inițierii lent și atent a tratamentului cu medicamente noi, studiile clinice inadecvate (în ceea ce privește durata sau dozajul) sunt adesea efectuate înainte de întrerupere. În special, antidepresivele sunt frecvent întrerupte înainte de atingerea dozelor terapeutice.

Câteva intervenții simple pot îmbunătăți respectarea schemelor de medicație prescrise. Atunci când este posibil, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să mențină o schemă de dozare simplă, un număr redus de pastile și modificări minime ale medicației, precum și să încurajeze utilizarea unei singure farmacii. Organizatoarele de pastile îi ajută pe unii pacienți să își îmbunătățească respectarea tratamentului.

Este util ca pacientul sau un îngrijitor să aducă toate medicamentele la fiecare consultație, astfel încât medicul să le poată revizui și să explice motivele utilizării medicamentului, dozajul, frecvența de administrare și, eventual, efectele secundare. Revizuirea medicației este deosebit de importantă dacă pacientul este consultat de mai mulți medici.

Deși concentrațiile serice pot fi utile pentru monitorizarea unor medicamente cu indici terapeutici înguști (de exemplu, digoxina), toxicitatea poate apărea chiar și la concentrații terapeutice „normale” ale multor compuși. Riscul de toxicitate crește odată cu numărul de medicamente prescrise. Anumite combinații de medicamente (de exemplu, warfarină și multe tipuri de antibiotice, digoxină și claritromicină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) sunt asociate cu o probabilitate mai mare de interacțiuni medicamentoase și necesită o monitorizare atentă.

Perioadele de întrerupere a administrării unor medicamente individuale (cum ar fi sedativele și hipnoticele, digoxina, inhibitorii pompei de protoni, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene) trebuie luate în considerare atunci când indicația inițială este neclară, obiectivele îngrijirii s-au modificat sau pacientul prezintă reacții adverse.

În Statele Unite, acoperirea Medicare pentru medicamentele eliberate pe bază de rețetă îi ajută pe mulți adulți în vârstă să facă față poverii financiare a acestor medicamente ; cu toate acestea, cerințele de eligibilitate sunt complexe și dificil de înțeles, în special pentru adulții în vârstă cu limitări cognitive, educaționale sau de acces la internet. Reforme care ar putea modifica aceste beneficii sunt luate în considerare în Congresul SUA. Informații sunt disponibile la www.medicare.gov .

► Când să se facă referire

Pacienții cu o respectare terapeutică deficitară sau atunci când această respectare nu poate fi asigurată pot beneficia de vizita la domiciliu a unui farmacist sau a unei asistente medicale.

Pham CB și colab. Minimizarea evenimentelor adverse la medicamente la pacienții vârstnici. Am Fam Physician. 15 decembrie 2007;76(12):1837-44. [PMID: 18217523]

10. Vedere afectată

Deși pierderea acuității vizuale nu este gravă la mulți adulți în vârstă, deficiența de vedere este un factor de risc independent pentru căderi și are un impact semnificativ asupra calității vieții. Prevalența deficiențelor de vedere grave sau corectabile justifică un examen oftalmologic complet anual sau bianual efectuat de un oftalmolog sau optometrist la majoritatea adulților în vârstă. Mulți pacienți cu pierderea vederii beneficiază de trimiterea la un program pentru deficienți de vedere, dar clinicianul nu ar trebui să se bazeze pe oftalmolog sau optometrist pentru a face singur trimiterea.

Rosenberg EA și colab. Pacientul cu deficiențe de vedere. Am Fam Physician. 15 mai 2008;77(10):1431-6. [PMID: 18533377]

11. Pierderea auzului

Peste 33% dintre persoanele de peste 65 de ani și 50% dintre cele de peste 85 de ani prezintă un anumit grad de pierdere a auzului. Această afectare este corelată cu izolarea socială și depresia . O metodă rezonabilă de screening este de a întreba pacientul dacă are probleme de auz. Cei care răspund afirmativ ar trebui trimiși la audiometrie. Cei care răspund negativ pot avea în continuare probleme de auz, așa că este recomandabil să se efectueze o examinare cu un audioscop portabil sau testul vocii șoptite. Acesta din urmă implică statul la 60 cm în spatele pacientului și șoptirea a trei numere aleatorii, frecându-se ușor canalul auditiv opus pentru a masca sunetul. Dacă pacientul nu poate identifica cele trei numere, testul se repetă cu numere diferite, iar dacă rezultatul anormal persistă, persoana este trimisă la audiometrie. Pentru a determina măsura în care afectarea interferează cu funcționarea, medicul poate întreba dacă persoana devine frustrată atunci când vorbește cu rudele, se simte jenată când întâlnește oameni, are dificultăți în a se uita la televizor sau are dificultăți în a înțelege conversațiile. Atât îngrijitorii, cât și membrii familiei...

Tabelul 4-6. Întrebări care ar putea dezvălui un istoric de abuz asupra persoanelor în vârstă.

1.	L-a rănit cineva vreodată?
2.	L-a atins cineva vreodată fără consimțământul lui?
3.	L-a obligat cineva să facă lucruri pe care nu voia să le facă?
4.	Ți-a luat cineva ceva fără să întrebi?
5.	L-a certat sau amenințat cineva?
6.	Ai semnat documente pe care nu le-ai înțeles?
7.	Există cineva acasă de care ți-e frică?
8.	Stă singur perioade lungi de timp?
9.	A refuzat cineva vreodată să te ajute cu îngrijirea ta personală atunci când ai avut nevoie de ajutor?

Lia are adesea informații importante despre efectul pierderii auzului asupra interacțiunilor sociale ale pacientului.

Utilizarea aparatelor auditive poate fi problematică din cauza stigmatului social asociat cu utilizarea lor și a costului lor, care nu este acoperit de majoritatea planurilor Medicare. Există telefoane speciale, amplificatoare de televiziune și multe alte dispozitive care ajută persoanele cu pierderea auzului. Amplificatoarele portabile sunt unități mici, de dimensiunea unui radio, cu căști încorporate; acestea pot fi achiziționate la prețuri accesibile din magazinele de electronice și sunt utile în unitățile medicale pentru îmbunătățirea comunicării cu pacienții cu deficiențe de auz. În general, a sta cu fața spre pacient și a vorbi încet, pe un ton scăzut, este o formă de comunicare mai eficientă decât a striga.

Begai A și colab. Are acest pacient deficiențe de auz? JAMA. 25 ianuarie 2006;295(4):416-28. [PMID: 16434632]

12. Abuzul asupra persoanelor în vârstă

Conform celor mai bune estimări disponibile, între 1 și 2 milioane de americani cu vârsta de 65 de ani și peste au suferit vătămări corporale, exploatare sau alte forme de abuz din partea îngrijitorilor lor. Neglijarea, atât a persoanei în vârstă, cât și a îngrijitorului, este cea mai frecventă formă de abuz, urmată de abuzul financiar și emoțional.

Semnele că o persoană în vârstă ar putea suferi abuzuri includ schimbări de comportament în prezența unui îngrijitor; întârzieri între debutul rănilor și solicitarea tratamentului; inconsecvențe între rănirea observată și explicația dată; lipsa îmbrăcămintei sau a igienei adecvate; și lipsa medicației. Mulți adulți în vârstă cu deficiențe cognitive devin ținte ale abuzului financiar. Abuzul și neglijarea persoanelor în vârstă sunt asociate cu un risc crescut de mortalitate.

Este recomandabil să observați toți pacienții geriatrici și să discutați cu aceștia în privat, cel puțin în timpul unei părți a consultației, pentru a-i întreba direct despre posibilele cazuri de abuz și neglijare (Tabelul 4-6). În aproape fiecare stat din SUA, legea impune profesioniștilor din domeniul sănătății să raporteze suspiciunile de abuz sau neglijare. Agențiile de servicii de protecție a adulților sunt disponibile în toate cele 50 de state pentru a ajuta adulții în vârstă în cazurile de suspiciuni de abuz. Site-ul web al *Centrului Național pentru Abuzul Vârstnicilor* este http://www.ncea.aoa.gov .

Dong X și colab. Autoneglijența și abuzul în rândul vârstnicilor și riscul de mortalitate la o populație care locuiește în comunitate. JAMA. 5 august 2009;302(5):517-26. [PMID: 19654386]
Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Abuz asupra vârstnicilor. JAMA. 5 august 2009;302(5):588. [PMID: 19654394]

Îngrijiri paliative și gestionarea durerii

Michael W. Rabow, medic
Steven Z. Pantilat, medic

DEFINIȚIA ȘI DOMENIU DE APLICARE AL ÎNGRIJIRILOR PALIATIVE

Scopul îngrijirilor paliative este de a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții în orice stadiu al bolii, apelând la expertiza unei echipe interdisciplinare. La sfârșitul vieții, îngrijirile paliative devin adesea singurul tip de îngrijire disponibil, dar pe parcursul bolilor cronice grave și terminale, o strategie de îngrijire paliativă devine singurul punct central al îngrijirii, indiferent de prognostic, indiferent dacă scopul este vindecarea bolii sau gestionarea acesteia atunci când este cronică.

Organizația Mondială a Sănătății definește îngrijirile paliative ca fiind „o conduită care îmbunătățește calitatea vieții pacienților și a familiilor acestora care se confruntă cu boli care le pun viața în pericol, prin prevenirea și ameliorarea suferinței prin identificarea la timp, evaluarea precisă și tratarea durerii și a altor probleme fizice, psihosociale și spirituale". Îngrijirile paliative implică adesea gestionarea durerii și a altor simptome, inclusiv dificultăți de respirație, greață, vărsături, constipație și agitație; suferință emoțională, cum ar fi depresia, anxietatea și tensiunea interpersonală; și suferință existențială, cum ar fi o criză spirituală. Deși *Consiliul American de Specialități Medicale* a recunoscut oficial îngrijirile paliative ca subspecialitate medicală și există din ce în ce mai mulți experți în îngrijiri paliative în spitale și în unitățile comunitare, toți medicii ar trebui să posede abilități de bază în gestionarea durerii, tratarea dificultăților de respirație, identificarea potențialei depresii, discutarea problemelor importante, cum ar fi prognosticul și preferințele pacientului, și abordarea suferinței spirituale.

Simptomele care provoacă suferințe intense constituie o urgență medicală și trebuie tratate agresiv prin monitorizare frecventă, reevaluare continuă și tratament individualizat. Deși pacienții sunt susceptibili să prezinte multiple simptome supărătoare la sfârșitul vieții, durerea, dispneea și delirul se numără printre cele mai temute și supărătoare. Paliația acestor simptome comune este descrisă mai târziu în acest capitol. Principiile îngrijirilor paliative indică faptul că pacienții informați corespunzător sau familiile acestora pot decide să urmeze ameliorarea intensivă a simptomelor la sfârșitul vieții, chiar dacă, ca o consecință neintenționată, tratamentele previn intervențiile curative nedorite sau chiar grăbesc moartea. Este din ce în ce mai recunoscut faptul că un control strict al simptomelor la persoanele bolnave în fază terminală poate chiar prelungi viața.

GESTIONAREA DURERII

PRINCIPII TERAPEUTICE PENTRU GESTIONAREA DURERII

Experiența durerii include reacția emoțională a pacientului la aceasta, care depinde de mulți factori, inclusiv experiențele anterioare ale individului cu durerea și semnificația acesteia, stresul emoțional și influențele familiale și culturale. Durerea este un fenomen subiectiv, iar medicii nu pot detecta în mod fiabil existența acesteia sau cuantifica intensitatea acesteia fără a întreba direct pacientul. O metodă utilă pentru evaluarea durerii și a eficacității analgeziei este de a cere individului să îi evalueze intensitatea pe o scală numerică sau vizuală analogică (Tabelul 5-1).

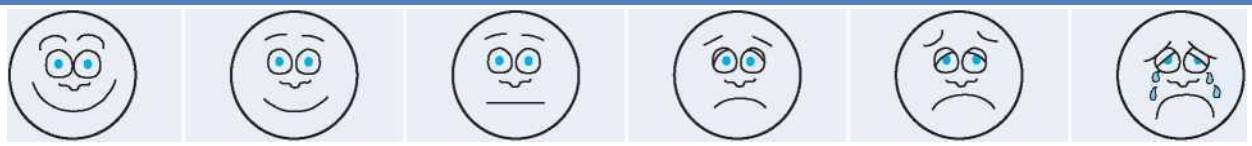
Există recomandări generale pentru tratamentul tuturor pacienților cu durere (Tabelul 5-2). Medicii ar trebui să se intereseze despre tipul, intensitatea, momentul apariției, localizarea, calitatea și factorii care agravează și ameliorează durerea. Pentru a adapta corect gestionarea durerii, este esențial să se facă diferența între durerea neuropatică și cea somatică sau viscerală. Scopul analgeziei este determinat de pacient. Unii pacienți pot dori suprimarea completă a durerii, chiar și cu prețul unei sedări puternice, în timp ce alții preferă să o controleze într-o măsură care le permite în continuare să își desfășoare toate activitățile.

Durerea cronică severă necesită tratament continuu. Pentru durerea constantă, se poate administra un analgezic cu acțiune prelungită pe tot parcursul zilei, împreună cu un medicament cu acțiune scurtă, după cum este necesar, pentru durerea intermitentă. Pentru pacienții aflați aproape de sfârșitul vieții, administrarea orală este preferată, deoarece este mai ușor de administrat acasă, este nedureroasă și evită riscul de înțepare cu acul. De asemenea, sunt utilizate frecvent căile rectală, transdermică și subcutanată, precum și administrarea intravenoasă sau, foarte rar, administrarea intratecală atunci când este necesar. Analgezia controlată de pacient (ACP) cu medicamente intravenoase poate fi mai eficientă cu mai puține medicamente, iar principiile sale au fost adaptate pentru administrarea orală.

Când este posibil, cauza principală a durerii trebuie diagnosticată și tratată, menținând un echilibru între volumul de muncă care

Tabelul 5-1. Scale de evaluare a durerii.

A. Scală numerică de evaluare



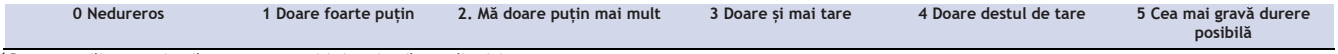
Fără durere — Durere maximă

Eu ___ iiiiiiiiii
0 12345678910

B. Scală numerică de evaluare verbală și scale de comportament

Intensitatea durerii	Scală verbală	Comportamente nonverbale
0	Nedureros	Expresie relaxată, calmă
1-2	Durere minimă	Expresie tensionată, tulburată
3-4	Durere ușoară	Mișcare restricționată, gesticulație
5-6	Durere moderată	Gemete, neliniște
7-8	Durere intensă	Strigăte
9-10	Durere maximă sau cea mai puternică durere	Intensitate mai mare a celor de mai sus

Scala analogică vizuală C. Wong Baker pentru evaluarea durerii [1]



[1] De mare utilitate pacienților care nu pot citi și pacienților pediatrici.
Retipărit cu permisiunea lui Hockenberry M, Wilson D, Winkelstein ML. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. Drepturi de autor © 2009, Mosby, St. Louis.

Testele de diagnostic și suferința pacientului ridică îngrijorări. Tratarea cauzei care stă la baza durerii, cum ar fi radioterapia pentru metastazele osoase dureroase sau plasarea de stenturi mecanice pentru ameliorarea leziunilor obstructive, elimină uneori necesitatea utilizării constante a medicamentelor analgezice și a efectelor adverse ale acestora.

Indiferent dacă pacientul decide sau nu să solicite și să primească tratament pentru cauza subiacentă, acesta trebuie să primească ameliorarea imediată a durerii.

Tabelul 5-2. Management clinic recomandat pentru gestionarea durerii.

Întrebați în mod regulat despre durere. Evaluați sistematic durerea (calitatea, descrierea, localizarea, intensitatea sau severitatea, factorii agravanți și amelioratori, răspunsurile cognitive). Întrebați despre obiectivele de gestionare a durerii și preferințele de tratament.

Ai încredere în relatările pacientului și ale familiei despre durere și ce o ameliorează .

Alegeți opțiuni adecvate pentru pacient, familie și mediu pentru gestionarea durerii. Luați în considerare tipul, doza, calea de administrare, contraindicațiile și efectele secundare ale medicamentului. Luați în considerare măsuri complementare non-farmacologice.

Pentru a oferi intervenții prompte, logice și coordonate.

Pentru a oferi pacienților putere și familiilor acestora; pentru a permite pacienților să își controleze progresul în cea mai mare măsură posibilă.

Urmărire pentru reevaluarea persistenței durerii, a modificărilor tipului acesteia și a apariției unor noi dureri.

Adaptat după Jacox AK și colab. *Managementul durerii oncologice: Ghid de referință rapidă nr. 9.* Publicația AHCPR nr. 94-0593. Rockville, MD: Agenția pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății, Serviciul de Sănătate Publică, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al SUA. Martie 1994.

DURERE LA SFÂRȘITUL VIEȚII

► Definiție și prevalență

Durerea este o problemă frecventă la persoanele aflate în stadiu terminal (până la 75% dintre pacienții care mor din cauza cancerului experimentează durere) și este ceea ce mulți oameni se tem cel mai mult la moarte. Durerea este, de asemenea, un simptom frecvent în rândul persoanelor cu alte diagnostice decât cancerul și adesea nu este gestionată adecvat. Până la 50% dintre pacienții spitalizați în stare critică experimentează dureri moderate până la severe jumătate din timp în ultimele trei zile de viață. Evaluările *Comisiei Comune* privind organizațiile de asistență medicală includ acum standarde de gestionare a durerii.

► Bariere în calea îngrijirii adecvate

S-a demonstrat că gestionarea inadecvată a durerii la sfârșitul vieții este frecventă în multe contexte. Unii medici trimit pacienții la alți specialiști pentru gestionarea durerii atunci când consideră că durerea nu are legătură cu afecțiunea lor de bază. Chiar și oncologii diagnostichează frecvent greșit și neglijează în mod necorespunzător sursa durerii pacienților lor.

Mulți medici au o pregătire și o experiență clinică limitate în gestionarea durerii, așa că este de înțeles reticențele lor în a trata durerea severă. Lipsa de cunoștințe despre selecția și dozajul adecvat al analgezicelor ridică temeri, aproape întotdeauna exagerate, cu privire la efectele secundare ale acestor medicamente, cum ar fi posibilitatea depresiei respiratorii în cazul opioidelor. Cu toate acestea, majoritatea medicilor își pot dezvolta abilități adecvate în

tratamentul durerii.

Gestionarea durerii, și aproape toate tipurile de durere, chiar și la sfârșitul vieții, pot fi controlate fără a grăbi moartea prin depresie respiratorie. În cazuri rare, sedarea paliativă este necesară pentru a gestiona suferința dificil de gestionat, ca ultimă soluție.

la potențiala dependență de droguri. Deși dezvoltarea toleranței fiziologice (nevoia de doze tot mai mari pentru a obține același efect analgezic) și **a dependenței** (nevoia de doze continue pentru a evita simptomele de sevraj) pot fi așteptate în cazul utilizării regulate de opioide, administrarea acestora la sfârșitul vieții pentru ameliorarea durerii și a dispneei nu prezintă un risc de **dependență psihologică** (utilizarea greșită a unei substanțe în alte scopuri decât cele pentru care a fost prescrisă, indiferent de consecințele negative asupra sănătății, ocupării forței de muncă sau legale și sociale). Cu toate acestea, riscul de probleme legate de utilizarea analgezicelor este crescut la pacienții cu antecedente de dependență. Cu toate acestea, chiar și persoanele cu un astfel de istoric necesită ameliorarea durerii, deși cu o monitorizare atentă. Unii pacienți care prezintă comportamente asociate cu dependența (solicitarea unor medicamente și doze specifice, furie, iritabilitate, cooperare deficitară sau reacții interpersonale alterate) pot avea o **pseudo-dependență** , care este definită ca apariția comportamentelor legate de dependență doar pentru că gestionarea durerii este inadecvată. Odată ce durerea este ameliorată, aceste comportamente încetează. În toate cazurile, medicii trebuie să fie pregătiți să administreze doze adecvate de opioide pentru a ameliora simptomele supărătoare ale pacienților aflați în stadiu terminal.

Unii medici se tem de repercusiunile legale ale prescrierii unor doze mari de opioide, care sunt uneori esențiale pentru gestionarea durerii la sfârșitul vieții. Unele state americane au adoptat autorizații speciale și cerințe de documentație pentru prescripțiile de opioide. Cu toate acestea, grupurile medicale guvernamentale și profesionale, autoritățile de reglementare și Curtea Supremă a SUA au afirmat clar că gestionarea adecvată a durerii este un drept al pacientului și o responsabilitate fundamentală a medicului. De fapt, procesele intentate împotriva medicilor pentru incapacitatea de a gestiona în mod adecvat durerea au avut succes. Deși medicii se pot simți prinși între consecințele administrării unor cantități excesive sau insuficiente de opioide, există încă o marjă terapeutică largă în care aceștia pot gestiona în mod adecvat durerea. Este recomandabil să se solicite o consultație de specialitate în gestionarea durerii atunci când medicul de familie nu este capabil să gestioneze durerea prompt.

STRATEGII FARMACOLOGICE PENTRU TRATAMENTUL DURERII

În general, durerea poate fi bine controlată cu analgezice, atât opioide, cât și non-opioide, în orice stadiu al bolii. Rezumate și ghiduri bazate pe dovezi sunt disponibile de la *Agenția pentru Cercetare și Calitate în Domeniul Sănătății* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.86205) și de la alte organizații (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf). Pentru durerea ușoară până la moderată, acetaminofenul, aspirina și *medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt de obicei suficiente.* Pentru durerea moderată până la severă, pot fi utile analgezicele care includ aceste medicamente în combinație cu opioide. Durerea severă necesită, în general, opioide.

► Paracetamol și antiinflamatoare medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Dozele adecvate de paracetamol pot fi la fel de eficiente ca AINS, precum analgezicele și antipireticele, dar fără riscul de sângerare gastrointestinală sau ulcerație. Paracetamolul poate fi administrat oral în doze de 500 până la 1.000 mg la fiecare 6 ore, deși poate fi luat la fiecare 4 ore, cu condiția să se ia în considerare riscul de hepatotoxicitate. Toxicitatea hepatică este o preocupare deosebită, deoarece paracetamolul este frecvent un ingredient în unele produse eliberate fără prescripție medicală. Dozele zilnice totale ale acestui medicament nu trebuie să depășească 4 g/zi pentru utilizarea pe termen lung sau 2 g/zi pentru vârstnici și cei cu boli hepatice.

Acidul acetilsalicilic (325 până la 650 mg administrat oral la fiecare 4 ore) este un analgezic, antipiretic și antiinflamator eficient. Utilizarea sa este limitată de riscul de iritație și sângerare gastrointestinală , sângerare din alte surse, reacții alergice și asocierea sa cu sindromul Reye la copii și adolescenți.

Tabelul 5-3 prezintă AINS utilizate în mod obișnuit și dozele acestora. La fel ca aspirina, alte AINS sunt antipiretice, analgezice și antiinflamatoare. AINS cresc riscul de sângerare gastrointestinală de 1,5 ori. Atât riscul de sângerare, cât și cel de nefrotoxicitate cauzate de AINS sunt crescute la vârstnici. Sângerarea și ulcerația gastrointestinală pot fi reduse prin utilizarea concomitentă a inhibitorilor pompei de protoni (de exemplu, omeprazol, 20 până la 40 mg zilnic, pe cale orală) sau cu clasa de AINS care inhibă selectiv ciclooxigenaza (COX)-2. Din cauza îngrijorărilor legate de o legătură între inhibitorii COX-2 și un risc crescut de infarct miocardic, în prezent este disponibil doar celecoxibul, care trebuie administrat cu precauție (100 mg/zi până la 200 mg oral la fiecare 12 ore) la pacienții cu boli de inimă. AINS, inclusiv inhibitorii COX-2, pot exacerba insuficiența cardiacă congestivă și trebuie prescrise cu precauție la persoanele cu această afecțiune.

Opioide

Pentru mulți pacienți aflați în stadiu terminal, opioidele sunt - medicamente esențiale pentru gestionarea durerii și sunt potrivite pentru durerea severă de orice cauză, inclusiv durerea neuropatică. Opioidele sunt prezentate în Tabelul 5-4. Agoniștii opioizi puri, cum ar fi morfina, hidromorfona, oxicodona, metadona, fentanilul, hidrocodona și codeina, sunt cei mai frecvent utilizați. Hidrocodona și codeina sunt adesea combinate cu acetaminofen sau un AINS. Formulările orale cu acțiune scurtă de sulfat de morfină (doză inițială, 4 până la 12 mg oral la fiecare 3 până la 4 ore), hidromorfonă (1 până la 2 mg oral la fiecare 3 până la 4 ore) sau oxicodonă (5 până la 10 mg oral la fiecare 3 până la 4 ore) sunt utile pentru durerea acută care nu este controlată de alte analgezice. Aceleași medicamente orale, sau fentanilul oral transmucosal (200 mg dizolvat în gură) sau fentanilul bucal (100 mg dizolvat în gură), pot fi utilizate ca tratament de ultimă instanță pentru pacienții cu dureri episodice intense în timpul efectelor medicamentelor cu acțiune prelungită. Pentru durerea cronică

Tabelul 5-3. Paracetamol, inhibitori COX-2 și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene utile.

Droguri	Doza obișnuită pentru adulți > 50 kg sau mai mult	Doza obișnuită pentru adulți < 50 kg [1]	Comentarii [2]
Acid acetilsalicilic [4]	650 mg la fiecare 4 ore 975 mg la fiecare 6 ore	10-15 mg/kg la fiecare 4 ore (oral); 15-20 mg/kg la fiecare 4 ore (rectal)	De asemenea, disponibil într-o versiune cu înveliș enteric, care se absoarbe mai lent, dar este mai bine tolerată.
Acid mefenamic	250 mg la fiecare 6 ore		
Celecoxib [3]	200 mg/zi (osteoartrită); 100 până la 200 mg la fiecare 12 ore (artrita reumatoidă)	100 mg la fiecare 12 până la 24 de ore	Inhibitor al ciclooxigenazei-2. Fără efecte antiplachetare. Doze mai mici pentru pacienții vârstnici cu greutatea < 50 kg. Incidență mai mică a ulcerațiilor gastrointestinale endoscopice. Nu se cunoaște dacă există o incidență reală mai mică a sângerărilor gastrointestinale. Posibilă asociere cu toxicitate cardiovasculară. Celecoxibul este contraindicat în cazul alergiilor la sulfonamide.
Cetoprofen	25 până la 75 mg la fiecare 6 până la 8 ore (maxim 300 mg/zi)		Doze mai mici pentru vârstnici
Cetorolac trometamină	10 mg la fiecare 4 până la 6 ore, până la un maxim de 40 mg/zi, administrat oral		Se administrează doar pentru o perioadă scurtă de timp (< 5 zile), deoarece altfel există un risc mai mare de reacții adverse gastrointestinale
Cetorolac trometamină [7]	Inițial 60 mg im sau 30 mg i.v., apoi 30 mg la fiecare 6 ore im sau i.v.		AINS administrate intramuscular sau intravenos ca alternativă la opioide. Dozele mai mici sunt utilizate la vârstnici. Acestea sunt utilizate doar pentru perioade scurte (< 5 zile).
Diclofenac	50 până la 75 mg la fiecare 8 până la 12 ore		Poate prezenta un risc mai mare de hepatotoxicitate. Produs cu înveliș enteric; efect lent.
Diclofenac cu eliberare prelungită	100 până la 200 mg/zi		
Diflunisal [6]	500 mg la fiecare 12 ore		Derivat fluorurat al acidului acetilsalicilic
Etodolac	200 până la 400 mg la fiecare 6 până la 8 ore		
Fenoprofen de calciu	300 până la 600 mg la fiecare 6 ore		Poate mai multe efecte secundare decât altele, inclusiv nefrită tubulointerstițială
Flurbiprofen	50 până la 100 mg la fiecare 6 până la 8 ore		Reacțiile adverse gastrointestinale sunt de obicei mai frecvente la vârstnici.
Ibuprofen	400 până la 800 mg la fiecare 6 ore	10 mg/kg la fiecare 6 până la 8 ore	Într-o anumită măsură, bine tolerat și ieftin
Indometacin	25 până la 50 mg la fiecare 6 până la 12 ore		Incidență mai mare a efectelor toxice legate de doză, în special a efectelor asupra tractului digestiv și măduvei osoase

(continuă)

Tabelul 5-3. Paracetamol, inhibitori COX-2 și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene utile. *(Continuare)*

Droguri	Doza obișnuită pentru adulți > 50 kg sau mai mult	Doza obișnuită pentru adulți < 50 kg [1]	Comentarii[7 8 9]
Meclofenamat de sodiu[10]	50 până la 100 mg la fiecare 6 ore		Mai frecvent, diaree
Nabumetonă	500 până la 1000 mg/o dată pe zi (doza maximă 2000 mg/zi)		Poate fi mai puțin ulcerogen decât ibuprofenul, dar poate provoca mai puține efecte secundare generale.
Naproxen	250 până la 500 mg la fiecare 6 până la 8 ore	5 mg/kg la fiecare 8 ore	În general, este bine tolerat. La vârstnici se utilizează doze mai mici.
Oxaprozină	600 până la 1200 mg/o dată pe zi		Similar cu ibuprofenul. Poate provoca erupții cutanate, mâncărime și fotosensibilitate.
Paracetamol[11]	650 mg la fiecare 4 ore, 975 mg la fiecare 6 ore	10 până la 15 mg/kg la fiecare 4 ore (administrare orală); 15-20 mg/kg la fiecare 4 ore (rectal)	Paracetamolul nu este un AINS deoarece nu prezintă efecte antiinflamatorii periferice. Ca agent analgezic și antipiretic, este echivalent cu aspirina. Limitați doza la 4 g/zi și la 2 g/zi la vârstnici și la persoanele cu boli hepatice. Este important de reținut că paracetamolul este prezent în multe combinații cu analgezice, medicamente pentru răceală și gripă și somnifere.
Piroxicam	20 mg/zi		Nu este recomandat vârstnicilor din cauza ratei ridicate de reacții adverse. Dozaj convenabil o dată pe zi. Timp de înjumătățire lung. Poate induce o rată mai mare de sângerări gastrointestinale și reacții adverse dermatologice.
Salicilat de magneziu	467 mg la fiecare 4 ore		
Salicilat de colină și magneziu[12 13 14]	1000 până la 1500 mg la fiecare 8 ore	25 mg/kg la fiecare 8 ore	Salicilații provoacă mai puțin disconfort digestiv și leziuni renale decât AINS, dar este probabil să fie mai puțin eficienți în tratarea durerii.
Salicilat de sodiu	325 până la 650 mg la fiecare 3 până la 4 ore		
Sulindac	150 până la 200 mg la fiecare 12 ore		Poate provoca o rată mai mare de sângerări gastrointestinale. Poate avea un potențial nefrotoxic mai mic.
Tolmetin	200 până la 600 mg la fiecare 6 ore		Poate mai multe efecte secundare decât altele, inclusiv reacții anafilactice

[7]Dozele de paracetamol și AINS la adulții cu greutatea < 50 kg trebuie ajustate în funcție de greutate.

[8]Reacții adverse precum dureri de cap, tinitus, amețeli, confuzie, erupții cutanate, anorexie, greață, vărsături, sângerări gastrointestinale, diaree, nefrotoxicitate, tulburări de vedere etc. pot apărea în cazul oricăruia dintre aceste medicamente. Toleranța și eficacitatea variază considerabil de la pacient la pacient. Notă: Toate AINS pot crește nivelurile serice de litiu.

[9]Paracetamolul și celecoxibul nu au efecte antiplachetare.

[10]Utilizarea prelungită a fost asociată cu anemia hemolitică autoimună cu test Coombs pozitiv.

OTC, medicament fără prescripție medicală; Rx, rețetă; OA, osteoartrita; RA, artrită reumatoidă.

Modificat după Jacox AK și colab. *Managementul durerii oncologice: Ghid de referință rapidă pentru clinicieni nr. 9.* Publicația AHCPR nr. 94-0593. Rockville, MD: Agenția pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății, Serviciul de Sănătate Publică, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al SUA. Martie 1994.

4. Poate inhiba agregarea plachetară timp de o săptămână sau mai mult și poate provoca sângerări.

[12]Poate avea o activitate antiplachetară minimă.

6 Administrarea împreună cu antiacide poate reduce absorbția.

7 Are aceeași toxicitate gastrointestinală ca și AINS administrate oral.

Cuadro 5-4. Analgésicos agonistas opioides útiles.

Droguri	Doză echianalgezică aproximativă (comparativ cu 30 mg morfină administrată oral sau 10 mg intravenos/sc) [1]		Doza inițială obișnuită				Avantaje potențiale	Dezavantaje potențiale
			Adulți cu greutatea >50 kg		Adulți cu greutate corporală <50 kg			
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral		
Agoniști opioizi [2]								
Fentanil	Nu este disponibil	0,1 (100 porci) c/h	Nu este disponibil	50 până la 100 purcei IV/IM c/h sau 0,5 până la 1,5 rig/kg/h în perfuzie IV	Nu este disponibil	0,5 până la 1 pg/kg intravenos la fiecare 1 până la 4 ore, 1 până la 2 pg/kg intravenos o dată, apoi 0,5 până la 1	Poate mai puține efecte neuroexcitatorii, chiar și în insuficiența renală	
Fentanil oral transmucosal; bucal		Nu este disponibil	200 de riguri pe cale transmucoasă; 100 rig bucal, 200 rig transmucoasă; 200 rig oral	Nu este disponibil		Nu este disponibil	Pentru puseele de durere cauzate de un opioid cu acțiune prelungită	Formulele transmucoasă și bucală nu sunt bioechivalente; formularea bucală are o biodisponibilitate mai mare.
fentanil transdermic	Conversia la fentanil se bazează pe doza zilnică totală de morfină administrată oral [2]: morfină 60 până la 134 mg/zi administrată oral = fentanil, patch care eliberează 25 rig/h; morfină 135 până la 224 mg/zi oral = tentantă, eliberare prin plasture 50 rig/oră; Morfină 225 până la 314 mg/zi oral = provizoriu, plasture care eliberează 75 mcg/oră; și morfină 315 până la 404 mg/zi oral = tentant, eliberare prin plasture 100 mg/oră	Nu este disponibil	Nu este disponibil pe cale orală Patch-ul 12.5a 25 rig/hc/72 h; 25 de platforme/h	Nu este disponibil	Patch-ul 12.5a 25 prg/h/72 h	Nu este disponibil	Niveluri stabile de medicamente în sânge	Nu trebuie utilizat la pacienții care nu au primit anterior opioide.
Hidromorfonă [3]	7,5 mg la fiecare 3 până la 4 ore	1,5 mg la fiecare 3 până la 4 ore	1 până la 2 mg la fiecare 3 zile 4 ore	1,5 mg la fiecare 3 până la 4 ore	0,06 mg/c 3 până la 4 ore	0,015 mg/kg la fiecare 3 până la 4 ore	Similar cu morfina. Disponibil sub formă de injectabil cu concentrație mare, supozitoare rectale	Durată scurtă

(continuare)

Cuadro 5-4. Analgésicos agonistas opioides útiles.

Cuadro 5-4. Analgésicos agonistas opioides útiles. *{Continuación)*

Droguri	Doză echianalgezică aproximativă (comparativ cu 30 mg morfină administrată oral sau 10 mg intravenos/sc) [1]		Doza inițială obișnuită				Avantaje potențiale	Dezavantaje potențiale
			Adulți cu greutatea >50 kg		Adulți cu greutate corporală <50 kg			
	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral	Oral	Parenteral		
Levorfanol	4 mg la fiecare 6 până la 8 ore	2 mg la fiecare 6 până la 8 ore	4 mg la fiecare 6 până la 8 ore	2 mg la fiecare 6 până la 8 ore	0,04 mg/kg la fiecare 6 până la 8 ore	0,02 mg la fiecare 6 până la 8 ore	Acțiune mai lungă decât sulfatul de morfină	
Meperidină[15]	300 mg la fiecare 2 până la 3 ore; doza normală 50 până la 150 mg la fiecare 3 până la 4 ore	100 mg la fiecare 3 ore	Nu este recomandat	100 mg la fiecare 3 ore	Nu este recomandat	0,75 mg/kg la fiecare 2 până la 3 ore	Se utilizează numai atunci când este necesară analgezie pe termen scurt, cu doză unică, cum ar fi în procedurile ambulatorii, cum ar fi colonoscopia. Nu este recomandat pentru durere cronică sau administrare repetată.	Durată scurtă. Metabolitul normeperidină se acumulează în insuficiență renală și alte afecțiuni; concentrațiile mari pot provoca iritabilitate și convulsii.
Metadonă	10 până la 20 mg la fiecare 6 până la 8 ore (la trecerea de la <100 mg de morfină orală pe termen lung zilnic [16])	5 până la 10 mg la fiecare 6 până la 8 ore	5 până la 20 mg la fiecare 6 zile 8 ore	2,5 până la 10 mg la fiecare 6 zile 8 ore	0,2 mg/kg la fiecare 6 până la 8 ore	0,1 mg/kg la fiecare 6 până la 8 ore	Puțin mai persistent decât morfina. Util în cazurile de intoleranță la morfină. Poate fi util în special pentru durerea neuropatică. Disponibil sub formă lichidă.	Durata analgeziei este mai scurtă decât durata plasmatică. Se poate acumula și necesită monitorizare atentă în primele săptămâni de tratament . Indici echianalgezici variază în funcție de doza de opioid.
Morfină [17]cu eliberare imediată	30 mg la fiecare 3 până la 4 ore (doza repetată după 24 de ore); 60 mg la fiecare 3 până la 4 ore (doză unică sau intermitentă)	10 mg la fiecare 3 până la 4 ore	4 până la 12 mg la fiecare 3 ani 4 ore	10 mg la fiecare 3 până la 4 ore	0,3 mg/kg la fiecare 3 până la 4 ore	0,1 mg/kg la fiecare 3 până la 4 ore	Standard de comparație; sunt disponibile forme cu doze multiple	Nu are probleme deosebite în comparație cu alte opioide.
Morfină cu eliberare controlată [3]	90 până la 120 mg la fiecare 12 ore	Nu este disponibil	15 până la 60 mg la fiecare 12 ore	Nu este disponibil	Nu este disponibil	Nu este disponibil		
morfină cu eliberare prelungită	180 până la 240 mg la fiecare 24 de ore	Nu este disponibil	20 până la 30 mg la fiecare 24 de ore	Nu este disponibil	Nu este disponibil	Nu este disponibil	Doză o dată pe zi, posibilă	

[15]Nu este recomandat pentru durerea cronică. Dozele enumerate sunt doar pentru tratamentul pe termen scurt al durerii acute. Treceți la un alt opioid pentru tratamentul pe termen lung.

„Dozele de conversie la metadonă variază în funcție de doza zilnică echivalentă (consultați un expert în ameliorarea durerii sau îngrijiri paliative pentru cifrele de conversie."

„Atenție: Pentru morfină, hidromorfonă și oximorfonă, administrarea rectală este o cale alternativă pentru pacienții care nu pot lua medicamente orale. Dozele echianalgezice pot varia între dozele orale și cele parenterale. Tratamentul inițial trebuie să includă, în general, un opioid cu acțiune scurtă."

Oxicodonă	20 până la 30 mg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	5 până la 10 mg la fiecare 3 zile 4 ore	Nu este disponibil	0,2 mg/kg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	Similar cu morfina
Oxicodonă cu eliberare controlată	40 mg la fiecare 12 ore	Nu este disponibil	20 până la 40 mg la fiecare 12 ore				

Oximorfonă[18] [19*] [4] [*20] injectabil	Nu este disponibil	1 mg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	1 mg la fiecare 3 până la 4 ore			Metabolitul activ al oxicodonei	
Oximorfonă [6] cu eliberare imediată, orală	10 mg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	5 până la 10 mg c/3 a 4 ore	Nu este disponibil				Formulă nouă, dacă este cunoscută, mai mică decât doza echianalgezică
Oximorfona [6] de eliberare extinsă	30 până la 40 mg la fiecare 12 ore	Nu este disponibil	15 până la 30 mg la fiecare 12 ore	Nu este disponibil				Formulă nouă, dacă este cunoscută, mai mică decât doza echianalgezică
Preparate combinate opioide-AINE								
Codeină [7] [8] (cu acid acetilsalicilic sau paracetamol)[21]	180 până la 200 mg c/3 la 4 ore; doze normale 15 până la 60 mg c/4 până la 6 ore	130 mg la fiecare 3 până la 4 ore	60 mg c/4 la 6 ore	60 mg c/2 h (i.m./sec)	0,5 până la 1 mg/kg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este recomandat	Similar cu morfina	Este necesară monitorizarea strictă a eficacității, deoarece pacienții au o capacitate variabilă de a converti promedicamentul codeina în morfină.
Hidrocodonă [6]	30 mg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	10 mg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	0,2 mg/kg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil		Combinarea cu paracetamol limitează ajustarea dozei
Oxicodonă[22] [23'] [9]	30 mg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	10 mg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	0,2 mg/kg la fiecare 3 până la 4 ore	Nu este disponibil	Similar cu morfina	Asocierea cu paracetamol și acid acetilsalicilic limitează ajustarea dozei

[18]Diagramele publicate variază în funcție de dozele de morfină sugerate ca fiind echianalgezice. Răspunsul clinic este criteriul care trebuie aplicat pentru fiecare pacient; doza trebuie ajustată până la atingerea eficacității clinice. Deoarece nu există toleranță încrucișată completă între aceste medicamente, este aproape întotdeauna necesar să se înceapă cu o doză mai mică decât doza echianalgezică atunci când se trece de la un medicament la altul și apoi să se ajusteze din nou doza în funcție de răspuns.

„Conversia este conservatoare; prin urmare, aceste doze echianalgezice nu trebuie administrate pentru conversia de la plasturi cu fentanil la alte opioide, deoarece pot duce la supradozaj accidental. Pot fi necesare doze de salvare de opioide cu acțiune scurtă în timpul conversiei la fentanil transdermic."

[20]**Atenție:** Dozele recomandate nu se aplică adulților cu insuficiență renală sau hepatică sau cu alte afecțiuni care afectează metabolismul medicamentelor.

Atenție: Dozele de acid acetilsalicilic și paracetamol din produsele combinate trebuie, de asemenea, ajustate în funcție de greutatea corporală a pacientului.

Adaptat după Jacox AK și colab. *Managementul durerii oncologice: Ghid de referință rapidă pentru clinicieni nr. 9.* Publicația AHCPR nr. 94-0593. Rockville, MD: Agenția pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății, Serviciul de Sănătate Publică, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al SUA. Martie 1994.

Reprodus parțial cu permisiunea Hosp Formul 1994;29(8 Partea 2):586. (Erstad BL. O abordare rațională a gestionării stărilor de durere acută.) Advanstar Communications, Inc.

„Atenție: Adesea, dozele de codeină mai mari de 60 mg nu sunt adecvate, deoarece creșterea analgeziei scade odată cu creșterea dozei, dar greața, constipația și alte reacții adverse continuă să se agraveze."

Atenție: Se recomandă monitorizarea atentă a dozei totale de paracetamol, inclusiv în cazul utilizării medicamentelor eliberate fără prescripție medicală. Doza maximă de paracetamol este de 4 g pe zi. Dacă există leziuni hepatice sau consum excesiv de alcool, doza maximă este de 2 g pe zi.

Notă: Prețul mediu en-gros (PMA) (PMA, generic atunci când este disponibil, în dolari americani) este listat per cantitate. Sursa: *Red Book* Update, Vol. 29, Nr. 12, decembrie 2009. Este posibil ca PMA să nu reflecte cu exactitate costul real al farmaciei, deoarece există variații contractuale mari între instituții.

Pentru durerea neuropatică stabilă, sunt preferabile medicamentele cu acțiune prelungită, cum ar fi morfina orală cu eliberare prelungită (de una până la trei ori pe zi), oxicodona (de două sau trei ori pe zi) și metadona (de trei sau patru ori pe zi). Metadona este un medicament relativ ieftin, disponibil sub formă lichidă, care poate spori eficacitatea împotriva durerii neuropatice. Cu toate acestea, ajustarea dozelor echianalgezice este complexă, deoarece variază în funcție de doza de opioide a pacientului și se recomandă prudență în cazul dozelor mari de metadonă (de obicei >100 mg/zi) din cauza riscului de prelungire a intervalului QT. Consultarea unui specialist în gestionarea durerii sau în îngrijiri paliative poate fi utilă.

Fentanilul transdermic este potrivit pentru pacienții care tolerează deja alte opioide în doze echivalente cu cel puțin 60 mg/zi de morfină orală (echivalent cu fentanil transdermic 25 pg/oră la fiecare 72 de ore), dar nu ar trebui să fie opioidul de primă linie. Medicamentele care inhibă citocromul P450 3A4, cum ar fi ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicină, claritromicină, nelfinavir, nefazodonă, amiodaronă, amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir și verapamil, precum și sucul de struguri, pot crește concentrațiile și durata de acțiune a fentanilului transdermic. Este posibil ca plasturii cu fentanil să necesite 24 până la 48 de ore pentru a atinge „echilibrul" farmacologic și, prin urmare, pacienții ar trebui să primească opioide cu acțiune scurtă în timp ce așteaptă efectele analgezice complete ale fentanilului transdermic.

Meperidina nu este utilă pentru durerea cronică deoarece are un timp de înjumătățire foarte scurt și un metabolit toxic, normeperidina, care poate provoca iritabilitate și convulsii. Utilizarea agoniștilor parțiali, cum ar fi buprenorfina, este limitată de un efect de plafonare legat de doză. Agoniștii și antagoniștii mixți, cum ar fi pentazocina și tartratul de butorfanol, au, de asemenea, un efect de plafonare terapeutică și sunt contraindicați la persoanele care primesc deja agoniști opioizi puri, deoarece pot întrerupe efectul analgezic obținut cu acești agoniști și pot induce simptome de sevraj.

O tehnică utilă pentru tratarea durerii cronice cu opioide este dozarea echianalgezică (Tabelul 5-4). Doza oricărui agonist opioid pur utilizat pentru controlul durerii poate fi convertită într-o doză echivalentă din orice alt analgezic opioid. În acest fel, necesarul de opioide pe 24 de ore și schemele de dozare stabilite la momentul inițial cu opioide cu acțiune mai scurtă pot fi convertite în doze echivalente de medicamente sau formulări cu acțiune mai lungă. Cu toate acestea, toleranța încrucișată este aproape întotdeauna incompletă, așadar se administrează doze inițiale mai mici decât dozele echianalgezice calculate la schimbarea între formulări de opioide. Dozarea echianalgezică a metadonei este oarecum mai complexă și variază în funcție de doză și durata administrării.

Deși unii medici și pacienți fără experiență în tratarea durerii cronice severe se pot simți mai confortabil combinând medicamente non-opioide cu opioide, agoniștii opioizi puri sunt de obicei o opțiune mai potrivită pentru persoanele cu dureri severe, deoarece doza nu este limitată de efectele toxice ale acetaminofenului, aspirinei sau AINS în preparatele combinate. Nu există o doză maximă tolerabilă sau eficientă de agoniști opioizi puri. Doza trebuie crescută până la nivelul necesar pentru ameliorarea durerii, ținând cont de faptul că anumite tipuri de durere, cum ar fi durerea neuropatică, răspund mai bine la alte medicamente sau la combinații de opioide cu aceste alte medicamente (vezi mai jos).

Deși se poate dezvolta toleranță fiziologică la opioide, eșecul ameliorării durerii cu o doză anterioară eficientă se datorează aproape întotdeauna agravării afecțiunii care cauzează durerea, cum ar fi creșterea tumorii sau metastaze noi la un pacient cu cancer. În astfel de cazuri, pentru durerea moderată care nu este ameliorată, doza de opioide poate fi crescută cu 25 până la 50%. Pentru durerea severă care nu este ameliorată, este adesea recomandabil să se crească doza cu 50 până la 100%. Frecvența de administrare trebuie ajustată pentru a asigura controlul continuu al durerii. Dozarea pe termen lung poate fi ajustată prin adăugarea cantității de opioide cu acțiune scurtă necesară pentru durerea episodică intensă în intervalul de 24 până la 48 de ore anterior administrării dozei de opioide cu acțiune lungă. Odată ce doza adecvată este stabilită sau restabilită, durerea și efectele secundare trebuie reevaluate frecvent.

Pe măsură ce dozele de opioide cresc, pot fi de așteptat mai multe dificultăți legate de efectele secundare. Constipația este frecventă și trebuie anticipată și prevenită în toate cazurile. Profilaxia și tratamentul constipației induse de opioide sunt discutate mai târziu.

Sedarea este de așteptat în cazul opioidelor, deși toleranța la acest efect se dezvoltă de obicei în 24 până la 72 de ore la doze stabile. În mod caracteristic, sedarea apare înainte de depresia respiratorie profundă. Dacă este necesară tratarea sedării, sunt utile dextroamfetamina (2,5 până la 7,5 mg oral, la 8:00 și la prânz) sau metilfenidatul (2,5 până la 10 mg oral, în același timp). Băuturile cu cofeină pot, de asemenea, contracara sedarea ușoară indusă de opioide.

Deși sedarea este mai frecventă, pacienții pot prezenta euforie la prima doză de opioide sau la creșterea dozei. Cu toate acestea, toleranța la acest efect se dezvoltă după câteva zile la o doză stabilă. Mioclonia multifocală poate apărea la doze foarte mari de opioide. Acest simptom dispare atunci când doza este redusă sau opioidul este modificat. În așteptarea scăderii concentrației medicamentului cauzator, doze mici de lorazepam sau dantrolen pot fi utile în tratarea miocloniei.

Greața cauzată de opioide poate apărea la începutul tratamentului și, de obicei, dispare după câteva zile. Dacă este severă sau persistentă, poate fi controlată cu proclorperazină, 10 mg oral sau intravenos la fiecare 8 ore sau 25 mg rectal la fiecare 6 ore. Cu toate acestea, cea mai frecventă cauză a grețurilor la persoanele care iau opioide este constipația.

Deși depresia respiratorie asociată cu opioidele reprezintă o preocupare pentru medici, acest efect advers este rar atunci când dozele mici sunt inițiate și crescute lent și treptat. Pacienții cu risc deosebit de depresie respiratorie includ persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică și retenție inițială de CO_2 , insuficiență hepatică sau renală sau insuficiență hepatică sau renală combinată cu insuficiență suprarenală sau mixedem franc. Cu toate acestea, chiar și pacienții cu boală pulmonară severă pot tolera doze mici de opioide, deși aceștia trebuie monitorizați cu atenție. Medicii nu trebuie să permită ca îngrijorarea lor cu privire la dezvoltarea depresiei respiratorii să îi împiedice să trateze în mod adecvat durerea.

Alergia reală (cu urticarie) la opioide este rară. Mai des, pacienții descriu intoleranță la efectele secundare, cum ar fi greața, mâncărimea sau retenția urinară, ca răspuns la un anumit opioid. Dacă apar aceste simptome, acestea sunt ameliorate prin reducerea dozei sau prin trecerea la un alt medicament din această clasă.

► Medicamente pentru durerea neuropatică

Atunci când se interoghează un pacient, este esențial să se identifice manifestări precum arsuri, senzații de țeapă, parestezii sau dureri asemănătoare șocului electric, precum și durerea însoțită de amorțeală. Aceste constatări sugerează durerea neuropatică, care este tratată cu medicamente care nu sunt utilizate în mod obișnuit pentru alte tipuri de durere. Opioidele sunt eficiente pentru durerea neuropatică, dar mai multe studii clinice randomizate au raportat eficacitatea diferitelor medicamente non-opioide (Tabelul 5-5). Antidepresivele triciclice (ATC) pot oferi cea mai mare eficacitate relativă și reprezintă un tratament bun de primă linie. De obicei, acestea își fac efectul în câteva zile la doze mai mici decât cele necesare pentru acțiunea antidepresivă. Desipramina, 10 până la 200 mg/zi, administrată oral, și nortriptilina, 10 până la 150 mg/zi, administrată oral, sunt alegeri inițiale bune, deoarece provoacă mai puțină hipotensiune ortostatică și sunt asociate cu mai puține efecte anticolinergice decât amitriptilina. Este posibil să se înceapă cu o doză mică (10 mg zilnic, administrată oral) și să se crească aceasta la fiecare patru sau cinci zile.

Gabapentina și pregabalina sunt liganzi α2-8 ai canalelor de calciu și sunt considerate tratamente de primă linie pentru durerea neuropatică. Ambele medicamente pot provoca sedare, amețeli, ataxie și reacții adverse gastrointestinale, dar nu au interacțiuni medicamentoase semnificative. Ambele medicamente necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Tratamentul cu gabapentina trebuie inițiat cu doze mici de 100 până la 300 mg la fiecare 8 ore și crescut cu 300 mg/zi la fiecare patru sau cinci zile, cu doze eficiente tipice de 1.800 până la 3.600 mg/zi. Pregabalina trebuie inițiată cu o doză de 150 mg/zi în două sau trei doze divizate. Dacă este necesar, doza este crescută la 300 până la 600 mg/zi în doze divizate, administrate la fiecare 12 sau 8 ore. Ambele medicamente sunt relativ sigure în cazurile de supradozaj accidental și pot fi preferate antidepresivelor triciclice atunci când există antecedente de insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii sau dacă există risc de suicid. Combinația de gabapentină și morfină este mai eficientă la doze mici din fiecare medicament decât atunci când oricare dintre ele este administrat singur.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei-norepinefrinei (ISRS) , cum ar fi duloxetina (60 mg/zi sau 20 mg la fiecare 12 ore la vârstnici) și venlafaxina (150 până la 225 mg/zi), sunt, de asemenea, considerați tratamente de primă linie pentru durerea neuropatică. Pacienților trebuie să li se recomande să ia duloxetină pe stomacul plin, deoarece greața este un efect secundar frecvent. Duloxetina nu trebuie combinată cu alți inhibitori ai recaptării serotoninei-norepinefrinei, dar poate fi combinată cu gabapentină sau pregabalină. Venlafaxina poate provoca hipertensiune arterială și poate induce modificări electrocardiografice; prin urmare, pacienții cu factori de risc cardiovascular trebuie monitorizați foarte atent la începerea tratamentului cu acest medicament.

Opioidele și tramadolul sunt, de asemenea, eficiente pentru durerea neuropatică. Tramadolul se administrează inițial cu o doză de 50 mg pe cale orală zilnic și poate fi crescută treptat până la 100 mg pe cale orală la fiecare 6 ore.

Plasturele cu lidocaină 5% (unul până la patru plasturi odată) este eficient pentru nevralgia postherpetică și uneori ajută și în cazul altor tipuri de durere neuropatică. Un nou plasture se aplică pe zona dureroasă în fiecare zi, timp de până la 12 ore.

Pentru a obține controlul durerii neuropatice, uneori este esențial

Cuadro 5-5. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático.

Fármaco[1]	Dosis inicial	Dosis típica
Antidepresivos[2]		
Amitriptilina[3]	10 mg orales a la hora de acostarse	10-150 mg orales a la hora de acostarse
Nortriptilina	10 mg orales a la hora de acostarse	10-150 mg orales a la hora de acostarse
Desipramina	10 mg orales a la hora de acostarse	10-200 mg orales a la hora de acostarse
Ligandos a2-0 de los conductos del calcio		
Gabapentina[4]	100-300 mg orales una a tres veces al día	300-1 200 mg orales tres veces al día
Pregabalina[5]	50 mg orales tres veces al día	100 mg orales tres veces al día
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina		
Duloxetina	60 mg orales todos los días o 20 mg orales dos veces al día en ancianos	60 mg orales todos los días
Venlafaxina[6]	75 mg orales todos los días divididos en dos o tres dosis	150-225 mg orales todos los días divididos en dos o tres dosis
Opioides	(véase cuadro 5-4)	(véase cuadro 5-4)
Otros medicamentos		
Lidocaína transdérmica	5% parche aplicado todos los días, por un máximo de 12 h	1-3 parches aplicados todos los días por un máximo de 12 h
Clorhidrato de tramadol	50 mg orales cuatro veces al día	100 mg orales dos a cuatro veces al día

[1]Comenzar con la dosis inicial y ajustarla cada cuatro o cinco días.

[2]Comenzar con una dosis baja. El alivio del dolor puede lograrse con dosis menores a las dosis antidepresivas, lo que reduce al mínimo los efectos adversos.

[3]Evitar en ancianos porque tiene efectos anticolinérgicos más graves.

[4]Los efectos adversos frecuentes son náusea, somnolencia y mareo. Tomar el medicamento con el estómago lleno. No combinar con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina ni con antidepresivos tricíclicos.

[5]Los efectos adversos frecuentes son mareo, somnolencia, edema periférico y aumento de peso. Debe ajustarse la dosis en caso de daño renal. [6]Precaución: puede causar hipertensión y cambios en el ECG. Obtener el ECG basal y vigilar.

să se administreze mai mult de un medicament eficient.

► Medicamente și tratamente auxiliare pentru durere

Dacă durerea nu poate fi controlată fără efectele secundare neplăcute ale medicamentelor, medicii ar trebui să ia în considerare administrarea de doze mai mici de medicamente multiple (așa cum se întâmplă adesea în cazul durerii neuropatice), mai degrabă decât doze mari dintr-unul sau două medicamente. În durerile osoase, efectul antiinflamator al AINS poate fi deosebit de util. Radioterapia și bifosfonații pot, de asemenea, ameliora durerea osoasă. În unele cazuri, blocurile nervoase pot oferi o ușurare substanțială, de exemplu, blocurile plexului celiac pentru durerea cauzată de cancerul pancreatic. Pompele intratecale sunt uneori utile pentru pacienții cu dureri severe care răspund la opioide, dar sunt necesare doze atât de mari încât efectele secundare sistemice, cum ar fi sedarea și constipația, limitează utilizarea lor. Există unele dovezi că canabinoizii au efecte analgezice. Agenții antineoplazici sunt uneori administrați pentru tratament simptomatic în scopuri paliative.

Corticosteroizii, cum ar fi dexametazona sau prednisonul, sunt adesea utili la pacienții cu cefalee din cauza creșterii presiunii intracraniene, durere din cauza compresiei măduvei spinării, durere osoasă metastatică și durere neuropatică din cauza invaziei tumorale sau infiltrației nervilor. Din cauza efectelor adverse ale administrării prelungite de corticosteroizi, aceștia sunt mai potriviți la persoanele cu boli terminale. Cetamina intravenoasă sau orală în doze mici a fost utilizată cu succes în durerea neuropatică și alte sindroame dureroase cu răspuns slab la opioide. Haloperidolul și benzodiazepinele pot fi prescrise profilactic pentru a minimiza efectele secundare psihoactive ale cetaminei.

TRATAMENTE NON-FARMACOLOGICE

Tratamentele non-farmacologice pentru durere sunt, de asemenea, valoroase. Compresele calde sau reci, masajul și kinetoterapia pot fi utile pentru durerile musculo-scheletice. În mod similar, biofeedback-ul, acupunctura, chiropractica, meditația, terapia muzicală, terapia cognitiv-comportamentală , imageria ghidată, distragerea atenției și reformularea pot fi, de asemenea, utile pentru gestionarea durerii. Deoarece problemele psihologice și tulburările de dispoziție joacă un rol semnificativ în modul în care durerea este percepută și experimentată, psihoterapia, grupurile de sprijin, rugăciunea și consilierea religioasă pot fi, de asemenea, utile. Depresia majoră, care poate rezulta din durerea cronică sau poate altera răspunsul la durere, trebuie tratată agresiv.

► Când să se facă referire

- Dacă durerea nu răspunde la opioide în dozele obișnuite.
- Dacă durerea neuropatică nu răspunde la tratamentele de primă linie .
- Probleme complexe ale tratamentului cu metadonă.
- Reacții adverse intolerabile ale opioidelor administrate pe cale orală.

- Durere intensă din cauza metastazelor osoase.
- Pentru o procedură chirurgicală sau una care necesită anestezie, pompă intratecală sau bloc nervos.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Pacienții trebuie spitalizați pentru o exacerbare semnificativă a durerii care nu răspunde la dozele anterioare de opioide orale administrate zi și noapte, plus doze intermediare.
- Persoane a căror durere este atât de intensă încât nu poate fi tratată acasă.
- Ante efecte secundare incontrolabile ale opioidelor, ca greață, vómito și alterarea stării mentale.

Bakitas M și colab. Efectele unei intervenții de îngrijire paliativă asupra rezultatelor clinice la pacienții cu cancer avansat: studiul controlat randomizat al proiectului ENABLE II. JAMA. 19 august 2009;302(7):741-9. [PMID: 19690306]
Freynhagen R și colab. Diagnosticul și gestionarea durerii neuropatice. BMJ. 12 august 2009;339:b3002. [PMID: 19675082]
Krantz MJ și colab. Screeningul intervalului QTc în tratamentul cu metadonă. Ann Intern Med. 2009 17 martie;150(6):387-95. [PMID: 19153406]
Martín-Sánchez E și colab. Revizuire sistematică și meta-analiză a tratamentului cu canabis pentru durerea cronică. Pain Med. 2009 noiembrie;10(8):1353-68. [PMID: 19732371]
Morrison RS și colab. Economii de costuri asociate cu programele de consultații pentru îngrijiri paliative în spitalele din SUA. Arch Intern Med. 8 septembrie 2008;168(16):1783-90. [PMID: 18779466]
Moryl N și colab. Gestionarea unei crize acute de durere la un pacient cu cancer avansat: „Aceasta este la fel de mult o criză ca un Cod.” JAMA. 26 martie 2008;299(12):1457-67. [PMID: 18364488]

PALIATIA ALTOR SIMPTOME COMUNE

DISPNEE

Dispneea este o experiență subiectivă de dificultăți de respirație, adesea descrisă de pacienți ca o senzație de apăsare în piept, dificultăți de respirație sau o senzație de sufocare. Până la 50% dintre pacienții aflați în stare critică pot prezenta dispnee severă.

Tratamentul dispneei se concentrează în primul rând pe cauza subiacentă (Capitolul 9). La sfârșitul vieții, dispneea este tratată nespecific cu opioide. Morfina cu eliberare imediată, administrată oral sau intravenos, controlează eficient dispneea, aproape întotdeauna la doze mai mici decât ar fi necesare pentru ameliorarea durerii moderate. Oxigenul suplimentar poate fi util la pacienții cu dispnee hipoxică și oferă, de asemenea, beneficii subiective altor pacienți cu dispnee. Cu toate acestea, canulele nazale și măștile faciale sunt uneori prost tolerate, iar ameliorarea poate fi asigurată de aer proaspăt de la o fereastră sau de la un ventilator. În unele cazuri, utilizarea judicioasă a tehnicilor de relaxare non-farmacologice, cum ar fi meditația și imageria ghidată, este benefică. Benzodiazepinele pot fi utile pentru anxietatea asociată cu dispneea, dar nu par să amelioreze direct dispneea în sine.

GREAȚĂ ȘI VĂRSĂTURI

Greața și vărsăturile sunt simptome frecvente și supărătoare. La fel ca durerea, greața poate fi controlată eficient cu doze regulate. Înțelegerea celor patru stimuli principali ai centrului vărsăturilor ajută la stabilirea tratamentului (Capitolul 15).

Vărsăturile asociate cu un anumit opioid pot fi ameliorate prin înlocuirea acestuia cu o doză echianalgezică a unui alt opioid sau cu o formulă cu eliberare prelungită. Pe lângă alte antiemetice antagoniste ale receptorilor dopaminergici prezentate în Tabelul 15-2 care blochează zona declanșatoare, se administrează adesea haloperidol (0,5 până la 2 mg oral la fiecare 4 până la 6 ore).

Vărsăturile pot rezulta din stimularea nervilor aferenți periferici din intestin. Greața și vărsăturile pot fi prevenite prin administrarea de porții mici de alimente numai atunci când subiecții sunt flămânzi. Aspirația nazogastrică poate oferi o ameliorare rapidă și pe termen scurt a vărsăturilor asociate cu constipație, gastroparează sau obstrucție pilorică, cu adăugarea de laxative, prokinetice (numai în cazurile de obstrucție parțială), metoclopramidă (10 până la 20 mg oral sau intravenos de patru ori pe zi), scopolamină (un plasture de 1,5 mg la fiecare trei zile) și corticosteroizi în doze mari ca tratament mai definitiv.

Tratamentul grețurilor necesită adesea utilizarea a mai mult de un medicament; atunci când este rezistentă la alte tratamente sau se datorează hipertensiunii intracraniene, poate răspunde la administrarea de corticosteroizi în doze mari (de exemplu, dexametazonă, 20 mg oral sau intravenos zilnic, în doze divizate).

Vărsăturile cauzate de tulburări vestibulare pot fi tratate cu anticolinergice și antihistaminice (cum ar fi difenhidramină, 25 mg oral sau intravenos la fiecare 8 ore, sau scopolamină, un plasture de 1,5 mg la fiecare trei zile).

Benzodiazepinele sunt eficiente în prevenirea grețurilor anticipative asociate chimioterapiei, dar nu sunt indicate pentru alte tipuri de greață și vărsături. În cele din urmă, mulți pacienți consideră că dronabinolul (2,5 până la 20 mg oral la fiecare 4 până la 6 ore) este util în tratarea grețurilor și vărsăturilor.

CONSTIPAȚIE

Din cauza administrării frecvente de opioide, a nutriției deficitare și a inactivității fizice, constipația este o problemă frecventă la pacienții aflați pe moarte. Medicii ar trebui să întrebe dacă scaunele sunt tari sau rare. Constipația este o cauză de disconfort, suferință, greață și vărsături (Capitolul 15) care este ușor de prevenit și tratat.

Constipația poate fi prevenită sau ameliorată dacă pacienții își pot crește activitatea și aportul de fibre și lichide. Pentru unii pacienți , pot fi importante aspecte simple precum intimitatea, timpul necesar pentru a folosi toaleta fără disconfort și o toaletă lângă pat în loc de un pisoar.

La persoanele care primesc opioide, este important să se anticipeze și să se prevină constipația. La inițierea terapiei cu opioide, este recomandabil să se înceapă un regim profilactic cu un laxativ stimulant (bisacodil sau senna). Tabelul 15-4 enumeră alți agenți care pot fi adăugați după cum este necesar. Docusatul, un emolient pentru scaun, este puțin util împreună cu senna la pacienții spitalizați, are un gust neplăcut și persistent și uneori scade pofta de mâncare; prin urmare, nu este recomandat ca agent de primă linie. Metilnaltrexona, un medicament subcutanat mai nou, este un antagonist al receptorilor mu cu acțiune periferică și este o opțiune promițătoare pentru constipația severă indusă de opioide.

DELIR ȘI AGITAȚIE

Multe persoane cu o boală terminală mor într-o stare de delir, o stare alterată a conștiinței și a stării cognitive care apare pe o perioadă scurtă de timp și este caracterizată prin interpretări greșite, iluzii, halucinații, tulburări ale ciclului somn-veghe, tulburări psihomotorii (de exemplu, letargie, neliniște) și modificări ale dispoziției (cum ar fi frică, anxietate). Delirul complicat de mioclonii sau convulsii la sfârșitul vieții este cunoscut sub numele de **neliniște terminală** .

Pentru a preveni sau trata delirul minor, este suficient să se asigure siguranța pacientului și să se aplice măsuri non-farmacologice care să ajute pacientul să rămână orientat (ceasuri, calendare, mediu familiar, liniște și îndrumare din partea îngrijitorilor).

Unii pacienți cu delir pot fi „confuzi în liniște” și este justificabil ca familia pacientului și medicii să decidă să nu trateze delirul.

Totuși, delirul la sfârșitul vieții este adesea stresant pentru pacienți și familiile acestora și necesită atenție. Delirul interferează cu capacitatea familiei de a se simți alinată de pacient și împiedică pacientul să recunoască și să raporteze simptome importante.

Deși delirul are multe cauze reversibile (capitolul 25), identificarea și corectarea cauzei subiacente la sfârșitul vieții implică adesea doar alegerea și dozajul medicamentelor psihoactive.

Când cauza delirului nu poate fi identificată, tratată sau corectată suficient de rapid, se poate institui terapia simptomatică cu neuroleptice, cum ar fi haloperidolul (1 până la 10 mg oral, subcutanat, intramuscular sau intravenos de două sau trei ori pe zi) sau risperidona (1 până la 3 mg oral de două ori pe zi). Beneficiile neurolepticelor în tratarea agitației trebuie evaluate în raport cu potențialele efecte negative, deoarece există tot mai multe dovezi ale unei legături între antipsihotice și creșterea mortalității la persoanele în vârstă cu demență. Când delirul este rezistent la tratament și rămâne intolerabil, poate fi necesară sedarea pentru a oferi ameliorare și poate fi obținută rapid cu midazolam (0,5 până la 5 mg/oră subcutanat sau intravenos) sau barbiturice.

Clemens KE și colab. Există un risc mai mare de depresie respiratorie la pacienții netratați anterior cu opioide în timpul terapiei simptomatice a dispneei cu opioide puternice? J Palliat Med. 2008 Mar;11(2):204-16. [PMID: 18333735]
Bausewein C și colab. Intervenții non-farmacologice pentru dificultăți de respirație în stadiile avansate ale bolilor maligne și non-maligne. Cochrane Database Syst Rev. 16 aprilie 2008;(2):CD005623. [PMID: 18425927]
Hawley PH și colab. O comparație a protocoalelor intestinale pe bază de senozide cu și fără docusat la pacienții spitalizați cu cancer. J Palliat Med. 2008 mai;11(4):575-81. [PMID: 18454610]
Thomas J și colab. Metilnaltrexonă pentru constipația indusă de opioide în boli avansate. N Engl J Med. 29 mai 2008;358(22): 2332-43. [PMID: 18509120]
Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Delirium. JAMA. 24 decembrie 2008;300(24): 2936. [PMID: 19109124]
Wood GJ și colab. Managementul grețurilor și vărsăturilor refractare la pacienții aflați la sfârșitul vieții: „Simțeam greață tot timpul... nimic nu funcționa.” JAMA. 12 septembrie 2007; 298(10): 1196-207. [PMID: 17848654]
Yennurajalingam S și colab. Managementul paliativ al oboselii la sfârșitul vieții: „Simt că trupul meu este pur și simplu epuizat.” JAMA. 17 ianuarie 2007;297(3): 295-304. [PMID: 17227981]

ATENȚIE LA FINALUL VIEȚII

În Statele Unite, aproximativ 2,5 milioane de oameni mor în fiecare an. Îngrijirea la sfârșitul vieții reprezintă o responsabilitate semnificativă și o oportunitate plină de satisfacții pentru medici. Profesioniștii care se străduiesc să prelungească viața trebuie să recunoască momentul în care o persoană este bolnavă în fază terminală pentru a-și continua îngrijirea în mod corespunzător. Din păcate, majoritatea ghidurilor de practică medicală nu acordă suficientă atenție îngrijirii la sfârșitul vieții. Îngrijirea în această etapă se concentrează pe obiectivul de a ameliora simptomele suferinței și de a îmbunătăți calitatea vieții, mai degrabă decât pe încercarea de a vindeca boala subiacentă. Dintr-o perspectivă medicală, sfârșitul vieții poate fi definit ca momentul în care se așteaptă moartea (fie din cauza unei boli terminale, fie a unei boli acute sau cronice) în câteva săptămâni sau luni și nu mai poate fi prelungită în mod rezonabil cu intervenții medicale.

► Prognosticul la sfârșitul vieții

Medicii trebuie să-i ajute pe pacienți să înțeleagă că viața lor se apropie de sfârșit. Aceste informații influențează deciziile de

tratament pe care le ia pacientul și pot schimba modul în care își petrece ultimele zile.

Deși este mai probabil să se stabilească estimări prognostice privind timpul până la deces pentru anumite boli, cum ar fi cancerul, alte cauze de deces în Statele Unite (cum ar fi bolile de inimă, accidentul vascular cerebral, bolile pulmonare cronice și demența) au evoluții mai variabile, ceea ce face dificilă stabilirea unui prognostic. Chiar și la pacienții cu cancer, prognosticul estimat de medici este adesea imprecis și, în general, prea optimist. Cu toate acestea, experiența clinică, datele epidemiologice, ghidurile organizațiilor profesionale (de exemplu, *Organizația Națională a Îngrijirilor Paliative),* modelele generate pe computer și instrumentele predictive (de exemplu, sistemul *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* [APACHE], modelul *Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment* [SUPPORT] sau *Scala de Performanță Paliativă)* pot fi utilizate pentru a ajuta pacienții să identifice perioada finală a vieții lor. Medicii se pot întreba, de asemenea: „Aș fi surprins dacă acest pacient ar muri anul viitor?" pentru a determina dacă este potrivit să discute prognosticul și să se concentreze pe îngrijirea la sfârșitul vieții. Dacă răspunsul este „nu", atunci medicul ar trebui să discute cu pacientul. Deoarece se recunoaște că fiecare individ reacționează diferit la aflarea prognosticului, medicul poate aborda subiectul cu un simplu comentariu: „Am informații despre posibila evoluție a bolii dumneavoastră. Ați dori să discutăm despre asta?". Aceasta poate crea sau accentua un sentiment de vinovăție pentru că nu a putut preveni moartea. Împreună, publicul larg și medicii neagă moartea și tratează persoanele aflate pe moarte ca pe niște pacienți, iar moartea ca pe un dușman care trebuie combătut cu înverșunare în spitale, mai degrabă decât ca pe un rezultat final inevitabil care trebuie experimentat ca parte a vieții. Drept urmare, aproximativ 75 până la 80% dintre oamenii din Statele Unite mor în spitale sau în unități de îngrijire pe termen lung.

Chiar dacă medicii continuă să caute un leac pentru o boală potențial reversibilă, oferirea de confort și ajutarea pacienților să se pregătească pentru moarte sunt considerații primordiale . Persoanele bolnave în fază terminală și familiile lor identifică câteva elemente pe care le consideră importante pentru o îngrijire de calitate la sfârșitul vieții: gestionarea adecvată a durerii și a simptomelor, evitarea prelungirii inutile a suferinței, păstrarea demnității, pregătirea pentru moarte, obținerea unui sentiment de control, ușurarea poverii asupra celorlalți și consolidarea relațiilor cu cei dragi.

► Comunicare și îngrijire a pacienților

Îngrijirea pacienților aflați în stadiu terminal necesită aceleași abilități pe care medicii le utilizează în alte aspecte ale asistenței medicale : diagnosticarea afecțiunilor tratabile, educarea pacientului, facilitarea luării deciziilor și exprimarea înțelegerii și a grijii. Abilitățile de comunicare sunt de o importanță vitală. Comunicarea de înaltă calitate duce la o mai mare satisfacție a pacientului și la recunoașterea dorințelor acestuia. Atunci când este necesar, utilizarea unui interpret profesionist facilitează o comunicare clară și ajută la depășirea barierelor culturale. În special, medicii trebuie să își rafineze abordarea în ceea ce privește transmiterea veștilor proaste și apoi gestionarea consecințelor acestora (Tabelul 5-6).

Alte trei obligații sunt esențiale pentru rolul medicului în această perioadă. În primul rând, acesta trebuie să acționeze pentru a identifica, înțelege și a atenua suferința, care poate include stres fizic, psihologic, social și spiritual. Medicii pot ajuta la diminuarea suferinței pacienților lor și le pot permite să experimenteze pe deplin această etapă a vieții, oferindu-le îndrumare, sprijin și îndrumare, precum și prin cultivarea unui sentiment de scop și transcendență.

În al doilea rând, medicii pot servi drept facilitatori sau catalizatori ai speranței. Deși un anumit rezultat poate fi extrem de improbabil (cum ar fi un leac pentru cancerul avansat după tratamente convenționale și experimentale exhaustive), speranța poate fi definită ca fiind credința pacientului în ceea ce este *încă* posibil. Deși așteptarea unui „ leac miraculos" poate fi simplistă și chiar dăunătoare, speranța—

Așteptările legate de sfârșitul vieții

Percepțiile despre modul de a muri și semnificația morții modelează experiențele pacienților aflați în stadiu terminal . Mulți oameni se tem de modul în care vor muri mai mult decât de moartea în sine. Pacienții își exprimă teama de a muri în durere sau prin înec, de a pierde controlul sau demnitatea, de a se izola și de a fi o povară pentru familiile lor. Toate aceste surse de anxietate pot fi atenuate cu sprijinul oferit de un grup grijuliu de îngrijitori.

Adesea, medicii, pacienții și familiile lor consideră moartea ca pe un eșec al științei medicale. Această atitudine

Tabelul 5-6. Sugestii pentru raportarea veștilor proaste.

Pregătiți un loc și un moment potrivit
Abordarea nevoilor de informații de bază
Fii direct; evită folosirea termenilor medicali și a eufemismelor
Permiteți liniștea și exprimarea emoțiilor
Evaluează și validează reacțiile pacientului
Răspundeți la disconfortul și riscurile imediate
Ascultă activ și exprimă empatie
Obținerea unei înțelegeri comune a problemei
Liniștiți-vă în legătură cu ameliorarea durerii
Asigurarea unei monitorizări de bază și elaborarea unor planuri specifice pentru viitor,

împreună cu dorința de a atenua durerea, de a se împăca cu cei dragi, de a găsi sens în viață și de a experimenta o transformare spirituală, constituie o așteptare realistă la sfârșitul vieții. Cu întrebări precum „Ce este încă posibil pentru tine acum?", „Când te gândești la viitor, la ce speri?", „Ce îți dorești înainte de a muri?", „Ce beneficii ai obține de pe urma lui?", medicii pot ajuta pacienții să descopere speranța, să exploreze obiective semnificative și realiste și să dezvolte comportamente pentru a le atinge.

În cele din urmă, sentimentele de izolare și frică resimțite de pacienții pe moarte le cer medicilor să îi asigure că vor continua să le ofere îngrijire pe tot parcursul bolii terminale. Poate că promisiunea de a nu-i abandona este principiul central al îngrijirii la sfârșitul vieții și este angajamentul medicului de a participa la îngrijirea lor, de a oferi soluții creative la probleme și de a atenua suferința, de a fi un ghid în momentele de incertitudine și un martor al experiențelor pacientului, indiferent de ce se întâmplă. Profesioniștii din domeniul sănătății îi pot spune unui pacient: „Voi avea grijă de tine indiferent de situație". Persoanele pe moarte au nevoie ca medicii lor să le ofere prezența - nu neapărat capacitatea de a le rezolva toate problemele, ci angajamentul de a recunoaște și accepta dificultățile și experiențele pacientului cu respect și empatie. În cel mai bun caz, relația pacient-medic poate fi un legământ al compasiunii și o recunoaștere a umanității comune a ambilor.

► Îngrijire familială

În îngrijirea pacienților aflați în stadiu terminal, medicii trebuie să recunoască rolul esențial al familiei, prietenilor și partenerilor romantici și adesea să se confrunte cu emoțiile intense de frică, furie, durere, tristețe și vinovăție resimțite de aceste persoane. Deși cei

dragi pot ajuta și alina un pacient aflat la sfârșitul vieții, amenințarea pierderii unei persoane dragi poate, de asemenea, crea sau expune dinamici familiale disfuncționale sau dureroase. În plus, medicii trebuie să fie conștienți de impactul potențial al bolii asupra familiei pacientului: responsabilitățile semnificative ale furnizării de îngrijiri fizice și poverile financiare considerabile, precum și ratele crescute de anxietate, depresie, boli cronice și chiar mortalitate. Îngrijitorii familiei, adesea femei, oferă de obicei majoritatea îngrijirii persoanelor aflate în stadiu terminal, chiar dacă munca lor este adesea nerecunoscută sau nerecompensată.

Medicii pot ajuta familiile să facă față pierderii iminente a unei persoane dragi (Tabelul 5-7) și adesea trebuie să gestioneze nevoile complexe și în continuă evoluție ale familiei. Identificarea unui purtător de cuvânt al familiei, organizarea întâlnirilor de familie, asigurarea că toată lumea este ascultată și acordarea timpului pentru construirea unui consens pot ajuta medicul să lucreze eficient cu familia.

► Autoîngrijirea medicului

Mulți medici descoperă că îngrijirea pacienților aflați la sfârșitul vieții este unul dintre cele mai satisfăcătoare aspecte ale practicării medicinei. Cu toate acestea, lucrul cu o persoană aflată pe moarte necesită tolerarea incertitudinii, ambiguității și a întrebărilor existențiale. Medicii trebuie să își recunoască și să își respecte propriile limite și să își țină cont de propriile nevoi pentru a evita să fie copleșiți, să experimenteze stres excesiv sau să sufere de epuizare emoțională.

Tabelul 5-7. Intervenții clinice utile pentru familiile pacienților aflați pe moarte.

Comunicare excelentă, inclusiv disponibilitatea medicului de a vorbi despre moarte, informații clare și la timp, îndrumare proactivă, interes pentru ascultare și răspunsuri empatice.
Directive anticipate și luarea clară a deciziilor, care includ luarea în considerare a caracteristicilor culturale în timpul comunicării, obținerea unui consens între membrii familiei și înțelegerea faptului că cei responsabili de luarea deciziilor pentru pacient trebuie să decidă ce și-ar fi dorit *pacientul* , nu ce și-ar dori ei înșiși.
Sprijin pentru îngrijirea la domiciliu, inclusiv îndrumări pentru membrii familiei cu privire la amploarea și detaliile îngrijirii la domiciliu, instrucțiuni clare despre cum să se comunice cu îngrijitorii profesioniști și informații pentru pacienți și familiile acestora cu privire la beneficiile îngrijirilor paliative.
Empatia pentru emoții și relații familiale, care constă, printre altele, în identificarea și validarea sentimentelor pozitive și negative care apar adesea.
Îngrijire pentru durere și doliu, inclusiv oferirea de sprijin pentru durerea anticipată și urmărirea familiei după moartea pacientului

Adaptat după Rabow MW și colab. Sprijinirea îngrijitorilor familiali la sfârșitul vieții: „ei nu știu ce nu știu". JAMA, 28 ianuarie 2004;291(4):483-91.

Apatira L și colab. Speranță, adevăr și pregătire pentru moarte: perspectivele factorilor de decizie privind mamele surogate. Ann Intern Med. 16 decembrie 2008;149(12):861-8. [PMID: 19075205]

Kearney MK și colab. Autoîngrijirea medicilor care îngrijesc pacienții aflați la sfârșitul vieții: „A fi conectat... o cheie pentru supraviețuirea mea". JAMA. 18 martie 2009;301(11):1155-64. [PMID: 9293416]

Mitsumoto H și colab. Îngrijiri paliative pentru pacienții cu scleroză laterală amiotrofică: „Pregătiți-vă pentru ce e mai rău și sperați la ce e mai bun". JAMA. 11 iulie 2007;298(2):207-16. [PMID: 17622602]

Pantilat SZ. Comunicarea cu pacienții grav bolnavi: cuvinte mai bune de spus. JAMA. 25 martie 2009;301(12):1279-81. [PMID: 19318656]

Wright AA și colab. Asocieri între discuțiile despre sfârșitul vieții, sănătatea mintală a pacientului, îngrijirea medicală în pragul morții și adaptarea îngrijitorului după doliu. JAMA. 8 octombrie 2008;300(14):1665-73. [PMID: 18840840]

Zhang B și colab. Costurile asistenței medicale în ultima săptămână de viață: asocieri cu conversațiile despre sfârșitul vieții. Arch Intern Med. 2009 9 martie;169(5):480-8. [PMID: 19273778]

► Luarea de decizii, voluntar anticipada și instrucțiuni previa

Adulții competenți și bine informați au dreptul de a refuza intervenția medicală, mai ales dacă este probabil ca aceasta să provoace decesul. Mulți sunt dispuși să sacrifice durata vieții pentru o calitate a vieții îmbunătățită. Pentru a promova autonomia pacientului, medicii au obligația de a informa pacienții despre riscurile, beneficiile, alternativele și rezultatele așteptate ale intervențiilor medicale de sfârșit de viață, cum ar fi resuscitarea cardiopulmonară (RCP *)* , ventilația mecanică, medicamentele vasopresoare, spitalizarea și îngrijirea într-o unitate de terapie intensivă (UTI *)* , precum și nutriția și hidratarea. Directivele anticipate sunt instrucțiuni orale sau scrise date de pacienți atunci când sunt competenți și au scopul de a ghida îngrijirea în cazul în care devin incompetenți. Aceste instrucțiuni permit pacienților să își proiecteze autonomia în viitor și constituie o parte importantă a directivei lor anticipate, un proces prin care indivizii analizează diferitele căi pe care le poate urma boala lor și contingențele pentru a răspunde la această posibilă evoluție, pe baza obiectivelor și valorilor lor de îngrijire. Această directivă anticipată intră în vigoare atunci când pacientul nu își mai poate comunica direct preferințele. Deși directivele orale cu privire la aceste aspecte ridică o obligație etică, acestea nu au temei legal în toate statele Statelor Unite. Fiecare stat oferă surse diferite pentru obținerea de șabloane de directive anticipate, cum ar fi site-ul web http://www.caringinfo.org .

Pe lângă documentarea preferințelor pacientului privind îngrijirea sa, o *Procură Durabilă pentru Îngrijire Medicală (*DPOA-HC) permite unei persoane să desemneze pe cineva cu autoritatea de a lua decizii în numele său. DPOA-HC este important deoarece este adesea dificil să se anticipeze deciziile care vor trebui luate. Responsabilitatea persoanei desemnate este de a oferi „judecată surogat" - adică de a decide ce și- ar dori *pacientul* , nu propria *decizie personală.* Medicii ar trebui să încurajeze pacienții să discute preferințele lor generale și situațiile probabile cu avocații desemnați, cum ar fi necesitatea instituirii ventilației mecanice la un pacient cu emfizem terminal. În absența unui avocat desemnat, medicii apelează aproape întotdeauna la rude apropiate sau rude apropiate. Medicii ar trebui să informeze toți pacienții (în mod ideal, cu mult înainte de sfârșitul vieții) despre posibilitatea creării unei directive anticipate. Aproape toți participanții se gândiseră deja la anumite aspecte ale îngrijirii la sfârșitul vieții, doreau să le discute cu medicul lor, preferau ca medicul să abordeze subiectul și s-au simțit mai bine după aceea. Pacienții care au purtat aceste discuții cu medicii lor au perceput o calitate a vieții mai bună la sfârșitul vieții și o probabilitate mai mică ca cei dragi să sufere de depresie după moartea lor. În ciuda reglementărilor care impun instituțiilor de asistență medicală să informeze pacienții despre dreptul lor de a crea o directivă anticipată, doar aproximativ 10% dintre persoanele din Statele Unite (inclusiv medicii înșiși) au făcut acest lucru.

Ordine de resuscitare interzisă

Ca parte a formulării directivelor anticipate, medicii pot încuraja pacienții să își exprime preferințele cu privire la utilizarea resuscitării cardiopulmonare (RCP *).* Majoritatea pacienților și mulți medici nu sunt informați sau au informații eronate despre natura și succesul RCP. Doar aproximativ 15% dintre pacienții care sunt supuși RCP în spital supraviețuiesc și sunt externați. Mai mult, în anumite populații (în special persoanele cu boli sistemice non-

cardiace severe, cancer metastatic și sepsis), probabilitatea de supraviețuire până la externarea din spital după RCP este aproape nulă.

Pacienții pot solicita medicilor să emită un ordin de „Nu resuscitați" (DNR). Deși acest ordin a fost inițial numit DNR (nu *resuscitați*), mulți medici preferă termenul DNAR (*nu* încercați resuscitarea) pentru a sublinia probabilitatea scăzută de succes.

Pacienții care își aleg preferințele în materie de RCP ar trebui să fie conștienți și de potențialele consecințe ale supraviețuirii după RCP. Acestea includ fracturi costale, lacerații ale organelor interne, afectare neurologică și o probabilitate mare de a necesita intervenții intensive suplimentare, cum ar fi îngrijirea la ATI, dacă RCP are succes.

Pentru unii pacienți aflați în stadiu terminal, decizia privind resuscitarea cardiopulmonară (RCP) nu se referă la posibilitatea de a trăi, ci la modul în care vor muri. Medicii trebuie să corecteze concepția greșită conform căreia renunțarea la RCP în circumstanțe adecvate este echivalentă cu „a nu face nimic" sau „a lăsa pe cineva să moară pur și simplu". Respectând dreptul pacientului de a lua decizia finală și conștienți de propriile prejudecăți, medicii ar trebui să ofere recomandări explicite cu privire la ordinele de resuscitare cardiopulmonară (DNAR) și să protejeze pacienții aflați pe moarte și familiile acestora de sentimentele de vinovăție și durere legate de speranțele neîmplinite. Medicii ar trebui să încurajeze pacienții și familiile acestora să ia decizii pozitive cu privire la ceea ce își doresc în îngrijirea la sfârșitul vieții, mai degrabă decât să se concentreze exclusiv pe ceea ce nu ar trebui făcut. Pentru persoanele cu stimulatoare cardiace și defibrilatoare cardioverter implantabile (ICD), ar trebui abordată și problema opririi acestor dispozitive pe măsură ce moartea se apropie pentru a preveni activarea în timpul procesului decesului.

► Centre și instituții de îngrijiri paliative

Îngrijirea paliativă este un mijloc de a oferi îngrijiri la sfârșitul vieții; cel mai urgent obiectiv al său este de a răspunde nevoilor fizice și emoționale ale persoanei aflate pe moarte. În Statele Unite, 39% dintre persoanele care decedează utilizează centre de îngrijiri paliative. Deși o parte din aceste îngrijiri sunt oferite în spitale și aziluri de bătrâni, aproape 80% dintre pacienții care primesc îngrijiri paliative rămân acasă, unde pot primi îngrijire din partea familiei și a personalului calificat. Aceste unități se concentrează pe pacient și familie, nu pe boală, și pe oferirea de confort și ameliorarea durerii, mai degrabă decât pe tratarea unei boli sau prelungirea vieții. Acestea oferă îngrijire intensivă cu scopul de a ajuta oamenii să trăiască bine până la sfârșitul vieții.

Aceste centre încorporează filosofia îngrijirilor paliative, care pune accentul pe atenția individualizată, contactul uman și o - abordare interdisciplinară. Îngrijirile paliative implică, de asemenea, luarea de măsuri pentru îngrijirea temporară a membrilor familiei, precum și furnizarea de servicii juridice și financiare, printre altele. Medicii de familie sunt încurajați insistent să continue să-și vadă pacienții în timp ce aceștia primesc îngrijiri paliative.

O astfel de îngrijire este foarte apreciată de familii și s-a demonstrat că crește satisfacția pacienților, reduce costurile (în funcție de momentul în care este solicitată) și chiar reduce mortalitatea în rândul membrilor familiei care îngrijesc pacientul. În Statele Unite, durata medie de ședere în centrele de îngrijiri paliative este de doar 67 de zile, iar 31% dintre pacienți decedează în primele șapte zile de la ședere.

Aproape toate organizațiile care oferă îngrijiri paliative solicită medicilor să estimeze probabilitatea de supraviețuire la mai puțin de șase luni, deoarece aceasta este o condiție pentru a primi acoperire în cadrul Medicare sau al altor planuri de asigurare. Din păcate, poate fi dificil să se ofere îngrijiri paliative persoanelor sărace sau izolate sau celor pentru care este dificil de determinat un prognostic terminal.

Aspecte culturale

Fiecare persoană trăiește moartea în contextul unei interacțiuni complexe de influențe personale, filosofice și culturale . Diverse tradiții religioase, etnice, de gen, de clasă și culturale determină stilul de comunicare al unui pacient, nivelul său de confort în discutarea anumitor subiecte, așteptările sale cu privire la moarte și intervențiile medicale, precum și poziția sa cu privire la dispoziția adecvată a corpului. Pacienții din diferite grupuri etnice au informații și convingeri variate despre directivele anticipate, autopsii, donarea de organe, îngrijirile paliative și retragerea intervențiilor medicale de susținere a vieții. Medicii ar trebui să fie conștienți de datele recente care indică faptul că îngrijirile paliative sunt supuse unora dintre aceleași prejudecăți rasiale documentate anterior în alte discipline medicale. Deși fiecare pacient ar trebui considerat un individ, demonstrarea sensibilității față de convingerile sale culturale și respectarea tradițiilor etnice sunt responsabilități importante ale medicului care îngrijește un pacient la sfârșitul vieții, în special atunci când pacientul și medicul provin din medii culturale diferite. Profesionistul din domeniul sănătății poate întreba un pacient: „Ce trebuie să știu despre dumneavoastră și despre convingerile dumneavoastră pentru a mă ajuta să am grijă de dumneavoastră?"

Ehlenbach WJ și colab. Studiu epidemiologic privind resuscitarea cardiopulmonară în spital la vârstnici. N Engl J Med. 2 iulie 2009;361 (1):22-31. [PMID: 19571280]

Gomes B și colab. Unde mor oamenii (1974-2030): tendințe trecute, proiecții viitoare și implicații pentru îngrijire. Palliat Med. Ianuarie 2008;22(1):33-41. [PMID: 18216075]

Kushel MB și colab. Îngrijiri la sfârșitul vieții pentru pacienții fără adăpost: „Ea spune că este acolo să mă ajute în orice situație." JAMA. 27 decembrie 2006;296(24):2959-66. [PMID: 17190897]

Shalowitz DI și colab. Acuratețea factorilor de decizie surogat: o analiză sistematică. Arch Intern Med. 2006 13 martie;166(5):493-7. [PMID: 16534034]

Siegel MD. Luarea deciziilor la sfârșitul vieții în ATI. Clin Chest Med. 2009 Mar;30(1):181-94. [PMID: 19186289]

Smith AK și colab. Îngrijiri paliative pentru pacienții latino și familiile acestora: atunci când nu ne rugam, ea plângea. JAMA. 11 martie 2009; 301 (10): 1047-57. [PMID: 19278947]

► Nutriție și hidratare

La sfârșitul vieții, oamenii au dreptul să refuze nutriția și hidratarea. Cu toate acestea, furnizarea sau retragerea hranei și a apei pe cale orală nu este doar o decizie medicală, deoarece hrănirea poate avea o semnificație socială și culturală intrinsecă profundă pentru pacienți, membrii familiei și medici deopotrivă. Retragerea nutriției și hidratării suplimentare enterale sau parenterale contrazice presupunerea că oferirea de alimente este o expresie a compasiunii și iubirii și evocă imagini tulburătoare de înfometare. În realitate, este puțin probabil ca persoanele care aleg să rețină nutriția și hidratarea la sfârșitul vieții să experimenteze foame sau sete. Membrii familiei și prietenii pot fi încurajați să-și exprime dragostea și grija în alte moduri decât încercările de a hrăni forțat sau de a hidrata.

Alimentația prin sondă nu previne pneumonia de aspirație , iar dacă nutriția artificială prelungește viața pacienților aflați în stadiu

terminal este o dezbatere. În realitate, potențialele beneficii medicale ale reținerii nutriției și hidratării artificiale nedorite (cum ar fi alimentația prin sondă, nutriția parenterală și hidratarea intravenoasă) la sfârșitul vieții sunt din ce în ce mai recunoscute.

Hrănirea fără poftă de mâncare și nutriția artificială sunt asociate cu mai multe complicații potențiale. Hrănirea forțată poate provoca greață și vărsături la persoanele în stare critică, iar hrănirea poate provoca diaree în cazurile de malabsorbție. Nutriția poate crește secrețiile orale și respiratorii și riscul de sufocare, aspirație și dispnee. Alimentația nazogastrică și prin sondă gastrostomă și nutriția parenterală sunt asociate cu riscuri de infecție, epistaxis, pneumotorax, dezechilibru electrolitic și aspirație, pe lângă necesitatea imobilizării fizice la persoanele cu delir pentru a preveni deplasarea cateterelor și sondelor.

Privarea de nutriție la sfârșitul vieții induce o senzație minimă de foame sau suferință. Persoanele bolnave nu au de obicei poftă de mâncare, fiind supuse privării calorice totale, iar cetonemia asociată produce o senzație de bunăstare, analgezie și o ușoară euforie. Cu toate acestea, aportul de carbohidrați, chiar și în cantități mici (cum ar fi cel furnizat de o soluție intravenoasă de glucoză 5%), blochează producția de cetone și poate atenua efectele pozitive ale privării calorice totale.

Întreruperea hidratării poate induce decesul în câteva zile până la o lună. Hidratarea suplimentară poate agrava calitatea vieții persoanelor bolnave în fază terminală, deoarece contribuie la producerea de secreții pe cale orală și a tractului respirator (ducând la aspirație sau zgomote amețitoare), poliurie și la dezvoltarea sau agravarea ascitei, revărsatului pleural și a altor edemuri periferice și pulmonare.

Deși încă nu este clar în ce măsură întreruperea hidratării la sfârșitul vieții creează o senzație inconfortabilă de sete, oricare dintre aceste senzații poate fi ameliorată prin simpla umezire a unei guri uscate. Cuburile de gheață, bomboanele tari, compresele umede mici sau o apă de gură cu aromă plăcută pot fi eficiente.

Întreruperea eforturilor curative

Este esențial să se respecte cererile pacienților competenți și bine informați sau ale persoanei de decizie desemnate de aceștia cu privire la retragerea intervențiilor de susținere a vieții. În plus, medicii pot decide unilateral când o anumită intervenție este inadecvată din punct de vedere medical, de exemplu, continuarea tratamentului de dializă la un pacient muribund cu insuficiență multiplă de organe. În astfel de cazuri, pacientul și familia acestuia trebuie informați cu privire la intenția medicului de a retrage o anumită intervenție. Dacă există opinii diferite cu privire la caracterul adecvat al măsurii, trebuie solicitat asistența unui comitet de etică.

O practică din ce în ce mai frecventă în unitățile de terapie intensivă este reducerea suportului vital înainte de deces. Întreruperea intervențiilor de susținere a vieții, cum ar fi ventilația mecanică, trebuie abordată cu atenție pentru a evita suferința inutilă a pacientului și disconfortul celor care îi însoțesc. Medicii ar trebui să discute cu pacientul și familia acestuia despre cursul așteptat al evenimentelor și dificultatea de a determina momentul precis al decesului după retragerea intervențiilor. Sedativele și analgezicele trebuie administrate pentru a asigura confortul pacientului, chiar și cu riscul de depresie respiratorie sau hipotensiune arterială. Scopolamina (10 pg/h subcutanat sau intravenos, sau un plasture de 1,5 mg la fiecare trei zile), glicopirolatul (1 mg oral la fiecare 4 ore) sau atropina (soluție oftalmică 1%, una sau două picături sublinguale până la fiecare oră) pot fi utilizate pentru a controla secrețiile căilor respiratorii și zgomotul de gura rezultat. Ghidurile pentru întreruperea ventilației mecanice sunt furnizate în Tabelul 5-8.

Aspecte psihologice, sociale și spirituale

Agonia nu este exclusiv, sau chiar în primul rând, un eveniment biomedical. Este o experiență personală intimă.

Tabelul 5-8. Recomandări pentru întreruperea ventilației mecanice.

1. **Întrerupeți administrarea medicamentelor antagoniste neuromusculare.**
2. **Administrați opioide sau sedative pentru a elimina anxietatea.**
   Dacă pacientul nu este sedat, se începe cu 100 ug de fentanil (sau 10 mg de sulfat de morfină) în bolus intravenos și perfuzie intravenoasă de fentanil, 100 mcg/oră (sau sulfat de morfină, 10 mg/oră IV).
   Următoarele date indică dispnee: frecvență respiratorie > 24, dilatare nazală, utilizarea mușchilor accesorii ai respirației, creșterea frecvenței cardiace > 20%, creșterea presiunii medii a căilor respiratorii (TAM) > 20%; grimase, pumni încleștați.
3. **Întrerupeți administrarea de medicamente vasoactive și alte medicamente care nu au legătură cu confortul pacientului, cum ar fi antibioticele, fluidele intravenoase și procedurile diagnostice.**
4. **Scăderea Fi O2 la temperatura ambiantă și PEEP la 0 $_{cmH2O}$.**
5. **Observați dacă pacientul este dispneic.**
   Dacă pacientul este dispneic, doza de opioide se crește, doza în bolus se repetă, iar rata de perfuzie se crește cu 50 µg de fentanil (sau 5 mg de sulfat de morfină) la fiecare oră .[XXIV] apoi reveniți la observație.

[XXIV] Suportul ventilator poate fi crescut până când administrarea de opioide suplimentare își face efectul.

FiO2 , fracția de oxigen inspirat; PEEP, presiune pozitivă la sfârșitul expirației.

Adaptat cu permisiunea Spitalului General din San Francisco, Ghidurile pentru retragerea ventilației mecanice/suportului vital.

cu profunde semnificații psihologice, interpersonale și existențiale . Pentru mulți oameni aflați la sfârșitul vieții, posibilitatea unei morți iminente stimulează o evaluare profundă și urgentă a identității lor, a calității relațiilor lor și a sensului și scopului existenței lor.

A. Provocări psihologice

În 1969, Elisabeth Kübler-Ross a identificat cinci etape psihologice , sau tipare de emoții, experimentate de pacienții aflați în stadiu terminal: negarea și retragerea, furia, negocierea, depresia și acceptarea. Nu toți pacienții experimentează toate aceste emoții și nu întotdeauna în aceeași ordine. Pe lângă aceste cinci etape, există provocările continue ale anxietății și fricii de necunoscut. Furnizarea de informații simple, ascultarea, liniștirea și oferirea de sprijin permit unor pacienți să depășească aceste provocări psihologice. De fapt, pacienții și familiile lor consideră sprijinul emoțional ca fiind unul dintre cele mai importante aspecte ale unei bune îngrijiri la sfârșitul vieții. Psihoterapia și grupurile de sprijin pot fi, de asemenea, benefice.

Dacă pacientul nu este dispneic, se plasează o piesă în T și se observi. Dacă persoana rămâne fără dispnee, aceasta este extubată și observația continuă în caz de suferință.

Tabelul 5-9. Pentru a consuma relații interpersonale importante, sunt adesea necesare cinci propoziții.

1) „Iartă-mă”	(O expresie a remușcării)
2) „Te iert”	(O expresie de acceptare)
3) „Mulțumesc”	(O expresie de recunoștință)
4) „Te iubesc”	(O expresie de afecțiune)
5) „La revedere”	(Adio)

Retipărit cu permisiunea lui Byock I. *Dying Well: Peace and Possibilities at the End of Life (A muri bine: pace și posibilități la sfârșitul vieții).* New York: Riverhead Books, 1997.

în timp ce aștepți ca un alt antidepresiv să-și facă efectul.

B. Provocări sociale

La sfârșitul vieții, este necesar să se încurajeze pacienții să se elibereze de obligațiile lor personale, profesionale și de afaceri. Aceasta include finalizarea proiectelor personale importante sau a muncii, împărțirea proprietăților, redactarea unui testament și efectuarea aranjamentelor funerare și de înmormântare. Anunțul decesului îi determină adesea pe pacienți să examineze calitatea relațiilor lor interpersonale și să înceapă procesul de a-și lua rămas bun (Tabelul 5-9). Procesul morții poate intensifica nevoia pacientului de a se simți îngrijit de medicul său și de a primi empatia și compasiunea acestuia. În acest moment, preocupările legate de relațiile distanțate sau „treburile neterminate” cu cei dragi și dorința de reconciliere devin primordiale.

C. Provocări spirituale

Spiritualitatea este încercarea de a înțelege sau accepta sensul fundamental al vieții, relațiile cu sine însuși și cu ceilalți, locul cuiva în lume și posibilitatea unei „puteri supreme” în univers. Spiritualitatea diferă de anumite practici sau credințe religioase și este în general considerată o preocupare umană universală.

Poate pentru că se concentrează în mod necorespunzător exclusiv pe problema biologică a prevenirii morții sau poate pentru că experimentează sentimente de disconfort sau inadecvare, medicii ignoră adesea preocupările spirituale ale pacienților lor sau trimit în mod reflexiv aceste probleme importante psihiatrilor sau altor îngrijitori (asistente medicale, asistenți sociali, clerici). Cu toate acestea, problemele existențiale legate de moarte sunt esențiale pentru bunăstarea oamenilor aflați la sfârșitul vieții și sunt responsabilitatea medicilor. Medicii pot ajuta pacienții pe moarte oferindu-le îngrijire holistică, inclusiv confort fizic și sprijin social, și ajutându-i să-și găsească sensul personal unic în lume și să accepte moartea ca parte a vieții.

Spre deosebire de afecțiunile fizice, cum ar fi infecțiile și fracturile, care necesită de obicei intervenția unui medic pentru tratament, preocupările spirituale ale unui pacient necesită adesea doar atenția, interesul și prezența unui profesionist din domeniul sănătății. Medicii pot alege să întrebe despre preocupările spirituale ale unui pacient și să-l întrebe dacă dorește să le discute. De exemplu, întrebarea „Cum vă simțiți în legătură cu dumneavoastră?” indică faptul că medicul este interesat de experiența generală a pacientului și oferă individului o oportunitate de a împărtăși perspective asupra vieții sale interioare. În tabel...

Tabelul 5-10. O analiză existențială a sistemelor.

În ciuda stresului emoțional considerabil asociat cu confruntarea cu moartea, depresia clinică nu este normală la sfârșitul vieții și trebuie tratată. Semnele cognitive și afective ale depresiei (cum ar fi lipsa de speranță) ajută la distingerea depresiei de languros și alte semne vegetative frecvente în bolile terminale. Deși tratamentele antidepresive tradiționale, cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), sunt eficienți, medicamentele cu acțiune mai rapidă, cum ar fi dextroamfetamina sau metilfenidatul (în dozele utilizate pentru oboseală descrise anterior în acest capitol), pot fi deosebit de utile atunci când sfârșitul vieții este aproape sau când apar întrebări care ar putea constitui o „revizuire a sistemelor” existențială.

Deși moartea poate fi o perioadă de pierdere inevitabilă a funcției fizice, sfârșitul vieții oferă și o oportunitate de dezvoltare psihologică, interpersonală și spirituală . Indivizii pot crește, chiar atingând un sentiment sporit de bunăstare sau transcendență, în procesul morții. Clinicienii pot accelera acest proces de învățare și pot facilita această transformare ascultând și sprijinind pacientul și fiind prezenți. În loc să se gândească la moarte pur și simplu ca la sfârșitul vieții, clinicienii și pacienții pot fi ghidați de un model care recunoaște o serie de sarcini de dezvoltare și evenimente importante din viață care permit creșterea la sfârșitul vieții.

Block SD. Probleme psihologice în îngrijirea la sfârșitul vieții. J Palliat Med. 2006 iunie;9(3):751-72. [PMID: 16752981]
Harrington SE și colab. Rolul chimioterapiei la sfârșitul vieții: „Când este suficient, suficient?” JAMA. 11 iunie 2008;299(22):2667-78. [PMID: 18544726]
Koretz RL și colab. Nutriția enterală afectează rezultatul clinic? O analiză sistematică a studiilor randomizate. Am J Gastroenterol. 2007 Feb;102(2):412-29. [PMID: 17311654]
Puchalski C și colab. Îmbunătățirea calității îngrijirii spirituale ca dimensiune a îngrijirii paliative: raportul Conferinței de Consens. J Palliat Med. 2009 Oct;12(10):885-904. [PMID: 19807235]
Sulmasy DP. Probleme spirituale în îngrijirea pacienților pe moarte: „...e în regulă între mine și Dumnezeu.” JAMA. 20 septembrie 2006;296(11): 1385-1392. [PMID: 16985231]

TREBURI DUPĂ MOARTE

Odată ce pacientul decedează, medicul are mai multe sarcini de îndeplinit, atât obligatorii, cât și recomandate. Trebuie să informeze familia despre deces în mod simplu și direct, să completeze un certificat de deces, să contacteze o organizație de donare de organe și să solicite o autopsie. Printre elementele adecvate și foarte apreciate se numără cuvinte de încurajare și simpatie, acordând timp pentru a se pune întrebări și pentru a se aborda procesul inițial de doliu.

Intrapersonal
Ce înseamnă boala/durerea ta pentru tine?
Ce crezi că ți-a cauzat boala?
Cum s-a vindecat înainte?
Ce crezi că ai nevoie ca să te vindeci acum?
Ce este potrivit pentru tine acum?
Ce speranțe are?
Interpersonal
Ce este important pentru tine?
Cui îi pasă de boala/moartea lor?
Ai vreo treabă nerezolvată cu alți cei dragi?
Transpersonal
Care este sursa puterii, ajutorului sau speranței lor?
Ai preocupări spirituale sau o practică spirituală?
Dacă da, cum își leagă spiritualitatea de boala/afecțiunea sa și cum îl pot ajuta să își integreze spiritualitatea în îngrijirea medicală?
Ce crezi că se întâmplă după moarte?
Ce scop ar putea servi boala/agonia lor?
Ce crezi că se întâmplă?

social și un spațiu privat și liniștit pentru familie, în acel moment.

► Declarație și certificat de deces

În Statele Unite, reglementările guvernamentale impun medicilor să confirme decesul unui pacient printr-un proces formal numit „declarație de deces". Medicul trebuie să verifice dacă nu există activitate respiratorie sau cardiacă spontană. O notă care descrie aceste semne și ora decesului este plasată în dosarul medical al pacientului. În multe state, dacă se așteaptă ca pacientul să moară în afara unui spital (acasă sau în închisoare, de exemplu), asistentele medicale pot fi autorizate să anunțe medicul prin telefon, care trebuie apoi să semneze certificatul de deces în primele 24 de ore. În cazul decesului traumatic, unele state permit tehnicienilor medicali de urgență să declare pacientul decedat la fața locului, pe baza unor criterii clar definite și sub supravegherea unui medic prin telefon sau radio.

Declararea decesului poate părea o formalitate laborioasă și inutilă, dar medicii pot folosi acest timp pentru a-i asigura pe cei dragi că pacientul a decedat în pace și a primit toate îngrijirile necesare. Medicii și familia pot folosi ritualul declarării ca o oportunitate de a începe acceptarea emoțională a morții persoanei dragi.

Medicii sunt obligați prin lege să raporteze cu exactitate cauza principală a decesului pe certificatul de deces. Această raportare este importantă pentru familie (pentru cererile de despăgubire și necesitatea unui istoric familial precis) și pentru studiile epidemiologice privind bolile și sănătatea publică. Adesea, medicii nu au pregătirea și abilitățile necesare pentru a completa certificatele de deces cu acuratețe deplină. Este important ca aceștia să specifice că principala cauză a decesului este afecțiunea fără de care persoana nu ar fi murit (de exemplu, „ciroză decompensată") și orice factori care au contribuit (de exemplu, „hepatita B, hepatita C și hepatita alcoolică cronică"), precum și orice afecțiuni coexistente (cum ar fi „insuficiența renală acută") și nu să precizeze pur și simplu că decesul a fost cauzat de „stop cardiac".

Necropsia și donarea de organe

Cea mai bună practică este, de obicei, discutarea opțiunilor cu pacienții înainte de deces și obținerea consimțământului acestora pentru autopsie și donarea de organe. Aceasta se bazează pe principiul autonomiei pacientului și reduce povara asupra membrilor familiei îndurerați în perioada imediat următoare decesului. Cu toate acestea, odată ce pacientul a decedat, personalul specializat în transplant de organe are mai mult succes decât medicii curanți în obținerea consimțământului pentru donare de la rude. Reglementările federale din Statele Unite impun ca un reprezentant al unei organizații de prelevare de organe să se ocupe de aranjamentele cu familia privind donarea. Mulți oameni din această țară susțin donarea de organe pentru transplant; cu toate acestea, această practică are limitări serioase din cauza lipsei de organe donate. Mulți potențiali donatori și familiile celor care donează percep de fapt un sentiment de recompensă și contribuție la viața altora, chiar dacă acest lucru se întâmplă prin deces.

Medicii trebuie să fie sensibili și să recunoască diferențele de atitudine față de autopsie și donarea de organe care decurg din factori etnici și culturali. Pacienților și familiilor acestora trebuie să li se reamintească dreptul lor de a restricționa autopsia sau donarea de organe în orice mod doresc. Patologii pot efectua autopsia fără a interfera cu aranjamentele funerare sau cu aspectul decedatului.

Rezultatele unei autopsii pot fi utile familiei (și medicilor) în înțelegerea cauzei exacte a decesului și în obținerea unui sentiment de încheiere. Întâlnirea dintre medic și familie pentru a analiza rezultatele autopsiei oferă o oportunitate valoroasă pentru medici de a evalua cât de bine face familia față durerii și de a pune întrebări. În ciuda avantajelor examinărilor *postmortem* , ratele autopsiilor au scăzut dramatic la mai puțin de 15%. Familiile refuză adesea autopsiile din cauza temerilor de a desfigura corpul, de a amâna înmormântarea sau pur și simplu pentru că nu li s-a cerut una. Acestea permit efectuarea procedurii pentru a avansa cunoștințele medicale, a identifica cauza precisă a decesului persoanei dragi sau pentru a obține asigurarea că au primit îngrijirea adecvată. Abordarea sistematică a acestor probleme atunci când se discută despre autopsie poate îmbunătăți rata de utilizare a acesteia; cea mai semnificativă eroare este nesolicitarea permisiunii pentru efectuarea acesteia.

Urmărire și durere

Îngrijirea adecvată la sfârșitul vieții include urmărirea rudelor supraviețuitoare după moartea pacientului. Contactul telefonic permite medicului să ușureze orice vină atribuită familiei cu privire la deciziile pe care le-ar fi putut lua; să evalueze modul în care aceasta face față etapelor de doliu; să o asigure cu privire la natura normală a acestor etape; și să identifice durerea complicată sau depresia. Medicii pot recomanda grupuri de sprijin și consiliere, după cum este necesar. O felicitare sau un apel telefonic din partea medicului către familie la câteva zile sau săptămâni după moartea pacientului (și poate la aniversare) le permite acesteia să își exprime îngrijorarea pentru familie și pentru defunct.

Odată ce un pacient moare, medicul trebuie uneori să treacă prin etapele durerii. Medicii nu sunt uneori foarte afectați de moartea unora dintre pacienții lor, în timp ce moartea altora poate declanșa sentimente de dezolare, tristețe, pierdere și vinovăție. Identificarea acestor emoții este un prim pas către depășirea lor sau prevenirea lor în viitor.

Pentru medici, durerea cauzată de pierderea unui pacient este normală; fiecare medic apelează la resurse personale sau comunitare pentru a-l ajuta să treacă prin etapele durerii. Acestea pot include plânsul, sprijinul colegilor, timp pentru reflecție și ritualuri de doliu tradiționale sau personale. Participarea la înmormântarea unui pacient decedat poate fi o experiență profund personală și împlinitoare, apreciată aproape universal de familie și poate fi pasul final în acordarea îngrijirilor adecvate la sfârșitul vieții.

Chau NG și colab. Practicile medicilor în oncologie și îngrijiri paliative privind doliu. Arch Intern Med. 25 mai 2009;169(10):963-71. [PMID: 19468090]
Hensley PL. Tratamentul depresiei legate de doliu și al durerii traumatice. J Affect Disord. Mai 2006;92(1):117-24. [PMID: 16458978]
Kissane DW și colab. Terapia durerii centrată pe familie: un studiu randomizat, controlat în îngrijirea paliativă și doliu. Am J Psychiatry. Iulie 2006;163(7):1208-18. [PMID: 16816226]
Simpkin AL și colab. Factori modificabili care influențează decizia rudelor de a oferi donarea de organe: analiză sistematică. BMJ. 21 aprilie 2009;338:b991. [PMID: 19383730]

Tulburări dermatologice

Timothy G. Berger, MD

Bolile dermatologice sunt diagnosticate în funcție de tipurile de leziuni pe care le provoacă. Pentru a stabili un diagnostic, este necesar : 1) să se identifice tipul de leziune pe care îl prezintă pacientul pe baza morfologiei sale, stabilind un diagnostic diferențial (Tabelul 6-1) și 2) să se obțină informațiile necesare din istoricul pacientului, examenul fizic și studiile pentru a confirma diagnosticul. Circumstanțele clinice unice, cum ar fi pacienții în stare critică internați în unitatea de terapie intensivă (UTI), necesită considerații diagnostice suplimentare.

PRINCIPII ALE TRATAMENTULUI DERMATOLOGIC

► Măsuri terapeutice frecvent utilizate

A. Băi

Persoanele cu pielea uscată sau inflamată ar trebui să folosească săpun doar pe axile, zona inghinală și picioare. Înmuierea în apă timp de 10 până la 15 minute înainte de aplicarea corticosteroizilor topici crește eficacitatea acestora (înmuiere și aplicare pe întindere). Se pot folosi băi cu ulei, dar acestea adaugă foarte puțin la rezultatele aplicării cremelor hidratante și pot face cada alunecoasă, crescând riscul de căderi.

B. Tratament topic

Medicul care nu este dermatolog ar trebui să fie familiarizat cu cel puțin un medicament din fiecare categorie pentru fiecare indicație (de exemplu, corticosteroizi topici , retinoizi topici etc.).

1. Corticosteroizi. Tabelul 6-2 prezintă corticosteroizii topici disponibili sub formă de creme, loțiuni, unguente, geluri și spray-uri. Aceste medicamente sunt împărțite în clase în funcție de potența lor. Există puține beneficii (cu excepția prețului) în recomandarea unui medicament față de altul din aceeași clasă. Pentru un anumit medicament, un unguent este mai puternic decât o cremă. Potența unui corticosteroid topic poate fi semnificativ crescută prin aplicarea unui pansament ocluziv peste acesta. În mod ideal, ar trebui prescrise cel puțin 4 ore de ocluzie pentru a îmbunătăți penetrarea. Astfel de pansamente pot consta în mănuși, folie de plastic sau costume ocluzive din plastic pentru pacienții cu eritrodermie generalizată sau atopie. Este necesară prudență la aplicarea corticosteroizilor topici pe zone cu piele subțire (față, scrot, vulvă, pliuri ale pielii). Aplicarea acestor medicamente pe pleoape poate provoca glaucom sau cataractă. Cantitatea de corticosteroid topic necesară poate fi calculată folosind „regula de nouă” (ca în evaluarea arsurilor; Fig. 37-2). În general, este nevoie de o cantitate medie de 20 până la 30 g pentru a acoperi întreaga suprafață corporală a unui adult o dată. Absorbția sistemică are loc în cazul terapiei topice cu corticosteroizi, dar supresia suprarenală, diabetul, hipertensiunea arterială, osteoporoza și alte complicații ale corticosteroizilor sistemici sunt foarte rare.

2. Emolienți pentru piele uscată („creme hidratante”). Pielea uscată nu este legată de aportul de apă, ci mai degrabă de funcția afectată a epidermei. Sunt disponibile multe tipuri de emolienți. Cei mai puternici și mai buni sunt vaselina, uleiul mineral și cremele emoliente. Emolienții sunt cei mai eficienți atunci când sunt aplicați pe pielea umedă. Dacă pielea este foarte grasă după aplicare, uscați-o prin tamponare cu un prosop umed. În Statele Unite, există o cremă hidratantă foarte ieftină, disponibilă fără prescripție medicală, despre care se spune că nu conține alergeni și poate fi utilizată atunci când se suspectează dermatită alergică de contact cauzată de produse topice.

Aspectul descuamat al pielii uscate se ameliorează de obicei cu produse care conțin uree, acid lactic sau acid glicolic, cu condiția să nu existe inflamație (eritem sau prurit).

3. Agenți de uscare pentru dermatoze exudative. Când pielea este exudativă din cauza unei infecții sau inflamații, agenții de uscare pot oferi ameliorare. Cel mai bun dintre aceștia este apa, iar compresele pot fi aplicate în mod repetat timp de 15 până la 30 de minute, fie singure, fie cu săruri de aluminiu sau fulgi de ovăz coloidali.

4. Antipruriginoase topice. Loțiunile care conțin 0,5% camfor și mentol sau 1% clorhidrat de pramoxină sunt antipruriginoase eficiente (cu sau fără 0,5% mentol). Se poate adăuga hidrocortizon 1% sau 2,5% pentru efectul său antiinflamator. Crema cu Doxepin 5% reduce mâncărimea, dar poate provoca somnolență. Pramoxina și doxepina sunt cele mai eficiente atunci când sunt utilizate

împreună cu corticosteroizi topici. Înainte de tratamentul cu doxepină, inhibitorii de monoaminooxidază trebuie întrerupți timp de cel puțin două săptămâni. Capsaicina topică poate fi eficientă în unele forme de prurit neuropatic.

5. Medicamente antipruriginoase sistemice

A. ANTIHISTAMINICE. Antagoniștii H_1 sunt medicamentele de elecție în cazurile de prurit atunci când acesta este cauzat de histamine.

Tabelul 6-1. Categoria morfologică a leziunilor și bolilor cutanate.

Pigmentat	Pistrui, lentigo, keratoză seboreică, nev, nev albastru, nev halo, nev displazic, melanom
Solzos	Psoriazis, dermatită (atopica, de stază, seboreică, de contact alergic cronic sau de contact iritant), xeroză (piele uscată), lichen simplex cronic, tinea, tinea versicolor, sifilis secundar, pitiriazis rozat, lupus eritematos discoid, dermatită exfoliativă, keratoză actinică, boala Bowen, boala Paget, intertrigo
Vezicante	Herpes simplex, varicelă, zona zoster, dishidroză (dermatită veziculară a palmelor și tălpilor), tinea veziculară, dermatofitide, dermatită herpetiformă, miliarie, scabie, fotosensibilitate
Exudativ sau crustos	Impetigo, dermatită alergică acută de contact, orice dermatită veziculară
Pustulos	Acnee vulgară, rozacee, foliculită, candidoză, miliaria, orice dermatită veziculoasă
Eritem figurat („în formă")	Urticarie, eritem multiform, eritem migrator, celulită, erizipel, erizipeloid, mușcături de artropode
Băşici	Impetigo, dactilită vezicantă, pemfigus, pemfigoid, porfirie cutanată tardivă, erupții cutanate induse de medicamente, eritem multiform, necroliză epidermică toxică
Papulară	Hiperkeratozice: negi, bătături, keratoză seboreică Purpuriu-violet: lichen plan, erupții medicamentoase, sarcom Kaposi. De culoarea pielii, umbilicat: molluscum contagiosum. Perlat: carcinom bazocelular, nevi intradermici Mici, roșii, inflamatorii: acnee, miliarie, candidoză, scabie, foliculită
Prurit [1]	Xeroză, scabie, pediculoză, mușcături, cauze sistemice, prurit anogenital
Nodular, chistic	Eritem nodos, furuncul, acnee chistică, chist de incluziune folicular (epidermică)
Fotodermatită (exanteme fotodistribuite)	Medicamente, erupție cutanată polimorfă ușoară, lupus eritematos
Morbiliform	Medicamente, infecție virală, sifilis secundar
Eroziv	Orice dermatită veziculară, impetigo, ulcere aftoase, lichen plan, eritem multiform
Ulcerat	Ulcere de presiune, herpes simplex, cancere de piele, infecții parazitare, sifilis (șancru), șancroid, vasculită, boală de stază arterială

[1] Nu este o clasă morfologică, dar este inclusă deoarece este una dintre cele mai frecvente manifestări dermatologice.

De exemplu, în cazurile de urticarie, acestea par să amelioreze mâncărimea doar prin efectele lor sedative și nu prin activitatea lor antihistaminică. Cu excepția cazurilor de urticarie, antihistaminicele nesedative sunt de mică sau deloc utilitate în bolile inflamatorii ale pielii. Cu toate acestea, uneori, combinația de antihistaminice din clase diferite permite un control mai bun al pruritului non-urticarian (de exemplu, loratadină, 10 mg oral de două ori pe zi plus fexofenadină, 180 mg oral o dată pe zi, plus hidroxizină, 25 până la 50 mg oral seara).

Hidroxizina, în doză de 25 până la 50 mg în fiecare seară, se administrează de obicei pentru efectul său sedativ în afecțiunile pruriginoase. Sedarea poate limita utilizarea în timpul zilei. Printre antihistaminicele mai puțin sedative se numără loratadina și famotidina. Cetirizina provoacă somnolență la 15% dintre pacienți. Unele antidepresive, cum ar fi doxepina, mirtazapina, sertralina și paroxetina, pot fi antipruriginoase eficiente.

B. CORTICOSTEROIZI SISTEMICI (Capitolul 26.)

Carstens E. Scarpinatul creierului pentru a înțelege mâncărimea neuropatică. J Pain. 2008 Nov;9(11):973-4. [PMID: 18984500]
Weisshaar E. Prurit cronic refractar la tratament la un bărbat în vârstă de 67 de ani. Acta Derm Venereol. 2008;88(5):488-90. [PMID: 18779888]
Weldon D. Ce se ascunde sub suprafața mâncărimii la adulți? Alergie Asthma Proc. 2007 Mar-Apr;28(2):153-62. [PMID: 17479598]

► Creme de protecție solară

Protecția împotriva luminii ultraviolete ar trebui să înceapă de la naștere , dar indiferent de vârsta la care apare, aceasta reduce incidența keratozei actinice și a unor tipuri de cancer de piele, altele decât melanomul. Cea mai bună protecție este umbra, deși este important să purtați îmbrăcăminte de protecție, să evitați expunerea directă la soare în timpul orelor de vârf și să aplicați în mod regulat creme de protecție solară chimică.

Persoanele cu tenul deschis la culoare ar trebui să aplice zilnic cremă de protecție solară cu un SPF (factor de protecție solară) de cel puțin 15 și, de preferință, între 30 și 40. Cremele de protecție solară cu valori SPF foarte mari (mai mari de 30) oferă o anumită protecție împotriva expunerii la lumina ultravioletă A (UVA) și B (UVB); acestea pot ajuta, de asemenea, în tratamentul tulburărilor de fotosensibilitate. Cremele de protecție solară (dioxid de titan și oxid de zinc) sunt disponibile în formulări cu efect de dispariție. Utilizarea intensivă a cremei de protecție solară trebuie însoțită de suplimentarea cu vitamina D la persoanele cu risc de osteopenie (de exemplu, pacienții cu transplant de organe). Noile *ghiduri americane...*

(continuă)

Tabelul 6-2. Medicamente dermatologice topice utile.

Droguri	Formulări și concentrații	Aplicație	Clasa de putere	Indicații frecvente	Comentarii
Corticosteroizi					
Acetat de hidrocortizonă	Cremă 1%: 30 g Unguent 1%: 30 g Loțiune 1%: 120 ml	La fiecare 12 ore	Scăzut	Dermatită seboreică, mâncărime anală, intertrigo	Nu este echivalent cu butiratul sau valeratul de hidrocortizon. Nu este eficient împotriva stejarului otrăvitor. Loțiune fără prescripție medicală. Soluție fără prescripție medicală.
	Smântână 2,5%: 30 g	La fiecare 12 ore	Scăzut	La fel ca pentru hidrocortizon 1%	Poate fi mai bun pentru mâncărimea anală. Nu este evident mai bun decât varianta cu 1%. Mai scump. Nu se vinde fără rețetă
Dipropionat de alclometazonă	Smântână 0,05%: 15 g Unguent 0,05%: 15 g	La fiecare 12 ore	Scăzut	La fel ca hidrocortizonul	Mai eficient decât hidrocortizonul. Poate provoca mai puțină atrofie.
Dezonidă	Cremă 0,5%: 15 g Unguent 0,05%: 60 g Loțiune 0,05%: 60 ml	La fiecare 12 ore	Scăzut	La fel ca în cazul hidrocortizonului. Pentru leziuni pe față sau în pliurile cutanate rezistente la hidrocortizon.	Mai eficient decât hidrocortizonul. Poate provoca rozacee sau atrofie. Nefluorinat.
Clocortolonă	Smântână 0,1%: 30 g	La fiecare 8 ore	Medie	Dermatită de contact Dermatită atopică	Din punct de vedere chimic, nu prezintă reacții încrucișate cu alți corticosteroizi și poate fi utilizat la pacienții alergici la alți corticosteroizi.
Prednicarbat	Cremă emolientă la 0,1%: 15 g Unguent 0,1%: 15 g	La fiecare 12 ore	Medie	La fel ca triamcinolona	Poate că provoacă mai puțină atrofie Fără formulări generice Fără conservatori
acetonidă de triamcinolonă	Cremă 0,1%: 15 g Unguent 0,1%: 15 g Loțiune 0,1%: 60 ml	La fiecare 12 ore	Medie	Eczemă pe suprafețele de extensie Se utilizează pentru psoriazisul cu gudron Dermatita seboreică și psoriazisul pe scalp	Atenție la pliurile pielii și la nivelul feței. leftin în dimensiuni de 0,278 și 0,456 kg pentru tratamentul suprafețelor mari ale corpului. leftin ca soluție pentru scalp
	Smântână la 0,025%: 15 g Unguent 0,025%: 80 g	La fiecare 12 ore	Medie	La fel ca la concentrația de 0,1%	Poate mai puțin eficient și cu puține avantaje în comparație cu formularea de 0,1%
Fluocinolon acetonidă	Smântână la 0,025%: 15 g Unguent 0,025%: 15 g	La fiecare 12 ore	Medie	La fel ca triamcinolona	
	Soluție 0,01%: 60 ml	La fiecare 12 ore	Medie	La fel ca în cazul soluției de triamcinolonă	
Furoat de mometazonă	Cremă 0,1%: 15 g Unguent 0,1%: 15 g Loțiune 0,1%: 60 ml	O dată pe zi	Medie	La fel ca triamcinolona	Este adesea folosit greșit pe față sau la copii. Nefluorinat
Diacetat de diflorazonă	Smântână 0,05%: 15 g Unguent 0,05%: 30 g	La fiecare 12 ore	Ridicat	Dermatită nummulară Dermatită alergică de contact, lichen simplex cronic	
Amcinonidă	Smântână 0,1%: 15 g Unguent 0,1%: 60 g	La fiecare 12 ore	Ridicat	La fel ca betametazona	

(continúa)

Tabelul 6-2. Medicamente dermatologice topice utile. *(Continuare)*

Droguri	Formulări și concentrații	Aplicație	Clasa de putere	Indicații frecvente	Comentarii
Fluocinonidă	Smântână 0,05%: 15 g Gel 0,05%: 15 g Unguent 0,05%: 15 g Soluție 0,05%: 60 ml	La fiecare 12 ore	Ridicat	La fel ca betametazona Gel util pentru stejar otrăvitor	Generice ieftine Formula cremei poate provoca usturimi sau eczeme Se preferă prezentarea sub formă de cremă emolientă.
Dipropionat de betametazonă	Smântână 0,05%: 15 g Unguent 0,05%: 15 g Loțiune 0,05%: 60 ml	La fiecare 12 ore	Ultra-înalt	Pentru leziuni rezistente la corticosteroizi cu potență mare Lichen plan mușcături de insecte	Există medicamente generice ieftine.
Propionat de clobetasol	Smântână 0,05%: 15 g Unguent 0,05%: 15 g Loțiune 0,05%: 50 ml	La fiecare 12 ore	Ultra-înalt	La fel ca dipropionatul de betametazonă	Ceva mai puternic decât diflorazona Este limitat la două săptămâni continue de utilizare Este limitat la 50 de accesări mai puțin pe săptămână Crema poate provoca usturimi; utilizați formula de „cremă emolientă”. Medicamente generice disponibile
Propionat de halobetasol	Smântână 0,05%: 15 g Unguent 0,05%: 15 g	La fiecare 12 ore	Ultra-înalt	La fel ca clobetasolul	Aceleași restricții ca și în cazul clobe-tasolului Crema nu provoacă usturimi. Compatibilă cu calcipotriena.
Flurandrenolidă	Bandă adezivă: rolă de 203 x 7,5 cm Loțiune 0,05%: 60 ml	La fiecare 12 ore	Ultra-înalt	lichen simplex cronic	Protejează pielea și previne zgârierea.
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene					
Tacrolimus [1]	Unguent 0,1%: 30 g Unguent 0,03%: 30 g	La fiecare 12 ore	N / A	Dermatită atopică	Înlocuitor de steroizi care nu provoacă atrofie sau vergeturi Arsuri > 40% la pacienții cu eczeme
Pimecrolimus [1]	Smântână 1%: 30 g	La fiecare 12 ore	N / A	Dermatită atopică	Înlocuitor de steroizi care nu provoacă atrofie sau vergeturi
Antibiotice (pentru acnee)					
Fosfat de clindamicină	Soluție 1%: 30 ml Gel 1%: 30 ml Loțiune 1%: 60 ml Plasture 1%: 60 ml	La fiecare 12 ore	N / A	Acnee papulară ușoară	Loțiunea usucă mai puțin pielea pacienților cu piele sensibilă.
Eritromicină	Soluție 2%: 60 ml Gel 2%: 30 g Plasture 2%: 60	La fiecare 12 ore	N / A	La fel ca clindamicina	Mulți producători diferiți Ieftin
Eritromicină/peroxid de benzoil	Gel: 23,3 g Gel: 46,6 g	La fiecare 12 ore	N / A	La fel ca clindamicina Poate ajuta la tratarea acneei comedonale	Nu există medicamente generice Mai scump Mai eficient decât alte antibiotice topice Borcanul principal necesită refrigerare.

(continuă)

(continúa)

Tabelul 6-2. Medicamente dermatologice topice utile. *(Continuare)*

Droguri	Formulări și concentrații	Aplicație	Clasa de putere	Indicații frecvente	Comentarii
Clindamicină/peroxid de benzoil	Gel: 25 g Gel: 50 g	La fiecare 12 ore		La fel ca benzamicina	Nu există medicamente generice Mai eficient decât orice medicament singur
Antibiotice (pentru impetigo)					
Mupirocină	Unguent 2%: 22 g Smântână 2%: 15 g	La fiecare 8 ore	N / A	Impetigo, foliculită	Din cauza costului, utilizarea sa este limitată la zone mici de impetigo. Se aplică pe nas la fiecare 12 ore timp de cinci zile pentru a reduce starea de purtător stafilococic.
Antifungice: *Imidazoli*					
Clotrimazol	Cremă 1%: 15g fără prescripție medicală Soluție 1%: 10 ml	La fiecare 12 ore	N / A	cu dermatofiți și specii *de Candida*	Disponibil fără prescripție medicală. Disponibil în cremă generică ieftină
Econazol	Smântână 1%: 15 g	O dată pe zi	N / A	La fel ca clotrimazolul	Nu există medicamente generice Puțin mai eficient decât clotrimazolul și miconazolul
Ketoconazol	Smântână 2%: 15 g	O dată pe zi	N / A	La fel ca clotrimazolul	Nu există medicamente generice Puțin mai eficient decât clotrimazolul și miconazolul
Miconazol	Cremă 2%: 30g fără prescripție medicală	La fiecare 12 ore	N / A	La fel ca clotrimazolul	Ca și clotrimazolul
Oxiconazol	Smântână 1%: 15 g Loțiune 1%: 30 ml	La fiecare 12 ore	N / A		
Sertaconazol	Smântână 2%: 30 g	La fiecare 12 ore	N / A	Tinea pedis rezistentă	Este necesară o rețetă. Mai scump.
Sulconazol	Smântână 1%: 15 g Soluție 1%: 30 ml	La fiecare 12 ore	N / A	La fel ca clotrimazolul	Nu există medicamente generice Puțin mai eficient decât clotrimazolul și miconazolul
Alte antifungice					
Butenafină	Smântână 1%: 15 g	O dată pe zi	N / A	Dermatofiți	Răspuns rapid; rată mare de vindecare ; scump Disponibil fără prescripție medicală.
Ciclopirox	Smântână la 0,77%: 30 g Loțiune 0,77%: 60 ml Soluție 8%: 6,6 ml	La fiecare 12 ore	N / A	La fel ca clotrimazolul	Nu există medicamente generice Puțin mai eficient decât clotrimazolul și miconazolul
Naftifină	Smântână 1%: 30 g Gel 1%: 60 ml	O dată pe zi	N / A	Dermatofiți	Nu există medicamente generice Puțin mai eficient decât clotrimazolul și miconazolul
Terbinafină	Cremă 1%: 12g fără prescripție medicală	O dată pe zi	N / A	Dermatofiți	Răspuns clinic rapid. Se vinde fără prescripție medicală.

(continuă)

Tabelul 6-2. Medicamente dermatologice topice utile. *(Continuare)*

Droguri	Formulări și concentrații	Aplicație	Clasa de putere	Indicații frecvente	Comentarii
Antipruriginoase					
Camfor/mentol	Loțiune compusă (0,5% din fiecare)	La fiecare 12 sau 8 ore	N / A	Eczemă ușoară, xeroză, dermatită de contact ușoară	
Clorhidrat de pramoxină	Loțiune 1%: 120 ml fără prescripție medicală	La fiecare 6 ore	N / A	Piele uscată, varicelă, eczemă ușoară, mâncărime anală	Există mai multe formulări care sunt vândute fără prescripție medicală. Pe bază de rețetă, amestecat cu 1 sau 2% hidrocortizon
Doxepină	Smântână 5%: 30 g	La fiecare 6 ore	N / A	Antipruriginos topic; se combină cel mai bine cu corticosteroizi topici adecvați pentru a-i îmbunătăți eficacitatea	Poate provoca sedare
Emolienți					
Ovăz coloidal	Cremă, loțiune și altele	De una până la trei ori pe zi	N / A	Xeroză, eczemă	Alegerea lor depinde cel mai adesea de preferințele personale ale pacientului.
Apă glicolică	Cremă, loțiune, șampon, altele	De una până la trei ori pe zi	N / A	Xeroză, ihtioză, keratoză pilară, riduri faciale ușoare, acnee ușoară sau dermatită seboreică	Conține 8% acid glicolic. Disponibil în diverse mărci sau generic ca loțiune cu 8% acid glicolic. Poate provoca usturimi sau eczeme
Aquaphor	Unguent: 50 g	De una până la trei ori pe zi	N / A	Xeroză, eczemă Pentru protejarea zonei în caz de mâncărime anală	Nu la fel de gras ca vaselina
Carmol	Loțiune 10%: 180 ml Smântână 20%: 90 g	La fiecare 12 ore	N / A	Xeroză	Conține uree ca umectant. Agent hidratant non-gras (10%); debridează keratina (20%)
Complexul 15	Loțiune: 240 ml Smântână: 75 g	De una până la trei ori pe zi	N / A	Xeroză Loțiunea sau crema sunt recomandate pentru unghiile despicate sau uscate.	Ingredientul activ este un fosfolipid
DML	Cremă, loțiune și cremă hidratantă pentru față: 240 ml	De una până la trei ori pe zi	N / A	La fel ca Complexul 15	Crema de față conține protecție solară.
Eucerin	Smântână: 113 g Loțiune: 240 ml	De una până la trei ori pe zi	N / A	Xeroză, eczemă	Multe formulări Eucerin Plus conține alfa-hidroxi-acid și poate provoca usturimi pe pielea eczematoasă. Cremă hidratantă pentru față cu protecție solară și SPF 25
Lac-Hydrin-Five	Loțiune: 240 ml. Fără prescripție medicală.	La fiecare 12 ore	N / A	Xeroză, ihtioză, keratoză pilară	Produsul pe bază de rețetă este de 12%.
Lubriderm	Loțiune: 480 ml	De una până la trei ori pe zi	N / A	Xeroză, eczemă	În general, se preferă cea fără parfum.
Neutrogen	Cremă, loțiune și cremă hidratantă pentru față: 240 ml	De una până la trei ori pe zi	N / A	Xeroză, eczemă	Crema de față are o cremă de protecție solară pe bază de titan.

(continúa)

Tabelul 6-2. Medicamente dermatologice topice utile. *(Continuare)*

Medicament	Clasa de formulări și concentrații	Concentrație de aplicare	Indicații comune	Comentarii
Cremă Ceratopic	Smântână: 120 g	La fiecare 12 ore	N / A	Xeroză, eczemă	Conține ceramidă; un hidratant non-gras și antiinflamator
U-lactină	Loțiune: 240 ml. Fără prescripție medicală.	O dată pe zi	N / A	Hiperkeratoza călcâielor	Umeziți și îndepărtați keratina

1. Tacrolimusul și pimecrolimusul topic trebuie utilizate numai atunci când alte tratamente topice sunt ineficiente. Tratamentul trebuie limitat la cea mai mică suprafață și durată posibilă. Aceste medicamente trebuie evitate la persoanele cu imunosupresie cunoscută, infecție cu HIV, transplant de măduvă osoasă și organe, limfom, risc crescut de a dezvolta limfom și la cele cu antecedente de limfom.

N/A, nu se aplică.

Administrația pentru Alimente și Medicamente solicită listarea atât a gradelor de protecție UVA, cât și a celor UVB pentru cremele de protecție solară.

Bodekaer M și colab. Persistența factorului de protecție solară pe parcursul unei zile cu activitate fizică și îmbăiere. Photodermatol Photoimmunol Photomed. Decembrie 2008;24(6):296-300. [PMID: 19000186]

Roberts DC și colab. Comparație între intervențiile pentru reducerea expunerii la soare. Behav Med. Vara 2009;35(2):67-76. [PMID: 19433378]

Schalka S și colab. Influența cantității de protecție solară aplicată și a factorului său de protecție solară (SPF): evaluarea a două creme de protecție solară care includ aceleași ingrediente la concentrații diferite. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2009 Aug;25(4):175-80. [PMID:19614894]

Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. Screening pentru cancerul de piele: Declarație de recomandări a Grupului operativ pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med. 3 februarie 2009;150(3):188-93. [PMID: 19189908]

Wolff T și colab. Screeningul pentru cancerul de piele: o actualizare a dovezilor pentru Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din SUA. Ann Intern Med. 3 februarie 2009;150(3):194-8. [PMID: 19189909]

Complicațiile tratamentului dermatologic topic

Este posibil să se evite în mare măsură complicațiile acestui tratament , care se încadrează în mai multe categorii:

A. Alergie

Dintre antibioticele topice, neomicina și bacitracina au cel mai mare potențial de sensibilizare. Difenhidramina, benzocaina, vitamina E, uleiurile esențiale aromatice și polenul de albine sunt potențiali sensibilizanți în medicamentele topice. În cele din urmă, conservanții și chiar steroizii topici pot provoca dermatită alergică de contact.

B. Iritație

Tretinoina, peroxidul de benzoil și alte medicamente pentru acnee trebuie aplicate pe piele în cantități mici.

C. Suprautilizare

Corticosteroizii topici pot induce leziuni acneiforme la nivelul feței (rozacee steroidiană) și vergeturi atrofice în pliurile cutanate.

DERMATOZE COMUNE

LEZIUNI PIGMENTATE

NEVI MELANOCITARI (alunițe normale)

De obicei, un **nevus benign** este o leziune mică (<6 mm), bine circumscrisă, cu o margine bine definită și o culoare bej sau roz până la maro închis. Examinarea fizică este mai importantă decât interogarea pacientului.

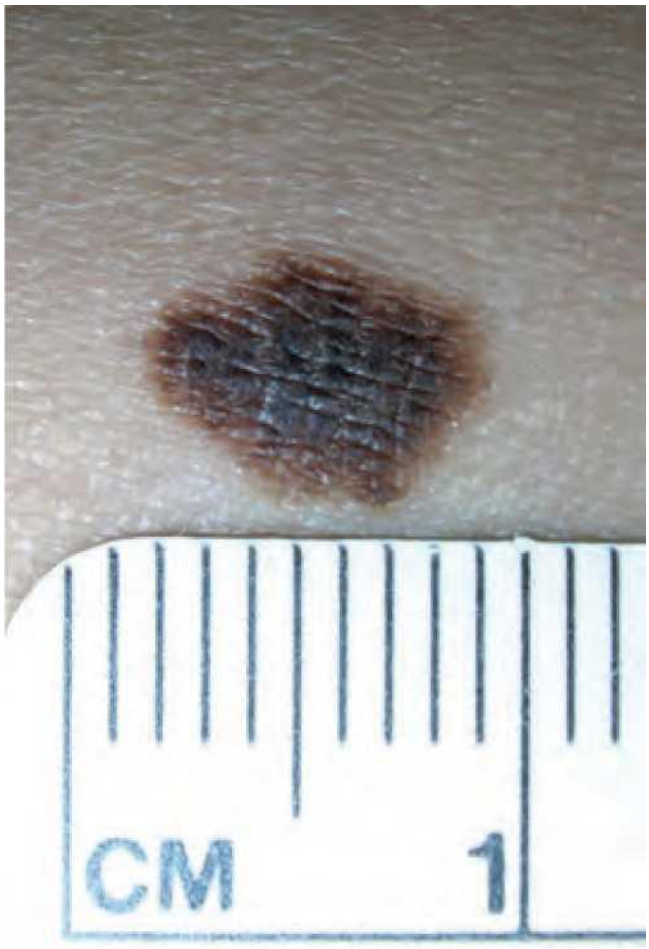
Nevii au o evoluție normală. În primul deceniu de viață al unui pacient, apar de obicei ca leziuni mici, plate, maronii. Aceștia se numesc **nevi joncționali** deoarece celulele leziunii sunt situate la joncțiunea epidermei și dermului. În următoarele două decenii, acești nevi cresc în dimensiune și adesea devin ridicați, indicând dezvoltarea unei componente dermice, rezultând un **nev compus** (Fig. 6-1). Nevii se pot înnegri și pot crește în timpul sarcinii . Pe măsură ce pacienții caucazieni intră în deceniile a șaptea și a opta de viață, aproape toți nevii își pierd componenta joncțională și pigmentarea. Cu toate acestea, în toate etapele vieții, nevii normali ar trebui să fie bine definiți, simetrici și să aibă un contur și o culoare uniforme.

Bishop JN și colab. Prevenirea, diagnosticarea, trimiterea și gestionarea melanomului cutanat: ghiduri concise. Clin Med. 2007 iunie;7(3): 283-90. [PMID: 17633952]

Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. Screening pentru cancerul de piele: Declarație de recomandări a Grupului operativ pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med. 3 februarie 2009;150(3):188-93. [PMID: 19189908]

Wolff T și colab. Screeningul pentru cancerul de piele: o actualizare a dovezilor pentru Grupul de lucru pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med.

3 februarie 2009; 150(3):194-8. [PMID: 19189909]



▲ **Figura 6-1.** Nevo compus benigno, plan și macular în el brazo. (Por cortesía de Richard P Usatine, MD; utilizată cu auto rización de Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

▲ **Figura 6-2.** Nev atipic pe piept. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Cyr PR. Alunițe atipice. Am Fam Physician. 15 septembrie 2008;78(6): 735-40. [PMID: 18819240]

de Snoo FA și colab. De la nevus atipic sporadic la melanom familial: analiza riscului de melanom la pacienții cu nevus atipic sporadic. J Am Acad Dermatol. Mai 2007;56(5):748-52. [PMID: 17276542]

Nevi atipici

Termenul „nevus atipic" a înlocuit termenul de „nevus displazic". Diagnosticul de nevi atipici se stabilește clinic, nu prin examen histopatologic, iar nevii trebuie excizați doar dacă se suspectează melanom. Clinic, acești nevi sunt mari (cu diametrul de 6 mm sau mai mare), cu o margine neregulată, slab definită și pigmentare eterogenă (Fig. 6-2). Se estimează că 5 până la 10% din populația SUA are unul sau mai mulți nevi atipici. Studiile au identificat un risc crescut de melanom la următoarele populații: persoane cu 50 sau mai mulți nevi, cele cu unul sau mai mulți nevi atipici, cele cu un nevus mai mare de 8 mm și pacienți cu câțiva până la mulți nevi care sunt cu siguranță atipici. Acești pacienți ar trebui să beneficieze de consiliere și să fie monitorizați periodic (de obicei la fiecare șase până la 12 luni). Un istoric familial de melanom (nevi atipici multipli și un istoric familial puternic) necesită o atenție și mai riguroasă, deoarece riscul de a dezvolta melanoame unice sau chiar multiple la acești subiecți se apropie de 50% în jurul vârstei de 50 de ani.

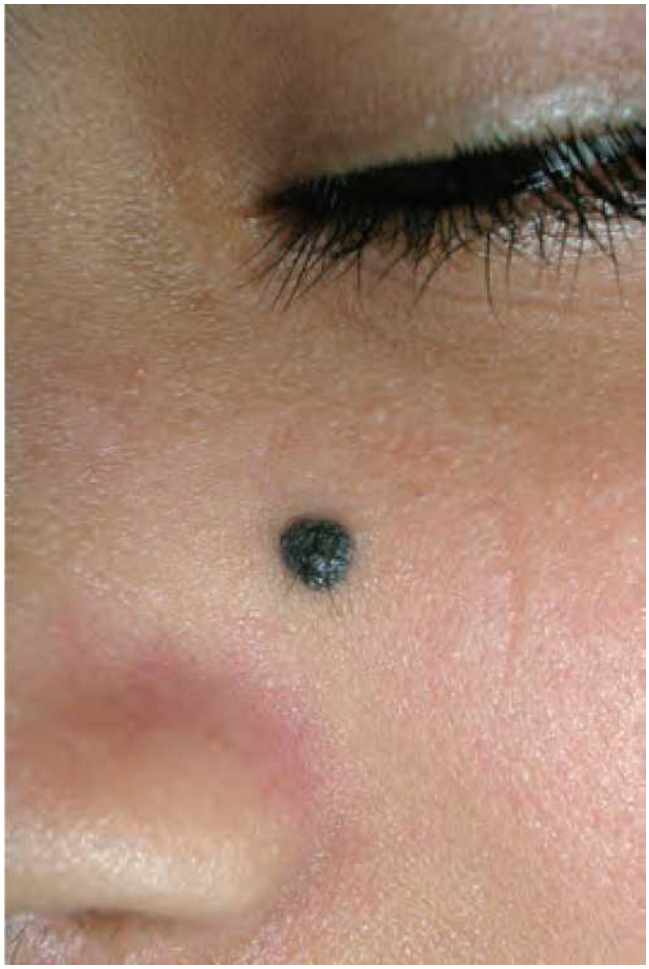
NEV ALBASTRU

Nevii albaștri sunt leziuni mici, ușor ridicate, de culoare albăstruie-neagră (Fig. 6-3); sunt frecvente la persoanele de origine asiatică, iar o singură persoană poate avea mai multe. Dacă rămân neschimbate timp de mulți ani, aceste leziuni pot fi considerate benigne, deoarece nevii albaștri maligni sunt rari. Cu toate acestea, papulele și nodulii noi sau măriți de culoare albăstruie-neagră trebuie evaluați pentru a exclude melanomul nodular.

Bogart MM și colab. Nevi albaștri: raport de caz și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Skin. Iulie 2007;80(1):42-4. [PMID: 17725063]

PISTRUI ȘI LENTILIZĂ

Pistruii (efelidele) și lentiginele sunt pete plate, maronii. Pistruii apar pentru prima dată la preșcolari, se închid la culoare odată cu expunerea la lumina ultravioletă și se estompează odată cu încetarea expunerii la soare. La adulți, lentiginele apar treptat pe zonele expuse la soare, în special pe dosul palmelor, pe partea superioară a spatelui și pe pieptul superior, începând cu a patra sau a cincea decadă de viață. Pe partea superioară a spatelui, pot avea margini neregulate (lentigine cu pete de cerneală). Nu se estompează odată cu întreruperea expunerii la soare. Pistruii trebuie evaluați ca toate leziunile pigmentate: dacă pigmentarea este uniformă și sunt simetrici și plați, este foarte probabil ca aceștia să fie benigni. Pot fi tratați cu tretinoină topică 0,1%, tazaroten 0,1%, 4-hidroxianisol 2% cu tretinoină 0,01%, tratament cu laser și crioterapie.



▲ **Figura 6-3.** Nev albastru pe obrazul stâng, asemănător oarecum cu un melanom. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Ortonne JP și colab. Tratamentul lentiginei solare. J Am Acad Dermatol. Mai 2006;54(5 Suppl 2):S262-71. [PMID: 16631967]

KERATOZA SEBOREICĂ

Această afecțiune constă în plăci benigne, de culoare bej până la maro sau chiar negru, cu diametrul de 3 până la 20 mm, cu o suprafață catifelată sau asemănătoare negilor (Fig. 6-4). Leziunile apar lipite sau pictate pe piele. Sunt extrem de frecvente (în special la vârstnici) și pot fi confundate cu melanoamele sau alte tipuri de neoplasme cutanate. Deși pot fi congelate cu azot lichid sau răzuite dacă sunt mâncărimi sau inflamate, nu necesită tratament.

Askari SK și colab. Evaluarea semnelor/simptomelor de prezentare colectate prospectiv ale melanomului dovedit prin biopsie, carcinomului bazocelular, carcinomului scuamos și keratozei seboreice la o populație masculină în vârstă. J Am Acad Dermatol. Mai 2007;56(5):739-47. [PMID: 17258839]

▲ **Figura 6-4.** Keratoză seboreică „cu aspect lipicios", dar cu margini neregulate și variații de culoare care sugerează un posibil melanom. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine* . McGraw-Hill, 2009.)

MELANOM MALIGAN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Poate fi plat sau ridicat.
- Trebuie suspectată în orice leziune cutanată pigmentată - cu o modificare recentă a aspectului.
- Scanarea în lumină bună poate dezvălui diferite culori , cum ar fi roșu, alb, negru și albăstrui.
- Marginile sunt de obicei neregulate.

► Generalități

Melanomul malign este principala cauză de deces cauzată de boli de piele. În Statele Unite există aproximativ 62.000 de cazuri de melanom în fiecare an, 35.000 la bărbați (reprezentând 5% din totalul cancerelor la bărbați) și 27.000 la femei (reprezentând 4% din totalul cancerelor la femei). Unul din patru cazuri de melanom apare înainte de vârsta de 40 de ani. Ratele generale de supraviețuire pentru melanom la persoanele albe au crescut de la 60% între 1960 și 1963 la 91% în prezent, în principal datorită detectării mai timpurii a leziunilor.

Cel mai important factor de prognostic este grosimea tumorii. Ratele de supraviețuire la zece ani (în raport cu grosimea în milimetri) sunt următoarele: mai mare de 1 mm, 95%; 1 până la 2 mm, 80%; 2 până la 4 mm, 55%; și mai mare de 4 mm, 30%. Când apar metastaze la nivelul ganglionilor limfatici, rata de supraviețuire la cinci ani este de 30%; dacă se dezvoltă metastaze la distanță, aceasta este mai mică de 10%.

► Manifestări clinice

Melanoamele maligne primare pot fi clasificate în mai multe tipuri clinicohistologice, cum ar fi melanomul lentigo maligna (cel

▲ **Figura 6-5.** Melanomul malign, cu culori multiple și caracteristicile tipice „ABCDE”. (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

(care apare pe pielea persoanelor în vârstă care au fost expuse prelungit la soare); melanom malign superficial (66% dintre acestea apar pe pielea expusă intermitent la soare); melanom malign nodular; melanom lentiginos acral (care apare pe palme, tălpi și paturi unghiale); și melanoame maligne mucoase. Caracteristicile clinice ale leziunilor pigmentate suspectate a fi melanom sunt o margine neregulată, ridicată, în care pigmentul pare să scape în pielea normală din jur; precum și o topografie care poate fi neregulată, adică parțial ridicată și parțial plată (Fig. 6-5 și 6-6). Există variații de culoare, iar culorile roz, albastru, gri, alb și negru sunt indicații pentru trimiterea la un specialist. O metodă mnemonică utilă este regula ABCD: „ABCD = **asimetrie** , **margine neregulată** , **culoare** pestriță și **diametru mai mare de 6 mm”. Se poate adăuga** „E” pentru evoluție . Un istoric de modificare (evoluție) a nevusului este cel mai important motiv pentru evaluare și trimitere la un specialist. Hemoragia și ulcerația sunt semne de prognostic nefavorabil. Un nevus care iese în evidență printre alte leziuni—

▲ **Figura 6-6.** Melanom asemănător keratozei seboreice pe fața laterală a feței unui bărbat. (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.) Leziuni similare necesită investigații speciale: „semnul rățușcei urâte”. Un pacient cu un număr mare de nevi are statistic un risc mai mare de melanom și necesită o examinare atentă și periodică, în special dacă leziunile sunt atipice. Este întotdeauna potrivit să se trimită persoanele cu leziuni pigmentate suspecte la un specialist.

Deși melanomul superficial răspândit este în mare parte o boală a caucazienilor, persoanele din alte grupuri etnice prezintă risc pentru alte tipuri de melanom, în special melanomul lentiginos acral. Acestea apar ca leziuni întunecate, uneori de formă neregulată, pe palme și tălpi și ca dungi longitudinale noi, adesea late, solitare, de pigmentare întunecată pe unghii. Melanomul lentiginos acral este uneori dificil de diagnosticat deoarece leziunile pigmentate benigne ale mâinilor, picioarelor și unghiilor apar adesea la persoanele cu tonuri de piele mai închise, iar unii medici ezită să preleveze biopsii ale palmelor, tălpilor și paturilor unghiale. Prin urmare, diagnosticul este adesea întârziat până când tumora devine evidentă clinic și histologic. Medicii ar trebui să acorde o atenție deosebită leziunilor noi sau în schimbare din aceste zone.

Dermoscopia (utilizarea unui dispozitiv special de mărire pentru evaluarea leziunilor pigmentate) ajută la identificarea anomaliilor suspecte care necesită biopsie. În mâini de experți, specificitatea este de 85%, iar sensibilitatea de 95%.

► Tratament

Aceasta implică îndepărtarea melanomului. După diagnosticul histologic, zona este de obicei îndepărtată din nou, cu margini determinate de grosimea tumorii. Neoplasmele subțiri cu risc scăzut și intermediar necesită doar margini conservatoare de 1 până la 3 cm. Mai precis, se recomandă margini chirurgicale de 0,5 cm pentru melanomul *in situ* și de 1 cm pentru leziunile cu grosimea mai mică de 1 mm.

Biopsia ganglionului limfatic santinelă (limfadenectomie selectivă) cu scintigrafie preoperatorie a ganglionilor limfatici și cartografiere limfatică intraoperatorie permite stadializarea la persoanele cu melanom cu risc intermediar, fără limfadenopatie clinică și este recomandată la toți pacienții cu leziuni mai groase de 1 mm sau cu caracteristici histopatologice de risc ridicat. Trimiterea pacienților cu risc intermediar și ridicat către centre specializate în melanom este esențială.

Bataille V și colab. Melanom - Partea 1: epidemiologie, factori de risc și prevenție . BMJ. 20 noiembrie 2008; 337: a2249. [PMID: 19022841]
Bishop JN și colab. Prevenirea, diagnosticarea, trimiterea și gestionarea melanomului cutanat: ghiduri concise. Clin Med. 2007 iunie;7(3):283-90. [PMID: 17633952]
Gaudy-Marqueste C și colab. Factori de risc la persoanele în vârstă pentru lentigo malignă în comparație cu alte melanoame: un studiu dublu caz-control. Arch Dermatol. 2009 Apr;145(4):418-23. [PMID: 19380663]
Markovic SN și colab. Grupul de studiu al melanomului din cadrul Centrului de Cancer al Clinicii Mayo. Melanomul malign în secolul XXI, partea 1: epidemiologie, factori de risc, screening, prevenție și diagnostic. Mayo Clin Proc. 2007 Mar;82(3):364-80. [PMID: 17352373]
Markovic SN și colab. Grupul de studiu al melanomului de la Centrul de Cancer al Clinicii Mayo. Melanomul malign în secolul XXI, partea a 2-a: stadializare, prognostic și tratament. Mayo Clin Proc. 2007 apr;82(4):490-513. [PMID: 17418079]
Swetter SM și colab. Melanom la bărbații de vârstă mijlocie și vârstnici: un studiu multi-instituțional privind factorii legați de grosimea tumorii. Arch Dermatol. 2009 Apr;145(4):397-404. [PMID: 19380661]
Testori A și colab. Melanomul cutanat la vârstnici. Melanoma Res. 2009 iunie;19(3):125-34. [PMID: 19381113]
Thirlwell C și colab. Melanom - partea a 2-a: tratament. BMJ. 1 decembrie 2008; 337: a2488. [PMID: 19047194]
Tucker MA. Epidemiologia melanomului. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 iunie; 23(3): 383-95. [PMID: 19464592]
van Akkooi AC și colab. Încărcarea tumorală a ganglionilor santinelă conform criteriilor Rotterdam este cel mai important factor prognostic pentru

supraviețuirea pacienților cu melanom: un studiu multicentric efectuat pe 388 de pacienți cu ganglioni santinelă pozitivi. Ann Surg. Decembrie 2008;248(6):949-55. [PMID: 19092339]

Warycha MA și colab. Meta-analiză a pozitivității ganglionilor limfatici santinelă în melanomul subțire (< 1 mm). Cancer. 15 februarie 2009; 115(4):869-79. [PMID: 19117354]

TRASTAȚII DESCARMATIVE

DERMATITĂ ATOPICĂ (eczemă)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Erupție cutanată pruriginoasă, exudativă sau lichenificată pe față, gât, partea superioară a trunchiului, încheieturi și mâini, precum și în pliurile antecubitale și poplitee.

► Antecedente personale sau familiale de manifestări alergice (de exemplu, astm, rinită alergică și dermatită atopică).

► Tendința de a recurge.

► De obicei, începe în copilărie. Debutul după vârsta de 30 de ani este foarte rar.

► Generalități

Aspectul dermatitei atopice variază în funcție de vârstă și grup etnic. Criteriile de diagnostic pentru dermatita atopică ar trebui să includă pruritul, o morfologie și o distribuție tipice (lichenificare în pliurile flexurale, eczemă a mâinilor, mameloanelor și pleoapelor la adulți), cu debut în copilărie și cronicizare. De asemenea, sunt utile: 1) antecedente personale sau familiale de boală atopică (astm, rinită alergică, dermatită atopică); 2) xeroză-ihtioză; 3) paloare facială cu înnegrire la nivelul zonei infraorbitale; 4) niveluri crescute de imunoglobuline E (IgE) serice; și 5) infecții cutanate recurente.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Mâncărimea poate fi intensă și prelungită. Plăci roșii, aspre , de obicei lipsite de grosimea și demarcația psoriazisului, afectează fața, gâtul și partea superioară a trunchiului. Zonele flexurale ale coatelor și genunchilor sunt adesea implicate. În cazurile cronice, pielea este uscată, pieloasă și lichenificată. Persoanele pigmentate pot avea plăci hipopigmentate slab definite (pitiriazis alb), adesea observate pe obraji și extremități. La pacienții de culoare cu boală severă, pigmentarea se poate pierde în zonele lichenificate. În timpul exacerbărilor acute, eritemul se răspândește adesea cu supurații, fie difuz, fie în plăci bine definite.

B. Date de laborator

Alergia alimentară este o cauză mai puțin frecventă de exacerbări ale dermatitei atopice la adulți. Testarea radioalergosorbentă serică (RAST) sau testele cutanate prin puncție pot sugera alergie la acarieni. Pot fi prezente eozinofilie și niveluri serice crescute de IgE.

Diagnostic diferențial

Dermatita atopică trebuie diferențiată de dermatita seboreică (mai puțin pruriginoasă, afectând frecvent scalpul și fața, cu leziuni grase, scuamoase și un răspuns rapid la tratament). Infecțiile stafilococice secundare pot exacerba dermatita atopică și trebuie luate în considerare în timpul puseelor hiperacute. Fisurarea la joncțiunea lobului urechii cu gâtul este un semn cardinal al infecției secundare. Deoarece aproape toți pacienții cu dermatită atopică au afecțiuni cutanate înainte de vârsta de cinci ani, un nou diagnostic de dermatită atopică la un adult cu vârsta peste 30 de ani trebuie pus cu prudență și numai după consultarea unui dermatolog. Dermatita asemănătoare atopiei asociată cu o creștere marcată a imunoglobulinei E; abcese stafilococice recurente, uneori reci; Pneumonia recurentă cu formarea de pneumatocel și retenția dentiției primare pot indica sindromul hiper-IgE.

► Tratament

Este crucial să se instruiască pacientul cu privire la modul exact de îngrijire a pielii și de aplicare a medicamentelor, astfel încât tratamentul dermatitei atopice să fie eficient.

A. Măsuri generale

Persoanele cu dermatită atopică au pielea foarte sensibilă. Orice lucru care o usucă sau o irită poate declanșa dermatită . Persoanele cu dermatită atopică sunt sensibile la umiditatea scăzută, iar starea lor se agravează adesea iarna. Adulții cu tulburări atopice nu ar trebui să facă baie mai mult de o dată pe zi. Săpunul trebuie limitat la axile, zona inghinală, scalp și picioare. Nu trebuie folosite cârpe și perii. După clătire, pielea trebuie uscată prin tamponare (nu frecată) și apoi imediat (în decurs de 3 minute) acoperită cu o peliculă subțire de emolient, vaselină sau un corticosteroid, după cum este necesar. În Statele Unite, se poate utiliza un produs special dacă se suspectează dermatită de contact cu aditivi medicamentosi. Pacienții cu dermatită atopică pot fi iritați de țesăturile aspre, cum ar fi lâna și acrilicul. Sunt preferabile cârpele de bumbac, dar sunt tolerate și amestecurile de fibre sintetice. Alți factori declanșatori ai eczemei la unele persoane includ transpirația, unguentele, băile fierbinți și mătreața animalelor de companie. La adulți, alergiile alimentare sunt o cauză foarte rară a dermatitei atopice sau a puseelor acesteia.

B. Tratament local

Corticosteroizii trebuie aplicați cu moderație pe dermatită o dată sau de două ori pe zi și trebuie masați bine prin masare. Concentrația lor trebuie să fie adecvată severității dermatitei. În general, este posibil să se înceapă cu triamcinolonă 0,1% sau un corticosteroid mai puternic și apoi să se reducă treptat doza la hidrocortizon sau un alt corticosteroid puțin mai puternic. Este esențial ca pacientul să reducă treptat corticosteroizii și să îi înlocuiască cu emolienți atunci când dermatita se ameliorează, pentru a evita efectele adverse ale acestor medicamente. De asemenea, este important să se reducă treptat pentru a evita puseele de rebound ale dermatitei, care pot apărea atunci când acestea sunt oprite brusc. Unguentele cu tacrolimus (0,03% sau 0,1%) și pimecrolimus pot fi eficiente în tratarea dermatitei atopice atunci când sunt aplicate de două ori pe zi. Aproape 50% dintre pacienții care utilizează tacrolimus și 10 până la 25% dintre cei care utilizează pimecrolimus prezintă o senzație de arsură la aplicare, dar aceasta se rezolvă de obicei odată cu continuarea tratamentului. Aceste medicamente nu par să provoace atrofie a pielii, vergeturi sau alte efecte adverse asociate cu corticosteroizii topici și sunt sigure pentru utilizare pe față și chiar pe pleoape.

FDA a emis o avertizare de tip „cutie neagră” pentru tacrolimus și pimecrolimus administrate topic din cauza îngrijorărilor legate de dezvoltarea limfomului cu celule T. Aceste medicamente trebuie utilizate cu moderație și numai atunci când nu sunt disponibile corticosteroizi mai puțin costisitoare. Tacrolimus și pimecrolimus trebuie evitate la persoanele cu risc crescut de limfom (de exemplu, cele cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), imunosupresie iatrogenă sau antecedente de limfom). Tratamentul dermatitei atopice este determinat de stadiul afecțiunii (acut/umedă, subacut/solzmos sau cronic/lichenificat).

1. Leziuni exudative acute. Apa sau soluția de subacetat de aluminiu sau fulgii de ovăz coloidali trebuie utilizați ca baie umedă sau pansament calmant sau astringent timp de 10 până la 30 de minute, de două până la patru ori pe zi. Leziunile de la nivelul extremităților, în special, pot fi bandajate pentru protecție pe timp de noapte. Corticosteroizii cu potență mare trebuie utilizați după baie, dar fără a fi aplicați pe față sau pe pliurile corpului. Tacrolimusul poate să nu fie tolerat în acest stadiu. Pot fi necesari corticosteroizi sistemici (vezi mai jos).

2. Leziuni subacute sau descuamoase. În acest stadiu, leziunile sunt uscate, dar încă eritematoase și pruriginoase. Tratamentul cu corticosteroizi cu potență medie sau mare, sub formă de unguent, trebuie continuat până când leziunile cutanate ridicate și descuamoase se rezolvă și pruritul scade substanțial. În acest moment, pacienții trebuie să reducă treptat corticosteroizii topici pe o perioadă de două până la patru săptămâni , de la două ori pe zi la o dată pe zi, apoi la o dată la două zile, până când utilizează doar emolienți, cu utilizarea ocazională de corticosteroizi pe zone pruriginoase specifice. În loc să se reducă treptat frecvența de utilizare a unui corticosteroid mai puternic, se preferă adesea trecerea la unul cu potență mai mică. Tacrolimusul și pimecrolimusul sunt alternative mai scumpe și pot fi adăugate dacă este imposibil să se întrerupă tratamentul cu corticosteroizi pentru a evita complicațiile utilizării topice prelungite.

3. Leziuni uscate, lichenificate cronice. Leziunile îngroșate, de obicei bine delimitate , se tratează cel mai bine cu unguente cu corticosteroizi cu potență mare până la ultra-mare. Ocluzia nocturnă timp de două până la șase săptămâni îmbunătățește adesea răspunsul inițial. Ocazional, poate fi benefică adăugarea de preparate de gudron, cum ar fi detergent cu dioxid de carbon 10% în vaselină sau ulei mineral sau gudron de cărbune 2%.

4. Tratament de susținere. Odată ce simptomele se ameliorează, se recomandă aplicarea constantă a unor creme hidratante eficiente pentru a preveni puseele. La persoanele cu boală moderată, utilizarea corticosteroizilor topici doar în weekend poate preveni puseele.

C. Tratament sistemic și adjuvant

Corticosteroizii sistemici sunt indicați numai pentru exacerbările acute severe. Dozele orale de prednison trebuie să fie suficient de mari pentru a suprima rapid dermatita, iar tratamentul este aproape întotdeauna început cu 40 până la 60 mg/zi la adulți. Doza este apoi redusă treptat până la întreruperea tratamentului, pe o perioadă de două până la patru săptămâni. Din cauza naturii cronice a dermatitei atopice și a efectelor adverse ale corticosteroizilor sistemici administrați prelungit, aceste medicamente nu sunt recomandate pentru terapia de întreținere pe termen lung. Antihistaminicele clasice pot ameliora mâncărimea severă. Hidroxizina, difenhidramina sau doxepina sunt adesea utile (doza este crescută treptat pentru a evita somnolența). Naltrexona orală este benefică pentru unii pacienți. Fisurile, crustele, eroziunile sau pustulele sunt indicații clinice ale infecției stafilococice. Antibioticele sistemice cu activitate împotriva stafilococilor, cum ar fi cefalosporinele de primă generație sau doxiciclina, pot fi utile dacă se suspectează *prezența Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)* . Se recomandă culturi pentru a exclude *MRSA* . Fototerapia poate fi un adjuvant important la pacienții cu boală severă, iar unii indivizi bine selectați cu boală rezistentă beneficiază considerabil de tratamentul cu lumină ultravioletă B (UVB) cu gudron de cărbune sau PUVA (p-soraleni plus lumină UVA), sau fără oricare dintre acestea. În cazurile mai severe și rezistente, se poate administra oral ciclosporină, micofenolat de mofetil, metotrexat sau azatioprină.

Complicații ale tratamentului

Medicii trebuie să monitorizeze dezvoltarea atrofiei cutanate. **Eczema herpetică** , o infecție generalizată cu herpes simplex care se manifestă prin vezicule monomorfe, cruste sau eroziuni suprapuse peste dermatită atopică sau alte procese eczematoase extinse, se tratează în mod acceptabil cu aciclovir oral, 200 mg de cinci ori pe zi, sau aciclovir intravenos la o doză de 10 mg/kg la fiecare 8 ore (500 mg/m² la fiecare 8 ore). Tacrolimusul și pimecrolimusul cresc riscul de eczemă herpetică.

Pacienților cu antecedente de dermatită atopică sau care o prezintă în prezent li se contraindicează absolut vaccinarea împotriva variolei din cauza riscului de eczemă post-imunizare (infecție diseminată indusă de vaccin, predilecție pentru zonele cu dermatită). Variola bovină generalizată poate apărea la persoanele cu dermatită atopică care intră în contact cu persoane vaccinate recent, care încă prezintă pustule sau cruste la locurile de vaccinare. Eczema indusă de imunizare și variola generalizată sunt indicații pentru imunoglobulina vaccinală împotriva variolei.

► Prognoză

Dermatita atopică are o evoluție cronică sau intermitentă. Adulții afectați pot prezenta dermatită doar pe mâini. În dermatita atopică, factorii de prognostic slabi pentru persistența până la vârsta adultă includ debutul în copilăria timpurie, boala generalizată precoce și astmul. Doar 40 până la 60% dintre acești pacienți prezintă remisiuni de durată.

Bieber T. Dermatită atopică. N Engl J Med. 3 aprilie 2008;358(14):1483-94. [PMID: 18385500]
Brown S și colab. Eczemă atopică și non-atopică. BMJ. 11 martie 2006;332(7541):584-8. [PMID: 16528081]
Cumpără LM. Opțiuni de tratament pentru dermatita atopică. Am Fam Physician. 15 februarie 2007;75(4):523-8. [PMID: 17323714]
Ingram JR și colab. Impactul inhibitorilor topici de calcineurină asupra calității vieții la pacienții cu dermatită atopică. Am J Clin Dermatol. 2009;10(4):229-37. [PMID: 19489656]
Malekzad F și colab. Eficacitatea naltrexonei orale asupra pruritului în eczema atopică: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 august;23(8):948-50. [PMID: 19453814]
Yosipovitch G și colab. Ce cauzează mâncărimea în dermatita atopică? Curr Allergy Asthma Rep. 2008 Jul;8(4):306-11. [PMID: 18606082]

LICHEN SIMPLEX CRONIC (neurodermatită circumscrisă)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Mâncărime și scărpinat cronice.
- Leziuni lichenificate cu linii cutanate exagerate care acoperă o placă scuamoasă îngroșată, bine circumscrisă.
- Predilecție pentru ceafă, încheieturi, suprafețele externe ale antebrațelor, extremități inferioare, scrot și vulvă.

► Generalități

Lichenul simplex cronic exprimă un comportament învățat în care pacientul perpetuează ciclul mâncărime-scărpinare și este foarte dificil de modificat.

► Manifestări clinice

Mâncărimea intermitentă determină pacientul să se scarpine pe leziuni. Ocazional, mâncărimea este atât de intensă încât îi perturbă somnul. Pe gât, glezne sau perineu apar plăci uscate, pieloase, hipertrofice, lichenificate (Fig. 6-7). Plăcile sunt dreptunghiulare, îngroșate și hiperpigmentate, iar liniile pielii sunt exagerate.

Diagnostic diferențial

Această afecțiune poate fi distinsă de leziunile în placă, cum ar fi psoriazisul (leziuni eritematoase cu descuamare albicioasă pe coate, genunchi, scalp și unghii), lichenul plan (papule poligonale violacee, de obicei mai mici) și dermatita nummulară (în formă de monedă). Lichenul simplex cronic poate complica dermatita atopică cronică.

▲ **Figura 6-7. Lichen simplex cronic.** (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

► Tratament

În leziunile extragenitale, corticosteroizii topici superpotenți sunt eficienți, cu sau fără ocluzie, atunci când sunt utilizați. de două ori pe zi, timp de câteva săptămâni. În unele cazuri, banda de flurandrenolidă este mai utilă, deoarece previne zgârierea și frecarea leziunii. Vindecarea se realizează uneori prin injectarea suspensiei de triamcinolon acetonidă (5 până la 10 mg/ml) în leziuni. Ocluzia continuă cu un pansament hidrocoloid flexibil timp de șapte zile, timp de una până la două luni, poate fi, de asemenea, utilă. Zona trebuie protejată, iar pacientul trebuie sfătuit să evite zgârierea. Pentru leziunile genitale, consultați secțiunea Prurit anogenital.

► Prognoză

Boala tinde să intre în remisie în timpul tratamentului, dar adesea recidivează sau se manifestă într-o altă locație.

Engin B și colab. Efectul stimulării electrice transcutanate a nervilor în tratamentul lichenului simplex: un studiu prospectiv. Clin Exp Dermatol. 2009 Apr;34(3):324-8. [PMID: 19175614]

Psoriazis

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Plăci eritematoase lucioase cu descuamare cenușie (argintie), bine delimitate, aproape întotdeauna pe genunchi, coate și scalp.

- ► Alterări ale unghiilor, cum ar fi depresiuni și onicoliză (separarea plăcii unghiale de patul unghial).
- ► Mâncărime ușoară (frecventă).
- ► Poate fi însoțită de artrită psoriazică.
- ► Pacienții cu psoriazis prezintă un risc mai mare de sindrom metabolic și limfom.
- ► Studiul histopatologic nu este aproape niciodată util și poate chiar cauza confuzie.

► Generalități

Psoriazisul este o boală inflamatorie cronică a pielii, benignă, frecventă, de origine genetică. Leziunile sau iritațiile pielii normale tind să inducă leziuni psoriazice la locul afectatului (fenomenul Koebner). Psoriazisul are mai multe variante, cea mai frecventă fiind psoriazisul în plăci. Psoriazisul gutat constă dintr-o multitudine de leziuni cu diametrul de 3 până la 10 mm și apare ocazional după faringita streptococică. Rareori, apar forme severe care uneori pun viața în pericol (psoriazis pustular și eritrodermie generalizată). Infecția cu HIV poate fi asociată cu psoriazis în plăci sau eritrodermie extinsă cu debut brusc.

► Manifestări clinice

Adesea nu există simptome, dar se poate dezvolta mâncărime și aceasta poate fi intensă . Locurile preferate includ scalpul, coatele, genunchii, palmele și tălpile, precum și unghiile (Fig. 6-8). Leziunile sunt plăci roșii bine delimitate, acoperite cu solzi argintii (Fig. 6-9). Se poate observa și afectarea glandului penian.

▲ **Figura 6-8.** Coroziunea unghiilor cauzată de psoriazis. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Culoare al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)

▲ **Figura 6-9.** Psoriazis în plăci în regiunea sacrală și pliul intergluteal. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

a penisului și vulvei. Ocazional, sunt afectate doar pliurile flexurale (axile, zona inghinală). Coșurile fine ale unghiilor sunt un indicator important al psoriazisului. Persoanele cu această boală au adesea o fisură intergluteană roz sau roșiatică. Nu toți pacienții au manifestări în toate zonele, dar apariția câtorva leziuni stabilește de obicei diagnosticul atunci când alte leziuni sunt atipice. Unii pacienți prezintă dermatită predominant pe mâini sau picioare și doar manifestări minime în alte zone. Poate fi detectată artrită concomitentă, cel mai frecvent distală și oligoarticulară, deși poate fi întâlnită și varietatea reumatoidă cu factor reumatoid negativ. Impactul psihosocial al psoriazisului este un factor important în determinarea tratamentului pacientului.

Diagnostic diferențial

Combinația de plăci roșii cu scuame argintii pe coate și genunchi, cu descuamare a scalpului sau modificări ale unghiilor, este diagnostică (Fig. 6-8). Leziunile psoriazice sunt bine definite și afectează suprafețele extensoare, spre deosebire de dermatita atopică, care are plăci slab definite distribuite de-a lungul zonelor flexurale. În pliurile corporale, raclarea și cultura pentru *Candida* , împreună cu examinarea scalpului și a unghiilor, permit - diferențierea psoriazisului de intertrigo și candidoză. Modificările distrofice ale unghiilor imită adesea onicomicoza, dar, din nou, un examen general combinat cu o cultură umedă de hidroxid de potasiu

(KOH) sau o cultură fungică este recomandabilă pentru diagnostic. Caracteristicile cutanate ale artritei reactive (sindromul Reiter) pot imita psoriazisul.

► Tratament

Există numeroase opțiuni de tratament pentru psoriazis, în funcție de extindere (suprafața corporală afectată) și de prezența altor afecțiuni (de exemplu, artrita). Unele medicamente, cum ar fi blocantele P, antimalaricele, statinele și litiul, pot exacerba sau agrava psoriazisul. Chiar și doze minime de corticosteroizi sistemici la pacienții cu psoriazis pot provoca exacerbări severe de tip rebound ale bolii atunci când doza este redusă. Corticosteroizii sistemici nu trebuie utilizați niciodată pentru a trata puseele de psoriazis. În general, persoanele cu psoriazis moderat până la sever trebuie tratate de către sau în colaborare cu un dermatolog.

A. Boală limitată

Pentru pacienții cu numeroase plăci mici, fototerapia este cea mai bună opțiune (vezi mai jos). Pentru pacienții cu plăci mai mari și care acoperă mai puțin de 10% din suprafața corporală , cel mai simplu regim este utilizarea unei creme sau un unguent cu corticosteroizi topici ultra-potenți. Cel mai bine este să se limiteze aplicarea acestora de două ori pe zi timp de două până la trei săptămâni și apoi să se utilizeze intermitent, de trei până la patru ori în weekend sau să se treacă la un corticosteroid cu potență medie. Corticosteroizii topici induc rareori o remisie de durată. Aceștia pot face psoriazisul instabil. Prin urmare, la terapia topică cu corticosteroizi se adaugă adesea și alte măsuri. Unguentul cu calcipotrienă 0,005%, un analog al vitaminei D, se utilizează de două ori pe zi pentru psoriazisul în plăci. Inițial, pacienții sunt tratați cu corticosteroizi de două ori pe zi, pe lângă calcipotrienă de două ori pe zi. Aceasta vindecă rapid leziunile. Apoi, calcipotriena se utilizează o dată pe zi cu un corticosteroid, o dată pe zi, timp de câteva săptămâni. În cele din urmă, corticosteroizii topici se întrerup, iar calcipotriena se continuă o dată sau de două ori pe zi pentru o perioadă extinsă. Calcipotriena nu se aplică aproape niciodată pe zona inghinală sau pe față, deoarece provoacă iritații. Tratamentul psoriazisului extins cu calcipotrienă poate provoca hipercalcemie; în plus, este incompatibilă cu mulți corticosteroizi topici (dar nu și cu halobetasol), așa că, dacă sunt utilizați concomitent, aceștia trebuie aplicați în momente diferite. Preparatele de gudron, cu o cremă sau loțiune detergentă cu dioxid de carbon 10%, singure sau amestecate direct cu triamcinolonă 0,1%, sunt adjuvanți utili atunci când sunt aplicate de două ori pe zi. S-a demonstrat că ocluzia singură vindecă plăcile izolate în 30 până la 40% din cazuri. Pansamente hidrocoloide subțiri, ocluzive, se plasează peste leziuni și se lasă la locul lor cât mai mult timp posibil (minim cinci zile, până la șapte zile), apoi se schimbă. Răspunsurile pot fi observate pe parcursul a câteva săptămâni.

Pentru scalp, tratamentul trebuie să înceapă cu un șampon pe bază de gudron, utilizat zilnic, dacă este posibil. În cazurile de scuame groase, se poate utiliza gel de acid salicilic 6%, soluție de fenol, ulei mineral și glicerină sau fluocinolon acetonidă 0,01% în ulei , acoperind scalpul cu o cască de duș seara și spălând cu șampon dimineața. Pentru o potență crescută, sunt disponibile triamcinolon 0,1% sau fluocinolon, dipropionat de betametazonă, fluocinonidă sau amcinonidă și clobetasol sub formă de soluție pentru scalp, aplicate de două ori pe zi. Tratamentul psoriazisului în pliurile corpului este dificil deoarece nu se pot utiliza corticosteroizi puternici, iar alte medicamente sunt slab tolerate. Unguentul cu tacrolimus la 0,1 sau 0,03% sau crema cu pimecrolimus la 1% pot fi eficiente în psoriazisul penian, inghinal și facial.

B. Boală moderată

Psoriazisul care afectează 10 până la 30% din suprafața corporală a unei persoane este adesea tratat cu fototerapie ultravioletă, fie în cabinetul medicului, fie cu o lumină la domiciliu. Se pot administra și medicamentele sistemice enumerate mai jos.

C. Boală generalizată

Când psoriazisul afectează mai mult de 30% din suprafața corpului, este dificil de tratat cu medicamente topice. Tratamentul de elecție este expunerea ambulatorie la lumină ultravioletă cu bandă îngustă B (NB-UVB) de trei ori pe săptămână. Vindecarea are loc în medie în șapte săptămâni, dar uneori este necesar un tratament de întreținere. Psoriazisul sever care nu răspunde la terapia ambulatorie cu lumină UV poate fi tratat într-un centru de zi pentru psoriazis cu regimul Goeckerman, care implică utilizarea gudronului de cărbune nerafinat timp de mai multe ore și expunerea la lumină UV-B. Acest tratament poate oferi cele mai bune șanse de remisie prelungită.

Aplicarea soralenelor plus lumină ultravioletă A este uneori eficientă chiar și la persoanele care nu au răspuns la tratamentul standard cu lumină ultravioletă B cu bandă îngustă. Utilizarea prelungită a soralenelor plus lumină ultravioletă A este asociată cu un risc crescut de cancer de piele (în special carcinom cu celule scuamoase și posibil melanom), în special la persoanele cu pielea deschisă la culoare. Prin urmare, examinările regulate ale pielii sunt esențiale. O complicație frecventă este lentigina atipică. La persoanele cu pielea deschisă la culoare, pielea îmbătrânește rapid. Nu au fost raportate cazuri de dezvoltare a cataractei cu utilizarea adecvată a ochelarilor de protecție. Soralenele plus lumină ultravioletă A pot fi utilizate în combinație cu alte tratamente, cum ar fi acitretina sau metotrexatul.

Metotrexatul este foarte eficient în psoriazisul sever în doze de până la 25 mg o dată pe săptămână. Acesta trebuie utilizat conform protocoalelor publicate. La începutul tratamentului cu metotrexat, se efectuează o biopsie hepatică, care se repetă după o perioadă suficientă pentru a demonstra că medicamentul este eficient și bine tolerat, și ulterior la intervale care depind de doza cumulativă, în general 1,5 până la 2 g. Administrarea de acid folic, 1 până la 2 mg/zi, previne greața cauzată de metotrexat fără a afecta eficacitatea acestuia.

Acitretina este un retinoid sintetic extrem de eficient pentru tratamentul psoriazisului pustular în doze de 0,5 până la 0,75 mg/kg/zi. Monitorizarea periodică a enzimelor hepatice și a lipidelor serice este esențială. Acitretina este un teratogen și persistă perioade lungi de timp în grăsime; prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aștepte cel puțin trei ani după finalizarea tratamentului cu acitretină înainte de a rămâne însărcinate. Atunci când retinoizii sunt administrați ca medicamente individuale, aceștia provoacă aplatizarea plăcilor psoriazice, dar aproape niciodată nu duc la dispariția lor completă. Retinoizii sunt utilizați și în combinație cu fototerapia (lumină ultravioletă B sau soraleni plus lumină ultravioletă A), cu care acționează sinergic.

Ciclosporina ameliorează semnificativ psoriazisul și este utilă pentru controlul cazurilor severe. O recurență rapidă (rebound) este frecventă după întreruperea tratamentului, așa că trebuie adăugat un alt medicament dacă se oprește administrarea de ciclosporină. Inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF) etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), infliximab și adalimumab au demonstrat activitate antipsoriazică. Infliximab are un răspuns mai rapid și poate fi prescris pentru exacerbări pustulare sau eritrodermice. Etanerceptul este cel mai adesea utilizat pentru tratamentul pe

termen lung la o doză de 50 mg de două ori pe săptămână timp de trei luni, după care doza este redusă la 25 mg de două ori pe săptămână. Toți cei trei inhibitori ai TNF pot induce, de asemenea, psoriazis. Alefaceptul are, în general, o eficacitate moderată, dar la un procent mic de pacienți, este dramatic eficient. Anticorpii monoclonali împotriva IL-12/23 (ustequinumab) pot fi, de asemenea, foarte eficienți în psoriazis și ar trebui considerați ca o alternativă la un inhibitor al factorului de necroză tumorală.

► Prognoză

Boala tinde să fie cronică și imprevizibilă și poate fi rezistentă la tratament. Pacienții trebuie monitorizați pentru dezvoltarea sindromului metabolic, care este mai frecvent la pacienții cu psoriazis.

Friedewald VE și colab. Consensul editorului AJC: psoriazis și boala coronariană. Am J Cardiol. 15 decembrie 2008; 102(12): 1631-43. [PMID: 19064017]

Gottlieb AB și colab. Comorbidități la pacienții cu psoriazis. Am J Med. Decembrie 2009;122(12):1150.e1-9. [PMID: 19958894]

Gottlieb A și colab. Ustekinumab, un anticorp monoclonal uman interleukină 12/23, pentru artrita psoriazică: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, crossover. Lancet. 21 februarie 2009;373(9664):633-40. [PMID: 19217154]

Griffiths CE și colab. Patogeneza și caracteristicile clinice ale psoriazisului. Lancet. 21 iulie 2007;370(9583):263-71. [PMID: 17658397]

Koek MB și colab. Fototerapia cu ultraviolete B la domiciliu versus ambulatorie pentru psoriazisul ușor până la sever: studiu pragmatic multicentric randomizat controlat de non-inferioritate (studiul PLUTO). BMJ. 7 mai 2009;338:b1542. [PMID: 19423623]

Levine D și colab. Evaluarea și gestionarea psoriazisului: ghid pentru internești. Med Clin North Am. 2009 noiembrie;93(6):1291-303. [PMID: 19932332]

Menter A și colab. Managementul actual și viitor al psoriazisului. Lancet. 21 iulie 2007;370(9583):272-84. [PMID: 17658398]

Schmitt J și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea tratamentelor sistemice biologice și non-biologice pentru psoriazisul moderat până la sever: meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. Br J Dermatol. 2008 sept.;159(3):513-26. [PMID: 18627372]

Sivanesan SP și colab. Evaluare randomizată, dublu-orbă, controlată cu placebo, a eficacității psoralenului oral plus ultravioletă A pentru tratamentul psoriazisului de tip plăci, utilizând scorul Psoriasis Area Severity Index (îmbunătățire de 75% sau mai mare) la 12 săptămâni. J Am Acad Dermatol. 2009 Nov;61(5): 793-8. [PMID: 19766350]

PITIRIAZIS ROSEA

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Exantem solzos, oval, bej, care urmează liniile de segmentare ale trunchiului.

► Placa precursoare precede erupția cu unul sau doi ani. săptămâni.

► Mâncărime ocazională.

► Generalități

Este o boală inflamatorie acută ușoară, frecventă, cu 50% mai frecventă la femei. Afectează în principal adulții tineri, în special primăvara sau toamna. Au fost raportate cazuri cu recurențe la domiciliu.

► Manifestări clinice

Mâncărimea este adesea prezentă, dar de obicei ușoară. Diagnosticul se stabilește prin descoperirea uneia sau mai multor leziuni clasice, care constau în plăci ovale, bej, cu diametrul de până la 2 cm (Fig. 6-10). Centrele acestor plăci au un aspect ondulat („hârtie de țigară") și o solzăde colier, adică o mică bucată de solz atașată la periferie și liberă în centru. Cu toate acestea, în cazul erupției cutanate, doar câteva leziuni pot avea acest aspect caracteristic. Leziunile urmează liniile de segmentare ale trunchiului (așa-numitul model „pom de Crăciun" [Fig. 6-11]), iar porțiunile proximale ale extremităților sunt de obicei afectate. Există, de asemenea, o variantă care afectează pliurile flexurale (axile și inghinale), numită pitiriazis rozea inversă, și o formă papulară, în special la persoanele de culoare. Erupția generală este de obicei precedată de o leziune inițială („placă precursoare") la una până la două săptămâni mai târziu, care este adesea mai mare decât leziunile ulterioare. Erupția cutanată durează aproape întotdeauna șase până la opt săptămâni și se vindecă fără cicatrici.

Diagnostic diferențial

Un test serologic pentru sifilis trebuie efectuat dacă nu se găsesc cel puțin câteva leziuni perfect tipice și mai ales dacă există leziuni palmare și plantare, leziuni mucoase sau limfadenopatie, toate acestea indicând sifilisul secundar. Pentru persoanele fără experiență, un test RPR (reagină plasmatică rapidă) este rezonabil în toate cazurile. Tinea corporis se poate prezenta cu plăci roșii, oarecum scuamoase, dar există puține leziuni ale acestui tip de tinea în comparație cu leziunile multiple ale pitiriazisului roze. Ocazional, dermatita seboreică apare pe corp cu plăci slab definite pe stern, zona pubiană și axile. Tinea versicolor, exantemele virale și exantemele induse de medicamente pot semăna cu pitiriazisul roze.

▲ **Figura 6-10. Pitiriazis rozat.** (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

▲ **Figura 6-11.** Pitiriazis rozat cu leziuni scuamoase care urmează liniile pielii și seamănă cu un brad de Crăciun . (Prin amabilitatea lui EJ Mayeaux, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J.)
Atlasul color al medicinei de familie. McGraw-Hill, 2009.)

► Tratament

Pitiriazisul roze aproape niciodată nu necesită tratament. La asiatici , hispanici americani sau persoane de culoare, la care leziunile rămân adesea hiperpigmentate o perioadă de timp, poate fi indicat un regim mai viguros. În caz contrar, măsurile terapeutice nu sunt indicate decât dacă pacientul prezintă simptomatic. Niciun tratament nu a fost util în pitiriazisul roze în studii comparative repetate. Aproape toți dermatologii recomandă utilizarea luminii ultraviolete B sau a prednisonului, așa cum se utilizează pentru dermatita de contact, în cazuri severe sau cu simptome foarte semnificative. În cazurile ușoare până la moderate, se pot administra corticosteroizi topici cu potență medie (triamcinolonă 0,1%) sau antihistaminice orale dacă mâncărimea este deranjantă. Există rapoarte că eritromicina, 250 mg de patru ori pe zi, administrată oral, timp de 14 zile, elimină leziunile la 73% dintre pacienți în decurs de două săptămâni (comparativ cu niciunul dintre pacienții care au primit placebo).

► Prognoză

Pityriasis rosea este de obicei o boală acută care dispare spontan în aproximativ șase săptămâni.

Chuh AA și colab. Intervenții pentru pitiriazis rozea. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 aprilie;(2):CD005068. [PMID: 17443568]

DERMATITA SEBOREICĂ ȘI MĂTREAȚA

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Scuamele uscate și eritemul subiacent.
- Scalp, partea centrală a feței, zonele presternal și interscapular, cicatricea ombilicală și pliurile corpului.

► Generalități

Dermatita seboreică este un tip papuloscuamos acut sau cronic, care coexistă adesea cu psoriazisul.

► Manifestări clinice

Mâncărimea nu este întotdeauna prezentă. Scalpul, fața, pieptul, spatele, cicatricea ombilicală, marginile pleoapelor și pliurile pielii pot prezenta scuame uscate sau mătreață uleioasă gălbuie (Fig. 6-12). Dermatita seboreică este frecventă la pacienții cu boala Parkinson, la cei cu o formă acută care sunt spitalizați și la cei cu infecție cu HIV.

Diagnostic diferențial

Există variații între dermatita seboreică și psoriazisul scalpului. Dermatita seboreică extinsă poate imita intertrigo în zonele flexurale, dar afectarea scalpului , feței și sternului sugerează dermatita seboreică.

► Tratament

A. Seboreea scalpului

Șampoanele care conțin piritionă de zinc sau seleniu se utilizează zilnic, dacă este posibil. Acestea pot fi alternate cu șampoane care conțin ketoconazol (1% sau 2%), utilizate de două ori pe săptămână. În cazurile rezistente , se utilizează o combinație de șampoane; șampoanele cu gudron sunt, de asemenea, eficiente pentru cazurile mai ușoare și pentru psoriazisul scalpului. Apoi, dacă este necesar, se adaugă soluții topice de corticosteroizi și se utilizează de două ori pe săptămână. (Vezi mai sus pentru tratamentul psoriazisului scalpului.)

▲ **Figura 6-12.** Dermatitis seborreica. (Usada con autorización de Berger TG, Dept Dermatology, UCSF.)

B. Dermatită seboreică facială

Piatra de temelie a tratamentului este un corticosteroid ușor (hidrocortizon 1%, alclometazonă, dezonidă) aplicat intermitent și departe de ochi. Dacă afecțiunea nu poate fi controlată prin utilizarea intermitentă a unui corticosteroid topic ușor, se adaugă o cremă cu ketoconazol 2% de două ori pe zi. Tacrolimusul și pimecrolimusul topic sunt alternative care economisesc steroizii.

C. Dermatită seboreică în zonele fără păr

Cremele cu corticosteroizi cu potență scăzută (de exemplu, hidrocortizon, dezonid sau dipropionat de alclometazonă 1 sau 2,5%) sunt foarte eficiente.

D. Seboreea zonelor intertriginoase

Loțiunile sau cremele cu corticosteroizi cu potență scăzută se aplică de două ori pe zi, timp de cinci până la șapte zile, apoi o dată sau de două ori pe săptămână pentru întreținere, după cum este indicat. Crema cu ketoconazol poate fi un adjuvant util. Tacrolimusul sau pimecrolimusul administrat topic pot preveni atrofia indusă de corticosteroizi în cazurile cronice.

E. Afecțiunea marginii pleoapelor

„Blefarita marginală" răspunde de obicei la curățarea blândă a marginilor pleoapelor în fiecare seară, după cum este necesar, cu șampon pentru bebeluși nediluat aplicat cu un tampon de bumbac.

► Prognoză

Tendința este de recurență pe tot parcursul vieții. Focarele individuale pot dura săptămâni, luni sau ani.

INFECȚII FUNGICE ALE PIELII

În mod tradițional, infecțiile fungice sunt împărțite în două grupe principale: superficiale și profunde. Acest capitol descrie doar infecțiile superficiale: tinea corporis și tinea cruris, dermatofitoza picioarelor și dermatofitoza mâinilor, precum și tinea unguium (onicomicoza) și tinea versicolor. Pentru o trecere în revistă a micozelor profunde, consultați Capitolul 36.

În general, diagnosticul infecțiilor fungice ale pielii se bazează pe localizarea și caracteristicile leziunilor și pe următoarele teste de laborator: 1) demonstrarea directă a ciupercilor în prelevate de la leziunile suspectate cu hidroxid de potasiu (KOH) 10%. O maximă clasică este: „Dacă este descuamată, razuiți-o"; 2) culturi de microorganisme din prelevate de la leziuni cutanate; 3) secțiunile histologice ale biopsiilor colorate cu acid periodic Schiff (PAS) pot fi diagnostice dacă prelevatele și culturile sunt negative.

Principii de tratament

Diagnosticul trebuie confirmat printr-un preparat de hidroxid de potasiu, cultură sau biopsie. Multe alte boli provoacă descuamare, iar utilizarea unui medicament antifungic fără un diagnostic ferm complică și mai mult diagnosticul ulterior. În general, infecțiile fungice se tratează topic, cu excepția celor care afectează unghiile, a celor care sunt foarte extinse sau a celor care afectează foliculii de păr.

Griseofulvina este sigură și eficientă pentru tratarea infecțiilor cutanate cu dermatofiți (cu excepția scalpului și a unghiilor). Itraconazolul, un antifungic azol, și terbinafina, un antifungic oral pe bază de alilamină, au o activitate excelentă împotriva dermatofiților și pot fi administrate în cure mai scurte decât griseofulvina.

Fluconazolul are o activitate excelentă împotriva levurilor și poate fi tratamentul de elecție pentru multe tipuri de candidoză cutanată-mucoasă. Itraconazolul, fluconazolul și terbinafina pot provoca valori crescute ale testelor funcției hepatice și hepatită clinică (deși rareori cu schemele de dozare utilizate pentru dermatofitoză). Ketoconazolul nu mai este recomandat pentru controlul dermatofitozei (cu excepția tineei versicolor) din cauza ratei mai mari de hepatită atunci când este utilizat mai mult de o lună.

► Măsuri generale și prevenire

Deoarece umiditatea favorizează creșterea fungilor, pielea trebuie uscată cu grijă după baie sau transpirații abundente. Pudra de talc sau alte pulberi uscante sunt uneori utile. Aplicarea corticosteroizilor topici pentru alte afecțiuni poate fi complicată de tinea intercurentă sau infecții candidozice, iar pentru a evita acest lucru în zonele intertriginoase, se utilizează adesea antifungice topice care conțin corticosteroizi.

1. Pecingine a corpului sau pecingine a corpului (pecingine corticală)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Leziuni inelare cu o margine solzoasă de avansare și vindecare centrală sau plăci solzoase cu o margine precisă .

► Suprafețele expuse ale pielii sau trunchiul.

► Examinarea microscopică a raclațiilor sau a culturii confirmă diagnosticul.

► Generalități

Leziunile se găsesc frecvent pe zonele expuse ale corpului, cum ar fi fața și brațele. Uneori, se poate obține un istoric de expunere la o pisică infectată, ceea ce indică de obicei o *infecție cu Microsporum.* Cel mai frecvent agent patogen este *Trichophyton rubrum* și este adesea o extensie a tinea cruris (pecingine a piciorului sau a mâinii) la trunchi sau membre.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Poate fi prezentă mâncărime. În leziunile clasice, inelele eritematoase au o margine solzoasă care avansează și se vindecă din centru (fig. 6-13 și 6-14).

▲ **Figura 6-13.** Tinea pedis și corporis. (Utilizată cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

B. Date de laborator

Diagnosticul se confirmă prin preparate de hidroxid de potasiu sau prin cultură.

Diagnostic diferențial

Studiile fungice pozitive disting tinea corporis de alte leziuni cutanate în formă de inel, cum ar fi leziunile inelare ale psoriazisului, lupusului eritematos, sifilisului, granulomului inelar și pitiriazisului roze. Psoriazisul este însoțit de leziuni tipice la nivelul coatelor, genunchilor, scalpului și unghiilor. Sifilisul secundar se manifestă de obicei prin leziuni palmare, plantare și mucoase caracteristice. Tinea corporis se prezintă rareori cu numărul mare de leziuni observate în pitiriazisul roze. Granulomul inelar nu are scuame.

▲ **Figura 6-14.** Tinea corporis. (Utilizată cu permisiunea Berger TG, Departamentul de Dermatologie, UCSF.)

Complicații

Complicațiile includ răspândirea bolii la foliculii de păr (caz în care este mult mai dificil de vindecat) și piodermie.

► Prevenirea

Tratați animalele de companie infectate (*infecții cu Microsporum).*

► Tratament

A. Măsuri locale

Tinea corporis răspunde la majoritatea antifungicelor, inclusiv miconazol, clotrimazol, butenafină și terbinafină, care sunt disponibile fără prescripție medicală (Tabelul 6-2). Terbinafina și butenafina necesită cure mai scurte și induc un răspuns mai rapid. Tratamentul trebuie continuat timp de una până la două săptămâni după vindecarea clinică. Nu se recomandă administrarea de dipropionat de betametazonă împreună cu clotrimazol. Utilizarea prelungită și necorespunzătoare provoacă adesea efecte adverse din

cauza componentei corticosteroide cu potență mare, în special la nivelul pliurilor corporale. Pot fi întâlnite cazuri de tinee rezistente la această combinație, dar acestea răspund la antifungicele topice fără corticosteroizii administrați pe aceeași cale.

B. Măsuri sistemice

Griseofulvina (ultramicronizată) se administrează în doză de 250 până la 500 mg de două ori pe zi. În general, sunt necesare doar patru până la șase săptămâni de tratament. Pentru tinea corporis, itraconazolul este, de asemenea, eficient atunci când este administrat intermitent timp de o săptămână, în doză de 200 mg zilnic. O alternativă este terbinafina, în doză de 250 mg/zi, timp de o lună.

► Prognoză

Pecinginea corpului răspunde de obicei rapid la tratamentul topic conservator sau la un medicament oral în termen de patru săptămâni.

2. Tinea cruris

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Mâncărime intensă în zonele intertriginoase, care aproape niciodată nu afectează scrotul.

► Leziuni diseminate periferic, foarte bine delimitate, cu vindecare centrală.

► Este posibil să existe o infecție asociată cu tinea pedis sau unghiile de la picioare.

► Analiza de laborator cu microscop sau cultura confirmă - diagnosticul.

► Generalități

Leziunile de tinea cruris sunt limitate la zona inghinală și la pliul fesier. Ocazional, mâncărimea anală foarte persistentă provine dintr-o infecție cu tinea.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Mâncărimea poate fi foarte intensă, iar erupția cutanată poate fi asimptomatică. Leziunile au margini bine definite, centre neafectate și periferii solzoase care se răspândesc activ (Fig. 6-15). Uneori se găsesc pustule foliculare. Zona poate fi hiperpigmentată după vindecare.

B. Date de laborator

Hifele pot fi demonstrate la microscop în preparate de hidroxid de potasiu. Microorganismul poate fi cultivat.

Diagnostic diferențial

Tinea cruris trebuie diferențiată de alte leziuni care afectează zonele intertriginoase, cum ar fi candidoza, dermatita seboreică, intertrigo , psoriazisul pliurilor corporale („psoriazis invers"), eritropoietina și alte afecțiuni ale pielii.

▲ **Figura 6-15. Mâncărime în zona inghinală.** (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Eritrasma și rareori tinea versicolor sunt frecvente. Candidoza este aproape întotdeauna roșu aprins și caracterizată prin papule și pustule satelite în afara marginii principale a leziunii. *Candida* afectează frecvent scrotul. Dermatita seboreică provoacă frecvent leziuni pe față, stern și axile. Intertrigo tinde să fie mai roșu, mai puțin scuamos și apare la persoanele obeze în pliurile umede ale corpului, cu o extensie mai mică spre coapse. Psoriazisul invers este caracterizat prin plăci bine definite. Alte zone de afectare psoriazică tipică trebuie examinate, iar testul cu hidroxid de potasiu va fi negativ. Eritrasma este cel mai bine diagnosticată sub lampa Wood (ultraviolete), care relevă o fluorescență roșu-coral strălucitoare.

► Tratament

A. Măsuri generale

La pacienții cu transpirație excesivă sau ocluzie a pielii din cauza obezității, trebuie presărată pe zona afectată o pulbere uscătoare (de exemplu, nitrat de miconazol). Lenjeria intimă trebuie purtată lejer.

B. Măsuri locale

oricare dintre preparatele antifungice topice enumerate în Tabelul 6-2. Crema cu terbinafină vindecă peste 80% din cazuri atunci când este aplicată o dată pe zi, timp de șapte zile.

C. Măsuri sistemice

Doar cazurile severe sunt tratate cu griseofulvină ultramicronizată. Se administrează oral 250 până la 500 mg de două ori pe zi, timp de una până la două săptămâni. Itraconazolul 200 mg/zi sau terbinafina 250 mg zilnic pot fi eficiente timp de o săptămână.

► Prognoză

Tinea cruris răspunde de obicei rapid la tratamentul topic sau sistemic, dar adesea recidivează.

3. Tinea manuum sau tinea pedis (dermatofitoză, tinea palmelor și tălpilor picioarelor, „piciorul atletului")

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Cel mai adesea se prezintă cu descuamare asimptomatică .
- Poate evolua spre crăpare sau macerare în spațiile interdigitale ale degetelor de la picioare.
- Un factor frecvent asociat este celulita de la nivelul piciorului.
- Mâncărime, arsură și senzație de arsură a spațiilor interdigitale; descuamarea palmelor și a tălpilor; vezicule pe tălpi în cazuri de inflamație.
- Ciuperca este demonstrată în prelevarea de piele examinată la microscop sau prin cultivarea lor.

► Generalități

Tinea pedis este o dermatoză acută sau cronică foarte frecventă. Unele persoane par a fi mai sensibile decât altele. Aproape toate infecțiile sunt cauzate de *speciile de Trichophyton.*

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomul de prezentare poate fi mâncărime, arsură sau senzație de arsură. Ocazional, durerea indică o infecție secundară cu celulită ca o complicație. Tinea pedis interdigitală este cea mai frecventă cauză de celulită a piciorului la persoanele altfel sănătoase. Tinea pedis are mai multe prezentări care variază în funcție de localizare ; pe tălpi și călcâie, poate apărea ca o descuamare cronică, neinflamatorie, uneori cu îngroșare și crăpare. Se poate extinde pe părțile laterale ale picioarelor într-un model „mocasin". Preparatele de hidroxid de potasiu sunt de obicei pozitive. Tinea pedis se prezintă adesea ca o descuamare sau crăpare a spațiilor interdigitale ale picioarelor, posibil cu macerație foarte umedă (Fig. 6-16). Pe măsură ce aceste spații devin mai macerate, preparatele de hidroxid de potasiu și culturile fungice devin mai puțin pozitive deoarece speciile bacteriene încep să predomine. În cele din urmă, pot exista vezicule grupate distribuite oriunde pe tălpile picioarelor, descuamare generalizată a pielii acestora din urmă sau afecțiuni ale unghiilor cu schimbarea culorii, îngroșarea și sfărâmarea plăcii unghiale.

B. Date de laborator

Preparatele și culturile cu hidroxid de potasiu nu demonstrează întotdeauna prezența ciupercilor patogene din zonele macerate.

Diagnostic diferențial

Trebuie diferențiat de alte afecțiuni ale pielii care afectează aceleași zone, cum ar fi eritrasma interdigitală (se utilizează lampa Wood). Psoriazisul poate fi o cauză a descuamării cronice a palmelor sau tălpilor picioarelor și poate duce la...

▲ **Figura 6-16.** Tinea pedis în spațiul interdigital dintre al patrulea și al cincilea deget de la picior. (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Alterări ale unghiilor. Culturile fungice repetate ar trebui să fie negative, iar afecțiunea nu ar trebui să răspundă la tratamentul antifungic. Dermatita de contact (de la încălțăminte) afectează frecvent suprafețele dorsale și răspunde la corticosteroizii topici sau sistemici. Leziunile veziculare trebuie diferențiate de pomfolix (dishidroză) și scabie prin răzuirea adecvată a mucoasei veziculelor individuale. În unele cazuri rare, microorganismele gram-negative provoacă infecții în spațiile interdigitale ale degetelor de la picioare, care se manifestă ca o leziune erozivă interdigitală. Tratamentul constă în aplicarea de săruri de aluminiu (vezi mai jos) și antifungice precum imidazolul sau ciclopiroxul.

► Prevenirea

Factorul esențial în prevenție este igiena personală. Sandalele cu vârful deschis ar trebui purtate ori de câte ori este posibil. Acest tip de încălțăminte este adesea recomandat în dușurile și spa-urile comune, deși eficacitatea acestei practici nu a fost încă studiată. Uscarea atentă între degetele de la picioare după baie este esențială. Se poate folosi un uscător de păr la o temperatură scăzută. Șosetele trebuie schimbate frecvent, iar șosetele nesintetice, absorbante, sunt de preferat. Talcul fin și pulberile uscătoare trebuie aplicate după cum este necesar. Utilizarea pulberilor care conțin agenți antifungici sau utilizarea prelungită a cremelor antifungice previne reapariția piciorului atletului.

► Tratament

A. Măsuri locale

1. Etapa de macerare. Se tratează cu o soluție de subacetat de aluminiu, înmuiată timp de 20 de minute de două ori pe zi. Cremele și soluțiile antifungice cu spectru larg (care conțin imidazoli sau ciclopirox în loc de tolnaftat și haloprogin) ajută la combaterea difteroizilor și a altor microorganisme gram-pozitive care apar în această etapă și pot fi suficiente singure. Dacă imidazolii topici nu produc rezultate satisfăcătoare, o săptămână de tratament cu o alilamină topică (terbinafină sau butenafină), o dată pe zi, duce aproape întotdeauna la vindecare.

2. Stadiu uscat, descuamat. Se poate utiliza oricare dintre medicamentele enumerate în Tabelul 6-2. Adăugarea de loțiune sau cremă cu uree 10 până la 20% poate crește eficacitatea tratamentelor topice pentru tinea grosieră („moccasin") a tălpilor.

B. Măsuri sistemice

Griseofulvina trebuie utilizată doar în cazuri severe sau în cele rezistente la tratamentul topic. Dacă infecția dispare cu medicamente sistemice, pacientul trebuie sfătuit să mențină remisia prin măsuri topice, deoarece recurența este frecventă. În cazurile rezistente, se poate utiliza itraconazol, 200 mg zilnic timp de două săptămâni sau 400 mg/zi timp de o săptămână, sau terbinafină, 250 mg zilnic timp de două până la patru săptămâni.

► Prognoză

La mulți oameni, piciorul atletului este o afecțiune cronică care se vindecă temporar cu tratament, doar pentru a recidiva ulterior.

Crawford F și colab. Tratamente topice pentru infecțiile fungice ale pielii și unghiilor piciorului. Cochrane Database Syst Rev. 18 iulie 2007;(3):CD001434. [PMID: 17636672]
Nadalo D și colab. Care este cea mai bună metodă de tratare a tinea cruris? J Fam Pract. 2006 Mar;55(3):256-8. [PMID: 16428155]

4. Tinea versicolor (pitiriazis versicolor)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Macule catifelate, de culoarea scorțișoarei sau rozalii sau macule albe care nu produc o culoare a scorțișoarei.
- ► Solzi subțiri, invizibili, care pot fi văzuți atunci când leziunea este răzuită.
- ► Cea mai frecventă localizare este partea centrală superioară a trunchiului.
- ► La examinarea microscopică a solzilor se detectează drojdii și hife scurte.

► Generalități

Tinea versicolor este o infecție superficială a pielii, ușoară, cauzată de *Malassezia* (de obicei pe trunchi). Această drojdie formează - colonii la toți oamenii, ceea ce explică rata ridicată de recurență după tratament. Aspectul său atrage adesea atenția pacientului, deoarece zonele afectate nu se bronzează la expunerea la soare, iar hipopigmentarea rezultată poate fi confundată cu vitiligo. O prezentare hiperpigmentată nu este neobișnuită.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Leziunile sunt asimptomatice, dar câțiva pacienți prezintă - mâncărime; sunt macule catifelate, de culoare cafenie, roz sau albe, cu diametrul cuprins între 4 și 5 mm, ajungând până la zone confluente mari. Inițial, leziunile nu apar solzoase, dar solzii se pot obține cu ușurință prin răzuirea zonei afectate; pot apărea pe trunchi, brațe, gât, față și zona inghinală.

B. Date de laborator

În hidroxidul de potasiu se observă hife mari, tocite și spori înmuguriți cu pereți groși („spaghete și chiftele"). Cultura fungică este inutilă.

Diagnostic diferențial

Vitiligo se prezintă de obicei cu leziuni periorificiale mai mari . Această afecțiune (spre deosebire de tinea versicolor) este caracterizată prin depigmentare totală, nu doar prin scăderea pigmentării. Vitiligo nu este însoțit de descuamare. Leziunile roz și roșiatic-brun de pe piept se diferențiază de dermatita seboreică din aceleași zone prin preparare cu hidroxid de potasiu.

► Tratament și prognostic

Tratamentul topic include loțiune cu sulfură de seleniu, care poate fi aplicată zilnic de la gât până la talie și lăsată să acționeze timp de 5 până la 15 minute, timp de șapte zile. Acest tratament se repetă săptămânal timp de o lună și apoi lunar ca terapie de întreținere. Ca tratament și pentru a preveni recurențele, se poate utiliza săptămânal și un șampon cu ketoconazol 1% sau 2%, spumând pieptul și spatele timp de 5 minute. Medicii trebuie să sublinieze pacienților că tratează leziunile ridicate, descuamate, ale erupției cutanate; modificările pigmentare pot dura luni până se estompează sau dispar.

Ketoconazolul, administrat oral în doză de 200 mg zilnic, timp de o săptămână , sau 400 mg ca doză orală unică, cu exerciții fizice până la transpirație după ingestie, oferă o vindecare pe termen scurt în 90% din cazuri. Pacienților trebuie sfătuiți să nu facă baie timp de 8 până la 12 ore după administrarea de ketoconazol, deoarece acesta este absorbit prin piele prin transpirație. Doza unică poate să nu fie eficientă în zonele mai calde și mai umede, iar tratamentul mai lung prezintă un risc mic, dar cert, de hepatită indusă de medicamente. Două doze de 300 mg de fluconazol oral, administrate la un interval de 14 zile, sunt la fel de eficiente. Fără tratament de întreținere, recurența va apărea în peste 80% din cazurile „vindecate" în următorii doi ani. Cremele, soluțiile și loțiunile cu imidazol sunt foarte eficiente pentru zonele localizate, dar prea scumpe pentru a fi utilizate pe regiuni extinse, cum ar fi pieptul și spatele.

Khachemoune A. Tinea versicolor. Dermatol Nurs. 2006 aprilie; 18(2):167. [PMID: 16708681]
Yazdanpanah MJ și colab. Comparație între eficacitatea fluconazolului și ketoconazolului în tratamentul pitiriazisului versicolor. Mycoses. Iulie 2007;50(4):311-3. [PMID: 17576325]

LUPUS ERITEMATOZ DISCOID SUBACUT (lupus eritematos cutanat cronic)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Plăci roșii localizate de obicei pe față.
- ► Descuamare, obturare foliculară, atrofie, depigmentare și telangiectazii ale zonelor afectate.
- ► Aspect histopatologic caracteristic.
- ► Fotosensibilitate.

► Generalități

Cele două forme cele mai frecvente de lupus eritematos cutanat cronic (LEC) sunt leziunile cicatriciale cronice (discoide) (LED) și plăcile roșii eritematoase necicaroase (lupus eritematos cutanat subacut [LECS]). Ambele apar cel mai frecvent în zonele expuse la lumina soarelui. Leziunile discoide sunt însoțite de sechelele comune de cădere permanentă a părului și scăderea pigmentării. Lupusul eritematos sistemic (LES) este descris în Capitolul 20. Pacienții cu LES pot avea leziuni de lupus eritematos cutanat discoide sau subacute.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele sunt de obicei ușoare. Leziunile constau în plăci roșiatice-negre, bine localizate, unice sau multiple, cu diametrul de 5 până la 20 mm, în general pe față în lupusul eritematos discoid și pe trunchi în lupusul eritematos cutanat subacut. În lupusul eritematos discoid , pot fi afectate scalpul, lobii urechii și mucoasele orale. Leziunile discoide prezintă atrofie, telangiectazii, depigmentare și obstrucție foliculară. Pe scalp, poate apărea cădere permanentă a părului în leziunile lupusului eritematos discoid. În leziunile cu celule scuamoase subcutanate (LEC), leziunile sunt plăci eritematoase inelare sau asemănătoare psoriazisului, cu diametrul de până la câțiva centimetri, cu predilecție pentru partea superioară a pieptului și spate.

B. Teste de laborator

La pacienții cu LEP, diagnosticul de lupus eritematos sistemic trebuie luat în considerare în prezența următoarelor constatări: anticorpi antinucleari (ANA) pozitivi, alte rezultate serologice pozitive (de exemplu, anticorpi împotriva ADN-ului dublu catenar sau anti-Smith), hipocomplementemie sau leziuni diseminate (nelocalizate la nivelul capului). Foarte puțini pacienți cu fotosensibilitate severă și manifestări care altfel par să indice lupus au teste negative pentru anticorpi antinucleari, dar teste pozitive pentru anticorpi împotriva Ro/SSA sau La/SSB (lupus eritematos cutanat subacut).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic, confirmat prin biopsie cutanată în toate cazurile. În lupusul eritematos discoid, scuamele sunt uscate și „cu aspect de piele” și, ca urmare, poate fi distins de dermatita seboreică și psoriazis. Leziunile mai vechi care au lăsat cicatrici depigmentate (de obicei pe lobul urechii) sau zone de cădere a părului disting, de asemenea, lupusul de aceste boli. Aproximativ 10% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic au leziuni cutanate discoide, iar 5% dintre pacienții cu acest tip de leziune au lupus eritematos sistemic. Anumite medicamente (cel mai adesea hidroclorotiazidă, antagoniști ai canalelor de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inhibitori ai TNF și terbinafină) pot induce lupus eritematos cutanat subacut cu un test Ro/SSA pozitiv.

► Tratament

A. Măsuri generale

Evitați expunerea la soare. Aplicați zilnic o cremă de protecție solară cu factor de protecție solară ridicat (50+) care protejează atât împotriva razelor UVB, cât și a celor UVA. **Atenție:** Nu utilizați nicio formă de radioterapie. Pe cât posibil, evitați utilizarea medicamentelor care au potențial de fotosensibilizare.

B. Tratament local

În leziunile localizate, înainte de tratamentul sistemic, trebuie încercate următoarele: utilizarea de creme cu corticosteroizi cu potență mare, aplicate în fiecare seară și acoperite cu o placă de plastic subțire, etanșă și flexibilă; aplicarea unei creme sau unguente cu corticosteroizi ultra-potenți de două ori pe zi, fără ocluzie.

C. Infiltrare locală

Suspensia de acetonidă de triamcinolonă, în concentrație de 2,5 până la 10 mg/ml, poate fi injectată în leziuni o dată pe lună.

D. Tratament sistemic

1. Antimalarice. Atenție: Aceste medicamente trebuie administrate numai atunci când diagnosticul este cert, deoarece au fost asociate cu exacerbări ale psoriazisului, care pot face parte din diagnosticul diferențial. Acestea pot provoca modificări oculare și este necesară o evaluare oftalmologică la începutul tratamentului și la intervale regulate în timpul tratamentului.

A. SULFAT DE HIDROXICLOROCHINĂ. 0,2 până la 0,4 g pe cale orală în fiecare zi, timp de câteva luni, este de obicei eficient și se utilizează frecvent înainte de clorochină. Se recomandă un tratament de minimum trei luni.

B. SULFAT DE CLOROCHINĂ. În unele cazuri, dacă hidroxiclorochina este ineficientă, o doză de 250 mg pe zi poate fi eficientă.

C. QUINACRINA. Probabil cel mai puțin dăunător dintre medicamentele antimalarice, la o doză de 100 mg/zi, deoarece nu s-au raportat leziuni oculare. Colorează pielea în galben și, prin urmare, unele persoane nu o tolerează bine. Poate fi adăugată la medicamentele antimalarice menționate anterior în cazurile de răspuns incomplet.

2. Isotretinoin. Isotretinoina, administrată în doză de 1 mg/kg pe zi, este eficientă în cazul leziunilor hipertrofice ale limfomului și al leziunilor lupusului eritematos cutanat cronic sau subacut. Recidivele sunt rapide și previzibile la întreruperea tratamentului.

3. Talidomidă. Aceasta este eficientă în cazurile rezistente la doze de până la 300 mg/zi. Se monitorizează dezvoltarea neuropatiei.

Atât isotretinoina, cât și talidomida sunt teratogene și trebuie administrate cu contracepție adecvată și monitorizare medicală la femeile de vârstă reproductivă.

► Prognoză

Boala este persistentă, dar nu pune viața în pericol, cu excepția cazului în care se dezvoltă lupus sistemic. Tratamentul cu antimalarice este eficient în aproximativ 60% din cazuri. Deși singura morbiditate este de obicei cosmetică, aceasta poate fi covârșitor de semnificativă la persoanele cu pielea închisă la culoare și boala diseminată. Alopecia cicatricială poate fi prevenită sau redusă prin monitorizare atentă și tratament agresiv. În timp, leucocidul diseminat (LEM) tinde să devină inactiv. Leucocidul scuamos indus de medicamente se rezolvă aproape întotdeauna în câteva luni de la întreruperea administrării medicamentului cauzal.

Callen JP. Lupus eritematos cutanat: o abordare personală a tratamentului . Australas J Dermatol. 2006 Feb;47(1)13-27. [PMID: 16405478]
Jessop S și colab. Medicamente pentru lupusul eritematos discoid. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD002954. [PMID: 19821298]
Marzano AV și colab. Lupus indus de medicamente: o actualizare a aspectelor sale dermatologice. Lupus 2009 Oct;18(11):935-40. [PMID: 19762393]
Vera-Recabarren MA și colab. Analiza comparativă a lupusului eritematos cutanat subacut și a lupusului eritematos cutanat cronic: studiu clinic și imunologic pe 270 de pacienți. Br J Dermatol. Ianuarie 2010;162(1):91-101. [PMID: 19785596]
Walling HW și colab. Lupusul eritematos cutanat: probleme de diagnostic și tratament. Am J Clin Dermatol. 2009;10(6):365-81. [PMID: 19824738]

LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T (micoza fungoide)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Zone și plăci eritematoase, descuamate, localizate sau generalizate.
- Prurit.
- Limfadenopatie.
- Aspect histopatologic caracteristic.

Generalități

Micoza fungoidă este un limfom cutanat cu celule T care începe la nivelul pielii și poate afecta doar pielea timp de ani sau decenii. Unele medicamente (cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei) pot produce erupții cutanate identice din punct de vedere clinic și histologic cu cele ale micozei fungoide.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

apar pete sau plăci eritematoase localizate sau generalizate , aproape întotdeauna. Plăcile au de obicei un diametru mai mare de 5 cm. Pruritul este o afecțiune frecventă. Adesea, leziunile încep ca plăci vagi sau nediagnosticabile și nu este neobișnuit ca pacientul să prezinte leziuni cutanate mai mult de 10 ani înainte de confirmarea diagnosticului. În cazuri mai avansate, se dezvoltă tumori. Poate apărea și limfadenopatie localizată sau difuză. Mărirea ganglionilor limfatici poate fi cauzată de expansiunea benignă a ganglionilor limfatici (limfadenopatie dermatopatică) sau de invazia specifică cu micoză fungoidă.

B. Date de laborator

O biopsie cutanată este încă piatra de temelie a diagnosticului, deși uneori sunt necesare biopsii multiple pentru confirmare. În bolile mai avansate, celulele T maligne circulante (celule Sézary) pot fi detectate în sânge (testul de rearanjare a genei celulelor T). Poate fi prezentă și eozinofilia.

Diagnostic diferențial

Mycosis fungoides poate fi confundată cu psoriazisul, erupțiile cutanate induse de medicamente, dermatita eczematoasă, boala Hansen (lepra) sau tinea corporis. Examinarea histologică permite diferențierea între aceste afecțiuni.

Tratament

Tratamentul micozei fungoide este complex. Măsurile terapeutice aplicate rapid și agresiv nu au demonstrat că vindecă sau previn progresia bolii. Inițial, se administrează tratamente cutanate, inclusiv corticosteroizi topici, mecloretamină, gel de bexaroten și fototerapie ultravioletă. Se utilizează, de asemenea, soraleni și lumină ultravioletă A plus retinoizi, soraleni și lumină ultravioletă A plus interferon, fotoforeză extracorporală, bexaroten, interferon alfa cu ***sau*** fără retinoizi, interleukina-12, denileucina și fascicul total de electroni cutanați. Dacă acești agenți biologici și sistemici cu toxicitate scăzută sunt ineficienți, se utilizează chimioterapia standard, inițial cu un singur medicament.

Prognoză

Micoza fungoidă progresează de obicei lent (pe parcursul a decenii). Prognosticul este mai bun la persoanele cu boală în stadiul de pete sau în plăci și mai rău la cele cu eritrodermie, tumori și limfadenopatie. La pacienții cu boală limitată în pete, supraviețuirea nu este redusă. Persoanele în vârstă cu boală în stadiul de pete și în plăci decedează de obicei din alte cauze. Un tratament foarte intensiv poate duce la complicații și deces prematur.

Momtaz P și colab. Limfom cutanat cu celule T: o trecere în revistă a terapiilor actuale și a implicațiilor terapeutice viitoare ale biologiei chemokinelor. J Drugs Dermatol. Decembrie 2009;8(12):1142-9. [PMID: 20027945]
Olsen E și colab. Revizuiri ale stadializării și clasificării micozei fungoide și a sindromului Sézary: o propunere a Societății Internaționale pentru Limfoame Cutanate (ISCL) și a Grupului de Lucru pentru Limfoame Cutanate al Organizației Europene de Cercetare și Tratament al Cancerului (EORTC). Blood. 15 septembrie 2007; 110(6): 1713-22. [PMID: 17540844]
Prince HM și colab. Cum tratez micoza fungoidă și sindromul Sézary. Blood. 12 noiembrie 2009;114(20):4337-53. [PMID: 19696197]
Wozniak MB și colab. Rezistența la tratamentul cu psoralen plus ultraviolet A +/- interferon-alfa în micoza fungoidă: rolul micromediului tumoral , factorului de transcripție nucleară-kappaB și căilor receptorilor celulelor T. Br J Dermatol. Ianuarie 2009;160(1):92-102. [PMID: 18945306]

DERMATITA EXFOLIATIVA (eritrodermia exfoliativa)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Descuamare și eritem pe cea mai mare parte a corpului.
- Mâncărime, disconfort, febră, frisoane, pierdere în greutate.

► Generalități

Termenul eritrodermie descrie înroșirea și descuamarea pe scară largă a pielii, care afectează mai mult de 30% din suprafața corporală (SC). În până la 66% din cazuri, dermatita exfoliativă se datorează unei dermatoze preexistente, cum ar fi psoriazisul, dermatita atopică sau de contact, pitiriazis rubra pilaris și dermatita seboreică. Reacțiile la medicamente topice sau sistemice reprezintă probabil 20% până la 40% din cazuri, iar cancerul (limfomul subiacent, tumorile solide și, cel mai adesea, limfomul cutanat cu celule T) 10% până la 20%. În restul cazurilor, cauza nu este stabilită. În timpul prezentării acute, fără un istoric clar de boală a pielii sau expunere la medicamente, poate fi imposibil să se definească un diagnostic specific al afecțiunii subiacente, iar diagnosticul necesită uneori observație.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele pot include mâncărime, slăbiciune, stare generală de rău, febră și pierdere în greutate. Frisoanele sunt pronunțate. Eritemul și descuamarea sunt extinse. Pot apărea căderea părului și a unghiilor. Limfadenopatia generalizată poate fi cauzată de limfom sau leucemie sau poate fi reactivă. Membranele mucoase nu sunt afectate.

B. Date de laborator

Este necesară o biopsie cutanată, care poate evidenția anomalii ale unei dermatite inflamatorii specifice, limfomului cutanat cu celule T sau leucemiei. În sindromul Sézary, leucocitele periferice pot prezenta rearanjament clonal al receptorului celulelor T.

Diagnostic diferențial

Este posibil să nu fie posibilă identificarea cauzei dermatitei exfoliative în timp util pe parcursul bolii, așa că monitorizarea atentă este esențială.

Complicații

Pacienții cu eritrodermie exfoliativă inflamatorie generalizată pot prezenta slăbiciune (pierdere de proteine) și deshidratare sau se poate dezvolta sepsis.

► Tratament

A. Tratament topic

Tratamentul la domiciliu include băi reci sau călduțe și aplicarea de corticosteroizi cu potență medie acoperiți cu pansamente umede sau utilizarea unui bandaj ocluziv din plastic. Dacă eritrodermia exfoliativă devine cronică și nu poate fi tratată ambulatoriu, este necesară spitalizarea. Camera trebuie menținută la o temperatură constantă caldă și trebuie administrat același tratament topic ca în cazul pacienților ambulatori.

B. Măsuri specifice

Dacă este posibil, toate medicamentele trebuie întrerupte. Corticosteroizii sistemici oferă aproape întotdeauna o ameliorare semnificativă în dermatita exfoliativă fulminantă severă, dar tratamentul pe termen lung trebuie evitat (Capitolul 26). În plus, aceste medicamente sunt prescrise cu precauție, deoarece unii pacienți cu eritrodermie au psoriazis și pot dezvolta varianta pustulară. În cazurile de eritrodermie psoriazică și pitiriazis rubra pilaris, poate fi indicat acitretin sau metotrexat. Eritrodermia postlimfom sau leucemie necesită chimioterapie topică sau sistemică țintită. Când există dovezi de infecție bacteriană, trebuie administrate antibiotice adecvate, inclusiv stafilococi din spectrul lor.

► Prognoză

Aproape toți pacienții se recuperează complet sau se ameliorează considerabil în timp, dar uneori este necesar un tratament prelungit. Decesul este neobișnuit atunci când nu există limfom cutanat cu celule T. La o minoritate de pacienți , eritrodermia persistă pe termen nelimitat.

Bruno TF și colab. Eritrodermia: o urgență dermatologică. CJEM. Mai 2009;11(3):244-6. [PMID: 19523275]
Chong VH și colab. Eritrodermia ca primă manifestare a cancerului de colon. South Med J. 2009 Mar;102(3):334-5. [PMID: 19204636]

DIVERSE DERMATOZE DESCUATIVE

Plăcile scuamoase izolate se pot manifesta ca keratoză seboreică actinică (solară) sau nepigmentată, sau ca boală Bowen sau Paget.

1. Keratoză actinică

Această afecțiune se manifestă prin macule sau papule mici (0,2 până la 0,6 cm), de culoarea pielii, roz sau ușor hiperpigmentate, care sunt aspre ca șmirghelul și sensibile la atingere sau la atingerea cu degetul. Acestea apar pe zonele corpului expuse la soare la persoanele cu pielea deschisă la culoare. Keratozele clinice sunt considerate premaligne, dar doar 1 din 1.000 de leziuni pe an progresează spre carcinom cu celule scuamoase.

Aplicarea de azot lichid este o metodă rapidă și eficientă de eradicare. Crustele se formează pe leziuni și dispar în 10 până la 14 zile. Un tratament alternativ este aplicarea cremei cu fluorouracil. Acest medicament poate fi aplicat prin masaj pe leziuni dimineața și seara până când acestea se înroșesc și se ulcerează, apoi se acoperă cu o crustă și erodează (de obicei în două până la trei săptămâni). Fluorouracil 0,5% poate fi administrat o dată pe zi pentru o perioadă mai lungă (de la patru săptămâni la câteva luni). Keratozele se pot vindeca cu mai puțină iritație. Crema cu imiquimod 5%, aplicată de două până la trei ori pe săptămână timp de trei până la șase săptămâni, este cea mai scumpă alternativă la fluorouracilul topic (5FU). Orice leziuni persistente trebuie evaluate pentru o posibilă biopsie.

McIntyre WJ și colab. Opțiuni de tratament pentru keratozele actinice. Am Fam Physician. 1 septembrie 2007;76(5):667-71. [PMID: 17894135]

2. Boala Bowen și boala Paget

Boala Bowen (carcinom scuamos intraepidermic) apare pe pielea expusă la soare sau protejată de soare. Leziunea este de obicei o placă scuamoasă mică (0,5 până la 3 cm), bine delimitată, ușor ridicată, de culoare roz până la roșie, asemănătoare psoriazisului sau unei keratoze actinice mari. Aceste leziuni pot progresa

▲ **Figura 6-17.** Boala Paget a sânului din jurul mamelonului. (Prin amabilitatea Centrului de Ştiinţe ale Sănătăţii al Universităţii din Texas, Divizia de Dermatologie; utilizată cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Colorat al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Carcinom scuamos invaziv. Se indică excizia sau alt tratament definitiv.

Boala Paget extramamară, o manifestare a carcinomului intraepidermic sau a cancerului genitourinar sau gastrointestinal subiacent, seamănă cu eczema cronică şi afectează de obicei zonele apocrine, cum ar fi organele genitale. Boala Paget a mamelonului, o placă solzoasă, roşie, unilaterală sau rareori observată pe ambele părţi, care poate fi exudativă, este asociată cu un carcinom mamar intraductal subiacent (Fig. 6-17).

Cox NH şi colab. Subcomitetul pentru Ghiduri Terapice şi Audit, Asociaţia Britanică a Dermatologilor. Ghiduri pentru gestionarea bolii Bowen: actualizare 2006. Br J Dermatol. Ianuarie 2007;156(1):11-21. [PMID: 17199561]

Kanitakis J. Boala Paget mamară şi extramamară. J Eur Acad Dermatol Venereol. Mai 2007;21(5):581-90. [PMID: 17447970] Neidecker MV şi colab. Consideraţii farmacoeconomice în tratarea keratozei active. Pharmacoeconomics. 2009;27(6):451-64. [PMID: 19640009]

Schwartz RA şi colab. Keratoza actinică: o tulburare ocupaţională şi de mediu. J Eur Acad Dermatol Venereol. Mai 2008;22(5):606-15. [PMID: 18328060]

INTERTRIGO

Intertrigo este cauzat de efectul macerant al căldurii, umidităţii şi frecării. Este deosebit de probabil să apară la persoanele obeze şi în climatele umede. Simptomele includ mâncărime, arsură şi prurit. Pliurile corpului dezvoltă fisuri, eritem şi o epidermă umedă, macerată, cu denudaţie superficială. Intertrigo poate fi complicat de candidoză. Este necesar să se excludă psoriazisul invers, tinea cruris, eritrasma şi candidoza.

Zona trebuie menţinută curată şi uscată. În faza acută, compresele sunt utile. Crema cu hidrocortizon 1% combinată cu imidazol sau cremă cu nistatină este eficientă. Recidivele sunt frecvente .

DERMATOSIS VESICULARES

HERPES SIMPLE (herpes labial; herpes genital)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► **Informaţii generale**

Peste 85% dintre adulţi

- Vesículas pequeñas recurrentes agrupadas en una base eritematosa, en especial en las áreas bucolabial y genital.
- Puede presentarse después de infecciones menores, traumatismos, estrés o exposición al sol; los ganglios linfáticos regionales quizá se encuentren tumefactos y sensibles.
- Son positivos los cultivos víricos y las pruebas de anticuerpo fluorescente directo.

prezintă dovezi serologice ale infecţiilor cu virusul herpes simplex tip 1 (HSV-1), cel mai adesea dobândite asimptomatic în copilărie. Ocazional, infecţiile primare se manifestă ca gingivostomatită severă. Ulterior, pacientul poate prezenta episoade recurente care se rezolvă spontan, declanşate de expunerea la soare, intervenţii chirurgicale orale, febră sau o infecţie virală.

Aproape 25% din populaţia SUA prezintă dovezi serologice de infecţie cu virusul herpes simplex tip 2 (HSV-2), care provoacă leziuni cu morfologie şi evoluţie similare cu cele cauzate de HSV-1 la nivelul organelor genitale ale ambelor sexe. Infecţia se dobândeşte prin contact sexual. În cuplurile heterosexuale monogame în care unul dintre parteneri are o infecţie cu HSV-2, seroconversia partenerului neinfectat apare în 10% din cazuri în decurs de un an. Se pare că până la 70% din aceste infecţii sunt transmise în perioadele de excreţie asimptomatică. Herpesul genital poate fi, de asemenea, cauzat de HSV-1.

► **Manifestări clinice**

A. Semne şi simptome

Principalele simptome sunt arsurile şi mâncărimea. Episoadele pot fi precedate sau însoţite de nevralgie. Leziunile constau în vezicule mici, grupate, care pot apărea oriunde, dar cel mai frecvent pe marginea vermilion a buzelor, pe diafragma penisului, pe labii, pe pielea perianală şi pe fese (Fig. 6-18 şi 6-19). Orice eroziune a regiunii genitale este probabil cauzată de HSV-2 (sau HSV-1). Ganglionii limfatici regionali pot fi umflaţi şi sensibili. Leziunile se acoperă de obicei cu o crustă şi se vindecă în decurs de o săptămână. Herpesul simplex este cea mai frecventă cauză a ulceraţiilor genitale dureroase la persoanele cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane.

B. Date de laborator

Leziunile de herpes simplex trebuie diferenţiate de şancroid, sifilis, piodermie sau traumatisme. Testele directe de imunofluorescenţă cu anticorpi pe lame de sticlă oferă un diagnostic sensibil şi rapid. Cultura virală este, de asemenea, utilă.

▲ **Figura 6-18.** Herpes simplex. (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

Serologia herpetică nu este utilizată pentru diagnosticarea unui ulcer genital acut. Cu toate acestea, serologia specifică HSV-2 utilizând *Western blot sau* testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) permite identificarea persoanelor infectate cu HSV și care sunt potențial infecțioase. Acest test este util în special în cuplurile în care doar unul dintre parteneri are antecedente de herpes genital.

Complicații

Complicațiile includ piodermie, eczema herpetică și panariul, herpesul gladiatorului (herpes epidemic la halterofili, transmis prin contact), proctită, esofagita, infecția neonatală, keratita și encefalita.

▲ **Figura 6-19.** Vezicule de herpes simplex tip 1 pe marginea vermilion a buzei. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

► Prevenirea

Cremele de protecție solară sunt utile în prevenirea recurențelor induse de soare. Utilizarea profilactică a aciclovirului oral previne de obicei recurențele; acesta trebuie administrat în doză de 200 mg de patru ori pe zi, începând cu 24 de ore înainte de expunerea la lumină ultravioletă, intervenții chirurgicale dentare sau intervenții chirurgicale orale cosmetice. Doze comparabile sunt valaciclovir, 500 mg la fiecare 12 ore, și famciclovir, 250 mg de două ori pe zi.

► Tratament

A. Tratament sistemic

Trei medicamente sistemice sunt disponibile pentru tratamentul infecțiilor herpetice: aciclovirul, analogul său de valină, valaciclovirul, și famciclovirul. Toate cele trei medicamente sunt extrem de eficiente și, atunci când sunt utilizate corespunzător, au aproape nicio toxicitate. Doar aciclovirul poate fi administrat intravenos. Cu excepția herpesului orolabial sever, la pacienții imunocompetenți, se tratează doar forma genitală a bolii. În primele episoade clinice de herpes simplex, doza de aciclovir este de 400 mg oral de cinci ori pe zi (sau 800 mg la fiecare 8 ore); valaciclovir, 1000 mg la fiecare 12 ore; și famciclovir, 250 mg de trei ori pe zi. Durata tratamentului este de șapte până la zece zile, în funcție de severitatea focarului. Aproape toate cazurile de herpes recurent sunt ușoare și nu necesită intervenție terapeutică. În plus, farmacoterapia pentru HSV recurent are beneficii reduse. În studii, s-a observat o reducere medie a focarelor de doar 12 până la 24 de ore. Pentru ca tratamentul să fie eficient, pacientul trebuie să îl înceapă imediat ce apar primele semne de recurență. Dacă se dorește controlul focarelor recurente de herpes genital, acest lucru se poate realiza cu trei zile de valaciclovir, 500 mg de două ori pe zi, sau cinci zile de aciclovir, 200 mg de cinci ori pe zi, sau famciclovir, 125 mg la fiecare 12 ore. Valaciclovir, 2 g de două ori pe zi, timp de o singură zi, sau famciclovir, 1 g o dată sau de două ori pe zi, sunt alte tratamente de scurtă durată care oferă aceeași eficacitate și pot opri recurențele iminente atât ale herpesului oral, cât și ale celui genital. Adăugarea unui corticosteroid topic puternic de trei ori pe zi reduce durata, dimensiunea și durerea herpesului oral tratat cu un medicament antiviral oral.

La persoanele cu recurențe frecvente sau severe, terapia supresivă este extrem de eficientă în controlul bolii; reduce focarele cu 85% și scade răspândirea virală cu peste 90%. Aceasta are ca rezultat o reducere de aproape 50% a riscului de transmitere. Dozele supresive recomandate, administrate continuu, sunt: 400 mg de aciclovir, 500 mg de valaciclovir sau 125 până la 250 mg de famciclovir, la fiecare 12, 24 și respectiv 12 ore. Supresia pe termen lung pare a fi foarte sigură, iar după cinci până la șapte ani, o proporție semnificativă de pacienți pot întrerupe tratamentul. În unele studii s-a demonstrat că utilizarea prezervativului și educarea pacienților reduc transmiterea herpesului genital, dar în altele nu s-a constatat niciun beneficiu. Nicio intervenție singulară sau combinată nu previne complet transmiterea.

B. Măsuri locale

În general, tratamentul topic este ineficient. Se recomandă insistent ca unguentul cu aciclovir 5%, dacă este utilizat, să fie limitat la indicațiile restrânse pentru care este aprobat, și anume infecțiile herpetice genitale și mucocutanate inițiale.

Herpes simplex la pacienți imunocompromiși. Aplicarea cremei cu penciclovir la primul simptom de herpes orolabial recurent la fiecare

2 ore, cât timp pacientul este treaz, timp de patru zile, scade durata medie a episodului de la cinci la 4,5 zile.

► Prognoză

Pe lângă complicațiile descrise, episoadele recurente durează câteva zile, iar pacienții se recuperează fără sechele.

Cernik C și colab. Tratamentul infecțiilor cu herpes simplex: o analiză bazată pe dovezi. Arch Intern Med. 2008 Jun 9;168 (11):1137-44. [PMID: 18541820]
Martens MG și colab. Valaciclovir administrat o dată pe zi pentru reducerea eliminării virale la subiecții diagnosticați recent cu herpes genital. Infect Dis Obstet Gynecol. 2009;2009:105376. [PMID: 19680456]
Paz-Bailey G și colab. Îmbunătățirea vindecării și reducerea transmiterii HIV prin terapia episodică cu aciclovir ca parte a managementului sindromic la bărbați: un studiu randomizat, controlat. J Infect Dis. 2009 Oct 1;200(7):1039-49. [PMID: 19715417]
Spruance S și colab. Terapie de scurtă durată pentru herpesul genital recurent și herpesul labial. J Fam Pract. 2007 ian;56(1):30-6. [PMID: 17217895]
Tobian AA și colab. Circumcizia masculină pentru prevenirea infecțiilor cu HSV-2 și HPV și a sifilisului. N Engl J Med. 26 martie 2009;360(13):1298-309. [PMID: 19321868]

HERPES ZOSTER

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Durere de-a lungul traiectului unui nerv, urmată de leziuni veziculare grupate.

► Afecțiunea este unilaterală; unele leziuni (mai puțin de 20) pot apărea în afara dermatomului afectat.

► Leziunile apar de obicei pe față sau pe trunchi.

► Testul direct cu anticorpi fluorescenți este pozitiv , în special în leziunile veziculare.

► Informații generale

Herpesul zoster este o erupție veziculară acută cauzată de virusul varicelo-zosterian; apare de obicei la adulți. Cu rare excepții, pacienții prezintă un singur episod. Herpesul zoster care afectează un singur dermatom nu implică prezența unei malignități viscerale. Cu toate acestea, un focar generalizat ridică suspiciunea unei tulburări imunosupresive subiacente, cum ar fi limfomul Hodgkin sau infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Persoanele cu HIV au o probabilitate de 20 de ori mai mare de a dezvolta herpes zoster, adesea înainte de apariția altor manifestări clinice ale infecției cu HIV. Trebuie luate în considerare antecedentele de factori de risc HIV și testarea HIV, în special la persoanele cu herpes zoster cu vârsta sub 55 de ani.

► Manifestări clinice

Erupția cutanată este de obicei precedată de durere timp de 48 de ore sau mai mult, care poate persista și chiar crește în intensitate după dispariția leziunilor. Leziunile constau din vezicule grupate, tensionate, profunde, distribuite unilateral de-a lungul unui dermatom (Fig. 6-20). Cele mai frecvente distribuții sunt pe trunchi sau pe față. Se pot observa până la 20 de leziuni în afara dermatomului afectat. Ganglionii limfatici regionali pot fi sensibili și umflați.

Diagnostic diferențial

Deoarece dermatita cauzată de stejar otrăvitor și iederă otrăvitoare poate apărea unilateral, aceasta trebuie uneori diferențiată de herpesul zoster. Dermatita alergică de contact este pruriginoasă; zona zoster este dureroasă. Este necesară diferențierea acesteia din urmă de leziunile herpetice simplex, care uneori apar distribuite pe un dermatom. Atunci când nu este disponibil un diagnostic clar, trebuie prescrise doze antivirale adecvate pentru herpesul zoster. Afectarea facială poate semăna inițial cu erizipelul, dar herpesul zoster este unilateral și se prezintă cu vezicule după 24 până la 48 de ore. Durerea care precede erupția cutanată poate induce...

▲ **Figura 6-20. Herpes zoster.** (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.) medicului pentru a diagnostica migrena, infarctul miocardic, abdomenul acut, hernia de disc etc., în funcție de dermatomul afectat.

Complicații

Herpesul zoster sacral poate fi însoțit de disfuncții ale vezicii urinare și intestinale. Sunt probabile nevralgia persistentă, anestezia sau cicatrizarea zonei afectate după vindecare, paralizia facială sau a

altor nervi și encefalita. Nevralgia postherpetică este mai frecventă după afectarea nervului trigemen și la persoanele cu vârsta peste 55 de ani. Tratamentul antiviral administrat la timp (în decurs de 72 de ore de la debut) și agresiv reduce severitatea și durata nevralgiei postherpetice. Herpesul zoster oftalmic (V1)poate provoca tulburări de vedere.

► Prevenirea

Există un vaccin eficient împotriva zona zoster, care previne atât zona zoster, cât și nevralgia postherpetică. Acesta ar trebui luat în considerare pentru persoanele cu vârsta de 60 de ani și peste.

► Tratament

A. Măsuri generale

1. Gazdă imunocapabilă. Tratamentul la timp al herpesului zoster reduce nevralgia postherpetică; prin urmare, pacienții cu risc de această complicație trebuie tratați. Aceasta include persoanele cu vârsta peste 50 de ani și cele cu afecțiune care afectează alte zone decât trunchiul. Pacienții mai tineri cu durere acută moderată până la severă beneficiază adesea de un tratament antiviral eficient, care poate include aciclovir oral, 800 mg de cinci ori pe zi; famciclovir, 500 mg; sau valaciclovir, 1 g de trei ori pe zi, toate timp de șapte zile (Capitolul 32). Medicamentele de elecție sunt cele administrate de trei ori pe zi datorită biodisponibilității lor mai mari și ușurinței de dozare. Este esențial ca pacienții să rămână bine hidratați. Doza antivirală trebuie ajustată în funcție de funcția renală, conform recomandărilor. Blocurile nervoase pot fi importante în tratamentul durerii inițiale severe. Consultația oftalmologică este vitală atunci când prima ramură a nervului trigemen este afectată, chiar dacă pacientul nu prezintă simptome oculare. Corticosteroizii sistemici sunt eficienți în reducerea durerii acute, îmbunătățirea calității vieții și permiterea pacienților să revină mai rapid la activitățile lor normale. Aceștia nu cresc riscul de diseminare la gazdele imunocompetente. Atunci când nu sunt contraindicați, trebuie luată în considerare o cură de prednison de trei săptămâni cu reducere treptată, începând de la 60 mg/zi, pentru beneficiul său complementar la persoanele imunocompetente. Corticosteroizii orali nu reduc prevalența, severitatea sau durata nevralgiei postherpetice mai mult decât terapia antivirală eficientă. Trebuie administrată analgezie adecvată de la debutul durerii asociate cu herpesul zoster, care poate include opioide și gabapentină la pacienții cu durere severă.

2. Gazdă imunocompromisă. Având în vedere siguranța și eficacitatea antiviralelor disponibile în prezent, aproape toți pacienții imunocompromiși cu herpes zoster sunt eligibili pentru tratamentul antiviral. Schema de dozare este cea menționată anterior, dar tratamentul trebuie continuat până când leziunile s-au acoperit complet cu crustă și s-au vindecat sau aproape complet (până la două săptămâni). Deoarece corticosteroizii cresc riscul de diseminare, aceștia nu trebuie administrați pacienților imunocompromiși. Progresia bolii necesită de obicei tratament intravenos cu aciclovir, 10 mg/kg, de trei ori pe zi. După trei până la patru zile, administrarea orală poate fi înlocuită dacă s-a obținut un răspuns bun la tratamentul intravenos. Reacțiile adverse includ scăderea funcției renale din cauza cristalizării, greață, vărsături și dureri abdominale.

Pentru tratamentul infecțiilor cu virusul varicelo-zosterian rezistent la aciclovir, este indicat foscarnetul, administrat intravenos în doză de 40 mg/kg, de două sau trei ori pe zi.

B. Măsuri locale

Emulsiile de calamină sau amidon pot ajuta puțin.

C. Tratamentul nevralgiei postherpetice

Cea mai eficientă măsură este prevenirea zonei zoster prin vaccinarea persoanelor expuse riscului și administrarea unui tratament antiviral intensiv și la timp odată ce afecțiunea se dezvoltă. Când se dezvoltă nevralgia postherpetică, aceasta poate fi tratată cu unguent cu capsaicină (0,025% până la 0,075%) sau plasturi cu lidocaină. Nevralgia postherpetică cronică răspunde la blocurile regionale (ganglion stelat, epidural, infiltrare locală sau blocuri ale nervilor periferici) cu sau fără adăugarea de corticosteroizi la injecții. Amitriptilina (25 până la 75 mg în doză unică seara) este tratamentul oral de primă linie după analgezicele simple. Pentru ameliorarea suplimentară a durerii, se poate adăuga gabapentină, până la 3.600 mg oral pe zi (începând cu 300 mg oral de trei ori pe zi) sau duloxetină, până la 60 până la 120 mg oral pe zi (începând cu 30 până la 60 mg oral pe zi). Trimiterea la o clinică de gestionare a durerii trebuie luată în considerare în cazurile moderate până la severe sau când măsurile terapeutice menționate anterior sunt ineficiente.

► Prognostic

Las lesiones persisten dos a tres săptămâni și nu suelen recurrir. La afecțiunea motorului în 2 a 3% de la pacienții care au fost de origine paralisis tranzitorie.

Dworkin RH și colab. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, privind oxicodona și gabapentina pentru durerea acută în herpesul zoster. Pain. 2009 Apr;142(3):20917. [PMID: 19195785]

Dworkin RH și colab. Recomandări pentru gestionarea herpesului zoster. Clin Infect Dis. 1 ianuarie 2007;44(Supliment 1):S1-S26. [PMID: 17143845]

Hans G și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea unui plasture medicamentos cu lidocaină 5% pentru tratamentul topic al nevralgiei postherpetice: rezultatele unui studiu pe termen lung. Curr Med Res Opin. 2009 mai;25(5):1295-305. [PMID: 19366301]

Ji G și colab. Eficacitatea injecțiilor paravertebrale repetitive cu anestezice locale și steroizi pentru prevenirea nevralgiei postherpetice la pacienții cu herpes zoster acut. Anesth Analg. 2009 Nov;109(5): 1651-5. [PMID: 19713253]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Zona zoster. JAMA. 1 iulie 2009;302(1):108. [PMID: 19567448]

Weinberg A și colab. Cercetătorii din cadrul Programului de Studii Cooperative al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor (VA) din cadrul Studiului de Prevenire a Herpesului Zoster. Răspunsuri imune specifice virusului varicelo-zoster la herpesul zoster la participanții vârstnici la un studiu clinic privind un vaccin anti-zoster eficient. J Infect Dis. 1 octombrie 2009;200(7):1068-77. [PMID: 19712037]

PONFÓLICE; ECCEMA VESICULOAMPOLLOSO DE LAS MANOS (cunoscut în trecut ca dishidrosis, eccema dishidrótico)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Vezicule asemănătoare tapiocei, de 1 până la 2 mm, pe palme, tălpi și părțile laterale ale degetelor, însoțite de mâncărime.

► Veziculele se pot coalesce pentru a forma vezicule multiseptate.

► Uneori, după ce băşicile se usucă, apar exfoliere și crăpare.

- Apare în a treia decadă de viață, cu recurențe pe tot parcursul vieții.

Generalități

Aceasta corespunde unui tip foarte frecvent de dermatită a mâinilor, numită în principal pompholyx (din grecescă, care înseamnă „bule"), sau dermatită veziculobuloasă a palmelor și tălpilor. Pacienții au adesea antecedente de atopie și raportează exacerbări la stres. Pacienții cu dermatită diseminată de orice cauză pot dezvolta erupții cutanate asemănătoare pompholyxului ca parte a unui - răspuns de autoeczematizare.

Manifestări clinice

Pielea de pe părțile laterale ale degetelor și de pe palme sau tălpi este acoperită cu vezicule mici, transparente, care seamănă cu boabe de tapioca (Fig. 6-21). Acestea pot fi însoțite de mâncărime intensă. Ulterior, veziculele se usucă, iar zona devine solzoasă și crăpată.

Diagnostic diferențial

Ruptura veziculelor și examinarea pielii suprapuse cu un preparat de hidroxid de potasiu relevă hife în cazurile de tinea buloasă. Persoanele cu tinea pedis inflamatorie pot avea dermatofitidă veziculară a palmelor. La un pacient cu o erupție cutanată la nivelul mâinilor, picioarele trebuie întotdeauna examinate. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot provoca o erupție cutanată foarte similară cu cea din dishidroza mâinilor.

Prevenirea

Nu există nicio modalitate cunoscută de a preveni aceste episoade.

Tratament

Corticosteroizii topici și sistemici oferă o ușurare semnificativă unor pacienți. Deoarece este o afecțiune cronică, administrarea sistemică nu este, în general, recomandată. Corticosteroizii topici cu potență mare utilizați la debutul simptomelor ajută uneori la suprimarea puseelor și la ameliorarea pruritului. Aceste medicamente sunt, de asemenea, importante în gestionarea descuamării și crăpăturilor observate după faza veziculară. Este esențial ca pacienții să evite orice irită pielea; aceștia trebuie să poarte mănuși de bumbac în interior.

▲ **Figura 6-21.** Pompholyx (eczemă veziculobuloasă acută a mâinii). (Utilizată cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

Purtați mănuși de vinil atunci când spălați vasele sau efectuați alte lucrări umede, folosiți perii cu mâner mare în loc de bureți și aplicați cremă de mâini după spălarea mâinilor. Pacienții răspund la tratamentul cu soraleni plus lumină ultravioletă A (PUVA) și injecții cu toxină botulinică în palme în același mod ca în hiperhidroză.

Prognoză

La majoritatea pacienților, boala este un inconvenient . La unii, eczema buloasă veziculară a mâinilor poate fi invalidantă.

Lofgren SM și colab. Dishidroza: epidemiologie, caracteristici clinice și terapie. Dermatită. Decembrie 2006;17(4):165-81. [PMID: 17150166]
Veien NK. Dermatită veziculară acută și recurentă a mâinilor. Dermatol Clin. Iulie 2009;27(3):337-53. [PMID: 19580928]

PORPHYRIA CUTANEA TARDIA

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Vezicule neinflamatorii pe zonele expuse la soare, în special pe suprafețele dorsale ale mâinilor.
- Hipertricoză, fragilitate a pielii.
- Boală hepatică concomitentă.
- Creșterea porfirinelor urinare.

Generalități

Porfiria cutanată tardivă este cel mai frecvent tip de porfirie.

Cazurile sunt sporadice sau moștenite. Boala este asociată cu utilizarea anumitor medicamente (de exemplu, estrogeni) și cu boli hepatice cauzate de alcoolism sau hepatită C. Hemosideroza este adesea prezentă la persoanele cu boli hepatice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții se plâng de vezicule nedureroase și fragilitate a pielii pe suprafața dorsală a mâinilor (Fig. 8-22). Hipertricoza facială și hiperpigmentarea sunt frecvente.

B. Date de laborator

Uroporfirinele urinare sunt de două până la cinci ori mai mari decât coproporfirinele. Unele persoane prezintă, de asemenea, anomalii ale testelor funcției hepatice, dovezi ale infecției cu hepatita C, rezerve hepatice crescute de fier și mutații ale genei hemocromatozei. Sunt identificați frecvent mai mulți factori precipitanți.

Diagnostic diferențial

Leziuni cutanate identice cu cele din porfiria cutanată tardivă pot fi observate la persoanele aflate în dializă de întreținere și la cele care iau anumite medicamente (tetracicline și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, în special naproxen și voriconazol). În această așa-numită pseudoporfirie, rezultatele biopsiei sunt identice cu cele observate în porfiria cutanată tardivă, dar porfirinele urinare sunt normale.

► Prevenirea

Deși leziunile sunt cauzate de expunerea la soare, lungimea de undă a luminii care le stimulează este mai mare decât cea absorbită de organism.

▲ **Figura 6-22. Porphyria cutanea tarda.** (Prin amabilitatea Dr. Lewis Rose; utilizat cu permisiunea Dr. Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.) Cremele de protecție solară sunt ineficiente. Este esențial să vă protejați de soare purtând haine.

► Tratament

Întreruperea administrării tuturor medicamentelor stimulante și - reducerea sau încetarea semnificativă a consumului de alcool pot oferi o ameliorare. Flebotomia fără suplimentare orală cu fier, o unitate la fiecare două până la patru săptămâni, oferă o ameliorare treptată. Dozele foarte mici de antimalarice (200 mg de hidroxiclorochină de două ori pe săptămână), singure sau în combinație cu flebotomia, cresc excreția de porfirine și ameliorează afecțiunea pielii. Tratamentul este continuat până când pacientul nu mai prezintă simptome. Porfirinele urinare pot fi monitorizate.

► Prognoză

Aproape toți pacienții se ameliorează cu tratament. Leziuni asemănătoare sclerodermiei pot apărea pe pielea trunchiului, scalpului și feței.

Sassa S. Diagnostic și tratament modern al porfiriilor. Br J Haematol. 2006 Nov;135(3):281-92. [PMID: 16956347]

LC Young. Porfiria cutanea tarda asociată cu mutația Cys282Tyr în gena *HFE* în hemocromatoza ereditară: raport de caz și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Cutis. 2007 Nov;80(5): 415-8. [PMID: 18189029]

DERMATITĂ HERPETIFORMĂ

Aceasta este o entitate patologică rară care se manifestă sub formă de papule pruriginoase, vezicule și papulovezicule, în principal pe coate, genunchi, fese, ceafă și scalp. Prevalența sa pare a fi mai mare în Scandinavia și este asociată cu antigenele HLA, -B8, -DR3 și -DQ2. Diagnosticul se stabilește prin microscopie optică, care relevă neutrofile la vârfurile papilelor dermice. Studiile de imunofluorescență directă arată depozite granulare de IgA în papilele dermice. În 90% din cazuri, sunt prezenți anticorpi circulanți împotriva endomisiului și anticorpi împotriva transglutaminazei tisulare. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot exacerba boala celiacă. Pacienții au enteropatie din cauza sensibilității la gluten, dar în majoritatea cazurilor, aceasta este subclinică. Cu toate acestea, tulburarea este o consecință a consumului de gluten. Eliminarea strictă și prelungită a glutenului din mese s-a dovedit a reduce dozele necesare de dapsonă (de obicei 100 până la 200 mg/zi) pentru controlul bolii și poate chiar elimina necesitatea tratamentului medicamentos. Persoanele cu dermatită herpetiformă prezintă un risc crescut de a dezvolta limfom gastrointestinal, dar acest risc este redus în cazul unei diete fără gluten.

Caproni M și colab. Ghiduri pentru diagnosticul și tratamentul dermatitei herpetiforme. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 iunie;23(6):633-8. [PMID: 19470076]

LEZIUNI EXUDATIVE SAU CRUSTOASE

IMPETIGO

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Vezicule superficiale umplute cu material purulent care se rup ușor.
- Eroziuni de suprafață încrustate.
- Colorație Gram pozitivă și cultură bacteriană.

Generalități

Impetigo este o infecție cutanată contagioasă, autoinoculabilă, cauzată de stafilococi sau streptococi.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Leziunile constau în macule, vezicule, blistere, pustule și cruste gumatoase de culoarea mierii, care, atunci când sunt îndepărtate, lasă zone roșiatice, crude (Fig. 6-23). Fața și alte zone expuse sunt cel mai frecvent afectate. **Ectima** este o formă mai profundă de impetigo cauzată de stafilococi sau streptococi , cu ulcerații și cicatrici. Apare adesea la nivelul extremităților.

B. Date de laborator

Diagnosticul este confirmat prin colorare Gram și cultură. În - climatele mai temperate, aproape toate cazurile sunt legate de infecția cu
S. aureus. Speciile *de Streptococcus* sunt cele mai frecvente cauze în zonele tropicale. Este posibilă izolarea *S. aureus rezistent la meticilină dobândit în comunitate (* CA-MRSA) din leziunile de impetigo și ectima.

Diagnostic diferențial

Principalele diagnostice diferențiale sunt dermatita alergică acută de contact și herpesul simplex. Informațiile din istoricul pacientului sau distribuția liniară a leziunilor sugerează de obicei un diagnostic de dermatită de contact, iar cultura ar trebui să fie negativă.

▲ **Figura 6-23.** Impetigo bulos. (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.) pentru stafilococi și streptococi. Infecția cu herpes simplex se prezintă aproape întotdeauna cu vezicule grupate sau eroziuni izolate și poate fi însoțită de antecedente de recurență. Culturile virale sunt pozitive.

Tratament

Înmuierea și frecarea pot fi utile, în special pentru descoperirea bălților de puroi de sub cruste groase. Medicamentele topice, cum ar fi bacitracina, mupirocina sau retapamulina, pot fi încercate pentru infecțiile limitate la zone mici. Mupirocina și retapamulina sunt mai scumpe decât tratamentele sistemice. În aproape toate cazurile, sunt indicate antibioticele sistemice. Cefalexina, în doză de 250 mg la fiecare 6 ore, este de obicei eficientă. Doxiciclina, 100 mg la fiecare 12 ore, este o alternativă rezonabilă. *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină dobândit în comunitate poate provoca impetigo; *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA) este tratat inițial cu doxiciclină, clindamicină sau trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ). Aproape 50% din cazurile *de Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA) dobândit în comunitate* sunt rezistente la chinolone. Impetigo-ul recurent este asociat cu transportul nazal al *MRSA,* care este tratat cu rifampiță 600 mg/zi. Unguentul intranazal cu mupirocină de două ori pe zi, timp de cinci zile, elimină transportul la 40% din tulpinile *de MRSA* . Băile cu înălbitor (jumătate până la o cană la 20 l de apă timp de 15 minute, de trei până la cinci ori pe săptămână) pentru toți membrii gospodăriei și utilizarea de înălbitor de uz casnic diluat pentru curățarea capetelor de duș și a altor suprafețe din baie pot ajuta la reducerea transmiterii. Prosoapele nu trebuie împărțite dacă există un focar de impetigo în gospodărie.

Cole C și colab. Diagnosticul și tratamentul impetigo-ului. Am Fam Physician. 15 martie 2007;75(6):859-64. [PMID: 17390597]

DERMATITĂ ALERGICĂ DE CONTACT

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Eritem, edem și prurit, urmate frecvent de vezicule și blistere în zona de contact cu agentul suspect.
- Ulterior, exudație, cruste sau infecție secundară.
- Un istoric de reacții anterioare la contactul cu o posibilă substanță cauzatoare.
- Test cutanat pozitiv cu substanța cauzatoare.

Informații generale

Dermatita de contact este o dermatită acută sau cronică care rezultă din contactul direct al pielii cu substanțe chimice sau alergeni. Aproximativ 80% din cazuri se datorează expunerii excesive la iritanți primari sau universali sau la efectele lor aditive (de exemplu, săpunuri, detergenți, solvenți organici) și corespund dermatitei de contact iritantă, care apare eritematoasă și descuamoasă, dar nu veziculară. Cele mai frecvente cauze ale dermatitei alergice de contact sunt iedera otrăvitoare și stejarul otrăvitor; antimicrobienele topice (în special bacitracina și neomicina); anestezicele (benzocaina); produsele de îngrijire a părului; conservanții; bijuteriile (nichel); cauciucul; vitamina E; uleiurile esențiale; ceara de albine; și banda adezivă. Expunerea ocupațională este o cauză semnificativă a dermatitei alergice de contact. Supurațiile și formarea crustelor sunt de obicei datorate dermatitei de contact alergice, mai degrabă decât iritanților.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În dermatita alergică de contact, faza acută este caracterizată prin vezicule foarte mici și leziuni exudative, crustoase, în timp ce dermatita de contact cronică sau în curs de vindecare se prezintă cu descuamare, eritem și, eventual, îngroșarea pielii (Fig. 6-24). Pruritul, arsura și mâncărimea pot fi foarte intense. Leziunile, care sunt distribuite pe părțile expuse sau în modele capricioase, asimetrice, constau din macule eritematoase, papule și vezicule. Zona afectată este adesea caldă și umflată , cu exudație și cruste, imitând și uneori complicată de infecție. Modelul erupției cutanate poate fi diagnostic (de exemplu, vezicule în striații liniare tipice pe extremități în dermatita de stejar sau iederă otrăvitoare).

▲ **Figura 6-24.** Dermatită de contact cu model liniar cauzată de iederă otrăvitoare. (Utilizată cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

Localizarea sugerează adesea cauza; afectarea scalpului indică vopsele de păr, spray-uri sau tonice; afectarea facială, creme, cosmetice, săpunuri, produse de ras, oje; iar afectarea gâtului, bijuterii și vopsele de păr.

B. Date de laborator

Colorația Gram și cultura vor exclude impetigo-ul sau o infecție secundară (impetiginizare). Dacă mâncărimea este generalizată, trebuie luată în considerare scabia. Odată ce episodul acut s-a remis, testarea cutanată poate fi utilă atunci când alergenul declanșator este necunoscut.

Diagnostic diferențial

Distribuția asimetrică, eritemul neuniform în jurul feței, leziunile liniare și antecedentele de expunere ajută la diferențierea dermatitei acute de contact de alte leziuni cutanate. Cel mai frecvent diagnostic greșit este impetigo. Dermatita alergică cronică de contact trebuie diferențiată de scabie, dermatită atopică, pomfolice și alte eczeme.

► Prevenirea

Dacă uleiul cauzator este îndepărtat rapid și complet prin spălarea cu detergent lichid de vase (de orice marcă), problema este rezolvată, cu condiția ca acest lucru să se facă în primele 30 de minute după contactul cu stejarul otrăvitor sau iedera otrăvitoare. Există mai multe creme extrem de eficiente disponibile fără prescripție medicală, care pot fi aplicate înainte de contact pentru a preveni sau reduce severitatea dermatitei.

Cheia prevenției constă în identificarea agenților care cauzează dermatita și evitarea expunerii sau utilizarea îmbrăcămintei și mănușilor de protecție. În cazurile legate de muncă , prevenția se poate realiza prin transferul angajatului într-un alt departament sau prin asigurarea unei recalificări.

► Tratament

A. Generalități

Deși măsurile locale sunt importante, este dificil să se trateze dermatita de contact severă sau extinsă fără corticosteroizi sistemici, deoarece nici măcar corticosteroizii topici cu cea mai mare potență nu par să funcționeze bine asupra leziunilor veziculare și supurante. Dermatita de contact localizată (cu excepția feței) este adesea tratată doar cu medicamente topice. Dermatita de contact iritantă este controlată prin protejarea față de iritant și cu corticosteroizi topici, ca în dermatita atopică (descrisă anterior). Tratamentul dermatitei de contact alergice este discutat mai detaliat ulterior.

B. Măsuri locale

1. Dermatită exudativă acută. Cel mai frecvent se utilizează comprese . Nu se recomandă frecarea leziunilor cu apă și săpun. Loțiunea de calamină este utilă între pansamentele umede, în special atunci când sunt afectate zonele intertriginoase sau exudația nu este abundentă. Leziunile de la nivelul extremităților pot fi bandajate cu pansamente umede timp de 30 până la 60 de minute, de câteva ori pe zi. Ocazional, corticosteroizii topici de mare potență sub formă de gel sau cremă (de exemplu, fluocinonidă, clobetasol sau halobetasol) ajută la suprimarea dermatitei acute de contact și la ameliorarea pruritului. Numărul de aplicări zilnice este apoi redus treptat sau se utilizează un corticosteroid cu potență medie, cum ar fi crema cu triamcinolon 0,1%, pentru a preveni dermatita de rebound. O formulă calmantă include 55 g de cremă cu triamcinolon acetonidă 0,1% în 235 ml de loțiune care conține 0,5% camfor, 0,5% mentol și 0,5% fenol, amestecată de pacient.

2. Dermatită subacută (remisivă). Elementele fundamentale - ale tratamentului sunt corticosteroizii cu potență medie (triamcinolonă, 0,1%) până la mare (clobetasol, amcinonidă, fluocinonidă, dezoximetazonă).

3. Dermatită cronică (uscată și lichenificată). Unguent cu corticosteroizi cu potență mare până la foarte mare.

C. Tratament sistemic

În cazurile acute severe, prednisonul se administrează oral timp de 12 până la 21 de zile. Un regim util constă în 60 mg de prednison timp de patru până la șapte zile, 40 mg timp de patru până la șapte zile și 20 mg timp de patru până la șapte zile, fără reducerea treptată a dozelor. Un alt regim prescrie 78 de comprimate a câte 5 mg, care trebuie administrate după cum urmează: 12 în prima zi, 11 în a doua

zi și așa mai departe. Punctul cheie este administrarea unei cantități suficiente de corticosteroizi (și cât mai curând posibil) pentru a obține un efect clinic și apoi reducerea treptată a dozei suficient de lent pentru a evita rebound-ul. În ambele regimuri, metilprednisolonul este inadecvat după cinci zile de medicație (Capitolul 26).

► Prognoză

Dermatita alergică de contact se vindecă spontan dacă se evită expunerea ulterioară, dar adesea durează două până la trei săptămâni pentru a se vindeca complet.

Ansar V și colab. Erupție pruriginoasă pe brațe și picioare. Am Fam Physician. 15 mai 2009;79(10):901-2. [PMID: 19496391]
Craig K și colab. Care este cea mai bună durată a terapiei cu steroizi pentru dermatita de contact (rhus)? J Fam Pract. 2006 Feb;55(2):166-7. [PMID: 16451787]
Mark BJ și colab. Dermatită alergică de contact. Med Clin North Am. 2006 ian.;90(1):169-85. [PMID: 16310529]
Schram SE și colab. Iederă otrăvitoare cu punct negru. Dermatită. 2008 ian-feb;19(1):48-51. [PMID: 18346397]

TULBURĂRI PUSTULOASE

ACNEE VULGARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Apare în timpul pubertății; deși debutul poate fi întârziat până în a treia sau a patra decadă de viață.
► Trăsăturile distinctive ale acneei vulgare sunt comedoanele deschise și închise.
► Este cea mai frecventă dintre toate afecțiunile pielii.
► Severitatea variază de la prezența comedoanelor până la acnee inflamatorie papulară sau pustuloasă, până la chisturi sau noduli.
► Fața și trunchiul pot fi afectate.
► Uneori, cicatricile apar ca o consecință a bolii sau a manipulării de către pacient.

► Generalități

Acneea vulgară este polimorfă. Se observă comedoane deschise și închise, papule, pustule și chisturi. Boala este declanșată de androgeni la persoanele predispuse genetic.

Acneea vulgară este mai frecventă și severă la bărbați. Nu se rezolvă întotdeauna spontan odată cu vârsta. Doisprezece procente dintre femei și trei procente dintre bărbații cu vârsta peste 25 de ani suferă de acnee vulgară. Această rată nu scade decât după vârsta de 44 de ani. Leziunile cutanate sunt asociate cu activitatea sebacee. Evenimentele patogene includ blocarea infundibulului folicular, retenția de sebum, creșterea excesivă a bacilului acneic *(Propionibacterium acnes)* cu eliberarea rezultată de acizi grași acumulați și iritație din partea acestor acizi și o reacție de corp străin la sebumul extrafolicular. Mecanismul prin care antibioticele controlează acneea nu este încă pe deplin înțeles, dar este posibil ca acestea să acționeze prin proprietățile lor antibacteriene sau antiinflamatorii.

Când o femeie prezintă acnee rezistentă, se poate suspecta hiperandrogenism. Acesta poate fi sau nu însoțit de hirsutism, nereguli menstruale sau alte semne de virilizare. Sindromul ovarelor polichistice (SOP) este cea mai frecventă cauză identificabilă.

► Manifestări clinice

Pot apărea disconfort ușor, durere sau mâncărime. Leziunile apar în principal pe față, gât, partea superioară a pieptului, spate și umeri. Semnul distinctiv al acneei vulgare sunt comedoanele (Fig. 6-25). Comedoanele închise sunt mici umflături, de culoarea pielii, neinflamate, care conferă pielii o textură sau un aspect aspru. Comedoanele deschise sunt de obicei ceva mai mari și conțin material negru. Se observă, de asemenea, papule inflamatorii, pustule, pori ectazici, chisturi și cicatrici acneice.

Acneea se poate manifesta în moduri diferite la diferite vârste. Preadolescenții dezvoltă adesea comedoane ca primele leziuni. Leziunile inflamatorii la preadolescenți sunt frecvent localizate pe partea mijlocie a feței și se răspândesc pe măsură ce pacientul crește. Femeile cu vârste cuprinse între treizeci și patruzeci de ani (adesea fără antecedente de acnee) dezvoltă leziuni papulare pe bărbie și în jurul gurii.

Diagnostic diferențial

La adulți, rozaceea se prezintă cu papule și pustule pe partea medie a feței, dar prezența telangiectaziilor, înroșirea feței și absența comedoanelor disting această afecțiune de acneea vulgară. O erupție pustuloasă pe față la pacienții care primesc antibiotice sau care suferă de otită externă trebuie investigată prin cultură pentru a exclude foliculita gram-negativă, o afecțiune rară. Acneea poate apărea la persoanele care utilizează corticosteroizi sistemici sau agenți fluorurați topici pe față. De asemenea, poate fi exacerbată sau cauzată de creme sau uleiuri iritante. Ocazional, pustulele de pe față rezultă din infecții cu tinea. Leziunile de pe spate sunt mai problematice. Când apar izolat, *trebuie suspectată foliculita stafilococică, miliaria („erupție cutanată") sau, rareori, foliculita cauzată de Malassezia.* Cultura bacteriană, un tratament cu antibiotice cu activitate împotriva stafilococilor și observarea răspunsului la tratament ajută la diagnosticul diferențial.

▲ **Figura 6-25.** Acnee vulgară, formă chistică nodulară severă cu cicatrici. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizată cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Colorat al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)

La pacienții cu infecție cu HIV, foliculita este frecventă și poate fi stafilococică sau eozinofilică.

Complicații

Pot exista formarea de chisturi, modificări pigmentare la pacienții cu pielea închisă la culoare, cicatrici severe și tulburări psihologice .

► Tratament

A. Măsuri generale

1. Educația pacientului. Atunci când cicatricile par disproporționate față de severitatea leziunilor, medicii ar trebui să suspecteze că pacientul le manipulează. Este esențial să se educe pacientul cu privire la această complicație într-un mod care să îl susțină. Anxietatea și depresia sunt adesea cauza acneei excoriate minore la femeile tinere. Pacienta trebuie să fie conștientă de faptul că vor fi necesare cel puțin patru până la șase săptămâni pentru a observa o îmbunătățire și că, în cazul leziunilor mai vechi, poate dura luni până când acestea dispar. În consecință, îmbunătățirea este evaluată în funcție de numărul de leziuni noi formate după șase până la opt săptămâni de tratament. Este necesar mai mult timp pentru a observa o îmbunătățire pe spate și pe piept, deoarece aceste zone reacționează mai lent. Atunci când se aplică unguente pentru păr, acestea ar trebui să conțină glicerină și nu ulei. Trebuie evitată expunerea topică la uleiuri, unt de cacao (ulei de theobroma) și grăsimi.

2. Dietă. S-a raportat că o dietă cu conținut scăzut de glucoză, care duce la pierderea în greutate, ameliorează acneea la bărbații cu vârste cuprinse între 15 și 25 de ani. Această îmbunătățire a fost legată de o reducere a rezistenței la insulină. Hiperinsulinemia a fost, de asemenea, legată de acnee la femeile cu cicluri menstruale regulate. Sindromul metabolic cu rezistență la insulină poate fi, de asemenea, o manifestare a sindromului ovarelor polichistice la femei. Acest lucru sugerează un posibil mecanism patogen comun pentru acnee atât la femeile adulte, cât și la bărbați.

B. Acnee comedonală

Tratamentul acneei se bazează pe tipul și severitatea leziunilor . Comedoanele necesită un tratament diferit față de pustulele și leziunile chistice. La evaluarea severității, trebuie luate în considerare sechelele leziunilor. O persoană care dezvoltă doar două leziuni noi pe lună care se vindecă sau lasă o hiperpigmentare postinflamatorie trebuie tratată mai agresiv decât un pacient comparabil ale cărui leziuni se rezolvă fără sechele. Săpunurile au o importanță redusă în tratamentul acneei și, cu excepția cazului în care pielea pacientului este deosebit de grasă, trebuie utilizat un săpun blând pentru a evita iritația, ceea ce reduce eficacitatea altor medicamente topice, toate fiind oarecum iritante în sine. Agenții eficienți pentru acneea comedonală sunt enumerați în ordinea în care ar trebui încercați.

1. Retinoizi topici. Tretinoina este foarte eficientă pentru acneea comedonală sau pentru tratarea componentei comedonale a acneei mai severe, dar utilitatea sa este limitată de iritație. Tratamentul trebuie să înceapă cu o cremă 0,025% (nu un gel), inițial de două ori pe săptămână seara, crescând treptat până la aplicarea zilnică nocturnă. Unele persoane nu pot utiliza nici măcar acest preparat cu potență redusă mai mult de trei ori pe săptămână, dar chiar și cu această frecvență, se poate observa o îmbunătățire. O cantitate de mărimea unui bob de mazăre este suficientă pentru a acoperi întreaga față. Pentru a evita iritația, pacienții trebuie sfătuiți să aștepte 20 de minute după spălare înainte de a aplica produsul. Alte opțiuni pentru pacienții iritați de preparatele standard cu tretinoină includ gelul de adapalenă 0,1% și tretinoina reformulată. Unele persoane, în special adolescenții, răspund mai bine la gelul 0,01%. Deși absorbția tretinoinei este minimă, utilizarea acesteia este contraindicată în timpul sarcinii. În unele cazuri, poate apărea fotosensibilitate. Este esențial să se avertizeze pacienții că poate apărea o exacerbare în primele patru săptămâni de tratament. Gelul de tazaroten (0,05% sau 0,1%) este un retinoid topic aprobat pentru tratamentul psoriazisului și acneei și poate fi utilizat la cei care nu tolerează alți retinoizi.

2. Peroxid de benzoil. Produsele pe bază de peroxid de benzoil sunt disponibile în concentrații de 2,5, 4, 5, 8 și 10%, dar concentrația de 2,5% pare a fi la fel de eficientă ca cea de 10% și mai puțin iritantă. În general, pentru a reduce iritația, trebuie aplicate geluri pe bază de apă, nu pe bază de alcool.

3. Antibiotice. Administrarea topică de antibiotice (vezi mai jos) a demonstrat că reduce leziunile comedonice.

4. Extracția comedoanelor. Comedoanele deschise și închise pot fi îndepărtate cu un extractor de comedoane.

C. Acnee papulară inflamatorie

Antibioticele sunt esențiale pentru tratamentul acneei inflamatorii. Acestea pot fi utilizate topic sau oral. Antibioticele orale de elecție sunt tetraciclina și doxiciclina. Minociclina este adesea eficientă în acneea care nu răspunde sau este rezistentă la aceste antibiotice, dar este scumpă. În cazuri rare, se pot utiliza și alți agenți chimioterapeutici, cum ar fi trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimat cu concentrație dublă la fiecare 12 ore) sau antibiotice, cum ar fi clindamicina (150 mg de două ori pe zi) sau o cefalosporină (cefadroxil sau cefalexină). Se utilizează, de asemenea, fosfatul de clindamicină topic și eritromicina (vezi mai jos). Medicamentele topice sunt probabil echivalente cu aproximativ 500 mg/zi de tetraciclină administrată oral, ceea ce reprezintă jumătate din doza inițială obișnuită. Antibioticele topice sunt prescrise în trei situații: acnee papulară ușoară, controlabilă numai cu medicamente topice; Pacienți care refuză sau nu tolerează antibioticele orale; sau pentru a trece treptat de la preparate orale la cele topice la pacienții cu un control adecvat. Pentru a reduce rezistența, peroxidul de benzoil trebuie utilizat în combinație cu antibioticul topic.

1. Acnee ușoară. Antibioticul topic de primă linie, în ceea ce privește eficacitatea și lipsa relativă de inducție a rezistenței la *P. acnes* , este combinația de eritromicină sau clindamicină cu gel topic cu peroxid de benzoil. Loțiunea, gelul sau soluția de clindamicină (mai puțin iritantă), sau una dintre numeroasele mărci de gel sau soluție topică de eritromicină, poate fi utilizată de două ori pe zi, cu peroxid de benzoil aplicat dimineața (o combinație de eritromicină sau clindamicină cu peroxid de benzoil este disponibilă pe bază de rețetă). Uneori, adăugarea unei creme cu tretinoină 0,025% sau a unui gel cu 0,01% seara este eficientă, deoarece acționează printr-un mecanism diferit.

2. Acnee moderată. Tetraciclina (500 mg), doxiciclina (100 mg) și minociclina (50 până la 100 mg) sunt eficiente, administrate de două ori pe zi, deși minociclina este mai scumpă. Tratamentul cu minociclină trebuie să înceapă cu 100 mg seara timp de patru până la șapte zile, urmată de 100 mg de două ori pe zi, pentru a reduce incidența amețelilor. O vizită de urmărire trebuie programată la șase săptămâni și trei până la patru luni după vizita inițială. Dacă pielea pacientului este bine ameliorată, doza trebuie redusă treptat la 250 mg de tetraciclină, 100 mg de doxiciclină sau 50 mg de minociclină la fiecare șase până la opt săptămâni (continuând cu medicamente

topice) pentru a ajunge la cea mai mică doză sistemică necesară pentru menținerea vindecării. În general, reducerea treptată a dozei la zero fără tratament suplimentar duce la reapariția rapidă a acneei. Tetraciclina, minociclina și doxiciclina sunt contraindicate în timpul sarcinii, dar se poate administra eritromicină orală.

Este important să se abordeze problema ineficienței contraceptivelor atunci când se prescriu antibiotice femeilor care le utilizează; aceste femei trebuie să ia în considerare și utilizarea metodelor de barieră și ar trebui să raporteze orice sângerare între menstruații. Contraceptivele orale sau spironolactona (50 până la 200 mg zilnic) ca antiandrogen pot fi adăugate la femeile cu acnee rezistentă la antibiotice sau la cele care prezintă recurențe după tratamentul cu isotretinoină.

3. Acnee severă

A. Isotretinoină. Acest analog al vitaminei A este utilizat pentru a trata acneea chistică severă care nu răspunde la terapiile convenționale. În acneea chistică severă, o doză de 0,5 până la 1 mg/kg/zi timp de 20 de săptămâni este de obicei suficientă, până la o doză cumulativă de cel puțin 120 mg/kg. Pacienților trebuie să li se ofere tratament cu isotretinoină înainte de apariția unor cicatrici semnificative, dacă acestea nu sunt controlate rapid și adecvat cu antibiotice. Medicamentul este *absolut contraindicat în timpul sarcinii din cauza* teratogenității sale; trebuie efectuate două teste de sarcină în sânge, apoi lunar, înainte de inițierea tratamentului la o femeie. Trebuie eliberată o cantitate de medicament suficientă pentru o lună. Trebuie utilizate două forme de contracepție eficientă. Trebuie obținut consimțământul informat înainte de utilizare, iar pacienta trebuie înscrisă într-un program de monitorizare (iPledge). La majoritatea pacienților apar reacții adverse, în general cele legate de uscăciunea pielii și a membranelor mucoase (buze uscate, sângerări nazale și ochi uscați). Dacă apare o cefalee, trebuie luată în considerare pseudotumora cerebrală. A fost raportată depresie. Hipertrigliceridemia apare în aproape 25% din cazuri, hipercolesterolemia în 15% și o scădere a colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare în 5%. În unele cazuri, valorile testelor funcționale hepatice pot fi ușor crescute. Sunt probabile niveluri ridicate ale glicemiei à jeun. Alte reacții adverse includ scăderea vederii nocturne, simptome musculo-scheletice sau intestinale, piele uscată, subțierea părului, țesut de granulație exuberant în leziuni și hiperostoză osoasă (care se observă doar în cazul dozelor foarte mari sau al tratamentului prelungit). Mialgia moderată până la severă necesită rareori reducerea dozei sau întreruperea administrării medicamentului. Testele de laborator care trebuie efectuate la toți pacienții înainte de tratament și după patru săptămâni de tratament sunt studii privind colesterolul, trigliceridele și funcția hepatică.

La sfârșitul tratamentului, valorile crescute ale enzimelor hepatice și ale trigliceridelor revin la normal. Medicamentul poate induce remisiuni prelungite în 40 până la 60% din cazuri sau acneea poate recidiva, care este mai ușor de controlat cu tratamente convenționale. Ocazional, acneea nu răspunde sau recidivează rapid după tratament, dar poate dispărea după o a doua cură.

B. Injecție intralezională. Pe de altă parte, în acneea moderată , injecția intralezională de suspensii diluate de acetonidă de triamcinolon (2,5 mg/ml, 0,05 ml per leziune) accelerează frecvent supresia papulelor mai profunde și a chisturilor ocazionale.

C. Dermabraziunea cu laser. Îmbunătățirea estetică poate fi obținută prin incizie și grefare cu punch a cicatricilor profunde și prin abraziunea leziunilor acneice inactive și a cicatricilor superficiale, în special a celor plate. Tehnica nu este lipsită de efecte nedorite, deoarece se știe că apar hiperpigmentare, hipopigmentare, coroziune și cicatrici. Persoanele cu ten închis la culoare reacționează foarte slab. Intervențiile chirurgicale corective pot să nu fie recomandate în cele 12 luni de la tratamentul cu izotretinoină. Acneea activă de toate tipurile poate fi controlată cu anumite terapii laser și fotodinamice. Acestea pot fi luate în considerare atunci când tratamentele standard sunt contraindicate sau au eșuat.

► Prognoză

Acneea vulgară se rezolvă în cele din urmă spontan, dar este imposibil de prezis când se va întâmpla acest lucru. Afecțiunea poate persista.

Poate persista până la vârsta adultă și poate provoca cicatrici severe dacă nu este tratată. Persoanele tratate cu antibiotice continuă să se amelioreze în primele trei până la șase luni de tratament. Recidiva în această perioadă sugerează prezența *P. acnes rezistent* . Boala este cronică și se acutizează intermitent în ciuda tratamentului. Remisiile după farmacoterapia sistemică cu izotretinoină pot fi prelungite în până la 60% din cazuri. Recidivele după administrarea de izotretinoină apar aproape întotdeauna în decurs de trei ani, iar până la 20% dintre pacienți necesită un al doilea tratament.

Goodman G. Gestionarea eficientă a acneei vulgare. Aust Fam Physician. 2006 sept.;35(9):705-9. [PMID: 16969442]
Hamilton FL și colab. Laser și alte terapii cu lumină pentru tratamentul acneei vulgare: revizuire sistematică. Br J Dermatol. 2009 iunie; 160(6): 1273-85. [PMID: 19239470]
Kaymak Y și colab. Comparație între depresie, anxietate și calitatea vieții la pacienții cu acne vulgară care au fost tratați fie cu izotretinoină, fie cu agenți topici. Int J Dermatol. Ianuarie 2009;48(1):41-6. [PMID: 19126049]
Smith RN și colab. Efectul unei diete bogate în proteine și cu încărcătură glicemică scăzută versus o dietă convențională cu încărcătură glicemică ridicată asupra parametrilor biochimici asociați cu acneea vulgară: un studiu randomizat, controlat, orbat de investigator. J Am Acad Dermatol. 2007 Aug;57(2):247-56. [PMID: 17448569]

ROSÁCEA

- Un trastorno facial crónico.
- Un componente vascular (eritema y telangiectasia, así como tendencia a la rubefacción fácil).
- También puede haber un componente acneiforme (pápulas y pústulas).
- Un componente glandular acompañado de hiperplasia del tejido blando de la nariz (rinofima).

BAZELE DIAGNOSTICULUI

▲ **Figura 6-26.** Rozacee. (Utilizată cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

Diagnostic diferențial

Rozaceea diferă de acnee prin prezența unei componente vasculare și absența comedoanelor. Nuanța rozacee și telangiectaziile sugerează diagnosticul. Adesea este diagnosticată confundat cu lupus, dar prezența pustulelor exclude acest diagnostic.

► Generalități

Patogeneza acestei afecțiuni este necunoscută. Corticosteroizii topici aplicați pe partea inferioară a feței pot induce afecțiuni asemănătoare rozaceei.

► Manifestări clinice

Pacienții raportează adesea înroșirea sau exacerbarea rozaceei la căldură sau frig, băuturi calde, alimente picante, lumina soarelui, exerciții fizice, alcool, emoții puternice și bufeuri de menopauză. Obrajii, nasul și bărbia și, ocazional, întreaga față pot avea o nuanță rozalie. Nu se observă comedoane. În cea mai ușoară manifestare, pe obraji se observă eritem și vase dilatate. La acest fundal se pot adăuga papule inflamatorii sau acestea pot evolua spre pustule (Fig. 6-26). Poate fi prezentă seboree asociată. Pacientul se plânge de obicei de arsuri sau mâncărime însoțite de episoade de înroșire a pielii și poate avea o afecțiune oftalmologică concomitentă, cum ar fi blefarita sau keratita, care necesită frecvent terapie sistemică cu antibiotice.

► Tratament

Este important să se instruiască pacienții să evite factorii declanșatori. Aceștia ar trebui să utilizeze o cremă de protecție solară cu spectru larg care protejează împotriva luminii ultraviolete A (UVA); cu toate acestea, sensibilitatea extremă la preparatele topice poate limita opțiunile de tratament. Cremele de protecție solară pe bază de zinc sau titan sunt mai bine tolerate, iar cremele de protecție solară cu barieră de silicon pot îmbunătăți toleranța. Tratamentul medical este eficient numai pentru papulele și pustulele inflamatorii, precum și pentru eritemul din jur. Rozaceea este de obicei o afecțiune pe tot parcursul vieții, așa că este necesară îngrijire de susținere.

A. Tratament local

Metronidazolul (disponibil sub formă de cremă, gel sau loțiune) 0,75% aplicat de două ori pe zi sau 1% o dată pe zi este tratamentul topic preferat. Dacă metronidazolul nu este tolerat, clindamicina topică (soluție, gel sau loțiune) 1% aplicată de două ori pe zi este eficientă. Un răspuns se observă de obicei în termen de patru până la opt săptămâni. Produsele topice care conțin sulfacetamidă de sodiu și sulf sunt utile în cazurile de răspuns parțial la antibioticele topice. Peroxidul de benzoil poate ajuta la reducerea componentei pustulare, ca în acneea vulgară. În unele cazuri, retinoizii topici sunt adăugați cu prudență pentru îngrijire de susținere.

B. Tratament sistemic

Când măsurile topice sunt insuficiente, se utilizează tetraciclină, 250 sau 500 mg administrată oral, de două ori pe zi, pe stomacul gol. Minociclina și doxiciclina, 50 până la 100 mg o dată sau de două ori pe zi, sunt, de asemenea, eficiente. În cazurile rezistente, se poate administra metronidazol sau amoxicilină, 250 până la 500 mg de două ori pe zi. Există puține efecte adverse, deși metronidazolul poate produce un efect asemănător disulfiramului atunci când pacientul consumă alcool sau poate provoca neuropatie în cazul utilizării prelungite. Când alte măsuri sunt ineficiente, izotretinoina poate fi eficientă. Se recomandă o doză orală de 0,5 mg/kg/zi timp de 12 până la 28 de săptămâni. Consultați precauțiile menționate în paragrafele anterioare. Tratamentul cu laser poate fi benefic pentru telangiectazii; proliferarea fimatoasă din nas poate fi tratată prin reducere chirurgicală.

► Prognoză

Rozaceea tinde să fie o afecțiune persistentă. Cu schemele terapeutice descrise, este de obicei bine controlată.

Mostafa FF și colab. Studiu comparativ al unor modalități de tratament pentru rozacee. J Eur Acad Dermatol Venereol. Ianuarie 2009;23(1):22-8. [PMID: 18705632]
van Zuuren EJ și colab. Revizuire sistematică a tratamentelor pentru rozacee. J Am Acad Dermatol. Ianuarie 2007;56(1):107-15. [PMID: 17190628]

Acneea cu steroizi poate fi observată în timpul terapiei cu corticosteroizi topici sau sistemici.

FOLICULITĂ (inclusiv sicoză)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Mâncărime și arsură în zonele păroase.
- ► Pustule în foliculii de păr.

► Informații generale

Foliculita are cauze multiple. Se datorează frecvent unei infecții stafilococice și poate fi mai frecventă la pacienții diabetici. Când leziunea este profundă, cronică și persistentă la nivelul capului și gâtului, se numește sicoză.

Foliculita Gram-negativă, care poate apărea în timpul tratamentului cu antibiotice pentru acnee, se poate prezenta ca o exacerbare a pustulelor sau nodulilor acneici. *Klebsiella, Enterobacter, Escherichia coli* și *Proteus au fost izolate din aceste leziuni.*

„Foliculita în cadă", cauzată de *Pseudomonas aeruginosa,* este caracterizată prin leziuni pustulare, foliculare, pruriginoase sau sensibile care apar la una până la patru zile după îmbăierea într-o cadă cu hidromasaj, o cadă cu hidromasaj sau o piscină publică. Infecțiile sistemice sunt rare. Persoanele neutropenice ar trebui să evite aceste expuneri.

Foliculita nebacteriană poate fi cauzată de frecare și uleiuri . Ocluzia, transpirația și frecarea, cum ar fi cele cauzate de blugii strâmți și alte materiale groase de pe coapse, pot agrava acest tip de foliculită.

La pacienții cu SIDA, o formă comună de foliculită sterilă se numește foliculită eozinofilă, care constă în papule urticariene cu infiltrație eozinofilă proeminentă. Poate apărea inițial odată cu inițierea terapiei antiretrovirale extrem de active (HAART) și poate fi confundată cu o erupție cutanată indusă de medicamente.

Pseudofoliculita este cauzată de firele de păr crescute sub piele în zona bărbii. Apare la femei și bărbați cu bărbi foarte crețe. În această afecțiune, papulele și pustulele sunt situate pe părțile laterale ale bărbii, nu în interiorul foliculilor. Poate fi tratată prin lăsarea bărbii să crească, utilizarea depilatoarelor chimice sau bărbieritul cu o lamă de ras protejată de o lamă metalică subțire. Epilarea cu laser este foarte benefică pentru pacienții cu pseudofoliculită, necesită o conservare minimă și poate fi efectuată la persoane de orice ton al pielii. Pseudofoliculita este o adevărată indicație medicală pentru această tehnică și nu ar trebui considerată o procedură cosmetică.

► Manifestări clinice

Simptomele variază de la arsuri și sensibilitate ușoară până la mâncărime intensă. Leziunile constau în pustule ale foliculilor de păr (Fig. 6-27).

Diagnostic diferențial

Este important să se facă distincția între foliculita bacteriană și cea non-bacteriană. Un istoric medical amănunțit este esențial pentru a determina cauza foliculitei non-bacteriene; de asemenea, colorarea foliculitei...

▲ **Figura 6-27.** Foliculită bacteriană. (Utilizată cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

Colorația Gram și cultura sunt esențiale. Foliculita trebuie diferențiată de acneea vulgară sau miliaria pustulosa (erupție

cutanată de căldură) și de infecțiile cutanate, cum ar fi impetigo sau infecțiile fungice. Un istoric de utilizare a căzii cu hidromasaj sugerează adesea un diagnostic de *foliculită cauzată de Pseudomonas.* Foliculita eozinofilică în SIDA necesită de obicei biopsie pentru diagnostic.

Complicații

Principala complicație a foliculitei bacteriene este formarea - abceselor.

► Prevenirea

Orice cauze locale predispozante, cum ar fi uleiurile sau frecarea, trebuie corectate . Pacientul trebuie să se asigure că apa din căzile cu hidromasaj și spa-uri este potabilă. Dacă foliculita stafilococică persistă, tratamentul purtătorilor nazali sau perineali cu rifampicină, 600 mg/zi timp de cinci zile, sau cu unguent topic cu mupirocină 2% de două ori pe zi, timp de cinci zile, poate fi util. Clindamicina orală pe termen lung, 150 până la 300 mg/zi timp de patru până la șase săptămâni, sau trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) administrat oral o dată pe lună timp de șase luni pot fi eficiente în prevenirea recurenței foliculitei stafilococice și a furunculozei. Băile cu înălbitor (o jumătate de cană până la o cană la 20 litri de apă timp de 15 minute, de trei până la cinci ori pe săptămână) pot reduce starea de purtător al stafilococilor cutanați și nu contribuie la rezistența la antibiotice. Controlul glicemiei la diabetici scade numărul acestor infecții.

► Tratament

A. Măsuri locale

Alcoolul etilic anhidru care conține 6,25% clorură de aluminiu este în general util atunci când este aplicat pe leziuni și pe tampoane, în special în cazurile de foliculită cronică a feselor. Antibioticele topice sunt ineficiente dacă bacteriile au invadat deja foliculul de păr.

B. Măsuri specifice

Foliculita *cu Pseudomonas* se vindecă spontan la pacienții fără neutropenie atunci când leziunile sunt superficiale . Poate fi tratată cu ciprofloxacină 500 mg la fiecare 12 ore, timp de cinci zile. Antibioticele sistemice sunt recomandate pentru foliculita bacteriană cauzată de alte microorganisme. Sunt necesare perioade de tratament mai lungi (patru până la opt săptămâni sau mai mult) cu antibiotice stafilococice dacă infecția a afectat scalpul sau zonele cu păr dens, cum ar fi axilele, barba sau zona inghinală.

Foliculita Gram-negativă la pacienții cu acnee poate fi controlată cu izotretinoină, respectând toate precauțiile discutate (vezi Acnee vulgaris).

În foliculita eozinofilică, tratamentul inițial implică de obicei o combinație de corticosteroizi topici puternici și antihistaminice orale. În cazuri mai severe, se poate utiliza unul dintre următoarele: permetrin topic (aplicat timp de 12 ore la fiecare a treia noapte, timp de șase săptămâni); itraconazol, 200 până la 400 mg zilnic; fototerapie cu lumină ultravioletă B sau soraleni plus lumină ultravioletă A; sau izotretinoină, 0,5 mg/kg/zi, timp de până la cinci luni. Unele dintre aceste tratamente pot induce remisia, dar poate fi necesară o terapie prelungită.

► Prognoză

Uneori, foliculita bacteriană este dificilă și persistentă; prin urmare, necesită tratamente prelungite și intermitente cu antibiotice.

Fukamachi S și colab. Eficacitatea terapeutică a diferitelor tratamente pentru foliculita pustuloasă eozinofilică. Acta Derm Venereol. 2009;89(2):155-9. [PMID: 19326000]
Hernandez C și colab. Debutul acut al papulelor faciale pruriginoase la un pacient cu SIDA: foliculită eozinofilă asociată cu SIDA. Am Fam Physician. 15 martie 2009;79(6):511-2. [PMID: 19323365]
Nara T și colab. Foliculită eozinofilică cu infestare cu Demodex folliculorum - tratată cu succes cu ivermectină la un bărbat infectat cu virusul imunodeficienței umane. Clin Exp Dermatol. Decembrie 2009;34(8):e981-3. [PMID: 20055877]
Pindaro C. „Mă scarpin până la capăt": înțelegerea foliculitei eozinofilice . HIV Clin. Vara 2009;21(3):7-8. [PMID: 19735107]

MILIARIA (erupție cutanată de căldură)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Arsură, mâncărime și vezicule superficiale mici, papule sau pustule grupate pe zonele acoperite ale pielii, de obicei pe trunchi.
► Mai frecvent în climatele calde și umede.
► Manifestări neobișnuite însoțite de febră, chiar și epuizare prin căldură.

► Generalități

Miliaria apare cel mai adesea pe trunchi și în zonele intertriginoase. Cea mai frecventă cauză este un mediu cald și umed. Persoanele febrile imobilizate la pat sunt sensibile. Deschiderile canalelor sudoripare se blochează, în cele din urmă rupându-se , ceea ce provoacă o reacție usturătoare și iritantă. Ocazional, medicamentele care intensifică funcția glandelor sudoripare (de exemplu, clonidina, antagoniștii proteazelor, opiaceele) contribuie la apariția afecțiunii.

► Manifestări clinice

Simptomele obișnuite sunt arsuri și mâncărime. Leziunile constau în vezicule mici, superficiale, cu pereți subțiri, roșii, discrete, dar grupate strâns (miliaria crystallina), papule (miliaria rostrum) sau veziculopustule sau pustule (miliaria pustulosa). Reacția afectează aproape întotdeauna spatele la un pacient spitalizat.

Diagnostic diferențial

Miliaria trebuie diferențiată de erupția medicamentoasă și foliculită.

► Prevenirea

Utilizarea unui preparat antibacterian, cum ar fi clorhexidina, înainte de expunerea la căldură și umiditate ajută la prevenirea bolii. Persoanele sensibile trebuie să evite expunerea la medii calde și umede.

► Tratament

Pacientul trebuie ținut răcoros și trebuie să poarte haine ușoare. O loțiune cu triamcinolon acetonidă 0,1% sau o loțiune sau cremă cu corticosteroizi cu potență medie trebuie aplicată de două până la patru ori pe zi. Infecțiile secundare (piodermie superficială) sunt tratate cu antibiotice stafilococice adecvate. Medicamentele anticolinergice orale, cum ar fi glicopirolatul, în doză de 1 mg la fiecare 12 ore, pot fi utile în cazurile severe.

► Prognoză

Miliaria este de obicei o afecțiune ușoară, dar manifestările severe (anhidroza tropicală și astenia) rezultă din interferența cu mecanismul de reglare a căldurii.

Howe AS și colab. Boli legate de căldură la sportivi. Am J Sports Med. 2007 Aug;35(8):1384-95. [PMID: 17609528]

CANDIDIZĂ MUCOCUTANATĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Mâncărime intensă a vulvei, anusului sau pliurilor corpului.
- ► Zone superficiale, de culoarea pielii, denudate, cu sau fără vezicule satelite și pustule.
- ► Concrețiuni albicioase asemănătoare coagulului pe mucoasa orală și vaginală.
- ► Drojdii la examinarea microscopică a fulgilor sau cheagului.

► Generalități

Candidoza mucocutanată este o infecție fungică superficială care poate afecta aproape orice membrană mucoasă a corpului. Este cel mai probabil să apară la diabetici, în timpul sarcinii și la persoanele obeze care transpiră abundent. Antibioticele sistemice, corticosteroizii orali și contraceptivele orale pot contribui la dezvoltarea sa. Candidoza orală poate fi primul semn al infecției cu HIV (Capitolul 31).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Mâncărimea poate fi intensă. Pacienții raportează arsuri, în special în jurul vulvei și anusului. Leziunile constau în zone de culoarea pielii, superficial denudate, aflate adânc în pliurile corpului, cum ar fi în zona inghinală și fisura intergluteană, sub glandele mamare sau la unghiurile gurii și ombilicului (Fig. 6-28). Periferia acestor leziuni denudate este subminată și pot fi prezente veziculopustule satelite. Ocazional, în leziunile mucoase apar concrețiuni albicioase, asemănătoare coagulului. Se poate observa și paronichia (Fig. 6-29).

▲ **Figura 6-28.** Candidoză a mucoasei orale. (Prin amabilitatea lui Sol Silverman, Jr, DDS, Public Health Image Library, CDC.)

B. Date de laborator

La mărire mare, se pot observa grupuri de celule înmugurite și pseudohife atunci când scuamele pielii sau leziunile asemănătoare coagulului sunt expuse la hidroxid de potasiu 10%. Cultura poate confirma diagnosticul.

Diagnostic diferențial

Intertrigo, dermatita seboreică, tinea cruris, „psoriazisul invers" și eritrasma care afectează aceleași zone pot imita candidoza mucocutanată.

Complicații

Candidoza invazivă sistemică cu candidemie poate fi observată la persoanele imunocompromise și la cele care primesc antibiotice cu spectru larg și soluții hipertonice de glucoză, cum ar fi în cazul hiperalimentației. Candidoza mucocutanată nu este întotdeauna evidentă clinic.

▲ **Figura 6-29.** Paronichia acută. (Prin amabilitatea Dr. EJ Mayeaux; utilizat cu permisiunea Dr. Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

► Tratament

A. Măsuri generale

Zonele afectate trebuie menținute uscate și expuse la aer cât mai mult posibil. Dacă este posibil, antibioticele sistemice trebuie întrerupte. Pentru tratamentul candidozei sistemice invazive, vezi Capitolul 36.

B. Măsuri locale

1. Infecții ale unghiilor și paronihie. Aplicați o soluție de clotrimazol 1% de trei până la patru ori pe zi. O alternativă este timol 4% în alcool, aplicată o dată pe zi.

2. Piele. Se utilizează unguent cu nistatină sau cremă cu clotrimazol 1% cu cremă cu hidrocortizon 1% de două ori pe zi. Soluția de violet de gențiană 0,5% este ieftină și foarte eficientă pentru tratarea candidozei cutanate (și a candidozei mucoase), dar

decolorarea purpurie este o problemă cosmetică pentru unii pacienți.

3. Mucoasa vulvară și anală. În candidoza vaginală, o singură doză de fluconazol (150 mg) este eficientă. Se pot utiliza, de asemenea, clotrimazol, miconazol, terconazol sau nistatină intravaginale. În cazurile recurente sau „rezistente", poate fi necesară o terapie supresivă prelungită. În cazurile rezistente, speciile *de Candida* non- *albicans pot fi identificate* prin cultură, care răspund de obicei la itraconazol administrat oral, 200 mg la fiecare 12 ore, timp de două până la patru săptămâni.

4. Balanită. Este mai frecventă la bărbații necircumcișii, iar *Candida* este un agent cauzal frecvent. Tratamentul inițial constă în aplicarea unui unguent cu nistatină dacă leziunile sunt oarecum eritematoase sau erozive la suprafață. Înmuierea în acetat de aluminiu diluat timp de 15 minute de două ori pe zi poate ameliora rapid arsurile sau mâncărimea. Cronizarea și recurențele, în special după actul sexual, sugerează reinfectarea de către un partener sexual, care trebuie tratată. Balanita purulentă severă este aproape întotdeauna cauzată de bacterii. Dacă este atât de severă încât se dezvoltă fimoză, sunt necesare antibiotice orale, unele cu activitate împotriva anaerobilor; dacă nu există nicio ameliorare într-un timp scurt, este indicată evaluarea de către un urolog.

5. Mastita. Durerile severe la sâni și dermatita mamelonară la femeile care alăptează sunt uneori o manifestare a infecției *cu Candida* în canalele mamare. Tratamentul cu fluconazol oral, în doză de 200 mg/zi, este foarte eficient. De asemenea, în aceste cazuri este util și violetul de gențiană 0,5%.

► Prognoză

Cazurile de candidoză cutanată variază de la cele care se vindecă ușor până la cele care sunt rezistente la tratament și au o evoluție prelungită.

Comitetul pentru Protocolul Academiei de Medicină a Alăptării. Protocolul clinic ABM nr. 4: mastită. Revizie, mai 2008. Breastfeed Med. 2008 sept.;3(3):177-80. [PMID: 18778213]
Sobel JD. Candidoză vulvovaginală. Lancet. 9 iunie 2007;369 (9577):1961-71. [PMID: 17560449]

Eriteme

ERITEM REACTIV

1. Urticarie și angioedem

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Apariția urticariei sau a urticariei.
- Prurit, aproape întotdeauna intens, deși în ocazii foarte rare nu este prezent.
- Tipuri speciale de urticarie au caracteristici distinctive (dermografism, urticarie colinergică, urticarie solară sau rece).
- Aproape toate incidentele sunt acute și se vindecă spontan în decurs de una până la două săptămâni.
- Urticaria cronică (episoade care durează mai mult de șase săptămâni) poate avea o bază autoimună.

► Generalități

Urticaria poate fi rezultatul multor stimuli imuni sau non-imuni diferiți. Cel mai frecvent mecanism imun este hipersensibilitatea mediată de IgE, care se observă la majoritatea pacienților cu urticarie acută; un altul este activarea cascadei complementului. Unele persoane cu urticarie cronică prezintă autoanticorpi îndreptați împotriva receptorilor IgE de pe mastocite. Tratamentul cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II poate fi complicat de urticarie sau angioedem. În general, studiile extinse și costisitoare nu sunt indicate la pacienții cu urticarie. O anamneză atentă și un examen fizic sunt mai utile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Leziunile sunt umflături roșii, pruriginoase, cu dimensiuni cuprinse între câțiva milimetri și mulți centimetri (Fig. 6-30). Morfologia leziunilor poate varia pe o perioadă de câteva minute până la ore, rezultând modele geografice sau neregulate. În urticaria adevărată, leziunile individuale durează mai puțin de 24 de ore și frecvent doar 2 până la 4 ore. Angioedemul este afectarea mai profundă a țesutului subcutanat, cu umflarea buzelor, pleoapelor, palmelor, tălpilor și organelor genitale. Angioedemul este mai probabil să fie însoțit de complicații sistemice, cum ar fi edemul laringian sau hipotensiunea arterială, decât urticaria. În urticaria colinergică, stimulată de o creștere a temperaturii centrale a corpului (dușuri fierbinți, exerciții fizice), pustulele au un diametru de 2 până la 3 mm, cu un fulger roșu înconjurător mare. Urticaria rece este dobândită sau ereditară și este declanșată de expunerea la frig și vânt (Capitolul 37).

B. Date de laborator

Este puțin probabil ca testele de laborator să fie utile în evaluarea urticariei acute sau cronice. Cele mai frecvente cauze ale primei includ alimentele, infecțiile și medicamentele.

▲ **Figura 6-30. Urticarie.** (Utilizată cu permisiunea Berger TG, Departamentul de Dermatologie, UCSF.)

Cauza urticariei cronice este aproape niciodată descoperită. La pacienții cu leziuni individuale, ușor purpurice, care persistă după 24 de ore, o biopsie cutanată confirmă de obicei vasculita urticariană. Un test imunoenzimatic funcțional (ELISA) poate identifica pacienții cu o bază autoimună pentru urticaria cronică.

Diagnostic diferențial

Urticaria papulară cauzată de înțepături de insecte persistă zile întregi. De obicei, este vizibil un punct central. Ocazional, leziunile urticariene de tip bandă apar cu 24 până la 48 de ore înainte de formarea veziculelor în dermatita alergică acută cauzată de plante precum iederă otrăvitoare, stejar otrăvitor sau sumac. Reacțiile urticariene la căldură, lumina soarelui, apă și presiune sunt destul de neobișnuite. Vasculita urticariană poate fi considerată parte a bolii serului, asociată cu febră și artralgie. În acest context, un nivel scăzut al complementului seric poate fi legat de o boală sistemică severă.

În angioedemul ereditar, există aproape întotdeauna un istoric familial pozitiv și simptome digestive sau respiratorii. Urticaria nu face parte din sindrom, iar leziunile nu sunt pruriginoase.

► Tratament

A. Măsuri generale

Trebuie efectuată o investigație amănunțită, inclusiv un istoric medical, pentru a identifica cauza urticariei acute și apoi a adapta tratamentul pentru a aborda factorul declanșator. Cauzele majore includ medicamente precum aspirina, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), morfina și codeina; înțepăturile de artropode, insecte și albine (deși acestea din urmă pot provoca anafilaxie și angioedem); factorii fizici precum căldura, frigul, lumina soarelui și presiunea; și, eventual, factorii neurogenici, cum ar fi urticaria colinergică indusă de exerciții fizice, excitație, dușuri fierbinți și alți stimuli. Alte cauze includ penicilinele și anumite medicamente; substanțe inhalate, cum ar fi pene și mătreața animalelor; consumul de crustacee, roșii sau căpșuni; injecții cu modificatori ai răspunsului biologic seric și vaccinuri; contactul extern cu substanțe precum diverse substanțe chimice și cosmetice; și infecții precum hepatita virală (care provoacă vasculita urticariană).

B. Tratament sistemic

Inițial, tratamentul principal include antihistaminicele H1 (vezi mai sus). Măsurile terapeutice inițiale constau în hidroxizină, 10 mg de două ori pe zi până la 25 mg de trei ori pe zi, sau o singură doză nocturnă de 50 până la 75 mg pentru a reduce sedarea. Ciproheptadina, 4 mg la fiecare 6 ore, poate fi foarte utilă în urticaria la răceală. Dacă antihistaminicele generice sedative sunt ineficiente, se adaugă antihistaminice „nesedative" sau mai puțin sedative. Opțiunile includ fexofenadină, 60 mg la fiecare 12 ore (sau 180 mg o dată pe zi); sau loratadină, 10 mg/zi. Pot fi necesare doze mai mari de antihistaminice de a doua generație pentru a suprima urticaria (de până la patru ori doza standard recomandată) comparativ cu cele necesare pentru rinita alergică. Aceste doze mari sunt sigure și pot fi utilizate în cazurile rezistente. Cetirizina, un metabolit al hidroxizinei, este mai puțin sedativă (13% dintre pacienți) și se administrează în doză de 10 mg/zi.

Doxepina (un antidepresiv triciclic), în doze de 10 până la 75 mg la culcare, poate fi foarte eficientă în urticaria cronică. Are efecte secundare anticolinergice.

H2 combinate cu antagoniști H1 pot fi foarte utile la persoanele cu - dermatografism simptomatic și, într-o măsură mai mică, în cazurile de urticarie cronică. Fototerapia cu lumină ultravioletă B poate suprima unele cazuri de urticarie cronică. Dacă neutrofilele reprezintă o componentă semnificativă a infiltratului inflamator în urticaria cronică, dapsona poate fi utilă.

Unii pacienți cu urticarie cronică răspund la eliminarea - salicilaților și tartrazinei (coloranți). Focarele de infecție asimptomatice (sinuzită, candidoză vaginală, colecistită și paraziți intestinali) aproape niciodată nu provoacă urticarie cronică. Corticosteroizii sistemici în doze de aproximativ 40 mg pe zi suprimă de obicei atât urticaria acută, cât și cea cronică. Cu toate acestea, aceste medicamente sunt rareori indicate, deoarece combinațiile selectate corespunzător de antihistaminice mai puțin toxice sunt în general mai eficiente. Odată ce corticosteroizii sunt întrerupți, urticaria aproape întotdeauna reapare dacă este cronică. În loc să se administreze corticosteroizi sistemici, trebuie solicitată o consultație cu un dermatolog sau alergolog cu experiență în tratamentul urticariei severe. În cazurile severe de urticarie autoimună cronică, ciclosporina (3 până la 5 mg/kg/zi) este adesea eficientă.

C. Tratament local

Tratamentul local este rareori satisfăcător.

► Prognoză

Urticaria acută durează de obicei doar câteva zile până la șase săptămâni. Jumătate dintre pacienții a căror urticarie persistă mai mult timp o vor experimenta ani de zile.

Banerji A și colab. Spectrul angioedemului cronic. Allergy Asthma Proc. 2009 ian.-feb.;30(1):11-6. [PMID: 19331715]
Grob JJ și colab. Antihistaminice nesedative în tratamentul urticariei idiopatice cronice, utilizând rezultatele raportate de pacienți. Curr Med Res Opinion. 2008 Aug;24(8):2423-8. [PMID: 18651988]
Wakefield YS și colab. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și angioedemul recurent, cu debut întârziat, al capului și gâtului. Br Dent J. 22 noiembrie 2008;205(10):553-6. [PMID: 19023310]
Zuberbier T și colab. Urticaria: opinii actuale despre etiologie, diagnostic și terapie. Acta Derm Venereol. 2007;87(3): 196-205. [PMID: 17533484]

2. Eritem multiform

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Apariție bruscă a leziunilor cutanate eritematoase simetrice, cu antecedente de recurență.

► Poate fi maculară, papulară, urticariană, buloasă sau purpurică.

► În eritemul multiform minor, se pot observa leziuni „țintă" cu centre sănătoase și inele eritematoase concentrice sau leziuni „iris". Toate acestea sunt mai puțin frecvente în eritemul multiform major asociat medicamentelor (sindromul Stevens-Johnson).

► Eritemul multiform minor apare pe suprafețele extensoare, palme, tălpi sau mucoase. Eritemul multiform major este mai frecvent pe trunchi.

► Cea mai frecventă cauză a eritemului multiform minor este

herpesul simplex.

► Cea mai frecventă cauză a eritemului multiform major este medicația.

► Informații generale

Eritemul multiform este o boală inflamatorie acută a pielii, împărțită clinic în tipuri minore și majore, în funcție de manifestările clinice. Aproape 90% din cazurile de eritem multiform minor sunt secundare puseelor de herpes simplex, motiv pentru care acum se preferă denumirea de *eritem multiform asociat herpesului (MAHE).* Termenul de eritem multiform major a fost înlocuit cu trei termeni: sindromul Stevens-Johnson, când pierderea pielii este mai mică de 10% din suprafața corporală (SC); necroliză epidermică toxică, când pierderea pielii depășește 30% din SC; și suprapunerea sindromului Stevens-Johnson și a necrolizei epidermice toxice în cazurile cu denudare între 10% și 30% din SC. Toate aceste situații clinice sunt caracterizate prin toxicitate și afectarea a două sau mai multe suprafețe mucoase (adesea cea orală și conjunctivală). Cel mai frecvent, acestea se datorează medicamentelor, în special sulfonamidelor, medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), alopurinolului și anticonvulsivantelor. În unele grupuri rasiale, polimorfismul în locii complexului major de histocompatibilitate (MHC) crește riscul de sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică. *Mycoplasma pneumoniae* poate declanșa o erupție cutanată care imită sindromul Stevens-Johnson și poate fi cauza la până la 50% dintre copiii din unele grupuri. Eritemul multiform se prezintă, de asemenea, cu ulcerații cronice sau recurente ale mucoasei orale, cu leziuni cutanate prezente doar în 50% din cazuri. Expunerea la medicamente asociată cu eritemul multiform poate fi sistemică sau topică (de exemplu, picături pentru ochi).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

O leziune țintă clasică, cel mai adesea observată în eritemul multiform asociat cu herpesul, constă din trei zone concentrice de culori diferite și se găsește cel mai frecvent acral pe mâini și picioare (Fig. 6-31). Nu toate leziunile vor avea acest aspect. Erupțiile buloase asociate medicamentelor în sindromul Stevens-Johnson asociat cu necroliza epidermică toxică apar ca leziuni purpurice, ridicate, asemănătoare țintelor, cu doar două zone de schimbare a culorii și o veziculă centrală, sau ca macule roșii sau purpurice indistincte. Durerea poate apărea la mâncat, înghițire și urinare dacă sunt implicate membranele mucoase corespunzătoare. Incapacitatea de a mânca este frecventă dacă mucoasa orală este implicată extensiv.

B. Date de laborator

Analizele de sânge nu sunt utile pentru diagnostic. Biopsia cutanată este diagnostică. Testele de imunofluorescență directă sunt negative.

Diagnostic diferențial

Principalele afecțiuni care trebuie diferențiate de eritemul multiform minor sunt urticaria și erupțiile cutanate induse de medicamente. Leziunile individuale ale urticariei adevărate sunt pruriginoase și ar trebui să apară și să dispară în decurs de 24 de ore; acestea răspund, în general, la antihistaminice. În eritemul multiform major, diagnosticul diferențial include bolile autoimune veziculare (pemfigus și pemfigoid) și pustuloza.

▲ **Figura 6-31. Eritem multiform.** (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.) Erupție exantematoasă generalizată acută. Apariția unei erupții veziculare necesită biopsie și consultarea unui specialist pentru un diagnostic și un tratament adecvat.

Complicații

În cazuri severe, mucoasa traheobronșică și conjunctiva pot fi afectate, ducând la cicatrici. Dacă este prezentă afectarea ochiului, este necesară o evaluare oftalmologului .

► Tratament

A. Măsuri generale

Necroliza epidermică toxică se tratează cel mai bine într-o unitate de arsuri. În caz contrar, internarea în spital nu este necesară, cu excepția cazului în care afectarea mucoasei interferează cu hidratarea și nutriția. Persoanele care încep să apară vezicule trebuie observate zilnic. Leziunile deschise sunt tratate ca arsuri de gradul doi. Întreruperea promptă a administrării medicamentului cauzal (înainte de apariția veziculelor) este un factor prognostic semnificativ. Întârzierea diagnosticului și continuarea accidentală a administrării medicamentului cauzal duc la o creștere a morbidității și mortalității.

B. Măsuri specifice

Cel mai important aspect al tratamentului este întreruperea administrării medicamentului cauzator și transferul pacienților cu arsuri care afectează 25 până la 30% din suprafața corporală la o unitate de arsuri. Suportul nutrițional și fluidic, împreună cu monitorizarea atentă a dezvoltării infecțiilor, sunt cele mai importante aspecte ale îngrijirii. Recenziile recente ale tratamentelor sistemice pentru sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost contradictorii, dar în cele mai mari grupuri nu s-a putut demonstra niciun beneficiu statistic semnificativ al tratamentului. Unele date susțin utilizarea de corticosteroizi în doze mari. Dacă se încearcă acest regim în cele mai severe cazuri, acesta trebuie inițiat

prompt, înainte de apariția veziculelor și cu doze moderate până la mari (prednison 100 până la 250 mg), care sunt întrerupte după câteva zile dacă nu există un răspuns vizibil. Imunoglobulina intravenoasă (IVIG) (1 g/kg/zi timp de patru zile) a devenit tratamentul standard pentru necroliza epidermică toxică în unele centre și poate fi luată în considerare la pacienții cu afectare a suprafeței corporale de peste 30%. Nu s-a demonstrat că reduce mortalitatea. Corticosteroizii administrați oral și topic sunt utili în varianta orală a eritemului multiform. Ocazional, profilaxia orală cu aciclovir a infecțiilor cu herpes simplex previne eritemul multiform minor asociat cu herpesul recurent.

C. Măsuri locale

Tratamentul topic nu este foarte eficient pentru această afecțiune. Pentru leziunile orale, un elixir de difenhidramină 1% amestecat cu caolin-pectină sau diclonină 1% poate fi folosit ca apă de gură de mai multe ori pe zi.

► Prognoză

Eritemul multiform minor durează de obicei între două și șase săptămâni și poate recidiva. Eritemul multiform major poate fi sever, cu o rată a mortalității de aproape 30% la pacienții cu afectare a mai mult de 30% din suprafața corporală.

Fritch P. Forumul European de Dermatologie: boli de piele în Europa. Boli de piele cu impact ridicat asupra sănătății publice: necroliza epidermică toxică și sindromul Stevens-Johnson. EurJDermatol. 2008Mar-Apr;18(2):216-7. [PMID: 18424404]

Hazin R și colab. Sindromul Stevens-Johnson: patogeneză, diagnostic și tratament. Ann Med. 2008;40(2):129-38. [PMID: 18293143]

Mittmann N și colab. IVIG pentru tratamentul necrolizei epidermice toxice. Skin Therapy Lett. 2007 Feb;12(1):7-9. [PMID: 17361314]

Schneck J și colab. Efectele tratamentelor asupra mortalității sindromului Stevens-Johnson și necrolizei epidermice toxice: un studiu retrospectiv efectuat pe pacienți incluși în studiul prospectiv EuroSCAR. J Am Acad Dermatol. Ianuarie 2008;58(1):33-40. [PMID: 17919775]

Teo L și colab. Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică: eficacitatea imunoglobulinei intravenoase și o analiză a opțiunilor de tratament. Singapore Med J. ianuarie 2009;50(1):29-33. [PMID: 19224081]

3. Eritemă migratorie (cap. 34)

Aceasta este o erupție cutanată unică, care caracterizează prima etapă localizată sau generalizată a bolii Lyme (borrelioză). La trei până la 32 de zile după mușcătura de căpușă (mediană: șapte zile), apare o extindere treptată a roșeții în jurul papulei care reprezintă locul mușcăturii (Fig. 6-32). Marginea care avansează este de obicei ușor ridicată, caldă, roșie până la roșu-albăstrui și fără scuame. În porțiunea centrală, locul mușcăturii poate dispărea, lăsând doar un inel de eritem periferic sau poate deveni indurat, vezicular sau necrotic. Eritemul inelar crește aproape întotdeauna până la un diametru median de 15 cm (interval: 3 până la 68 cm, dar de obicei mai mare de 5 cm). La 50% dintre pacienți, este însoțit de o senzație de arsură; rareori este pruriginos sau dureros. În 20% din cazuri, apar multiple leziuni secundare în formă de inel, similare ca aspect cu leziunea primară, dar fără centre indurate și, în general, mai mici ca dimensiuni. În sud-estul Statelor Unite, leziuni similare se observă la pacienții care nu sunt la fel de grav bolnavi și ale căror leziuni tind să prezinte vindecarea centrală obișnuită. Acești indivizi au un test negativ pentru boala Lyme. Această tulburare a fost denumită boala eruptivă asociată cu căpușa sudică (STARI). Această afecțiune este transmisă de căpușa lonestar; unele cazuri se datorează infecției cu *Borrelia lonstari,* al cărei rezervor animal este cerbul cu coadă albă.

Simptomele sistemice sunt foarte rar observate în boala exantematoasă legată de căpușa sudică, iar leziunile cutanate răspund la aceleași antibiotice administrate pentru boala Lyme, sugerând că o spirochetă (poate o specie de *Borrelia* încă neidentificată) este cauza în toate aceste cazuri.

Fără tratament, eritemul migrator și leziunile secundare dispar în medie în 28 de zile, deși unele pot persista timp de luni de zile. Dintre subiecții netratați, 10% prezintă recurențe în lunile următoare. Sunt necesare măsuri terapeutice cu antibiotice sistemice pentru a preveni afectarea sistemică (Tabelul 34-4). Cu toate acestea, doar 60 până la 70% dintre cei cu afectare sistemică dezvoltă eritemul migrator.

▲ **Figura 6-32.** Eritema migratorio causado por *Borrelio burg - dorferi* (enfermedad de Lyme). (Por cortesía de James Gathany, Public Health Image Library, CDC.)

Bratton RL şi colab. Diagnosticul şi tratamentul bolii Lyme. Mayo Clin Proc. 2008 mai;83(5):566-71. [PMID: 18452688]

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC). Boala Lyme - Statele Unite, 2003-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Report. 2007 15 iunie;56(23):573-6. [PMID: 17568368]

Dandache P şi colab. Erythema migrans. Infect Dis Clin North Am. 2008 iunie;22(2):235-60. [PMID: 18452799]

Masters EJ şi colab. STARI sau boala Masters: boală asemănătoare bolii Lyme, transmisă de căpuşe Lone Star. Infect Dis Clin North Am. 2008 iunie;22(2):361-76. [PMID: 18452807]

Pertel PE şi colab. Eficacitatea şi siguranţa daptomicinei faţă de vancomicina pentru tratamentul celulitei şi erizipelului. Int J Clin Pract. 2009 Mar;63(3):368-75. [PMID: 19222623]

Tibbles CD şi colab. Acest pacient are eritem migrator? JAMA. 20 iunie 2007;297(23):2617-27. [PMID: 17579230]

ERITEM INFEŢIOS

1. Erizipel

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Zonă eritematoasă şi edematoasă, diseminată, circumscrisă, fierbinte cu sau fără vezicule sau blistere.

► Partea centrală a feţei este frecvent afectată.

► Durerea, frisoanele, febra şi toxicitatea sistemică pot fi foarte intense.

► **Generalităţi**

Erizipelul este forma superficială de celulită care apare aproape întotdeauna pe obraji şi este cauzată de streptococi hemolitici P.

► **Manifestări clinice**

A. Semne şi simptome

Simptomele sunt durere, disconfort, frisoane şi febră uşoară. Mai întâi apare o pată roşie aprinsă, foarte adesea lângă o crăpătură la colţul nasului, care se extinde pentru a forma o zonă caldă, netedă, lucioasă, tensionată şi bine delimitată (Fig. 6-33). În mod caracteristic, marginea avansează semnificativ în câteva zile sau chiar ore. Leziunea este uşor edematoasă şi poate apărea o uşoară coroziune la apăsarea cu degetul. Ocazional , la suprafaţă apar vezicule sau blistere. Leziunea aproape niciodată nu devine pustuloasă sau gangrenoasă şi se vindecă fără cicatrici. Boala poate complica orice alterare a pielii care oferă un punct de intrare pentru microorganism.

▲ **Figura 6-33.** Erisipela (celulitis). (Usada con autorización de Berger TG, Dept Dermatology, UCSF.)

B. Date de laborator

Leucocitoza este aproape întotdeauna prezentă; hemoculturile pot fi pozitive.

Diagnostic diferențial

Erisipeloida este o infecție bacilară benignă care provoacă celulită a pielii degetelor sau a dosului mâinilor la pescari și manipulatorii de carne.

Complicații

Dacă erizipelul nu este tratat rapid, poate provoca moartea din cauza răspândirii procesului și toxicitate generalizată, în special la persoanele în vârstă.

► Tratament

Pacientul trebuie să rămână în pat cu tăblia ridicată. Cu excepția cazurilor ușoare, toate celelalte necesită două antibiotice intravenoase eficiente împotriva streptococilor hemolitici de grup A și a stafilococilor în primele 48 de ore. Un tratament de șapte zile se administrează oral 250 mg penicilină V potasică, 250 mg dicloxacilină sau 250 mg cefalosporină de primă generație, de patru ori pe zi. Alternativele pentru pacienții alergici la penicilină sunt clindamicina (250 mg oral de două ori pe zi, timp de 7 până la 14 zile) sau eritromicina (250 mg oral de patru ori pe zi, timp de 7 până la 14 zile), aceasta din urmă numai dacă se știe că infecția este cauzată de streptococi.

► Prognoză

Erizipelul a fost odată o infecție care punea viața în pericol. Astăzi, este de obicei controlată rapid cu tratament sistemic cu penicilină sau eritromicină.

Bartholomeeusen S și colab. Epidemiologia și comorbiditatea erizipelului în asistența medicală primară. Dermatologie. 2007;215(2):118-22. [PMID: 17684373]

Leclerc S și colab. Erizipel recurent: 47 de cazuri. Dermatologie. 2007;214(1):52-7. [PMID: 17191048]

Consultați referințele din secțiunea următoare.

2. Celulită

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Placă eritematoasă, caldă, edematoasă, expansivă, cu sau fără vezicule sau blistere.
- ► Adesea afectează piciorul.
- ► De obicei, există durere, frisoane și febră.
- ► Poate apărea septicemie.

► Informații generale

Celulita, o infecție difuză a dermului și a țesutului subcutanat , apare de obicei la nivelul picioarelor și este cel mai adesea cauzată de coci gram-pozitivi, în special streptococi hemolitici de grup A și *Staphylococcus aureus.* Rareori, bacilii gram-negativi și chiar ciupercile pot produce un tablou clinic similar. La persoanele sănătoase, cel mai frecvent punct de intrare pentru celulita gambei este intertrigo-ul spațiilor interdigitale cu fisuri. Insuficiența venoasă predispune, de asemenea, la celulita gambelor. Utilizarea medicamentelor injectabile și ulcerațiile deschise pot fi, de asemenea, complicate de celulită; aceasta este probabil o problemă semnificativă în piciorul diabetic și este frecvent însoțită de neuropatie, precum și de noduli hiperkeratozici din cauza încălțămintei nepotrivite și a susținerii anormale a greutății.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Celulita începe ca o placă mică, dureroasă. Sunt adesea prezente umflare, roșeață și sensibilitate. Leziunea se extinde pe parcursul a câteva ore, astfel încât timpul dintre debut și prezentare este de obicei de 6 până la 36 de ore. Pe măsură ce leziunea crește, starea pacientului se agravează, cu frisoane, febră și stare generală de rău progresivă. Dacă se dezvoltă sepsis, poate apărea hipotensiune arterială urmată de șoc.

B. Date de laborator

De la debutul bolii, există leucocitoză sau cel puțin neutrofilie (deplasare la stânga). Hemoculturile pot fi pozitive. Dacă sunt prezente ulcerații, pustule sau abcese centrale, cultura poate fi utilă. Aspirația marginii leziunii oferă puține informații (20%) și nu este de obicei efectuată. În schimb, atunci când se suspectează un microorganism mai puțin frecvent și nu există un loc izolat pentru cultură, poate fi adecvată o biopsie cutanată completă, obținută înainte de administrarea antibioticelor . O parte din biopsie este cultivată, iar cealaltă parte este procesată pentru examen histopatologic prin colorație Gram. Această tehnică este utilă în special la pacienții imunocompromiși. Dacă se identifică o sursă primară de infecție (plagă, ulcer la nivelul gambei, intertrigo al spațiilor interdigitale), culturile din aceste situsuri permit izolarea agentului patogen cauzal în jumătate din cazuri, ceea ce ajută la ghidarea terapiei cu antibiotice.

Diagnostic diferențial

Două afecțiuni potențial letale care pot imita celulita (adică se prezintă cu o extremitate inferioară umflată, roșie și dureroasă) sunt tromboza venoasă profundă și fasciita necrozantă. Aceasta din urmă trebuie suspectată la o persoană cu aspect extrem de toxic, vezicule, crepitații sau anestezie a pielii afectate, necroză a pielii suprapuse și dovezi de laborator de rabdomioliză (niveluri crescute de creatin kinază [CK]) sau coagulare intravasculară diseminată. Deși aceste constatări pot apărea în cazul celulitei severe și bacteriemiei, este esențial să se excludă fasciita necrozantă, deoarece debridarea chirurgicală rapidă este critică în acest caz. Alte leziuni cutanate care pot imita celulita includ paniculita sclerozantă, o placă roșie acută, foarte dureroasă, pe interiorul gambelor, deasupra maleolei, la pacienții cu stază venoasă sau varice, și dermatita de contact acută severă la o extremitate, care produce eritem, veziculație și edem, așa cum se observă în celulită, dar cu prurit în loc de durere.

► Tratament

Antibioticele intravenoase sau parenterale sunt uneori necesare în primele două până la cinci zile pentru a oferi o protecție adecvată împotriva *Streptococului* și *Stafilococului.* Spitalizarea este esențială în cazurile de semne și simptome locale severe,

hipotensiune arterială , creatinină serică crescută, carbonat seric scăzut, creatin kinază crescută, număr crescut de leucocite cu deplasare marcată la stânga sau proteină C reactivă crescută. Dacă se suspectează prezența *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)* în spital, tratamentul constă în vancomicină, clindamicină sau trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) plus un antibiotic beta-lactamic. În cazurile ușoare sau după tratamentul parenteral inițial, dicloxacilină sau cefalexină, în doze de 250 până la 500 mg la fiecare 6 ore timp de cinci până la 10 zile, sunt de obicei suficiente. Dacă se suspectează prezența *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) , trebuie luată în considerare administrarea de trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicină sau combinația de doxiciclină și rifampicină. La pacienții care nu primesc tratament intravenos, prima doză de antibiotic oral poate fi crescută pentru a atinge rapid niveluri sanguine ridicate.

Anaya DA și colab. Infecția necrozantă a țesuturilor moi: diagnostic și tratament . Clin Infect Dis. 1 martie 2007;44(5):705-10. [PMID: 17278065]

Gabillot-Carre M și colab. Infecții bacteriene acute ale pielii și celulită. Curr Opinion Infect Dis. 2007 Apr;20(2):118-23. [PMID: 17496568]

BOLI VEZICANE

Pemfigus

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Grupuri recurente de vezicule.
- Adesea precedată de vezicule, eroziuni și ulcerații ale mucoasei.
- Ocazional, există o dezlipire superficială a pielii după presiune sau traumatisme (semnul lui Nikolsky).
- Acantoliza în biopsie.
- Studiile de imunofluorescență confirmă afecțiunea .

Informații generale

Pemfigusul este o boală rară, cu vezicule intradermice, care apare la nivelul pielii și mucoaselor. Este cauzată de autoanticorpi împotriva moleculelor de adeziune exprimate în piele și mucoase. Cauza este necunoscută și, înainte de dezvoltarea antibioticelor și steroizilor, această afecțiune era fatală în decurs de cinci ani. Băsicile apar spontan și sunt sensibile și dureroase la ruptură. A fost raportat pemfigus indus de medicamente, inclusiv cu penicilamină, captopril și altele. Există mai multe forme de pemfigus: **pemfigus vulgar** și varianta sa, **pemfigus vegetant** și **pemfigus foliaceus** cu vezicule mai superficiale și varianta sa, **pemfigus eritematos** . Toate manifestările pot apărea la orice vârstă, dar cel mai adesea la vârsta adultă. Forma vulgară începe în gură în peste 50% din cazuri.

Pemfigusul foliat tinde să fie însoțit de alte boli autoimune sau poate fi indus medicamentos. Pemfigusul paraneoplazic, o manifestare rară a afecțiunii, este asociat cu numeroase tipuri de neoplasme benigne și maligne, dar cel mai adesea cu limfom non-Hodgkin.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pemfigusul este caracterizat prin apariția treptată a unor vezicule flasce în grupuri sau valuri (Fig. 6-34). În pemfigusul vulgar, leziunile apar de obicei mai întâi pe mucoasa orală și devin rapid erozive. Un alt loc de afectare precoce este scalpul . Frecarea unui bețișor de bumbac sau a unui deget pe suprafața pielii neafectate poate separa cu ușurință epiderma (**semnul lui Nikolsky**).

B. Date de laborator

Diagnosticul se stabilește folosind microscopia optică și imunofluorescența directă și indirectă (IIF) . Autoanticorpii împotriva moleculelor de adeziune intracelulară pot fi detectați cu un test imunoenzimatic de adsorbție și au înlocuit utilizarea imunofluorescenței indirecte în unele spitale.

Diagnostic diferențial

Bolile vezicante includ eritemul multiform, erupțiile cutanate induse de medicamente, impetigo bulos, dermatita de contact, dermatita herpetiformă și pemfigusul bulos, dar veziculele flasce nu sunt tipice în aceste boli, iar acantoliza nu se observă la biopsie. Toate aceste afecțiuni au caracteristici clinice distincte și rezultate ale testelor de imunofluorescență care le diferențiază de pemfigus.

Pemfigusul paraneoplazic diferă clinic, histologic și imunologic de alte forme ale bolii. Se observă eroziuni orale și plăci eritematoase asemănătoare eritemului multiform. Ratele de supraviețuire sunt scăzute din cauza malignității subiacente.

▲ **Figura 6-34.** Pemfigus. (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

Complicații

Infecțiile secundare se dezvoltă frecvent; aceasta este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Ulcerele orale dureroase provoacă dezechilibre fluide și electrolitice și un aport nutrițional afectat.

► Tratament

A. Măsuri generale

Când boala este severă, este esențială spitalizarea pacienților, menținerea repausului la pat și administrarea de antibiotice și hrănire intravenoasă, după cum este indicat. Administrarea de pastile anestezice înainte de hrănire poate ameliora leziunile orale dureroase.

B. Măsuri sistemice

Pemfigusul necesită frecvent tratament sistemic cât mai curând posibil. Cu toate acestea, principala morbiditate în această boală se datorează efectelor adverse ale acestui tratament. Tratamentul se inițiază cu corticosteroizi sistemici: 60 până la 80 mg de prednison zilnic. Cu excepția celor mai ușoare cazuri, în toate celelalte cazuri se adaugă de la început un medicament care economisește steroizii, deoarece evoluția bolii este prelungită, iar medicamentele care economisesc steroizii necesită câteva săptămâni pentru a deveni eficiente. Cel mai frecvent se prescriu azatioprina (100 până la 200 mg zilnic) sau micofenolatul de mofetil (1 până la 1,5 g la fiecare 12 ore); acesta din urmă pare a fi mai sigur și este recomandat în aproape toate cazurile. Rituximab poate fi administrat în cazurile rezistente pentru a reduce producția de autoanticorpi. Dacă acest lucru este ineficient, imunoglobulina intravenoasă (IVIG), 2 g/kg timp de trei zile cu rituximab, este extrem de benefică și a înlocuit corticosteroizii în doze mari plus ciclofosfamidă și corticosteroizii intravenoși pulsați ca terapie de salvare. Cu aceste doze mai mari, crește riscul de tromboembolism asociat cu tratamentul cu IVIG.

C. Măsuri locale

La persoanele cu boală localizată, leziunile pielii și ale membranelor mucoase trebuie tratate cu corticosteroizi topici. Complicațiile infecțioase necesită terapie antibiotică sistemică și locală adecvată.

► Prognoză

Boala tinde să fie cronică în majoritatea cazurilor, deși aproximativ 33% par să intre în remisie. Cea mai frecventă cauză de deces este infecția, de obicei din cauza septicemiei cauzate de *S. aureus* .

Ahmed AR și colab. Tratamentul pemfigusului vulgar cu rituximab și imunoglobulină intravenoasă. N Engl J Med. 26 octombrie 2006;355(17): 1772-9. [PMID: 17065638]
Amagai M și colab. Grupul de studiu pentru pemfigus. Un studiu randomizat, dublu-orb, privind imunoglobulina intravenoasă pentru pemfigus. J Am Acad Dermatol. 2009 Apr;60(4):595-603. [PMID: 19293008]
Dick SE. Pemfigus: o actualizare a tratamentului. Autoimunitate. 2006 Nov;39(7): 591-9. [PMID: 17101503]

PEMFIGOID BULOS

Multe alte afecțiuni ale pielii sunt caracterizate prin formarea de vezicule sau vezicule și includ pemfigoidul bulos, pemfigoidul cicatricial, dermatita herpetiformă și pemfigoidul gestațional.

Pemfigoidul bulos este o boală pruriginoasă relativ benignă, caracterizată prin vezicule tensionate în zonele flexurale, care se rezolvă de obicei în decurs de cinci până la șase ani, cu o evoluție caracterizată prin exacerbări și remisiuni. Majoritatea persoanelor afectate au peste 60 de ani (de obicei 70 până la 80 de ani), iar bărbații sunt afectați de două ori mai des decât femeile. Apariția veziculelor poate fi precedată timp de luni de zile de leziuni urticariene sau edematoase. Leziunile orale sunt prezente la aproape 33% dintre persoanele afectate. Boala se poate manifesta sub diferite forme, inclusiv localizate, veziculare, vegetative, eritematoase, eritrodermice și nodulare.

Diagnosticul se stabilește prin biopsie și imunofluorescență directă. Microscopia optică evidențiază o veziculă subepidermică. Imunofluorescența directă relevă IgG și C3 la joncțiunea dermoepidermică. Dacă pacientul are o afecțiune ușoară, uneori sunt suficienți corticosteroizii ultrapotenți. Prednisonul în doză de 0,75 mg/kg/zi este administrat frecvent pentru controlul rapid al bolii mai răspândite. Deși tetraciclina sau eritromicina, 500 mg la fiecare 8 ore, au o acțiune mai lentă, singure sau în combinație cu nicotinamidă *(nici acid nicotinic, nici niacină!)* (până la 1,5 g/zi), dacă sunt tolerate, acestea controlează adesea boala la pacienții care nu pot primi corticosteroizi sau permit reducerea treptată sau întreruperea acestora din urmă odată ce se obține controlul. Dapsona este deosebit de eficientă în pemfigoidul mucosal. Dacă aceste medicamente sunt ineficiente, se poate utiliza metotrexat, 5 până la 25 mg săptămânal, sau azatioprină, 50 mg de una până la trei ori pe zi, ca medicamente care economisesc steroizii. În cazurile rezistente, se poate administra micofenolat de mofetil (1 g de două ori pe zi).

Joly P și colab. O comparație a două scheme de tratament cu corticosteroizi topici în tratamentul pacienților cu pemfigoid bulos: un studiu multicentric randomizat. J Invest Dermatol. Iulie 2009; 129(7): 1681 —7. [PMID: 19177141]
Olasz ED și colab. Pemfigoidul bulos și bolile veziculare autoimune subepidermice asociate. Curr Dir Autoimmun. 2008;10:141-66. [PMID: 18460884]

PAPULE

NEGI

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Papule asemănătoare negilor oriunde pe piele sau pe membranele mucoase, aproape niciodată mai mari de 1 cm în diametru.

► Perioadă de incubație prelungită (în medie între două și 18 luni). „Vindecările" spontane sunt frecvente (50% în decurs de doi ani în cazul verucilor comune).

► „Recidivele" (leziuni noi) sunt frecvente.

▲ **Figura 6-35.** Condiloame acuminate, sau veruci genitale, în regiunea anală cauzate de papilomavirusul uman. (Public Health Image Library, CDC.)

► Generalități

Negii sunt cauzați de virusul papiloma uman (HPV). Tipizarea HPV nu face parte din evaluarea medicală standard, cu excepția cazurilor de displazie genitală. Tipurile de HPV genitale sunt împărțite în tipuri cu risc scăzut și cu risc ridicat, în funcție de legătura lor potențială cu cancerul de col uterin și anal.

► Manifestări clinice

Simptomele sunt aproape niciodată prezente. Sensibilitatea la presiune apare în cazul verucilor plantare; mâncărimea este prezentă în cazul verucilor anogenitale (Fig. 6-35). Verucile plate sunt mai evidente sub lumină oblică; verucile subunghiale pot fi uscate, crăpate și hiperkeratotice și seamănă cu unghiile urâte sau alte leziuni nespecifice . Verucile plantare arată ca niște bătături sau calusuri pe tălpile picioarelor.

Diagnostic diferențial

Unele leziuni asemănătoare verucilor sunt de fapt keratoze actinice hipertrofice sau carcinoame scuamoase. Unele leziuni asemănătoare verucilor genitale sunt cauzate de sifilis secundar (condilom latum). Leziunile de molluscum contagiosum sunt sidefiate, cu o depresiune centrală. În SIDA, leziunile asemănătoare verucilor pot fi cauzate de virusul varicelo-zosterian.

► Prevenirea

Vaccinul împotriva unor tipuri de papilomavirus uman genital poate preveni infecția cu aceste tipuri de veruci și poate reduce displazia cervicală. Este recomandat adolescentelor și femeilor tinere adulte (capitolele 1 și 18).

► Tratament

Tratamentul are ca scop inducerea unor intervale „fără veruci” cât mai mult posibil, fără cicatrici, deoarece nicio măsură terapeutică nu garantează remisia sau prevenirea recurenței. La pacienții imunocompromiși, scopul este de a controla dimensiunea și numărul leziunilor existente.

A. Îndepărtare

Azotul lichid sau medicamentele keratolitice sunt în general oferite persoanelor cu veruci comune de mână. Azotul lichid poate fi eficient în mai puține tratamente, dar necesită vizite la cabinet și este dureros.

1. Azot lichid. Acesta se aplică pentru a obține un timp de congelare de 20 până la 45 de secunde. Se utilizează două cicluri de congelare-răcire la fiecare două până la patru săptămâni, pe parcursul mai multor vizite. Dacă este utilizat incorect, va apărea cicatrici. Azotul lichid poate provoca depigmentare permanentă la persoanele cu pielea închisă la culoare. Crioterapia este tratamentul chirurgical preferat pentru condiloame acuminate, efectuat de un medic.

2. Medicamente keratolitice și ocluzie. Pentru verucile comune sau plantare, se pot administra produse cu acid salicilic. Acestea se aplică, iar apoi zona este ocluzionată. Verucile plantare pot fi tratate cu o cataplasmă cu acid salicilic 40% după răzuire. Cataplasma poate fi lăsată timp de cinci până la șase zile, apoi îndepărtată, leziunile sunt răzuite din nou și se aplică o altă cataplasmă. Deși poate dura săptămâni sau luni pentru a eradica veruca, metoda este sigură și eficientă, aproape fără efecte adverse. Ocazional, ocluzia prelungită singură cu bandă adezivă impermeabilă (bandă tubulară sau bandă adezivă) timp de luni de zile este eficientă.

3. Rășină *de Podophyllum*. Pacientul aplică componentul activ purificat al *rășinii de Podophyllum,* podofilox, de două ori pe zi, trei zile consecutive pe săptămână, timp de patru până la șase săptămâni. Această substanță este mai puțin iritantă și mai eficientă decât rășina *de Podophyllum* aplicată de un medic. După o singură cură de patru săptămâni, negii au dispărut la 45% dintre pacienți, dar 60% dintre aceștia au recidivat în decurs de șase săptămâni. Prin urmare, sunt de obicei necesare mai multe cure de tratament. Persoanele care nu pot obține podofilox pot fi tratate la cabinet, cu acoperire atentă a fiecărui neg (cu protejarea pielii normale) la fiecare două până la trei săptămâni cu 25% rășină *de Podophyllum* (podofilină) într-o tinctură de benzoin. Femeile însărcinate nu trebuie să primească acest tratament. Podofilina, în toate prezentările sale, este utilă doar pentru tratarea negilor genitali, dar este ineficientă împotriva negilor comuni și plantari.

4. Imiquimod. O cremă 5% care conține acest inductor local de interferon are activitate moderată în eliminarea verucilor genitale externe. Se aplică o dată pe zi, în trei zile alternative ale săptămânii. Răspunsul poate fi lent; pacienții care au obținut o vindecare au răspuns în decurs de opt (44%) sau 12 săptămâni (69%). Există o diferență marcată de răspuns între sexe; 77% dintre femei și 40% dintre bărbați au experimentat vindecarea completă a leziunilor. Odată ce acestea au fost vindecate, aproape 13% prezintă recurențe pe termen scurt.

În cazurile de expunere accidentală în timpul sarcinii, imiquimodul prezintă un risc mai mic decât rășina *de Podophyllum* (categoria B vs. categoria X). Imiquimodul este semnificativ mai scump decât podofilotoxina, dar având în vedere rata sa ridicată de răspuns și profilul de siguranță, este tratamentul de elecție pentru verucile genitale externe autoaplicate la femei. La bărbați, răspunsul mai rapid, costul mai mic și eficacitatea similară fac din podofilina tratamentul inițial de elecție, imiquimodul fiind utilizat pentru recurențe sau cazuri rezistente. Imiquimodul nu are eficacitate dovedită împotriva verucilor plantare sau comune și nu ar trebui utilizat pentru tratarea acestora.

5. Excizie chirurgicală. Negii plantari pot fi îndepărtați prin disecție bontă. Tinctura de acid tricloracetic sau soluția Monsel pot fi aplicate pe rană cu un aplicator cu vârf de bumbac strâns sau cu electrocauterizare ușoară. Pentru negii genitali, îndepărtarea prin biopsie cu clipping (cu foarfece) urmată de electrocauterizare ușoară este mai eficientă decât crioterapia, în special la persoanele cu leziuni pedunculate sau mari.

6. Tratament cu laser. Laserul cu dioxid de carbon (CO_2) este eficient ca măsură terapeutică pentru verucile recurente, periunguale, plantare și condiloame acuminate. Lasă răni deschise care trebuie să se umple cu țesut de granulație pe parcursul a patru până la șase săptămâni și este cel mai bine utilizat doar pentru verucile rezistente la toate celelalte modalități. Laserele care emit 585, 595 sau 532 nm pot fi, de asemenea, utilizate la fiecare trei până la patru săptămâni pentru a îndepărta treptat verucile comune sau plantare. Această metodă nu a fost mai eficientă decât crioterapia în studiile clinice controlate. Pentru verucile genitale, tratamentul cu laser nu s-a dovedit a fi mai eficient decât excizia electrochirurgicală. Terapia electrodinamică poate fi luată în considerare pentru verucile genitale plate refractare și diseminate.

7. Alți agenți. Pentru negi, se poate injecta bleomicină diluată la 1 U/ml. S-a demonstrat că are o rată mare de vindecare pentru negii plantari și comuni. Nu trebuie utilizată pentru negii digitali din cauza potențialelor complicații ale fenomenului Raynaud, pierderii unghiilor și necrozei vârfurilor degetelor.

B. Imunoterapie

Esterul dibutilic al acidului scuaric este uneori eficient. Se aplică la o concentrație de 0,2 până la 2% direct pe negi , de una până la cinci ori pe săptămână, pentru a induce o dermatită de contact ușoară. Între 60 și 80% dintre negi sunt eliminați în 10 până la 20 de săptămâni. Injectarea cu *antigen Candida,* inițial la o diluție de 1:50 și repetată la fiecare trei până la patru săptămâni, poate fi la fel de eficientă în stimularea regresiei imune a negilor comuni și plantari.

C. Modalități fizice

Înmuierea negilor în apă fierbinte (42,2°C) timp de 10 până la 30 de minute în fiecare zi, timp de șase săptămâni, a dus la un rezultat bun în unele cazuri.

► Prognoză

Există o tendință puternică de apariție a unor noi leziuni. Negii pot dispărea spontan sau pot să nu răspundă la tratament.

Gibbs S și colab. Tratamente topice pentru verucile cutanate. Cochrane Database Syst Rev. 19 iulie 2006; 3: CD001781. [PMID: 16855978]
Mayeaux EJ Jr și colab. Tratamentul modern al verucilor genitale externe. J Low Genit Tract Dis. Iulie 2008;12(3):185-92. [PMID: 18596459]
Partridge JM și colab. Infecția genitală cu papilomavirus uman la bărbați. Lancet Infect Dis. Ianuarie 2006;6(1):21-31. [PMID: 16377531]

Scheinfeld N și colab. O analiză bazată pe dovezi a tratamentelor medicale și chirurgicale ale verucilor genitale. Dermatol Online J. 30 martie 2006;12(3):5. [PMID: 16638419]
Zimet GD și colab. Utilizarea adecvată a vaccinului împotriva cancerului de col uterin. Annu Rev Med. 18 februarie 2008;59:223-36. [PMID: 18186704]

BĂTĂTURI ȘI NODURI ALE PICIOARELOR SAU AL DEGETELOR DE LA PICIOARE

Calusurile și bătăturile sunt o consecință a presiunii și frecării cauzate de purtarea necorespunzătoare a greutății, deformări ortopedice, încălțăminte nepotrivită sau neuropatii.

Singurele simptome sunt hipersensibilitatea la presiune și „post-durere". Excrescențe hiperkeratotice bine localizate apar întotdeauna în punctele de presiune. Liniile dermatografice (liniile de amprentă) sunt păstrate la suprafață (spre deosebire de negi). Când suprafața este rase cu o lamă numărul 15, se găsește un miez sticlos (ceea ce distinge aceste afecțiuni de negii plantari, care au multiple puncte de sângerare capilară sau puncte negre la răzuire).

Tratamentul implică eliminarea anomaliilor mecanice care cauzează frecare și presiune. Calusurile pot fi îndepărtate prin răzuirea ușoară a calusului după înmuierea acestuia în apă caldă cu agenți keratolitici care se găsesc în diferite mărci de tampoane pentru bătături.

Hiperkeratoza plantară a călcâielor poate fi tratată cu rezultate bune prin aplicarea în fiecare seară a unei soluții de uree 20% sau acid lactic 12% sau a unor combinații ale acestora și prin utilizarea unei pietre ponce după înmuierea călcâielor în apă.

Calusurile de pe picioarele diabetice, în special în cazurile de neuropatie cu sensibilitate scăzută, pot fi o problemă majoră, iar tratamentul la timp este foarte important pentru a evita complicațiile.

Rathur H.M. și colab. Piciorul diabetic. Clin Dermatol. Ianuarie-februarie 2007;25(1):109-20. [PMID: 17276208]

MOLUSCUM CONTAGIOSUM

Această entitate patologică, cauzată de un poxvirus, se manifestă sub formă de papule ceroase, rotunde, în formă de cupolă, izolate sau multiple, cu diametrul de 2 până la 5 mm, cu o margine omitică (Fig. 6-36). Inițial, leziunile sunt dure, solide și de culoarea pielii, dar pe măsură ce se maturizează, se înmoaie, devin albe sau gri perlat și pot supura. Principalele locuri de afectare sunt fața, abdomenul inferior și organele genitale.

Leziunile sunt autoinoculabile și se răspândesc prin contactul cu pielea umedă. La persoanele active sexual, acestea pot fi limitate la penis, zona pubiană și interiorul coapselor și sunt considerate o infecție cu transmitere sexuală.

Molluscum contagiosum este frecvent întâlnit la persoanele cu SIDA, de obicei cu un număr de celule T helper mai mic de 100/µL. Leziunile extinse tind să apară pe față și gât, precum și în zona genitală.

În majoritatea cazurilor, diagnosticul se stabilește ușor prin ombilicarea centrală caracteristică a leziunii în formă de cupolă. Cel mai bun tratament este razuirea sau aplicarea de azot lichid, similar cu cel utilizat pentru negi, dar pentru o perioadă mai scurtă. Când leziunile sunt congelate, ombilicarea centrală devine de obicei mai evidentă. Electrochirurgia este, de asemenea, eficientă.

▲ **Figura 6-36.** Leziune de molluscum contagiosum pe spate. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizată cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J.)
Atlasul color al medicinei de familie. McGraw-Hill, 2009.)

Un ac subțire este utilizat pentru a sonda ușor leziunile. Se estimează că leziunile individuale persistă aproximativ două luni. Acestea sunt dificil de eradicat la pacienții cu SIDA, cu excepția cazului în care imunitatea lor se îmbunătățește. Cu toate acestea, la persoanele cu această afecțiune care primesc terapie antiretrovirală extrem de eficientă, tratamentul molluscum contagiosum nu este necesar, deoarece acesta dispare de obicei spontan.

Sadick N și colab. Un studiu comparativ pe două fețe, utilizând criochirurgia și peelingurile cu acid tricloracetic 100% în tratamentul moluscului contagios facial diseminat asociat cu HIV. Skin. Iunie 2009;83(6):299-302. [PMID: 19681340]
van der Wouden JC și colab. Intervenții pentru molluscum contagiosum cutanat . Cochrane Database Syst Rev. 19 aprilie 2006; (2):CD004767. [PMID: 16625612]

CARCINOM BAZACELULAR

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Papulă de culoare sidefie, placă eritematoasă mai mare de 6 mm sau ulcer nevindecător, în zonele expuse la soare (față, trunchi, picioare).
► Istoric de sângerare.
► Persoană cu pielea albă cu antecedente de expunere la soare (frecvent intensă, intermitentă).

► Informații generale

Carcinoamele bazocelulare sunt cel mai frecvent tip de cancer de piele. Acestea apar pe pielea expusă la soare la persoanele normale, cu pielea palidă, și sunt cauzate de lumina ultravioletă. Cea mai frecventă prezentare este o papulă sau un nodul care poate avea o escară centrală sau o eroziune (Fig. 6-37). Ocazional, nodulii conțin granule de pigment (carcinom bazocelular pigmentat). La persoanele caucaziene în vârstă, nevii

▲ **Figura 6-37.** Carcinom bazocelular nodular al nasului. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J.)
Atlasul color al medicinei de familie. McGraw-Hill, 2009.)

Leziunile intradermice fără pigment de pe față pot semăna cu carcinomul bazocelular. Aceste leziuni cresc lent și ating o - dimensiune de 1 până la 2 cm sau mai mare, adesea după ani de creștere. Au un aspect ceros, sidefiat, cu vase telangiectatice ușor de observat (Fig. 6-38). Calitatea transparentă, sidefiată a acestor leziuni este cea mai importantă caracteristică diagnostică și se apreciază cel mai bine atunci când pielea este întinsă. Pe spate și pe piept, carcinoamele bazocelulare apar sub formă de plăci solzoase, roșiatice, ușor lucioase.

▲ **Figura 6-38.** Carcinom bazocelular al frunții cu distribuție neregulată a telangiectaziilor și absența modelului inelar tipic. (Amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine

RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Medicii ar trebui să examineze sistematic pielea pentru a depista excrescențe, plăci și cruste. Atunci când examinează fața, ar trebui să caute leziuni de-a lungul marginilor pleoapelor și a canthusului interior, a nasului și a pliurilor alare, a buzelor, precum și în jurul și în spatele urechilor. Deși rareori metastazează , tratamentul carcinoamelor bazocelulare poate provoca desfigurare cosmetică semnificativă în aceste zone, în special în cazurile de leziuni recurente sau tratate inadecvat.

► Tratament

În leziunile suspectate a fi carcinoame bazocelulare, este esențială o biopsie prin rasare sau punch. Tratamentul vizează apoi eradicarea cu o desfigurare cosmetică minimă, de obicei prin ablație și sutură, cu rate de recurență de 5% sau mai puțin. Tehnica de răzuire și electrodesicare în trei cicluri depinde de abilitatea chirurgului și nu este recomandată pentru leziunile capului și gâtului. După patru până la șase săptămâni de vindecare, lasă o cicatrice largă, hipopigmentată, uneori hipertrofică. Radioterapia este eficientă și uneori adecvată la pacienții vârstnici (peste 65 de ani), dar tumorile care recidivează după radioterapie sunt mai dificil de tratat și pot fi mai agresive. Radioterapia este cea mai scumpă metodă de tratare a carcinomului bazocelular și trebuie utilizată numai dacă alte opțiuni terapeutice nu sunt adecvate. Chirurgia Mohs (excizia tumorii urmată de examinarea histopatologică imediată a unei secțiuni congelate a marginilor, cu reexcizia ulterioară a zonelor tumorale pozitive și închiderea finală a defectului) oferă cele mai mari rate de vindecare (98%) și are ca rezultat o pierdere mai mică de țesut. Este tratamentul indicat pentru tumorile pleoapelor sau leziunile recurente sau atunci când este necesară conservarea țesutului din motive cosmetice. Întrucât până la 50% dintre persoanele cu carcinom bazocelular vor dezvolta o a doua leziune, acești pacienți trebuie monitorizați pentru leziuni noi sau recurente.

Bath-Hextall FJ și colab. Intervenții pentru carcinomul bazocelular al pielii. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD003412. [PMID: 17253489]
Madan V și colab. Genetica și factorii de risc pentru carcinomul bazocelular. Br J Dermatol. Mai 2006;154 (Supliment 1):5-7. [PMID: 16712709]
Muller FM și colab. Comparație randomizată între chirurgia micrografică Mohs și excizia chirurgicală pentru carcinomul bazocelular nodular mic: rezultat privind conservarea țesuturilor. Dermatol Surg. 2009 sept.;35(9):1349-54. [PMID: 19500127]
Neville JA și colab. Managementul cancerului de piele non-melanom în 2007. Nat Clin Pract Oncol. 2007 Aug;4(8):462-9. [PMID: 17657251]

CARCINOM EPIDERMOD

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Úlcera que no cicatriza o nódulo verrugoso.

► Daño de la piel por exposición al solului timpului prolon - gado.

► Frecventă la pacienții cu transplant de organe cu pielea deschisă la culoare.

▲ **Figura 6-39.** Carcinom cu celule scuamoase. (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

În general, carcinomul scuamos apare în urma expunerii prelungite la soare a zonelor expuse la soare la persoanele cu pielea deschisă la culoare, care se ard ușor la soare și se bronzează slab. Poate apărea din cauza keratozei actinice. Aceste leziuni apar ca niște noduli mici, conici, fermi, roșii, care uneori se ulcerează (Fig. 6-39). Frecvența metastazelor nu este cunoscută cu precizie, deși se spune că răspândirea metastatică este mai puțin probabilă în cazul carcinomului scuamos care apare din keratozele actinice decât în cazul celor care apar ca leziuni noi. Studiile retrospective estimează că ratele de metastază în carcinoamele scuamose induse actinic sunt de 3 până la 7%. Carcinoamele scuamose ale buzelor, cavității bucale, limbii și organelor genitale sunt asociate cu rate mult mai mari de metastaze și necesită un tratament special.

Examinarea și tratamentul pielii sunt aproape aceleași ca în cazul carcinomului bazocelular. Tratamentul preferat pentru carcinomul scuamos este excizia. În unele leziuni, se poate utiliza electrodesicarea, precum și chiuretajul și radioterapia; pentru leziunile cu risc crescut (buze, tâmple, urechi, nas) și pentru tumorile recurente, se recomandă excizia controlată microscopic a țesutului proaspăt (Mohs). În carcinomul scuamos, supravegherea trebuie să fie mai frecventă și mai amănunțită decât în carcinomul bazocelular; inițial la fiecare trei luni, cu examinarea atentă a ganglionilor limfatici. În plus, este esențial să se palpeze buzele pentru a detecta zonele dure sau indurate care reprezintă carcinomul scuamos incipient. În toate aceste cazuri, trebuie obținută o biopsie. Carcinoamele scuamoase multiple sunt

foarte frecvente pe pielea expusă la soare a pacienților cu transplant de organe . Principalul factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de piele după transplant este gradul de imunosupresie, nu utilizarea unui anumit medicament imunosupresor. Tumorile încep să apară după cinci ani de imunosupresie. Evaluarea dermatologică periodică este recomandată la pacienții cu transplant de organe cu risc. Comportamentul biologic al cancerului de piele la pacienții cu transplant de organe poate fi agresiv, necesitând o gestionare atentă. Alte forme de imunodeficiență, cum ar fi leucemia limfocitară cronică, HIV/SIDA și imunosupresia iatrogenă cronică, cresc, de asemenea, riscul de cancer de piele și sunt asociate cu un cancer de piele mai agresiv. Voriconazolul poate contribui la riscul de cancer de piele la unii pacienți imunocompromiși.

Zafar SY și colab. Malignitate după transplantul de organe solide: o prezentare generală. Oncolog. Iulie 2008;13(7):769-78. [PMID: 18614590]

PAPULE ȘI NODULI DE LA VIOLETA PÂNĂ LA VIOLACTICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Generalități

LIQUEN PLANO

Lichenul plan este o boală inflamatorie, pruriginoasă, a pielii și

- Pápulas pruriginosas, violáceas, de superficie plana con estrías blancas finas y distribución simétrica.
- Lesiones "en encaje" de la mucosa vestibular.
- Suele observarse a lo largo de marcas lineales de rascado (fenómeno de Koebner) en la parte anterior de las muñecas, el pene y las piernas.
- La exploración histopatológica es diagnóstica.

mucoaselor, caracterizată prin papule bine definite, cu predilecție pentru suprafețele flexurale și trunchi. Cele trei caracteristici principale sunt leziunile tipice ale pielii și mucoaselor și infiltrarea limfocitară histopatologică caracteristică, asemănătoare unei benzi, în derm. Medicamentele care provoacă cel mai frecvent reacții asemănătoare lichenului plan includ aurul, sulfonamidele, tetraciclina, chinidina, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și hidroclorotiazida. Infecția cu hepatita C este mai frecventă la pacienții cu lichen plan decât la cei din grupul de control. Alergia la plombele din amalgam cu mercur poate provoca leziuni orale identice cu lichenul plan.

► Manifestări clinice

Mâncărimea este ușoară până la intensă. Leziunile sunt papule plate, angulare, violacee, cu diametrul de până la 1 cm, care apar individual sau în grupuri, cu striații albe foarte fine (striae Wickham) pe suprafețele flexoare ale încheieturilor mâinilor și pe penis, buze, limbă și mucoasa vestibulară și vaginală (Fig. 6-40). Papulele pot deveni buloase sau ulcerate. Boala poate fi generalizată. Leziunile mucoasei au o rețea albă, dantelată.

▲ **Figura 6-40.** Lichen plan. (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

care le acoperă, putând fi confundate cu leucoplazia. Lichenul plan oral și vaginal sunt frecvent prezente la același pacient. Persoanele cu afectarea acestor două membrane prezintă un risc mult mai mare de lichen plan esofagian. Ocazional, se observă fenomenul Koebner (apariția leziunilor în zonele traumatizate).

O formă specială de lichen plan este cea erozivă sau ulcerativă, o problemă semnificativă la nivelul gurii sau organelor genitale. Carcinomul scuamos se dezvoltă la 5% dintre pacienții cu lichen plan eroziv oral sau genital și poate apărea în cazul lichenului plan esofagian.

Diagnostic diferențial

Lichenul plan trebuie diferențiat de leziunile similare cauzate de medicamente (vezi mai sus) și de alte afecțiuni papulare, cum ar fi psoriazisul, lichenul simplex cronic, boala grefă-contra-gazdă și sifilisul. Lichenul plan mucosal trebuie diferențiat de leucoplazie. Leziunile orale erozive necesită biopsie și adesea imunofluorescență directă pentru diagnostic, deoarece lichenul plan poate imita alte boli erozive.

► Tratament

A. Tratament topic

Corticosteroizii topici super-potenți aplicați de două ori pe zi sunt foarte utili pentru boala localizată în zonele flexurale. Alternativ, o cremă sau un unguent cu corticosteroizi cu potență mare poate fi

utilizat în fiecare seară sub pelicule subțiri și flexibile din plastic.

Tacrolimusul administrat topic pare a fi eficient în lichenul plan eroziv oral și vaginal, dar este necesar un tratament prelungit pentru a preveni recurența. Când se administrează tacrolimus, leziunile trebuie monitorizate cu atenție pentru a se depista dezvoltarea -cancerului. Deoarece poate fi absorbit prin membranele mucoase, este important să se verifice concentrația serică de tacrolimus cel puțin o dată atunci când este aplicat extensiv pe membranele mucoase (mai mult de 5 până la 10 cm^2). Dacă leziunile erozive ale lichenului plan sunt adiacente unei plombe de amalgam care conține mercur, îndepărtarea plombei poate duce la dispariția eroziunilor.

B. Tratament sistemic

În cazuri severe sau în circumstanțe în care se dorește un răspuns mai rapid la tratament, pot fi necesari corticosteroizi (Capitolul 26). Din păcate, recidivele apar aproape întotdeauna deoarece aceste medicamente sunt reduse treptat, ceea ce face ca terapia sistemică cu corticosteroizi să fie impracticabilă pentru tratamentul lichenului plan cronic. Următoarele sunt modalități de fototerapie care pot îmbunătăți lichenul plan: lumină ultravioletă B cu bandă îngustă, soraleni plus lumină ultravioletă A (orală) și combinația unui retinoid (orală) plus PUVA (re-PUVA). Hidroxiclorochina, în doză de 200 mg administrată oral la fiecare 12 ore, poate fi, de asemenea, eficientă în lichenul plan mucosal.

► Prognoză

Lichenul plan este o boală benignă, dar poate persista luni sau ani și poate recidiva. Lichenul plan hipertrofic și leziunile orale tind să fie deosebit de persistente, iar degenerarea neoplazică a fost descrisă în leziunile erodate cronic .

Carrozzo M și colab. Lichen planus și infecția cu virusul hepatitei C: o analiză critică actualizată. Minerva Gastroenterol Dietol. 2008 Mar;54(1):65-74. [PMID: 18299669]

Quispel R și colab. Prevalența ridicată a afectării esofagiene în lichenul plan: un studiu care utilizează cromoendoscopia cu mărire. Endoscopie. Martie 2009;41(3):187-93. [PMID: 19280529]

Torti DC și colab. Lichen plan oral: o serie de cazuri cu accent pe terapie.

Arch Dermatol. 2007 aprilie; 143(4): 511-5. [PMID: 17438185]

Wedgeworth EK și colab. Managementul afectării esofagiene simptomatice cu lichen plan. J Clin Gastroenterol. 2009 noiembrie-decembrie;43(10):915-9. [PMID: 19525865]

SARCOM DE KAPOSI

► Generalități

În Statele Unite, înainte de 1980, această leziune cutanată malignă era observată în principal la bărbații caucazieni în vârstă, avea o evoluție clinică cronică și era rareori fatală. Sarcomul Kaposi apare endemic și frecvent agresiv la bărbații tineri de culoare din Africa ecuatorială, dar este foarte rar la afro-americanii. Sarcomul Kaposi continuă să apară în principal la bărbații homosexuali cu infecție cu HIV, ca boală definitorie pentru SIDA. Acest sarcom poate complica terapia imunosupresoare, iar întreruperea imunosupresiei este probabil să ducă la ameliorare. Virusul herpes uman 8 (HHV-8) sau virusul herpes asociat cu sarcomul Kaposi (KSHV) se găsește aproape întotdeauna în toate prezentările sarcomului Kaposi.

Trăsăturile caracteristice includ plăci sau noduli roșii sau violacei pe suprafețele pielii sau ale membranelor mucoase (Fig. 6-41). Edemul marcat poate apărea cu puține sau fără leziuni cutanate. Sarcomul Kaposi afectează aproape întotdeauna tractul gastrointestinal și poate fi detectat în mod curent prin testarea sângelui ocult în materiile fecale. La persoanele asimptomatice, aceste leziuni nu sunt nici căutate, nici tratate. Sarcomul pulmonar Kaposi se poate prezenta cu dispnee, tuse, hemoptizie sau durere toracică; poate fi, de asemenea, asimptomatic și detectat doar prin radiografie toracică. Bronhoscopia este indicată în unele cazuri. Incidența sarcomului Kaposi asociat cu SIDA este în scădere. Cu toate acestea, sarcomul Kaposi se poate dezvolta la pacienții infectați cu HIV cu număr mare de celule CD4 și încărcături virale scăzute. În această situație, sarcomul Kaposi seamănă aproape întotdeauna cu forma endemică, cu un comportament indolent și localizat, deși uneori poate avea caracteristici clinice agresive.

► Tratament

Persoanele în vârstă cu sarcom Kaposi necesită aproape întotdeauna doar tratament paliativ local cu chimioterapie intralezională sau radioterapie. În cazurile de imunodeficiență iatrogenă, tratamentul constă în principal în reducerea dozelor de imunosupresoare. În sarcomul Kaposi asociat cu SIDA, pacientul trebuie să primească mai întâi terapie antiretrovirală eficientă împotriva HIV, deoarece în aproape toate cazurile această singură măsură terapeutică este însoțită de ameliorare. Alte opțiuni de control includ crioterapia sau vinblastina intralezională (0,1 până la 0,5 mg/ml) pentru leziunile care prezintă probleme cosmetice; radioterapia

▲ **Figura 6-41.** Nodul cutanat al sarcomului Kaposi în SIDA. (Prin amabilitatea Dr. Steve Kraus, Public Health Image Library, CDC.) Terapia sistemică este indicată pentru leziunile accesibile, care ocupă spațiu, iar chirurgia cu laser pentru unele leziuni intraorale și faringiene. Tratamentul sistemic este indicat la persoanele cu boală cutanată cu progresie rapidă (mai mult de 10 leziuni noi pe lună), cu edem sau durere și cu tulburări viscerale simptomatice sau afectare pulmonară. Doxorubicina lipozomală este foarte eficientă în controlul acestor cazuri și are o toxicitate considerabil mai mică (și o eficacitate mai mare) decât monoterapia cu antracicline sau schemele de chimioterapie combinată. De asemenea, se poate utiliza interferon alfa. Paclitaxelul și alți taxani pot fi eficienți, chiar și la persoanele care nu răspund la tratamentul cu antracicline. Col-3, un derivat de tetraciclină, a produs un răspuns în cazurile rezistente.

Di Lorenzo G. Actualizare privind terapia clasică a sarcomului Kaposi: o nouă perspectivă asupra unei boli vechi. Crit Rev Oncol Hematol. Decembrie 2008;68(3):242-9. [PMID: 18657433]
Di Lorenzo G şi colab. Managementul sarcomului Kaposi asociat cu SIDA. Lancet Oncol. 2007 Feb;8(2):167-76. [PMID: 17267331]
Sullivan RJ şi colab. HIV/SIDA: epidemiologie, fiziopatologie şi tratament al bolii herpetice asociate cu sarcomul Kaposi: sarcomul Kaposi, limfomul cu efuziune primară şi boala Castleman multicentrică. Clin Infect Dis. 2008 1 noiembrie:47(9):1209-15. [PMID: 18808357]

PRURITO (MÂNCĂRIME)

Pruritul este o senzaţie neplăcută care provoacă nevoia de a se scărpina. Este reglat de factori centrali, cum ar fi anxietatea, stresul şi consumul de amfetamine şi cocaină. Multe cazuri de prurit nu sunt mediate de histamină.

Pielea uscată este principala cauză a mâncărimii care trebuie investigată, deoarece este frecventă şi uşor de tratat. Alte cauze includ scabia, dermatita atopică, mâncărimea scrotală, vulvară şi anală, miliaria, înţepăturile de insecte, pediculoza, dermatita de contact, reacţiile la medicamente, urticaria, psoriazisul, lichenul plan, lichenul simplex cronic şi dermatita din fibră de sticlă.

Mâncărimea persistentă, neexplicată printr-o boală de piele, ar trebui să determine o investigaţie treptată pentru a căuta cauze sistemice. Probabil cea mai frecventă cauză a pruritului legat de o tulburare sistemică este uremia asociată cu hemodializa. Această afecţiune, precum şi pruritul asociat cu bolile hepatice, beneficiază adesea de fototerapie cu lumină ultravioletă B sau soraleni plus lumină ultravioletă A. S-a demonstrat că naltrexona şi nalmefenul ameliorează pruritul asociat cu bolile hepatice. Naltrexona este ineficientă în pruritul asociat cu insuficienţa renală, dar gabapentina poate fi utilă. Tulburările endocrine, cum ar fi hipotiroidismul sau hipertiroidismul, tulburările psihiatrice, limfomul, leucemia şi alte malignităţi interne, anemia feriprivă şi anumite afecţiuni neurologice pot provoca, de asemenea, pruritul. Tratarea pruritului cronic poate fi frustrantă. În cazurile refractare se pot încerca combinaţii de antihistaminice, gabapentină, mirtazapină şi antagonişti opioizi.

► Prognoză

Eliminarea factorilor externi şi a iritanţilor poate ameliora complet mâncărimea; dacă este însoţită de anumite afecţiuni ale pielii, aceasta va dispărea odată ce afecţiunea de bază este controlată. Mâncărimea asociată cu o boală gravă poate să nu răspundă la niciun tratament.

Galatian A şi colab. Pruritul în ţesutul conjunctiv şi alte afecţiuni sistemice comune. Skin. Octombrie 2009;84(4):207-14. [PMID: 19911676]
Heymann WR. Mâncărime. J Am Acad Dermatol. 2006 aprilie; 54(4): 705-6. [PMID: 16546594]
Lovell P şi colab. Managementul şi tratamentul pruritului. Skin Therapy Lett. 2007 Feb;12(1):1-6. [PMID: 17361313]
Yelverton CB şi colab. Factori exogeni în răspunsul la mâncărime. Curr Problem Dermatol. 2007;35:146-53. [PMID: 17641496]

PRURIT ANOGENITAL

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Mâncărime, mai ales noaptea, în zona anogenitală.

► Examinarea este foarte variabilă, de la lipsa semnelor pe piele până la excoriaţii şi inflamaţii de orice grad, inclusiv lichenificare.

► Informaţii generale

Mâncărimea anogenitală poate fi cauzată de intertrigo, psoriazis, lichen simplex cronic, dermatită seboreică sau de contact (de la săpunuri, colonii, duşuri vaginale, contraceptive şi poate hârtie igienică parfumată) sau poate fi cauzată de secreţii iritante, cum ar fi diareea, leucoreea sau tricomoniaza, sau de o boală locală (candidoză, dermatofitoză, eritrasmă) şi uneori de oxiuri (enteroviermi). Ocazional, este cauzată de lichen scleros. Eritrazma este uşor de diagnosticat prin demonstrarea fluorescenţei roşu-coral sub lampa Wood; se vindecă uşor cu eritromicină administrată oral sau topic (Fig. 6-42).

În pruritul anal, se observă adesea hemoroizi, iar drenajul mucusului şi bacteriilor din partea distală a rectului către pielea perianală poate fi important în cazurile în care nu există alte anomalii cutanate.

Multe femei prezintă mâncărimi vulvare. Această mâncărime nu afectează de obicei regiunea anală, deşi poate apărea mâncărime anală.

▲ **Figura 6-42. Eritrasm axilar.** (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr., Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

care se extinde spre vulvă. La bărbaţi, pruritul scrotal se observă cel mai frecvent în absenţa mâncărimii anale. În până la 33% din cazuri, pruritul anogenital poate fi cauzat de compresia nervilor la nivelul coloanei lombosacrale; prin urmare, este recomandabil să se trimită pacientul pentru evaluarea afecţiunilor acestei regiuni a coloanei vertebrale dacă nu se identifică nicio afecţiune cutanată şi tratamentul topic este ineficient.

Carcinomul scuamos anal şi boala Paget extramamară sunt cauze mai puţin frecvente de prurit genital.

► Manifestări clinice

A. Semne şi simptome

Singurul simptom este mâncărimea. Aproape niciodată nu există semne fizice, dar pot apărea eritem, crăpături, macerаţii, lichenificări, excoriaţii sau modificări sugestive pentru candidoză

sau tinee.

B. Date de laborator

Testele de urină și testele de glucoză pot duce la diagnosticarea diabetului zaharat. Ocazional, examinarea microscopică sau cultura prelevărilor de țesut relevă prezența drojdiei sau a ciupercilor. Testele de scaun pot detecta oxiuri. Studiile cu raze X pot evidenția o afecțiune a măduvei spinării.

Diagnostic diferențial

Diagnosticele diferențiale includ *infecția cu Candida,* parazitoza, iritația locală la contactul cu medicamente iritante, contuzia nervilor și alte afecțiuni cutanate primare ale zonei genitale, cum ar fi psoriazisul, seboreea, intertrigo sau lichenul scleros și atrofic.

► Prevenirea

Pacientul trebuie instruit cu privire la igiena anogenitală adecvată după tratamentul afecțiunilor sistemice sau locale. Dacă este cazul, se recomandă fizioterapie și exerciții pentru susținerea coloanei vertebrale inferioare.

► Tratament

A. Măsuri generale

Constipația poate fi uneori tratată, de preferință cu multe fibre *(psyllium)*. Se recomandă utilizarea hârtiei igienice sau a vatei foarte moi sau umezite după scaun, împreună cu curățarea meticuloasă a zonei perianale cu apă rece, dacă este posibil. Femeile ar trebui să ia măsuri de precauție similare după urinare.

B. Măsuri locale

Pentru tratamentul pruritului în zona anogenitală, sunt utile crema sau loțiunea cu pramoxină sau crema, loțiunea sau unguentul cu hidrocortizon și pramoxină la 1% sau 2,5%. Unguentul sau crema trebuie aplicate după fiecare scaun. Crema topică cu doxepină 5% are o eficacitate similară, dar poate fi sedativă. Utilizarea corticosteroizilor puternici în scrot poate provoca arsuri persistente și intense la întreruperea medicației. Lenjeria intimă trebuie schimbată zilnic. Pernuțele pre-umezite, unguentul sau crema care conțin hamamelis sunt foarte utile pentru pruritul anal. Aproape 33% dintre subiecții cu pruritul scrotal sau anal răspund la capsaicină 0,006%. Poate fi necesar tratamentul bolilor neurologice spinale subiacente.

► Prognoză

Deși mâncărimea anogenitală este benignă, poate fi persistentă și recurentă.

Siddiqi S et al. Prurit ani. Ann R Coll Surg Engl. 2008 septembrie;90(6):457-63. [PMID: 18765023]

SCABIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Mâncărime generalizată foarte intensă.

► Vezicule și pustule pruriginoase dispuse în „rând" sau „galerie", în special în spațiile interdigitale și călcâiele palmelor și în pliurile încheieturilor mâinilor.

► Acarieni, ouă și pete maronii de fecale vizibile la microscop.

► Papulele sau nodulii roșii de pe scrot, gland și corpul penisului sunt leziuni patognomonice.

► Informații generale

Scabia este cauzată de infestarea cu *Sarcoptes scabiei* și aproape niciodată nu afectează capul sau gâtul (deși la sugari, vârstnici și pacienți cu SIDA, aceste zone pot fi afectate). Scabia se contractează aproape întotdeauna dormind cu persoane infestate, în așternutul acestora sau prin alt contact apropiat. Este posibil ca întreaga familie să se infecteze. Scabia dobândită în spital devine o problemă din ce în ce mai frecventă, în principal în unitățile de îngrijire pe termen lung. Pacienții index sunt de obicei persoane în vârstă și imunocompromise (de exemplu, cele cu HIV/SIDA). Când acești pacienți sunt spitalizați, pot apărea focare spitalicești. Aceste focare sunt dificil de eradicat deoarece mulți lucrători din domeniul sănătății se infestează și răspândesc infecția la alți pacienți.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Mâncărimea este aproape întotdeauna prezentă și poate fi foarte intensă. Leziunile constau în excoriații mai mult sau mai puțin generalizate, cu vezicule mici, pruriginoase, pustule și cavități în spațiile interdigitale și la baza palmelor, încheieturilor mâinilor, coatelor, în jurul axilelor și pe glandele mamare la femei (Fig. 6-43). Picioarele sunt un loc bun pentru a identifica cariile, deoarece în alte zone acestea pot fi îndepărtate prin scărpinare. Cavitatea este o structură scurtă, neregulată, de 2 până la 3 mm lungime și aproximativ de lățimea unui fir de păr. Leziuni nodulare caracteristice pot apărea pe scrot sau penis, precum și de-a lungul liniei axilare posterioare.

▲ **Figura 6-43.** Scabie. (Utilizată cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

B. Date de laborator

Diagnosticul trebuie confirmat prin demonstrarea parazitului , a ouălor sau a fecalelor acestuia la microscop, într-o probă montată pe jet de apă, examinată cu apă curentă. Cele mai bune rezultate se obțin prin răzuirea mai multor leziuni; cele mai bune leziuni neexcoriate trebuie selectate din pliurile interdigitale, încheieturi ale

mâinilor, coate sau picioare. Trebuie utilizată o lamă de ras numărul 15 pentru a răzui fiecare leziune. Pot apărea sângerări punctiforme din cauza răzuirii. Pacienții cu scabie hiperkeratozică sau crustoasă trebuie evaluați pentru imunosupresie (în special în infecțiile cu HIV și HTLV-1) dacă nu există o cauză iatrogenă de imunosupresie.

Diagnostic diferențial

Scabia trebuie diferențiată de diferitele forme de pediculoză , mușcături de purici și ploșnițe și alte cauze de mâncărime.

► Tratament și prognostic

Tratamentul vizează distrugerea acarienilor scabiei și controlul - dermatitei, care poate persista luni de zile după eradicarea cu succes a acarienilor. Este esențial ca lenjeria de pat și obiectele personale să fie spălate sau curățate sau separate timp de 14 zile în pungi de plastic. Este necesară o căldură intensă (60°C) pentru a distruge acarienii și ouăle acestora. Dacă nu sunt tratate toate persoanele infectate dintr-o familie sau un grup de locuitori, este probabilă reinfestarea.

Crema cu permetrin 5% este foarte eficientă și sigură pentru tratarea scabiei. Se aplică o dată timp de 8 până la 12 ore și se repetă după o săptămână.

Femeile însărcinate trebuie tratate numai dacă au fost diagnosticate cu scabie. Crema cu permetrin 5% poate fi utilizată o dată la 12 ore (sau cremă cu 5% sau 6% sulf în vaselină, aplicată în fiecare seară timp de trei nopți, de la gât până la picioare).

Pacienții continuă să resimtă mâncărimi timp de câteva săptămâni după tratament. Utilizarea cremei cu triamcinolon 0,1% ajută la ameliorarea dermatitei. Scabia poate fi mult mai dificil de controlat la persoanele din azilurile de bătrâni, la pacienții spitalizați, la cei cu deficiențe mintale (în special sindromul Down) și la cei cu SIDA.

Aproape toate eșecurile tratamentului la persoanele sănătoase sunt legate de utilizarea incorectă sau de tratamentul incomplet al unității gospodărești. În aceste cazuri, se sugerează repetarea tratamentului cu permetrină o dată pe săptămână, timp de două săptămâni, consolidând metoda și amploarea aplicării. La persoanele imunocompetente, o singură doză de 200 pg/kg de ivermectină este eficientă în aproape 75% din cazuri, iar la 95% dintre pacienți, sunt suficiente două doze la două săptămâni distanță. La gazdele imunocompromise și la cele cu scabie crustoasă (hiperkeratotică), dozele multiple de ivermectină (două sau trei doze la fiecare două săptămâni) combinate cu tratamentul topic cu permetrină o dată pe săptămână sunt adesea eficiente atunci când tratamentele topice și orale eșuează. Ivermectina orală poate fi foarte benefică atunci când se implementează măsuri terapeutice colective pentru eradicarea infecțiilor în instituții sau comunități.

Când este prezentă piodermia secundară, aceasta se tratează cu antibiotice sistemice. În regiunile în care tulpinile nefritogene de streptococi sunt frecvente, infestarea cu râie sau contactul cu câini infectați duce uneori la glomerulonefrită acută post-streptococică.

Papulele pruriginoase care persistă după scabie pot fi tratate cu corticosteroizi cu potență medie spre mare sau cu triamcinolon acetonidă intralezională (2,5 până la 5 mg/ml).

Mumcuoglu KY și colab. Tratamentul infestărilor cu scabie. Parasite. 2008 sept.;15(3):248-51. [PMID: 18814689]
Pagina TL și colab. Întrebări clinice. Când ar trebui tratată scabia empirică ? J Fam Pract. 2007 Jul;56(7):570-2. [PMID: 17605950]
Vorou R și colab. Scabie nosocomială. J Hosp Infect. Ianuarie 2007; 65(1):9-14. [PMID: 17141368]

PEDICULOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Prurit cu excoriație.
► Ledinți pe firul de păr; păduchi pe piele sau pe haine.
► Ocazional, pete albastru-cer (pete cerulene) apar pe interiorul coapselor sau pe abdomenul inferior în cazurile de infestări cu păduchi pubieni.

► Informații generale

Pediculoza este o infestare parazitară a scalpului, trunchiului sau zonei pubiene. Păduchii de corp se găsesc aproape întotdeauna la persoanele care trăiesc în condiții de aglomerare, cu salubritate inadecvată. Păduchii pubieni (crabii) pot fi dobândiți prin transmitere sexuală. Păduchii de cap se transmit prin utilizarea în comun a pălăriilor sau pieptenilor. Adulții care intră în contact cu copii care au păduchi de cap se infestează adesea.

Există trei varietăți diferite: 1) pediculoza pubiană, cauzată de *Phthirus pubis* (păduche pubian, „crabi"); 2) pediculoza corporală, cauzată de *Pediculus humanus* varietatea corporis (păduchele corpului) și 3) pediculoza capului, cauzată de *Pediculus humanus* varietatea *capitis* (păduchele capului).

Păduchii de cap și de corp arată similar și au o lungime de 3 până la 4 mm. Păduchii de corp se găsesc rareori pe corp, deoarece insecta intră în contact cu pielea doar pentru a se hrăni și trebuie căutați în cusăturile hainelor. Febra de tranșee, febra recurentă și tifosul sunt transmise prin păduchii de corp în țările în care aceste boli sunt endemice.

► Manifestări clinice

În infestările cu păduchi de corp, mâncărimea poate fi foarte intensă, iar scărpinatul duce la excoriații profunde, în special pe partea superioară a umerilor, pe spatele flancurilor și pe gât. În unele cazuri, există doar mâncărime și se observă puține excoriații. Piodermita poate fi semnul de prezentare. Păduchii de cap pot fi găsiți pe scalp sau pot apărea ca niște ouă mici, asemănătoare mugurilor de salcie albă (lindini) pe firele de păr de pe scalp, aproape de piele. Aceștia sunt cel mai ușor de observat deasupra urechilor și pe spatele gâtului. Ocazional, infestările cu păduchi pubieni devin răspândite, în special la persoanele păroase; păduchii pot fi găsiți chiar și pe gene și pe scalp.

Diagnostic diferențial

Trebuie făcută o distincție între infestarea cu păduchi de cap și dermatita seboreică; între infestarea cu păduchi de corp, scabie și mușcături de ploșnițe; și între infestarea cu păduchi pubieni și pruritul și eczema anogenitale.

► Tratament

Păduchii de corp se tratează prin îndepărtarea hainelor infestate și prin luarea în considerare a situației sociale a pacientului. Pentru păduchii pubieni, spălarea cu permetrină 1% timp de 10 minute și aplicarea unei creme cu permetrină 5% timp de 8 ore sunt eficiente. De asemenea, trebuie tratate și contactele sexuale. Îmbrăcămintea personală și lenjeria de pat trebuie spălate și uscate la temperatură ridicată, dacă este posibil.

Crema de clătire cu permetrin 1% este un tratament topic pediculicid și ovicid, eliberat fără prescripție medicală, de elecție - pentru păduchii de cap. Se aplică pe scalp și păr și se lasă să acționeze timp de 8 ore înainte de a fi clătită. Păduchii de cap sunt adesea rezistenți la permetrin. Loțiunea cu malathion 1% este foarte eficientă, dar este foarte volatilă și inflamabilă, așa că trebuie aplicată într-o încăpere bine ventilată sau în aer liber. Pentru infestările cu gene, se aplică un strat gros de vaselină de două ori pe zi, timp de opt zile, apoi se îndepărtează lindinile.

Leone PA. Scabie și pediculoză pubiană: o actualizare a schemelor de tratament și o analiză generală. Clin Infect Dis. 1 aprilie 2007;44(Supliment 3):S153-9. [PMID: 17342668]

LEZIUNI CUTANATE CAUZATE DE ALTE ARTROPODE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Erupție localizată cu mâncărime.
- Leziuni asemănătoare furunculelor care conțin artropode vii.
- Plăci eritematoase dureroase, migratoare („larva migrans ").
- Urticarie generalizată sau eritem multiform la unii pacienți.

Generalități

Unele artropode (de exemplu, țânțarii și muștele care mușcă) sunt ușor de detectat atunci când mușcă. Multe altele nu sunt, deoarece sunt foarte mici, nu există o reacție imediată sau mușcă în timpul somnului. Reacțiile sunt alergice și pot fi întârziate cu ore sau zile. Pacienții sunt mai predispuși să consulte un medic atunci când există mușcături multiple și mâncărimi intense.

Mulți oameni reacționează intens la primul lor contact cu un artropod și, ca urmare, dezvoltă leziuni care provoacă mâncărime atunci când călătoresc, se mută în locuri noi etc. Ar trebui luați în considerare păduchii de corp, puricii, ploșnițele și țânțarii. Se crede adesea, în mod eronat, că păianjenii provoacă mușcături. Aceștia atacă rareori oamenii, deși păianjenul pustnic brun *(Loxosceles laeta, Loxosceles reclusa)* poate provoca reacții necrotice severe și moarte prin hemoliză intravasculară, iar păianjenul văduvă neagră *(Latrodectus mactans)* poate provoca simptome sistemice severe și moarte (Capitolul 38). Majoritatea diagnosticelor de mușcături de păianjen pustnic brun *(Loxosceles reclusa)* puse de pacienți, medici sau chiar de cazuri publicate sunt incorecte, în special în zonele în care acești păianjeni nu sunt endemici. Multe dintre aceste leziuni corespund de fapt infecțiilor cu *S. aureus* rezistent la meticilină dobândite în comunitate (CA-MRSA).

Pe lângă mușcăturile de artropode, cele mai frecvente leziuni sunt cele cauzate de înțepături (viespi, bondari, albine, furnici, scorpioni) sau mușcături (centipede otrăvitoare), leziuni asemănătoare furunculelor cauzate de larve zburătoare sau chiggeri pe piele și o erupție cutanată liniară crepitantă datorată larvelor migratoare.

Manifestări clinice

Diagnosticul poate fi dificil atunci când pacientul nu a observat atacul inițial, dar prezintă o reacție întârziată. Mușcăturile individuale se formează adesea în grupuri și tind să apară în zonele expuse (de exemplu, țânțari și mușcături) sau sub haine, în special în jurul încheieturilor mâinilor sau în pliurile flexurale (de exemplu, acarieni sau insecte mici în așternuturi sau îmbrăcăminte personală). Reacția durează de obicei între 1 și 24 de ore sau mai mult. Mâncărimea este aproape întotdeauna prezentă și poate fi aproape intolerabilă odată ce pacientul începe să se scarpine. Infecția secundară cauzată de scarpinat este posibilă. Urticaria este frecventă. Papulele pot deveni veziculare. Diagnosticul este facilitat prin investigarea expunerii la artropode și luarea în considerare a ocupației și activităților recente ale individului.

Principalele artropode sunt următoarele:

1. **Purici:** Aceștia sunt ectoparaziți care sug sânge și se hrănesc cu câini, pisici, oameni și alte specii. Saliva puricilor produce o erupție papulară la persoanele sensibilizate. Pentru a întrerupe ciclul de viață al puricilor, este necesar să se trateze animalele de companie acasă folosind insecticide reziduale cu acțiune rapidă și un regulator de creștere.
2. **Ploșnițe:** Acestea se găsesc în crăpăturile paturilor sau ale mobilei; mușcăturile tind să apară în linii sau grupuri. O leziune caracteristică a mușcăturilor de ploșniță *(Cimex lectularius)* este urticaria papulară. Ploșnițele nu se limitează la un singur grup socioeconomic și constituie o problemă semnificativă de igienă în unele zone metropolitane, în special în hotelurile comerciale și rezidențiale.
3. **Căpușe:** se infectează de obicei prin frecarea de tufișuri sau vegetație joasă.
4. **Acarieni:** Acestea sunt larvele acarienilor trombiculizi. Câteva specii, limitate la anumite regiuni și habitate recunoscute local (de exemplu, câmpuri de fructe de pădure, margini de păduri, pajiști, movile de curcani din Australia, ferme de păsări), atacă oamenii, frecvent în jurul încheieturilor mâinilor, gleznelor sau în pliurile de frecare, provocând papule eritematoase extrem de pruriginoase după multe ore. Ocazional, acarienii pot fi observați în centrul papulelor care nu au fost zgâriate.
5. **Acarienii păsărilor și rozătoarelor:** Mai mari decât chiggerii, acarienii păsărilor infestează cuiburile de porumbei și de păsări din poduri. Mușcăturile pot fi multiple sau pot apărea oriunde pe corp. Unitățile de aer condiționat din camere pot atrage acarienii păsărilor și pot infesta ocupanții. Acarienii șoarecilor sau șobolanilor pot avea efecte similare . Dacă există dovezi de activitate a rozătoarelor în locuință, trebuie suspectată dermatita cauzată de acarienii rozătoare, deoarece acarienii sunt rareori văzuți. Rozătoarele sau păsările de companie se pot infesta cu acarieni și pot reține infecția.
6. **Acarienii produselor depozitate:** Acești acarieni albi, aproape invizibili, infestează produse precum copra, păstăile de vanilie, zahărul, paiele, semințele de bumbac și cerealele. Persoanele care manipulează aceste produse pot fi infestate, în special pe mâini și antebrațe și, uneori, pe picioare.
7. **Omizi de molii cu peri urticanți:** Perii se desprind de coconi sau sunt purtați de moliile nou eclozate, provocând focare intense, adesea sezoniere, recurente, după ce apar în masă. Molia țigănească este o astfel de cauză în estul Statelor Unite.
8. **Tungoza:** Tungoza este cauzată de puricele *Tunga penetrans , care sapă în pământ* și se găsește în Africa, Caraibe, America Centrală și America de Sud. Femela perforează pielea, suge sânge, se umflă până la 0,5 cm și apoi își depune ouăle pe pământ. Poate provoca ulcerații, limfangită, gangrenă și septicemie, în unele cazuri cu consecințe fatale. De obicei, se efectuează o îndepărtare chirurgicală simplă. În zonele endemice pentru febra pătată a Munților Stâncoși, căpușele nu trebuie

îndepărtate cu degetele goale.

Loțiunile sau cremele cu corticosteroizi sunt utile. Se pot utiliza antibiotice topice dacă se suspectează o infecție secundară. Leziunile persistente, localizate, pot fi tratate cu corticosteroizi intralezionali.

Mușcăturile multor artropode pot fi ameliorate cu pudră de papaină (agent de fragezire a carnei) amestecată cu apă sau cu clorură de aluminiu hexahidrat.

Extracte din saci veninoși de albine, viespi, viespi și viespi sunt disponibile pentru imunoterapia pacienților cu risc de anafilaxie.

Goddard J și colab. Ploșnițele *(Cimex lectularius)* și consecințele clinice ale mușcăturilor lor. JAMA. 1 aprilie 2009;301(13):1358-66. [PMID: 19336711]

Scarupa MD și colab. Mușcături de ploșnițe deghizate în urticarie. J Allergy Clin Immunol. Iunie 2006;117(6):1508-9. [PMID: 16751024]

Vetter RS și colab. Despre păianjeni și zebre: publicarea unor rapoarte de cazuri de loxoscelism documentate inadecvat. J Am Acad Dermatol. 2007 iunie;56(6):1063-4. [PMID: 17504721]

NODULI INFLAMATORI

Eritem nodos

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Noduli roșii dureroși fără ulcerații pe fețele anterioare ale picioarelor.
- Regresie lentă pe parcursul a câteva săptămâni până la apariția unor vânătăi.
- Femeile sunt afectate predominant, cu un raport de 10:1 față de bărbați.
- Unele cazuri sunt însoțite de infecții sau expunere la medicamente.

Diagnostic diferențial

Artropodele trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al leziunilor cutanate care prezintă oricare dintre simptomele de mai sus.

► Prevenirea

Infestările cu artropode se previn cel mai bine prin evitarea zonelor contaminate, practicarea unei bune igiene personale și dezinfectarea îmbrăcămintei, a lenjeriei de pat și a mobilierului conform instrucțiunilor. Acarienii și chiggerii pot fi distruși cu permetrină aplicată pe cap și pe îmbrăcăminte (nu este necesar să se scoată hainele). Ploșnițele nu mai sunt eliminate cu permetrină. Uneori, este esențial să se implementeze măsuri stricte de igienă și să se scoată persoana infectată din locuință pentru a eradica infestarea cu ploșnițe.

► Tratament

Artropodele vii trebuie îndepărtate cu grijă cu o pensetă după aplicarea alcoolului și păstrate în acesta pentru identificare.

► Generalități

Eritemul nodos este un complex de simptome caracterizat prin noduli eritematoși dureroși, care apar cel mai adesea pe suprafețele extensoare ale picioarelor. De obicei, durează aproximativ șase săptămâni și poate recidiva. Ocazional, boala este asociată cu diverse infecții (streptococoză, coccidioidomicoză primară, alte infecții fungice profunde, tuberculoză, infecții *cu Yersinia pseudotuberculoză* și *Yersinia enterocolitica* sau sifilis). De asemenea, poate fi asociat cu sarcoidoză , boala Behçet și tulburări inflamatorii intestinale. Eritemul nodos poate fi legat de sarcină sau de utilizarea contraceptivelor orale sau a altor medicamente.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Umflăturile subcutanate sunt foarte dureroase și pot fi precedate de febră, stare generală de rău și dureri articulare. Acestea sunt cel mai frecvent localizate pe suprafețele anterioare ale picioarelor, sub genunchi, dar se observă și pe brațe, trunchi și față. Leziunile, cu diametrul de 1 până la 10 cm, sunt inițial de culoare rozalie.

▲ **Figura 6-44.** Eritem nodos. (Utilizat cu permisiunea Berger TG, Dept. Dermatologie, UCSF.)

roșu; odată cu regresia, este posibil să se observe toate nuanțele diferite care apar într-o contuzie (fig. 6-44).

B. Date de laborator

Evaluarea unui pacient care se prezintă cu eritem nodos acut trebuie să includă un istoric medical amănunțit (inclusiv expunerile la medicamente) și un examen fizic pentru infecții anterioare ale tractului respirator superior sau boli diareice, simptome ale oricărei infecții fungice profunde endemice în zonă, o radiografie toracică, testarea derivatului proteic purificat (PPD) și două titrări consecutive ale dozei de ASO/DNază B la intervale de două până la patru săptămâni. Atunci când nu se găsește nicio cauză subiacentă, doar un procent mic de pacienți vor dezvolta o boală subiacentă semnificativă (de obicei sarcoidoză) în următorul an.

Diagnostic diferențial

Eritemul indurat specific tuberculozei se observă pe suprafețele posterioare ale picioarelor și poate ulcera. Paniculita lupică se manifestă prin noduli dureroși pe fese și pe spatele brațelor, care se vindecă și lasă cicatrici depresive. În poliarterita nodoasă, leziunile sunt mai puțin inflamatorii, iar nodulii subcutanați sunt frecvent însoțiți de fisuri livedo. În stadiile ulterioare, eritemul nodos poate fi distins de echimozele și contuziile simple.

► Tratament

Mai întâi, se identifică și se tratează cauza. Tratamentul primar este cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene în dozele obișnuite. În multe cazuri, administrarea a cinci până la cincisprezece picături de soluție saturată de iodură de potasiu de trei ori pe zi asigură o rezoluție rapidă. Dacă leziunile sunt dureroase, se recomandă repaus complet la pat. Tratamentul sistemic al leziunilor în sine poate include corticosteroizi (Capitolul 26), cu excepția cazului în care sunt contraindicate de o infecție înrudită.

► Prognoză

Leziunile dispar de obicei în aproximativ șase săptămâni, dar uneori reapar.

Campen RB și colab. Fișe de caz ale Spitalului General din Massachusetts. Cazul 25-2006. O femeie în vârstă de 41 de ani cu noduli subcutanați dureroși . N Engl J Med. 17 august 2006;355(7):714-22. [PMID: 16914708]
Schwartz RA și colab. Eritem nodos: semn de boală sistemică. Am Fam Physician. 1 martie 2007;75(5):695-700. [PMID: 17375516]

FURUNCULOZĂ (furuncule) ȘI ANTRAX

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Umflare inflamatorie foarte dureroasă la baza unui folicul de păr care formează un abces.

► Uneori, există o afecțiune predispozantă (diabetul zaharat, boala HIV, utilizarea de medicamente injectabile).

► Microorganismul cauzator este Staphylococcus *aureus* coagulazo-pozitiv .

► Informații generale

Un furuncul este o infecție profundă (abces) cauzată de *Staphylococcus aureus* care implică întregul folicul de păr și țesutul subcutanat adiacent. Apare cel mai frecvent în zonele păroase expuse la iritații, frecare, presiune și umiditate. Deoarece leziunile sunt autoinoculabile, acestea sunt adesea multiple. Diabetul zaharat (în special în cazul injecțiilor cu insulină), utilizarea medicamentelor injectabile, injecțiile antialergice și infecția cu HIV cresc riscul de infecții stafilococice, deoarece cresc rata purtătorilor. Alte expuneri, cum ar fi cele întâlnite în spitale, echipe sportive, închisori, forțe armate și persoane fără adăpost, pot crește, de asemenea, riscul de infecție.

Un antrax constă din mai multe furuncule care se dezvoltă în foliculii de păr adiacenți și se coalizează pentru a forma o masă conglomerată profundă, cu multiple puncte de drenaj.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pot exista dureri și sensibilități semnificative. Abcesul este rotund și conic, crescând treptat în dimensiune, devenind fluctuant, apoi se înmoaie și se deschide spontan după câteva zile până la una până la două săptămâni pentru a drena un nucleu de țesut necrotic și puroi. Uneori, umflarea dispare înainte de apariția necrozei. Infecția țesutului moale din jurul unghiilor (paronichia) poate fi cauzată de stafilococi atunci când este acută sau de *Candida* dacă este cronică.

B. Date de laborator

Poate fi prezentă leucocitoză ușoară, dar rareori este necesară o numărătoare a leucocitelor. Cultura puroiului este esențială pentru a exclude *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) sau alte bacterii. În cazurile de infecție cutanată recurentă, purtătorii cronici de stafilococ pot fi identificați prin cultivarea porțiunii anterioare a nărilor.

Diagnostic diferențial

Cea mai frecventă afecțiune în diagnosticul diferențial este un chist de incluziune epidermică inflamat, care devine brusc roșu, sensibil și crește considerabil în dimensiune în decurs de una până la câteva zile. Antecedentele unui chist anterior în aceeași locație, prezența unei deschideri a chistului clar vizibile și secreția de material cazeos sau cu miros urât, mai degrabă decât purulent, ajută la diagnosticare. Tinea profundă (infecția dermatofitică profundă a foliculului de păr) poate imita furunculele recurente. Furunculele trebuie, de asemenea, diferențiate de infecțiile fungice profunde, cum ar fi sporotricoza; alte infecții bacteriene, cum ar fi antraxul și tularemia (rare); infecțiile micobacteriene atipice; și acneea chistică. Hidradenita supurativă se prezintă cu abcese recurente, sensibile, sterile la nivelul axilelor și zonei inghinale, feselor sau sub glandele mamare. Prezența cicatricilor sau a tractului mamar vechi, combinată cu culturi negative, sugerează acest diagnostic.

Complicații

Complicații grave și uneori fatale pot apărea din cauza infecției stafilococice, cum ar fi sepsisul.

► Prevenirea

Identificarea și eliminarea sursei de infecție sunt cruciale pentru prevenirea recurenței după tratament. Persoana poate avea dermatită cronică sau poate fi purtătoare asimptomatică. Măsurile locale, cum ar fi spălarea meticuloasă a mâinilor cu geluri pe bază de alcool;

evitarea împărțirii prosoapelor sau a hainelor; frecarea energică a dușurilor, băilor și suprafețelor cu înălbitor; băile cu înălbitor (jumătate până la o cană la 20 litri de apă de baie timp de 15 minute, de trei până la cinci ori pe săptămână); și izolarea pacienților infectați în instituții pentru a preveni răspândirea, sunt măsuri eficiente.

► Tratament

A. Măsuri specifice

Pietrele de temelie ale tratamentului sunt incizia și drenajul tuturor supurațiilor loculate. De obicei, se administrează antibiotice sistemice, deși oferă foarte puține beneficii în comparație cu o incizie și un drenaj adecvate. Dicloxacilina sodică sau cefalexina, 1 g la fiecare 24 de ore, în doze divizate, administrate oral, timp de 10 zile, sunt de obicei eficiente. Pentru tratamentul Staphylococcus *aureus rezistent la meticilină* (MRSA), doxiciclina 100 mg la fiecare 12 ore, trimetoprim-sulfametoxazol DS, un comprimat de două ori pe zi, și clindamicina 150 până la 300 mg la fiecare 12 ore sunt eficiente. Furunculoza recurentă poate fi tratată eficient cu o combinație de cefalexină 250 până la 500 mg la fiecare 6 ore, timp de două până la patru săptămâni, și rifampină 300 mg la fiecare 12 ore, timp de cinci zile în această perioadă. Clindamicina pe termen lung, 150 până la 300 mg zilnic, timp de una până la două luni, poate, de asemenea, vindeca furunculoza recurentă. Membrii familiei și contactele apropiate trebuie evaluați pentru purtătorii de stafilococi și tratați concomitent . Aplicarea topică a mupirocinei 2% pe nări, axile și zona anogenitală de două ori pe zi, timp de cinci zile, elimină uneori statutul de purtător de stafilococi, deși rezistența este în creștere.

B. Măsuri locale

Imobilizați zona afectată și evitați manipularea excesivă a zonelor inflamate . Căldura umedă ajută la localizarea leziunilor mai mari. Incizia chirurgicală și debridarea se efectuează după ce leziunile se maturizează. O spatulă metalică sau o tijă de lemn ascuțită se introduce în pliul unghial unde se întâlnește cu unghia pentru a deschide și drena o paronihie stafilococică acută. Aceasta eliberează puroiul dintr-o leziune matură.

► Prognoză

Acumulările recurente pot provoca disconfort pacientului timp de luni sau ani.

Elston DM. *Staphylococcus aureus* dobândit în comunitate, rezistent la meticilină . J Am Acad Dermatol. 2007 ian;56(1): 1-16. [PMID: 17190619] Embil JM și colab. Un bărbat cu furunculoză recurentă. CM A J. 2006 Jul 18;175(2):143. [PMID: 16804121]

CHISTURI DE INCLUZIUNE EPIDERMICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Papulă sau nodul dermal dur.
- Comedon sau „pată" neagră suprapusă.
- material brânzos cu un miros urât când este strâns.
- Se poate înroși și se poate scurge, imitând un abces.

► Informații generale

Chisturile de incluziune epidermică (EIC) sunt excrescențe benigne comune ale porțiunii superioare a foliculului de păr. Sunt frecvente în sindromul Gardner și pot fi primul semn al afecțiunii.

Aceste chisturi apar pe față și trunchi și pot complica acneea chistică nodulară vulgară. Leziunile individuale variază în dimensiune de la 0,3 cm la câțiva centimetri. Un por sau o pată suprapusă este caracteristică. Presiunea laterală poate provoca descărcarea unui material cu miros neplăcut, cu gust de brânză.

Diagnostic diferențial

Chisturile de incluziune epidermică diferă de lipoame prin faptul că sunt mai superficiale (situate în derm, nu în grăsimea subcutanată) și au o structură punctată supraiacentă. Multe alte tumori benigne și maligne pot semăna superficial cu chisturile de incluziune epidermică, dar tuturor le lipsește această structură punctată.

Complicații

Aceste chisturi se pot rupe și pot forma un nodul inflamator acut, foarte asemănător unui abces. Culturile materialului exprimat sunt sterile.

► Tratament

Acest lucru nu este necesar dacă nu există simptome. Leziunile inflamate pot fi tratate prin incizie și drenaj sau injectare intralezională a 5 până la 10 mg/ml de triamcinolon acetonidă. - Chisturile mari, simptomatice, se vindecă prin ablație chirurgicală.

Lee HE și colab. Comparație între rezultatele chirurgicale ale inciziei cu punch și exciziei eliptice în tratarea chisturilor de incluziune epidermică: un studiu prospectiv, randomizat. Dermatol Surg. 2006 Apr;32(4):520-5. [PMID: 16681659]
Sukal SA și colab. Incizie și drenaj mai sigure și mai puțin neplăcute ale chisturilor de incluziune epidermică. Dermatol Surg. 2006 sept.;32(9): 1214-5. [PMID: 16970709]

FOTODERMATITĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Eritem dureros sau cu mâncărime, edem sau vezicule pe suprafețele expuse la soare; față, gât, mâini și forma în „V" a decolteului.
- Nu afectează pleoapele superioare interioare sau zona de sub bărbie.

► Generalități

În majoritatea cazurilor, fotosensibilitatea este o reacție cutanată acută sau cronică cauzată de hipersensibilitate la lumina ultravioletă. Este declanșată de unele medicamente, lupus eritematos și anumite boli ereditare, inclusiv porfiria. Unele plante, precum și parfumurile și cremele de protecție solară, provoacă, de asemenea, fotosensibilitate la contact. Trei la sută dintre persoanele cu dermatită atopică au fotosensibilitate, în special femeile de vârstă mijlocie.

Fotodermatita se manifestă cel mai adesea prin fototoxicitate (tendința unui individ de a se arde la soare mai ușor decât se

așteaptă) sau fotoalergie, o adevărată reacție imună care se manifestă de obicei sub formă de dermatită.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Când reacția inflamatorie acută a pielii este foarte intensă, aceasta este însoțită de durere, febră, simptome digestive, stare generală de rău și chiar prostrație, deși aceasta din urmă este foarte rară. Semnele includ eritem, edem și, eventual, apariția de vezicule și transpirații pe suprafețele expuse. Adesea, are ca rezultat exfolierea epidermei și modificări pigmentare. Cheia diagnosticului este localizarea erupției cutanate în zonele expuse la soare, deși aceste erupții cutanate se pot generaliza în timp și pot afecta chiar și zone protejate de lumină. Buza inferioară poate fi afectată.

B. Date de laborator

Analizele de sânge și urină sunt inutile, cu excepția cazului în care se suspectează porfiria cutanată tardivă din cauza prezenței veziculelor, cicatricilor sau miliariilor (chisturi albe cu diametrul de 1 până la 2 mm), fragilității pielii de pe dosul mâinilor și hipertricozei faciale. Eozinofilia poate fi detectată în reacțiile fotoalergice cronice.

Diagnostic diferențial

Aceasta este o afecțiune extinsă. Dacă nu există un istoric clar de utilizare sistemică sau topică de fotosensibilizare și erupția cutanată este persistentă , atunci poate fi necesară o evaluare care să includă biopsie și testare la lumină. Fotodermatita trebuie diferențiată de dermatita de contact, care poate rezulta din oricare dintre numeroasele substanțe din loțiunile și uleiurile de bronzare, deoarece acestea au adesea o distribuție similară. Sensibilitatea la razele actinice poate fi, de asemenea, parte a unei afecțiuni mai grave, cum ar fi porfiria cutanată tardivă sau lupusul eritematos. Aceste tulburări sunt diagnosticate prin analize de sânge sau urină adecvate. Fenotiazinele, chinina sau chinidina, griseofulvina, sulfonilureele, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și antibioticele (de exemplu, unele tetracicline, chinolone, trimetoprim-sulfametoxazol) pot sensibiliza pielea. Erupția polimorfă ereditară la lumină (HPLE) este o fotodermatită idiopatică foarte frecventă, care începe adesea în a treia sau a patra decadă de viață, cu excepția amerindienilor și latino-americanilor, la care se poate manifesta în copilărie. HPLE este de natură cronică și poate avea perioade tranzitorii de remisie spontană. Spectrul de acțiune al acestei afecțiuni cuprinde lungimi de undă ultraviolete mari (lumină ultravioletă A; 320 până la 400 nm). Această lumină declanșează fotosensibilitate la medicamente.

Complicații

Unele persoane continuă să experimenteze sensibilitate cronică la lumină, chiar și atunci când nu mai sunt expuse aparent la medicamente fotosensibilizante.

► Prevenirea

Deși cremele de protecție solară sunt în general utile și ar trebui utilizate de persoanele cu fotosensibilitate, unii pacienți reacționează la niveluri atât de scăzute de energie încât cremele de protecție solară singure pot să nu fie suficiente. Cremele de protecție solară cu un factor de protecție solară (SPF) de 30 până la 60 și protecție UVA cu spectru larg, care conțin acid sulfonic dicamforat, avobenzonă, dioxid de titan și oxid de zinc micronizat, sunt foarte utile în cazurile de dermatită fotoalergică. Cremele de protecție solară nu previn fotosensibilitatea cauzată de porfirie, iar protecția de barieră (îmbrăcăminte) este necesară pentru a preveni puseele.

► Tratament

A. Măsuri specifice

În cazurile de fotoalergie, trebuie suspectate medicamentele chiar dacă au fost utilizate timp de luni de zile (cum ar fi hidroclorotiazida).

B. Măsuri locale

Când erupția cutanată este veziculară sau exudativă, tratamentul este similar cu cel al oricărei dermatite acute, cu pansamente reci, calmante și umede.

Trebuie utilizată protecție solară, așa cum este descris mai sus. Corticosteroizii topici cu potență medie spre mare oferă beneficii reduse în cazul reacțiilor adverse la arsuri solare, dar pot ajuta în cazul epicondilitei multiforme epileptice (PMLE) și al reacțiilor fotoalergice. Deoarece fața este adesea afectată, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor adverse ale corticosteroizilor.

C. Măsuri sistemice

Acidul acetilsalicilic poate fi oarecum util pentru febra și durerea cauzate de arsurile solare acute. Reacțiile severe de fotosensibilitate necesită probabil corticosteroizi sistemici în dozele descrise pentru dermatita acută de contact. În caz contrar, diferitele fotodermatoze sunt tratate în moduri specifice.

Pacienții cu fotodermatită severă pot necesita imunosupresoare, cum ar fi azatioprina, între 50 și 300 mg/zi, sau ciclosporina, 3 până la 5 mg/kg/zi.

► Prognoză

Cele mai frecvente reacții fototoxice la arsurile solare sunt de obicei benigne și se vindecă spontan. EPLM și unele cazuri de fotoalergie pot persista ani de zile.

Gambichler T și colab. Fotodermatoze mediate imunologic: diagnostic și tratament. Am J Clin Dermatol. 2009; 10(3): 169-80. [PMID: 19354331]

Lautenschlager S și colab. Fotoprotecție. Lancet. 2007 Aug 11;370(9586): 528-37. [PMID: 17693182]

Slade HB și colab. Reevaluarea fototoxicității tretinoinei: un raport a patru studii clinice controlate. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2009 iunie;25(3):146-52. [PMID: 19438994] Plăci pruriginoase, roșii, de dermatită de stază. Deoarece insuficiența venoasă este implicată în 75 până la 90% din ulcerele de picior, testarea permeabilității venoase este necesară ca parte a evaluării ulcerelor extremităților inferioare , chiar dacă nu există semne de insuficiență venoasă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Edemul cronic este de obicei urmat de dermatită, aproape întotdeauna pruriginoasă. Apoi se dezvoltă hiperpigmentare, modificări ale pielii și, în final, scleroză a pielii piciorului (Fig. 6-45). Baza ulcerului poate fi curată, dar prezintă frecvent o escară galbenă de fibrină care necesită îndepărtare chirurgicală. În cazul ulcerelor care apar la nivelul picioarelor, degetelor de la picioare sau deasupra genunchilor, este esențial să se ia în considerare și alte diagnostice.

B. Date de laborator

O evaluare amănunțită a sistemului vascular al pacientului (inclusiv

măsurarea indicelui gleznă-braț [ABI]) este esențială. Dacă ABI este mai mic de 0,7, pacientul trebuie trimis la un chirurg vascular pentru evaluare chirurgicală. Reografia ușoară și studiile Doppler sunt de obicei suficiente ca proceduri de cabinet (cu excepția pacienților diabetici) pentru a determina cauza majorității cazurilor vasculare de ulcerații la nivelul gambei.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial include vasculita, pioderma gangrenoasă , ulcerațiile arteriale, infecțiile, traumatismele, cancerul de piele, mușcăturile de păianjen și anemia falciformă. Când există îndoieli cu privire la diagnostic, poate fi recomandabilă o biopsie cu punch a marginii (nu a bazei) leziunii.

ULCERII

ULCERE ALE EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE CAUZATE DE INSUFICIENȚA VENOASĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Antecedente de varice, tromboflebită sau sindrom postflebitic.
- Ulcerație neregulată, frecvent pe suprafața interioară a extremităților inferioare, deasupra maleolei.
- Edemul membrelor inferioare, varicele, hiperpigmentarea și zonele roșii, scuamoase (dermatită de stază), precum și cicatricile de la ulcere vechi, susțin diagnosticul.

Informații generale

Pacienții cu risc pot avea antecedente de insuficiență venoasă, cu varice evidente sau tromboflebită anterioară sau cu imobilitate a grupului muscular al gambei (paraplegici etc.). Ulcerația este frecvent precedată de

▲ **Figura 6-45.** Ulcer venos de stază în apropierea maleolei distale. (Prin amabilitatea Dr. Maureen Sheehan; utilizat cu permisiunea Dr. Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine.* McGraw-Hill, 2009.)

Prevenirea

Cele mai importante măsuri preventive sunt purtarea ciorapilor compresivi pentru reducerea edemului. Compresia trebuie să atingă o presiune de 30 mmHg sub genunchi și 40 mmHg la gleznă. Ciorapii nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență arterială și un indice gleznă-braț (ABI) mai mic de 0,7. Dispozitivele pneumatice de compresie secvențială pot fi foarte benefice atunci când edemul este rezistent la pansamentele compresive standard.

Tratament

A. Măsuri locale

Baza ulcerului se spală cu soluție salină sau cu materiale de curățare. Se poate folosi o chiuretă sau o foarfecă mică pentru a îndepărta - escara galbenă de fibrină; dacă zonele sunt foarte sensibile, se poate aplica anestezie locală.

Ulcerul este tratat cu gel de metronidazol pentru a reduce - creșterea bacteriană și mirosul. Pentru orice piele roșie, dermatică, se utilizează un unguent corticosteroid cu potență medie spre mare. Ulcerul este apoi acoperit cu un pansament ocluziv hidroactiv sau spumă poliuretanică, urmat de aplicarea unei butuci de oxid de zinc, ambele fiind schimbate săptămânal. Ulcerul ar trebui să înceapă să se vindece pe parcursul a câteva săptămâni, iar vindecarea ar trebui să fie completă în termen de patru până la șase săptămâni. Dacă pacientul este diabetic, becaplermina poate fi aplicată pe ulcerele care nu scad în dimensiune sau nu dezvoltă o bază de granulație. Unele ulcerații necesită grefă. Grefele cu grosime totală sau parțială adesea nu reușesc să prindă, iar grefele epidermice (mici așchii de piele plasate în patul plăgii) pot fi mai eficiente. Grefele de celule epidermice cultivate pot accelera vindecarea rănilor, dar sunt foarte scumpe. Mierea de Manuka (de la un arbore originar din Oceania ale cărui flori albinele colectează mierea) s-a dovedit a accelera vindecarea. Ar trebui luată în considerare pentru ulcerele rezistente, în special cele care nu s-au vindecat după un an sau mai mult de tratament conservator.

Nu există date care să indice că intervenția topică îmbunătățește vindecarea ulcerelor arteriale ale extremităților inferioare.

B. Tratament sistemic

Pentoxifilina, 400 mg de trei ori pe zi, administrată împreună cu - pansamente compresive, ajută la accelerarea vindecării ulcerelor de la nivelul gambei cauzate de insuficiența venoasă. Suplimentele de zinc sunt utile la unele persoane cu niveluri serice scăzute de zinc. Diagnosticul celulitei poate fi foarte dificil în prezența unui ulcer cauzat de insuficiența venoasă. Culturile de suprafață au o valoare redusă. Diagnosticul celulitei trebuie luat în considerare în următoarele situații: 1) căldură expansivă și eritem în jurul ulcerului, cu sau fără 2) durere crescută la locul ulcerației. De asemenea, este posibil ca pacientul să raporteze o creștere a exudatului la locul ulcerului, dar fără alte semne cardinale de celulită; acest lucru nu confirmă diagnosticul. Dacă ulcerul este însoțit de celulită, se recomandă antibiotice sistemice: dicloxacilină, 250 mg oral la fiecare 6 ore, sau levofloxacină, 500 mg o dată pe zi, timp de una până la două săptămâni, sunt de obicei suficiente. Utilizarea de rutină a antibioticelor și tratamentul bacteriilor izolate dintr-un ulcer cronic fără dovezi clinice de infecție nu sunt recomandate. Dacă ulcerul nu se vindecă sau prezintă o cale de drenaj persistentă,

trebuie investigată osteomielita subiacentă.

► Prognoză

Combinația dintre debridare limitată, bandaje sau ciorapi compresivi și pansamente umede mai moderne permite vindecarea majorității ulcerelor de stază venoasă în câteva luni (în medie 18 luni). Aceste pansamente trebuie purtate cel puțin 80% din timp pentru a optimiza vindecarea ulcerului. Majoritatea pacienților necesită rareori factori de creștere topici, antibiotice, agenți de debridare, miere de manuka, xenografe sau autografe. Eșecul vindecării ulcerelor de insuficiență venoasă se datorează aproape întotdeauna unui tratament inconsistent, nu eșecului acestor modalități specifice. Controlul continuu al edemelor este esențial pentru a preveni recurența ulcerațiilor. Utilizarea ciorapilor compresivi după vindecare este crucială pentru a preveni recurența, care este de două până la douăzeci de ori mai mare atunci când pacienții nu respectă utilizarea lor. Dacă IGB este <0,5, prognosticul de vindecare este slab.

Amsler F și colab. În căutarea terapiei compresive optime pentru ulcerele venoase ale gambei: o meta-analiză a studiilor care compară bandajele scafandrilor cu ciorapi special concepuți. J Vasc Surg. 2009 sept.;50(3):668-74. [PMID: 19595551]

Armstrong DG. Mierea de Manuka a îmbunătățit vindecarea rănilor la pacienții cu ulcere venoase mucoase la nivelul picioarelor. Evid Based Med. Octombrie 2009; 14(5): 148. [PMID: 19794023]

Fazli M și colab. Distribuția non-aleatorie a *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* în rănile cronice. J Clin Microbiol. 2009 Dec;47(12):4084-9. [PMID: 19812273]

Lopez P și colab. Eficacitatea pansamentelor pentru vindecarea ulcerelor venoase la nivelul gambei. Am Fam Physician. 1 martie 2007;75(5):649-50. [PMID: 17375509]

Milic DJ și colab. Factori de risc legați de eșecul vindecării ulcerelor venoase de la nivelul gambei prin tratament de compresie. J Vasc Surg. 2009 mai;49(5): 1242-7. [PMID: 19233601]

Moffatt C și colab. Ulcere venoase la nivelul gambei: acordul pacienților cu terapia de compresie și impactul acesteia asupra vindecării și prevenirii recurențelor. Int Wound J. Octombrie 2009;6(5):386-93. [PMID: 19912396]

Nelson EA și colab. Pansamente și agenți topici pentru ulcerele arteriale ale gambei. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD001836. [PMID: 17253465]

Olson JM și colab. Ghidul concordant pentru îngrijirea ulcerului venos prezice vindecarea într-un Centru Medical pentru Afacerile Veteranilor de îngrijire terțiară. Wound Repair Regen. 2009 sept.-oct.;17(5):666-70. [PMID: 19769720]

Palfreyman S și colab. Pansamente pentru ulcere venoase la nivelul gambei: revizuire sistematică și meta-analiză. BMJ. 4 august 2007;335(7613):244. [PMID: 17631512]

TRASTORNOS DERMATOLÓGICOS DIVERSOS[xxv]

TULBURĂRI DE PIGMENTAȚIE

Deși multe boli sau agenți pot altera culoarea pielii, majoritatea pacienților prezintă o creștere sau o scădere a pigmentării ca urmare a unor boli inflamatorii, cum ar fi acneea sau dermatita atopică.

Alte tulburări pigmentare rezultă din expunerea la pigmenți exogeni, cum ar fi carotenemia, argiria și tatuajele.

O altă varietate de tulburări pigmentare endogene este atribuibilă substanțelor metabolice (cum ar fi hemosiderina [fierul]) în procesele purpurice; sau acidului homogentisic în ocronoză; și pigmenților biliari.

Clasificare

În primul rând, este necesar să se stabilească dacă tulburarea este hiperpigmentare sau hipopigmentare, adică o creștere sau o scădere a culorii normale a pielii. Fiecare dintre acestea poate fi considerată primară sau secundară altor tulburări.

A. Tulburări pigmentare primare

1. Hiperpigmentare. Afecțiunile din această categorie sunt nevii, congenitali sau dobândiți, și includ nevi pigmentați, efelide (pistrui) și lentigine (pete de vârstă). Hiperpigmentarea apare și în melanoza indusă de arsenic sau în melanoza legată de boala Addison. Melasma **(** cloasma **)** apare ca un model de hiperpigmentare pe față, de obicei ca efect direct al estrogenilor. Apare nu numai în timpul sarcinii, ci și la 30 până la 50% dintre femeile care utilizează contraceptive orale și rareori la bărbați. Un raport sugerează că bărbații au niveluri scăzute de testosteron și niveluri ridicate de hormon luteinizant.

2. Hipopigmentare și depigmentare. Tulburările din această categorie includ vitiligo, albinismul și piebaldismul. În prima categorie , celulele pigmentare (melanocitele) sunt distruse (Fig. 6-46). Vitiligo apare la aproximativ 1% din populație și poate fi asociat cu alte tulburări autoimune, cum ar fi bolile tiroidiene autoimune, anemia pernicioasă, diabetul zaharat și boala Addison.

B. Tulburări pigmentare secundare

Orice leziune a pielii (iritație, alergie, infecție, excoriație , arsuri sau tratament dermatologic, cum ar fi peelingurile chimice și congelarea cu azot lichid), poate provoca hiperpigmentare sau hipopigmentare. Mai jos sunt descrise câteva afecțiuni semnificative clinic.

▲ **Figura 6-46.** Vitiligo al mâinilor. (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

1. Hiperpigmentare. Cel mai frecvent tip de hiperpigmentare secundară apare după o altă afecțiune dermatologică, cum ar fi acneea, și este cel mai adesea observată la persoanele cu piele moderat pigmentată (asiatici, hispanici și afro-americani cu piele

[xxv] Hirsutismul este analizat în capitolul 26.

deschisă la culoare). Se numește hiperpigmentare postinflamatorie.

Unele medicamente pot provoca pigmentare, de exemplu, clorochina, clorpromazina, minociclina și amiodarona. Erupțiile cutanate induse de medicamente, cauzate de fenolftaleina din laxative, trimetoprim-sulfametoxazol, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și tetracicline, sunt alte cauze.

2. Hipopigmentare . Leucodermia este o afecțiune care poate complica dermatita atopică, lichenul plan, psoriazisul, lupusul eritematos discoid (LED) și lichenul simplex cronic. Medicii trebuie să fie deosebit de precauți atunci când utilizează azot lichid la orice pacient cu ten măsliniu sau mai închis, deoarece utilizarea acestuia poate provoca hipopigmentare sau depigmentare, uneori permanentă. Injecțiile intralezionale sau intraarticulare cu concentrații mari de corticosteroizi pot duce, de asemenea, la hipopigmentare localizată, temporară.

Diagnostic diferențial

Lampa lui Wood este utilă în evaluarea tulburărilor pigmentare - deoarece accentuează pigmentarea epidermică și evidențiază hipopigmentarea. Depigmentarea, cum ar fi cea observată în vitiligo, este accentuată prin examinarea cu lampa lui Wood, în timp ce hipopigmentarea postinflamatorie nu este.

Complicații

Keratozele actinice și cancerele de piele sunt mai predispuse la persoanele cu vitiligo. Vitiligo-ul extins și alte tipuri de hipopigmentare și hiperpigmentare pot implica traume emoționale severe, în special atunci când apar la persoanele cu pielea natural închisă la culoare.

► Tratament și prognostic

A. Hiperpigmentare

Preparatele terapeutice pentru albire conțin în general hidrochinonă, care a cauzat ocazional hipopigmentare sau hiperpigmentare neașteptată sau chiar ocronoză secundară și miliarie pigmentată, în special în cazul utilizării prelungite.

Rolul expunerii la lumina ultravioletă ca factor care contribuie la majoritatea tulburărilor de hiperpigmentare nu poate fi supraestimat, iar o astfel de expunere trebuie redusă la minimum. Melasma, pistruii și hiperpigmentarea postinflamatorie pot fi tratate cu succes variabil folosind cremă, gel sau soluție cu hidrochinonă 3% până la 4% și o cremă de protecție solară care conține fotoprotectori UVA (avobenzonă, ecamzule, oxid de zinc, dioxid de titan). Se poate adăuga cremă cu tretinoină, în concentrație de 0,025% până la 0,05%. Melasma superficială răspunde bine, dar dacă există un depozit de pigment predominant dermal (care *nu* crește cu lampa Wood), prognosticul este slab. Răspunsul la tratament durează luni de zile, iar expunerea la soare trebuie evitată. Hiperpigmentarea reapare frecvent după tratament dacă pielea este expusă la lumina ultravioletă. Lentiginele solare răspund la aplicarea de azot lichid. Crema cu tretinoină 0,1% și tadalafil 0,1%, utilizate mai mult de 10 luni, albesc lentiginele solare (petele hepatice), maculele faciale hiperpigmentate la asiatici și hiperpigmentarea postinflamatorie la persoanele de culoare. Sunt disponibile noi sisteme laser pentru îndepărtarea pigmenților epidermici și dermici, iar trimiterea la un specialist trebuie luată în considerare pentru persoanele care nu răspund bine la tratamentul medical.

B. Hipopigmentare

În hipopigmentarea secundară, repigmentarea poate apărea spontan. Unele produse cosmetice sunt foarte eficiente în ascunderea petelor desfigurante. Tratamentul pentru vitiligo este prelungit și anevoios, iar pacientul trebuie să fie foarte motivat. Dacă este afectată mai puțin de 20% din piele (aproape toate cazurile), tratamentul de primă linie este tacrolimus topic 0,1% de două ori pe zi. Se poate administra și un corticosteroid super-potent, dar atrofia locală a pielii este posibilă în cazul utilizării prelungite. Când este afectată 20 până la 25% din zona afectată, sunt preferabile lumina ultravioletă B cu bandă îngustă sau soralenii orali plus lumina ultravioletă A. În cazul acestora din urmă, poate apărea un răspuns fototoxic sever (arsuri solare). Există un răspuns mai bun pe față și pe partea superioară a pieptului, iar vârfurile degetelor și zonele genitale nu răspund la fel de bine. Pot fi necesari ani de tratament. Cele mai recente tehnici, în care se utilizează autografe epidermice și epidermă cultivată în combinație cu măsuri terapeutice care utilizează soralenii plus lumina ultravioletă A, reprezintă o speranță pentru corectarea chirurgicală a vitiligo-ului.

Hantash BM și colab. O evaluare pilot cu dublu-orb, randomizată și controlată cu placebo, cu parțialitate dublă, a unui nou oligopeptid pentru tratamentul melasmei recalcitrante. J Drugs Dermatol. 2009 august;8(8):732-5. [PMID: 19663110]

Taïeb A și colab. Practica clinica. Vitiligo. N Engl J Med. 8 ianuarie 2009;360(2):160-9. [PMID: 19129529]

CALVICIE (alopecie)

► Calvicie por cicatrización (alopecia cicatrizal)

Alopecia cicatricială poate apărea după traume chimice sau fizice , lichen planopilar, infecții bacteriene sau fungice, herpes zoster sever, lupus eritematos discoid cronic, sclerodermie și radiații ionizante excesive. Cauza specifică este adesea sugerată de istoricul pacientului, distribuția căderii părului și aspectul pielii, ca în lupusul eritematos (LE). Biopsia este utilă pentru diagnosticarea alopeciei cicatriciale, dar specimenele trebuie obținute de la marginea activă a leziunii și nu din zona cicatrizată centrală.

Alopecia cicatricială este ireversibilă și permanentă. Este important să se diagnosticheze și să se trateze procesul de cicatrizare cât mai curând posibil .

► Chelie necauzată de cicatrici

Alopecia non-cicatriciană poate apărea alături de diverse boli sistemice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sifilisul secundar, hipertiroidismul sau hipotiroidismul, anemia feriprivă și insuficiența hipofizară. Singurul tratament necesar este gestionarea promptă și adecvată a afecțiunii de bază, după care părul va crește din nou.

forma **prototipică)** , cel mai frecvent tip de cădere a părului, are o predispoziție genetică. Primele modificări apar în porțiunile anterioare ale craniului, de ambele părți ale vârfului văduvei și la nivelul coroanei (vârfului) craniului. Gradul de cădere a părului este variabil și imprevizibil. Minoxidil 5% este disponibil fără prescripție medicală și poate fi recomandat în mod special persoanelor cu alopecie recentă (mai puțin de cinci ani) și zone mai mici. Aproape 40% dintre pacienții tratați de două ori pe zi timp de un an prezintă o creștere moderată până la densă a părului. Finasterida, 1 mg administrată oral pe zi, are o eficacitate similară și poate fi utilizată împreună cu minoxidilul. Spre deosebire de minoxidil, finasterida este utilizată numai la bărbați.

La femei, căderea sau subțierea părului se datorează aceleiași cauze ca și chelia masculină comună (alopecia androgenetică) și

poate fi tratată cu minoxidil topic. O investigație care include măsurarea testosteronului seric, a sulfatului de dehidroepiandrosteron (DHEAS), a fierului, a capacității totale de legare a fierului, teste ale funcției tiroidiene și o hemoleucogramă completă va identifica aproape toate celelalte cauze ale subțierii părului la femeile premenopauzale. Pacientele care se plâng de subțierea părului, dar prezintă puține dovezi de alopecie, trebuie monitorizate îndeaproape, deoarece peste 50% din părul scalpului poate fi pierdut înainte ca un medic să observe.

Efluviul telogen este o creștere tranzitorie a numărului de fire de păr în faza telogenă (de repaus) a ciclului de creștere a părului. Poate apărea spontan, poate apărea după sarcină, poate fi declanșat de diete restrictive, febră mare, stres cauzat de intervenții chirurgicale sau șoc, malnutriție sau poate fi cauzat de contraceptive hormonale. Indiferent de cauză, efluviul telogen are de obicei o perioadă de latență de două până la patru luni. Prognosticul este în general bun. Tulburarea este diagnosticată prin prezența unui număr mare de fire de păr cu bulbi albi, care sunt smulși prin tragerea ușoară a părului. Pacienții numără de obicei numărul de fire de păr pierdute în timpul pieptănării sau spălării părului la mai mult de 150 în fiecare zi, comparativ cu o medie de 70 până la 100. Într-un studiu, s-a constatat că deficitul de fier este o cauză majoră a efluviului telogen, iar cantitatea de păr pierdută a fost clar corelată cu nivelurile serice de fier.

alopeciei areata este necunoscută , dar se consideră că este un proces autoimun. De obicei, există pete perfect netede, necicatriciale. Se pot observa fire de păr foarte scurte, de 2 până la 3 mm lungime, numite „fire de păr cu semnul exclamării". Firele de păr telogene cad ușor de la periferia leziunilor active. Barba, sprâncenele și genele pot fi afectate. Afecțiunea se poate răspândi la întregul scalp (alopecie totalis) sau la tot părul de pe scalp și corp (alopecie universalis). Cazurile severe sunt tratabile cu corticosteroizi sistemici, deși adesea recidivează după întreruperea tratamentului. Alopecia areata este uneori asociată cu tiroidita Hashimoto, anemia pernicioasă, boala Addison și vitiligo.

Corticosteroizii intralezionali sunt aproape întotdeauna eficienți în alopecia areata. Acetonidul de triamcinolonă se injectează la o concentrație de 2,5 până la 10 mg/ml în alicote de 0,1 ml la intervale de 1 până la 2 cm, fără a depăși o doză totală de 30 mg pe lună la adulți. Alternativ, unguentul cu antralină 0,5%, utilizat zilnic, ajută adesea unii pacienți. Alopecia areata se rezolvă aproape întotdeauna spontan, cu o creștere completă a părului la 80% dintre pacienții cu boală focală. Unele cazuri ușoare sunt rezistente la tratament, la fel ca și tipurile extinse totale și universale. Măsurile terapeutice pentru alopecia areata persistentă includ atât difenciprona topică, cât și ester dibutilic al acidului scuaric. Principiul este de a sensibiliza pielea, apoi de a aplica intermitent concentrații mai mici pentru a produce și menține dermatită ușoară. Există rapoarte conform cărora, în unele cazuri, se observă o creștere vizibilă a părului nou în decurs de trei până la șase luni. Siguranța și eficacitatea pe termen lung nu au fost încă stabilite. Grupurile de sprijin sunt foarte utile pentru persoanele cu alopecie areata extinsă.

În **tricotilomanie** (smulgerea părului), zonele cu cădere a părului sunt neregulate, iar firele de păr cresc mereu, deoarece nu pot fi smulse până când nu sunt suficient de lungi. Zonele sunt adesea unilaterale și apar pe aceeași parte ca și mâna dominantă a pacientului. Persoana cu această tulburare probabil nu este conștientă de acest obicei.

Garg S și colab. Alopecia areata: tratamente bazate pe dovezi. Semin Cutan Med Surg. 2009 Mar;28(1):15-8. [PMID: 19341938]

Han A și colab. Abordarea clinică a pacientului cu alopecie. Semin Cutan Med Surg. 2006 Mar;25(1):11-23. [PMID: 16616299]

Kiderman A și colab. Efectul uscării cu foehnul asupra căderii părului la femei. J Dermatolog Treat. 2009;20(3):152-5. [PMID: 19016066]

Rogers NE și colab. Tratamente medicale pentru căderea părului la bărbați și femei.

J Am Acad Dermatol. Octombrie 2008;59(4):547-66. [PMID: 18793935]

▲ **Figura 6-47.** Hibbotanie a degetelor în cardiopatiile congenitale. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

AFECȚIUNI ALE UNGHIILOR

1. Anomalii morfologice ale unghiilor

Clasificare

Afecțiunile dobândite ale unghiilor pot fi clasificate ca locale sau legate de boli sistemice sau generalizate ale pielii.

A. Afecțiuni locale ale unghiilor

Onicoliza (separarea distală a plăcii unghiale de patul unghial, aproape întotdeauna de la nivelul degetelor) este cauzată de expunerea excesivă la apă, săpunuri, detergenți, alcalii și agenți de curățare industriali. Infecția candidozică a pliurilor unghiale și a zonei subunghiale, întăritorii unghiilor și fotosensibilitatea indusă de medicamente pot provoca onicoliză, la fel ca și hipertiroidismul, hipotiroidismul și psoriazisul.

1. Deformările unghiilor provin din inflamația cronică a matricei unghiale care stă la baza pliului eponihial. Aceste modificări pot fi cauzate și de negi, tumori sau chisturi care comprimă matricea unghială.
2. Modificări de culoare și unghii îngroșate și friabile se observă în infecțiile cu dermatofiți și psoriazis.
3. Reacțiile alergice (la rășinile din bazele și lacurile de unghii sau gume) se caracterizează prin onicoliză sau unghii foarte

deformate sau hipertrofice.

B. Afecțiuni ale unghiilor legate de boli sistemice sau generalizate ale pielii

Liniile lui Beau (șanțurile transversale) apar uneori după orice boală sistemică majoră.

1. Atrofia unghiilor poate fi legată de un traumatism sau de o boală vasculară sau neurologică.
2. Scuturarea degetelor poate fi cauzată de hipoxemia prelungită asociată cu tulburări cardiopulmonare (Fig. 6-47) (Capitolul 9).
3. Unghiile în formă de lingură sunt adesea observate la pacienții anemici .
4. Gropițele sau adânciturile unghiilor se observă în psoriazis, alopecia areata și eczema mâinilor.
5. Hiperpigmentarea unghiilor poate fi cauzată de diverși agenți antineoplazici, în special taxani.

Diagnostic diferențial

Onicomicoza poate provoca modificări ale unghiilor identice cu cele observate în psoriazis. O examinare amănunțită pentru a căuta leziuni mai caracteristice în alte părți ale corpului este esențială pentru diagnosticarea afecțiunilor unghiilor. Cancerul (de exemplu, boala Bowen sau carcinomul scuamos) trebuie suspectat ca fiind cauza oricărei leziuni subunghiale sau periunghiale persistente, solitare.

Complicații

Anomaliile unghiilor de la picioare pot duce la unghii încarnate, care sunt adesea complicate de infecții bacteriene și uneori de țesut de granulație excesiv. Îngrijirea deficitară a unghiilor și încălțămintea nepotrivită contribuie la această complicație. Se poate dezvolta și celulită.

► Tratament și prognostic

Tratamentul constă aproape întotdeauna în debridare și îngrijire a mâinilor și, mai presus de toate, în reducerea expunerii la iritanți (săpunuri, detergenți, alcali, înălbitor, solvenți etc.). Șanțurile longitudinale cauzate de leziuni temporare ale matricei, cum ar fi negii, chisturile sinoviale și alte contuzii, se vindecă de obicei odată cu îndepărtarea leziunii cauzatoare.

2. Ciuperca unghiilor (onicomicoză)

Onicomicoza este o infecție cu Trichophyton a uneia sau mai multor unghii (dar rareori a tuturor) de la mâini sau de la picioare. Specia cea mai frecvent detectată este * *Trichophyton rubrum**. Ciupercile saprofite aproape niciodată (mai puțin de 5%) nu provoacă onicomicoză.

Unghiile sunt opace, casante și hipertrofice, iar substanța unghială este friabilă. Diagnosticul de laborator este esențial, deoarece doar 50% din unghiile distrofice rezultă din dermatofitoză. Porțiuni ale unghiei trebuie curățate cu hidroxid de potasiu 10% și examinate la microscop pentru a depista hifele. Ciupercile pot fi, de asemenea, cultivate. Colorația periodică cu acid Schiff a unei secțiuni histologice a plăcii unghiale va demonstra cu ușurință prezența ciupercii. Fiecare tehnică este pozitivă în doar 50% din cazuri, așa că pot fi necesare mai multe teste.

Onicomicoza este dificil de controlat din cauza duratei prelungite a tratamentului și a frecvenței recurențelor. Unghiile de la mâini răspund mai ușor decât cele de la picioare. În cazul unghiilor de la picioare, tratamentul este limitat la pacienții cu disconfort, incapacitate de a face exerciții fizice și afectare a sistemului imunitar.

În general, tratamentul sistemic este necesar pentru onicomicoză eficientă. Tratamentul topic are o utilitate limitată, iar beneficiul complementar al procedurilor chirurgicale nu a fost dovedit. Unghiile de la mâini pot fi aproape întotdeauna vindecate, iar unghiile de la picioare se vindecă în 35 până la 50% din cazuri și prezintă ameliorare clinică în 75% din cazuri. În toate cazurile, este esențial să se confirme diagnosticul înainte de tratament. Este necesar să se cunoască costurile diferitelor opțiuni de tratament și să se aleagă cea mai rentabilă. Interacțiunile medicamentoase trebuie evitate. Ketoconazolul nu este recomandat pentru tratarea niciunui tip de onicomicoză din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate. Pentru unghiile de la mâini, este utilă griseofulvina ultramicronizată, 250 mg oral la fiecare 8 ore timp de șase luni. Alte tratamente includ (în ordinea preferințelor) terbinafină orală, 250 mg/zi timp de șase săptămâni, itraconazol oral, 400 mg/zi timp de șapte zile în fiecare lună, timp de două luni și itraconazol oral, 200 mg/zi timp de două luni. Utilizarea neautorizată a fluconazolului, 400 mg o dată pe săptămână timp de șase luni, poate fi benefică, dar există puține date despre această alternativă. Odată curățate, unghiile rămân sănătoase timp de mai mulți ani.

Onicomicoza unghiilor de la picioare nu răspunde la griseofulvină sau la tratamentele topice. Cea mai bună opțiune terapeutică, aprobată și de *Administrația pentru Alimente și Medicamente* (FDA), este terbinafina orală, 250 mg zilnic, timp de 12 săptămâni. În timpul utilizării sale, se efectuează lunar teste funcționale hepatice și o hemoleucogramă completă cu numărătoare de trombocite. Itraconazolul oral intermitent, 200 mg la fiecare 12 ore, timp de o săptămână pe lună, timp de trei luni, este mai puțin eficient decât tratamentele standard cu terbinafină, dar este o alternativă acceptabilă pentru cei care nu pot lua terbinafină. Ocazional, este necesară repetarea curelor de terbinafină sau itraconazol la șase luni după prima cură de tratament, dacă culturile fungice ale unghiilor sunt încă pozitive.

Crawford F și colab. Tratamente topice pentru infecțiile fungice ale pielii și unghiilor piciorului. Cochrane Database Syst Rev. 18 iulie 2007;(3):CD001434. [PMID: 17636672]

de Berker D. Practică clinică. Boala fungică a unghiilor. N Engl J Med. 14 mai 2009;360(20):2108-16. [PMID: 19439745]

Malay DS și colab. Eficacitatea debridării singure versus debridării combinate cu lac de unghii antifungic topic pentru tratamentul onicomicozei pedale: un studiu randomizat, controlat. J Foot Ankle Surg. 2009 mai-iunie;48(3):294-308. [PMID: 19423029]

Scher RK și colab. Onicomicoza: diagnostic și definiția vindecării. J Am Acad Dermatol. 2007 iunie;56(6):939-44. [PMID: 17307276]

DERMATITA MEDICAMENTOSA (exantema farmacologica)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► De obicei, apariția bruscă a unei erupții eritematoase simetrice, extinse.

► Poate simula orice afecțiune inflamatorie a pielii.

► Pot exista simptome generale (stare de rău, artralgie, cefalee și febră).

► Generalități

După cum se știe, doar o mică parte din reacțiile cutanate la medicamente se datorează alergiei. Reacțiile alergice reale la medicamente includ expunerea prealabilă, o perioadă de „incubație", reacții la doze mult mai mici decât limitele terapeutice, manifestări diferite de efectele farmacologice obișnuite ale medicamentului, implicarea doar a unei mici părți din populația cu risc, restricționarea la un număr mic de sindroame (anafilactic și anafilactoid, urticarian, vasculitic etc.) și reproductibilitatea.

Erupțiile cutanate se numără printre cele mai frecvente reacții adverse la medicamente, apărând la 2 până la 3% dintre pacienții spitalizați. Cele mai frecvente cauze ale reacțiilor urticariene și maculopapulare sunt amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazolul și ampicilina sau penicilina. Necroliza epidermică toxică și sindromul Stevens-Johnson sunt cel mai adesea cauzate de sulfonamide și anticonvulsivante. Principalele cauze ale erupțiilor cutanate persistente induse de medicamente sunt fenolftaleina, derivații de pirazolonă, tetraciclinele, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), trimetoprim-sulfametoxazolul și barbituricele.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Erupțiile cutanate sunt aproape întotdeauna clasificate drept „simple" sau „complexe". Erupțiile medicamentoase simple implică o leziune, care apare de obicei în a doua săptămână de tratament medicamentos, fără simptome sistemice asociate sau constatări de laborator. Antibioticele, cum ar fi penicilinele și chinolonele, se numără printre cele mai frecvente cauze. Erupțiile medicamentoase complexe (numite și sindroame de hipersensibilitate) apar în medie în timpul celei de-a treia săptămâni de tratament, cu constatări de laborator și simptome sistemice. Acestea pot include febră, frisoane, anomalii hematologice (în special eozinofilie) și modificări ale funcției hepatice sau renale.

Mnemonicul pentru erupțiile medicamentoase complexe este „DRESS” (Erupție Medicamentoasă cu Eozinofilie și Simptome Sistemice). Cele mai frecvente cauze sunt sulfonamidele cu acțiune prelungită, alopurinolul și anticonvulsivantele. Utilizarea acestor medicamente pentru tratarea tulburării bipolare și a durerii cronice a dus la o creștere aparentă a acestor reacții. În unele grupuri rasiale, pacienții au polimorfisme ale căror loci antigenici ai complexului major de histocompatibilitate (MHC) cresc riscul de a dezvolta erupții medicamentoase severe. Adesea, există o reactivare coexistentă a virusului Epstein-Barr, HHV-6 sau citomegalovirus, iar acest lucru poate fi important în patogeneza acestor erupții medicamentoase complexe. Tabelul 6-3 prezintă pe scurt tipurile de reacții cutanate, aspectul și distribuția acestora, precum și agenții patogeni obișnuiți în fiecare caz.

B. Date de laborator

Analizele de sânge de rutină nu sunt utile pentru diagnosticarea erupțiilor medicamentoase simple. În cazul erupțiilor medicamentoase complexe, trebuie efectuate o hemoleucogramă completă, teste funcționale hepatice și renale. Biopsiile cutanate ajută la confirmarea diagnosticului.

Diagnostic diferențial

Observarea după întreruperea administrării medicamentului, care poate fi un proces lent, ajută la stabilirea diagnosticului. Reexpunerea, deși teoretic valoroasă, poate reprezenta un pericol pentru pacient și este cel mai bine evitată.

Tabelul 6-3. Reacții cutanate la medicamente sistemice.

Reacție	Aspect	Distribuție și comentarii	Cauze frecvente
Eritem toxic	Reacții morbiliforme, maculopapulare, exantematoase	Este cea mai frecventă reacție cutanată la medicamente. Este adesea mai severă la nivelul trunchiului decât la nivelul extremităților. La pacienții cu expunere anterioară, erupția cutanată poate apărea în decurs de două până la trei zile. La primul tratament, erupția cutanată apare adesea în jurul zilei a șaptea până la a noua. Poate fi prezentă febră.	Antibiotice (în special ampicilină și trimetoprim-sulfametoxazol), sulfonamide și compuși înrudiți (cum ar fi diureticele tiazidice, furosemidul și agenții hipoglicemianți de tip sulfoniluree), barbiturice
Eritem polimorf major	Leziuni țintă. Pot fi prezente vezicule. Afectarea mucoasei.	Aproape întotdeauna în trunchi și în partea proximală a membrelor	Sulfonamide, anticonvulsivante, alopurinol și AINS
Eritem nodos	Noduli inflamatori ai pielii	De obicei, este limitată la suprafețele extensoare ale extremităților inferioare. Poate fi însoțită de febră, dureri articulare și alte simptome.	Contraceptive orale
Vasculită alergică	Modificările inflamatorii se pot manifesta ca urticarie care durează mai mult de 24 de ore, papule hemoragice („purpură palpabilă”), vezicule, blistere sau ulcere necrotice.	Mai intensă la nivelul membrelor inferioare	Sulfonamide, fenitoină, propiltiouracil
Dermatită exfoliativă și eritrodermie	Roșu și solzos	Întreaga suprafață a pielii	Alopurinol, sulfonamide, izoniazidă, anticonvulsivante , aur sau carbamazepină
Fotosensibilitate: sensibilitate crescută la lumină, adesea la unde ultraviolete A, dar poate fi datorată și razelor ultraviolete sau luminii vizibile	Arsuri solare, blistere, papule cu model pe zonele expuse	Piele expusă pe față, gât și dosul mâinilor; la femei, pe picioare. Reacție exagerată la lumina ultravioletă	Sulfonamide și compuși înrudiți (diuretice tiazidice, furosemidă, sulfoniluree), tetracicline, fenotiazine, sulindac, amiodaronă și AINS
Lupus eritematos asociat medicamentelor	Se poate prezenta cu o erupție cutanată de fotosensibilitate, leziuni inelare sau psoriazis pe partea superioară a trunchiului.	Mai puțin sever decât lupusul eritematos sistemic, fără a afecta rinichii sau sistemul nervos central. Recuperarea este frecventă după întreruperea administrării medicamentului.	Diltiazem, etanercept, hidroclorotiazidă, infliximab, lisinopril

(continuă)

Tabelul 6-3. Reacții cutanate la medicamente sistemice. *(Continuare)*

Reacție	Aspect	Distribuție și comentarii	Cauze frecvente
lichenoide și licheniforme	Papule poligonale pruriginoase, eritematoase până la violacee, care se coagulează sau se extind și formează plăci	Poate avea o distribuție cu un model de expunere la lumină sau nu.	Carbamazepină, furosemidă, săruri de aur, hidroxiclorochină, metildopa, fenotiazine, propranolol, chinidină, chinină, sulfoniluree, tetracicline, tiazide și triprolidină
Erupții medicamentoase fixe	Plăci eritematoase, demarcate, rotunde, unice sau multiple, adesea hiperpigmentate	Reapară în același loc atunci când se repetă administrarea medicamentului. Dacă este prezentă, hiperpigmentarea persistă după vindecare.	Multe medicamente, cum ar fi antimicrobienele, analgezicele, barbituricele, medicamentele cardiovasculare, metalele grele, antiparazitarele, antihistaminicele, fenolftaleina, ibuprofenul și naproxenul
Necroliză epidermică toxică	Plăci mari de eritem, urmate de separare care arată ca pielea opărită	Rar	La adulți, erupția cutanată a fost observată după administrarea multor clase de medicamente, în special anticonvulsivante (lamotrigină și altele), antibiotice, sulfonamide și AINS.
Urticarie	Urme roșii, care provoacă mâncărime, de diferite dimensiuni, de la mai puțin de 1 cm până la câțiva centimetri. Ocazional, acestea sunt însoțite de angioedem.	Urticaria cronică este rareori cauzată de medicamente.	Urticarie acută: peniciline, AINS, sulfonamide, opioide și salicilați. Angioedemul este frecvent la pacienții care primesc inhibitori ai ECA.
Modificări pigmentare	Zone plate, hiperpigmentate	Frunte și obraji (cloasmă, melasmă). Cea mai frecventă afecțiune pigmentară legată de consumul de droguri . Ameliorarea este lentă în ciuda întreruperii medicației.	Contraceptivele orale sunt cauzele obișnuite
		Zone expuse la lumină	
	Culoare albastru-gri	Generalizat	Clorpromazină și fenotiazine înrudite
	Pigmentare maro sau gri-albăstruie	Generalizat	Metale grele (argint, aur, bismut și arsenic)
	Galben		Aproape întotdeauna quinacrină
	Pete albăstrui-negre pe tibie		Minociclină, clorochină
	Pigmentare albastru-neagră a unghiilor și a palatului și - depigmentare a părului		Clorochină
	Culoare gri ardezie	Mai ales în zonele expuse la lumină. Mai ales	Amiodaronă
	Decolorarea maronie a unghiilor	la persoanele cu pielea închisă la culoare.	Hidroxiuree
Exanteme psoriaziforme	Plăci roșii solzoase	Poate fi găsită pe trunchi și extremități . Hiperkeratoza este probabil prezentă pe palme și tălpi. Poate provoca o erupție psoriaziformă sau poate agrava psoriazisul.	Antimalarice, litiu, beta-blocante , inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF)
Erupții cutanate similare cu pitiriazisul rozat	Pete ovale, roșii, ușor ridicate, cu o solză centrală	Mai ales portbagajul	Barbiturice, bismut, captopril, clonidină, săruri de aur, metopromazină, metoprolol, metronidazol și tripelenamină

AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; ECA, enzimă de conversie a angiotensinei.

Complicații

Unele reacții cutanate la medicamente pot fi însoțite de afectare viscerală. Organul afectat depinde de medicamentul individual sau de clasa de medicamente. Cel mai frecvent, se prezintă ca o boală asemănătoare mononucleozei infecțioase și hepatitei asociate cu utilizarea de anticonvulsivante.

► Tratament

A. Măsuri generale

Manifestările sistemice sunt tratate pe măsură ce apar (de exemplu, anemia, icterul, purpura). Antihistaminicele pot fi utile în reacțiile urticariene și angioneurotice. Adrenalina (epinefrina) la o diluție de

1:1000, 0,5 până la 1 ml intravenos sau subcutanat, poate fi administrată ca măsură de urgență. În erupțiile cutanate complexe, pot fi necesari corticosteroizi sistemici, cu o doză inițială de aproximativ 1 mg/kg/zi, care este apoi redusă treptat.

B. Măsuri locale

Erupțiile veziculare extinse care provoacă eroziuni și ulcerații superficiale necesită spitalizare și îngrijiri medicale, ca în cazul pacienților cu arsuri.

► Prognoză

Erupțiile cutanate medicamentoase dispar de obicei la întreruperea administrării medicamentului și cu un tratament adecvat. Sindroamele de hipersensibilitate la medicamente pot fi însoțite de fenomene autoimune, inclusiv disfuncție tiroidiană. Acestea pot apărea la luni după ce sindromul de hipersensibilitate s-a remis.

Bahna SL și colab. Noi concepte în gestionarea reacțiilor adverse la medicamente. Allergy Asthma Proc. 2007 sept.-oct.;28(5): 517-24. [PMID: 18034968]

Brown RJ și colab. Sindromul de hipersensibilitate la medicamente indus de minociclină, urmat de sechele autoimune multiple. Arch Dermatol. Ianuarie 2009; 145(1):63-6. [PMID: 19153345]

Ferrell și colab. Carbamazepina, HLA-B*1502 și riscul de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică: recomandări FDA din SUA. Farmacogenomică. Octombrie 2008;9(10): 1543-6. [PMID: 18855540]

Ganeva M și colab. Sindromul de reacție medicamentoasă indusă de carbamazepină cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS): raport a patru cazuri și o scurtă trecere în revistă. Int J Dermatol. august 2008;47(8):853-60. [PMID: 18717872] Lonjou C și colab. Un studiu european privind HLA-B în sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică legată de cinci medicamente cu risc ridicat. Pharmacogenet Genomics. februarie 2008;18(2):99-107. [PMID: 18192896] Pirmohamed M și colab. Investigarea bazei genetice multidimensionale a sindromului Stevens-Johnson și a necrolizei epidermice toxice induse de medicamente. Pharmacogenomics. decembrie 2007;8(12):1661-91.

Tassaneeyakul W și colab. Asociere puternică între HLA-B*5801 și sindromul Stevens-Johnson indus de alopurinol și necroliza epidermică toxică la o populație thailandeză. Pharmacogenet Genomics. Septembrie 2009; 19(9):704-9. [PMID: 19696695]

Vitezica ZG și colab. HLA-DRB1*01 asociat cu hipersensibilitate cutanată indusă de nevirapină și efavirenz. SIDA. 19 februarie 2008;22(4): 540-1. [PMID: 18301070]

Afecțiuni ale ochilor și pleoapelor

Paul Riordan-Eva, FRCS, FRCOphth

ERORI DE REFRACȚIE

Erorile de refracție sunt cea mai frecventă cauză a vederii încețoșate și pot fi tratate cu ușurință la pacienții cu alte diagnostice. În **emmetropie** (vedere normală), obiectele situate la infinit sunt văzute clar. Focalizarea asupra obiectelor mai apropiate necesită o creștere a puterii de refracție a cristalinului prin procesul de acomodare. În **hipermetropie (hipermetropie)** , obiectele situate la infinit nu sunt văzute clar decât dacă se folosește acomodarea, iar obiectele apropiate pot să nu fie văzute deoarece capacitatea de acomodare este finită. Hipermetropia este corectată cu lentile convexe.

În miopie, ochiul, fără acomodare, focalizează asupra obiectelor mai apropiate decât infinitul. O persoană cu miopie severă poate focaliza asupra obiectelor foarte apropiate fără ochelari. Obiectele aflate dincolo de această distanță nu pot fi văzute fără lentile corectoare (concave, minus). În **astigmatism,** erorile de refracție diferă de-a lungul axelor orizontală și verticală și se corectează cu lentile cilindrice. **Prezbiopia** este pierderea naturală a acomodării vizuale odată cu vârsta. Emmetropii (persoanele cu vedere normală) observă de obicei incapacitatea de a focaliza asupra obiectelor aflate la o distanță normală de citire în jurul vârstei de 45 de ani. Hiperopii (persoanele cu hipermetropie) prezintă simptome la o vârstă mai tânără. Prezbiopia este corectată cu lentile convexe pentru vizualizarea obiectelor apropiate.

Utilizarea unui orificiu de ac corectează majoritatea erorilor de refracție și permite identificarea tulburărilor acestora ca fiind cauza reducerii acuității vizuale.

1. Lentile de contact

Lentilele de contact sunt utilizate în principal pentru corectarea - erorilor de refracție (unde oferă adesea o corecție optică mai bună decât ochelarii de vedere) și, de asemenea, pentru tratarea afecțiunilor corneei, conjunctivei sau pleoapelor. Principalele tipuri de lentile de contact sunt rigide (permeabile la gaze) și moi. Lentilele rigide sunt mai durabile și mai ușor de întreținut decât lentilele moi, dar sunt mai greu de tolerat.

Îngrijirea lentilelor de contact include curățarea și sterilizarea - după fiecare îndepărtare, precum și îndepărtarea depozitelor de proteine, după cum este necesar. Sterilizarea se efectuează de obicei prin metode chimice. Pentru persoanele care reacționează la conservanții din soluțiile pentru lentile de contact, sunt disponibile sisteme fără conservanți. Toate lentilele de contact pot fi introduse dimineața și îndepărtate seara. Sunt disponibile și lentile moi pentru purtare prelungită. Acum sunt disponibile lentile moi de unică folosință pentru purtare zilnică sau prelungită, eliminând necesitatea curățării și sterilizării.

Principalul risc asociat cu utilizarea lentilelor de contact sunt - infecțiile bacteriene, amoebiene sau fungice ale corneei, care pot duce la orbire. Aceste infecții sunt mai frecvente în cazul lentilelor de contact moi, în special al lentilelor cu purtare prelungită, unde riscul de ulcerație corneană este de aproape șapte ori mai mare în comparație cu lentilele de unică folosință. Purtătorii de lentile de contact trebuie să fie conștienți de riscurile implicate și de modul de minimizare a acestora, cum ar fi evitarea purtării prelungite a lentilelor moi și menținerea unei igiene meticuloase, care include evitarea utilizării apei de la robinet sau a salivei pentru curățarea acestora. Lentilele de contact trebuie îndepărtate ori de câte ori apare disconfort ocular sau hiperemie conjunctivală. Dacă simptomele persistă, trebuie consultat un oftalmolog.

► Când să se facă referire

Oricine poartă lentile de contact și prezintă brusc roșeață și durere oculară trebuie să fie trimisă imediat la un oftalmolog.

Dart JK și colab. Factori de risc pentru keratita microbiană cu lentile de contact contemporane: un studiu caz-control. Oftalmologie. Octombrie 2008;115(10): 1647-54. [PMID: 18597850]

Patel A și colab. Keratită microbiană asociată lentilelor de contact: focare recente. Curr Opin Ophthalmol. Iulie 2008;19(4):302-6. [PMID: 18545011]

Stapleton F și colab. Incidența keratitei microbiene asociate cu lentilele de contact în Australia. Oftalmologie. Octombrie 2008;115(10):1655-62. [PMID: 18538404]

2. Corecție chirurgicală

Există mai multe tehnici chirurgicale disponibile pentru a corecta erorile de refracție, în special miopia. Chirurgia refractivă corneană cu laser remodelează porțiunea mijlocie a corneei (stromei) folosind un laser excimer. Diferența dintre keratomileuza *in situ asistată cu laser* (LASIK *),* inclusiv LASIK cu laser femtosecundă (IntraLASIK), și tehnicile LASIK epiteliale (Epi-LASIK), keratomileuza epitelială cu laser (LASEK) și keratotomia fotorefractivă (PRK) constă în modul în care se realizează accesul la stromă. LASIK este procedura cea mai frecvent efectuată deoarece recuperarea vizuală este rapidă și există puțin disconfort postoperator, dar este contraindicată dacă corneea este relativ

subțire. În medie, 16 milioane de astfel de operații sunt efectuate la nivel mondial, iar satisfacția pacientului după intervenția chirurgicală primară depășește 90%. Cu toate acestea, rezultatele pentru cazurile individuale nu sunt în întregime previzibile. Până la 15% dintre pacienți necesită tratament repetat, iar complicații grave apar în aproape 5% din cazuri. Alte tehnici de chirurgie refractivă includ extracția cristalinului cu inserarea de lentile intraoculare monofocale, multifocale sau acomodative sau inserarea unei lentile intraoculare fără îndepărtarea cristalinului natural (lentilă intraoculară fakică), segmente inelare corneene intrastromale și keratoplastie conductivă. Administrarea topică de atropină și pirenzepină (aceasta din urmă fiind un antagonist muscarinic selectiv) și utilizarea lentilelor de contact rigide în timpul somnului (ortokeratologie) sunt, de asemenea, în curs de investigare pentru tratamentul miopiei.

Huang D și colab. Implantarea de lentile intraoculare fakice pentru corectarea miopiei: un raport al Academiei Americane de Oftalmologie. Oftalmologie. 2009 noiembrie;116(11):2244-58. [PMID: 19883852]

Schallhorn SC și colab. LASIK ghidat prin front de undă pentru corectarea - miopiei primare și a astigmatismului, un raport al Academiei Americane de Oftalmologie. Oftalmologie. Iulie 2008; 115(7):1249-61. [PMID: 18598819]

Van Meter WS și colab. Siguranța ortokeratologiei peste noapte pentru miopie: un raport al Academiei Americane de Oftalmologie. Decembrie 2008;115(12): 2301-13. [PMID: 18804868]

▲ **Figura 7-1.** Orgeolum extern (săgeată neagră) și chalazion (- săgeată albă) suprapuse peste un orgeolum intern. (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; reprodus cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Gilchrist H și colab. Managementul chalaziei în medicina generală. Aust Fam Physician. Mai 2009;38(5):311-4. [PMID: 19458801]

TULBURĂRI ALE PLEOAPEI ȘI APARATUL LACRIMALE

1. Orzoal

Un ursoi este un abces stafilococic comun, caracterizat printr-o zonă localizată roșie, umflată și sensibilă pe pleoapa superioară sau inferioară (Fig. 7-1). Un ursoi intern este un abces în glandele meibomiene care se deschide pe suprafața conjunctivală a pleoapei; un ursoi extern este mai mic și situat la margine.

Compresele calde sunt utile. Drenajul chirurgical poate fi indicat dacă vindecarea nu începe în 48 de ore. În stadiul acut, un unguent antibiotic (bacitracină sau eritromicină) aplicat pe pleoapă la fiecare 3 ore este de obicei benefic. Un urgeolet intern poate duce la celulită generalizată a pleoapei.

2. Chalazion

Chalazionul este o inflamație granulomatoasă frecventă a glandelor meibomiene, care poate apărea după un ursoi intern (Fig. 7-1). Se caracterizează printr-o umflătură fermă, nedureroasă, rozalie, pe pleoapa superioară sau inferioară, cu hiperemie conjunctivală și umflarea conjunctivei adiacente. Dacă chalazionul este suficient de mare pentru a implica corneea, afectează vederea. Tratamentul constă de obicei în incizie și chiuretaj, dar și injecția cu corticosteroizi este eficientă.

3. Blefarită

Blefarita este o afecțiune inflamatorie bilaterală cronică frecventă a marginilor pleoapelor. **Blefarita anterioară** afectează pielea pleoapelor, genele și glandele asociate; poate fi ulcerativă , din cauza unei infecții stafilococice, sau seboreică, legată de seboreea scalpului, sprâncenelor și urechilor. **Blefarita posterioară** rezultă din inflamația glandelor meibomiene. Poate fi prezentă o infecție bacteriană, în special stafilococică, sau se poate observa o disfuncție glandulară primară, care are o asociere puternică cu rozaceea.

► Manifestări clinice

Simptomele blefaritei sunt iritație, arsură și mâncărime. În **blefarita anterioară** , ochii prezintă o „margine roșie” și se pot observa scuame sau granule aderente la gene. În **blefarita posterioară** , marginile pleoapelor sunt hiperemice cu telangiectazii; glandele meibomiene și orificiile acestora sunt inflamate, cu dilatare glandulară, obstrucție a orificiilor și secreții anormale. Este frecvent să se observe că marginea pleoapelor se întoarce spre interior, producând o entropion ușor; lacrimile pot fi spumoase sau anormal de uleioase.

Blefarita este o cauză frecventă a conjunctivitei recurente. Blefarita anterioară și în special cea posterioară pot fi complicate de ursoi și chalazie; poziții anormale ale pleoapelor sau genelor care cauzează trichiază; keratită epitelială a treimii inferioare a corneei; infiltrate corneene marginale; și vascularizație și subțiere a corneei inferioare.

► Tratament

Blefarita anterioară este de obicei tratată prin curățarea marginilor pleoapelor, precum și a sprâncenelor și a scalpului. Scuamele trebuie îndepărtate zilnic de pe pleoape cu comprese calde sau bețișoare de bumbac și șampon pentru bebeluși. În exacerbările acute, se aplică zilnic pe marginile pleoapelor un unguent oftalmic antibiotic cu

activitate antistafilococică, cum ar fi bacitracina sau eritromicina. Testarea sensibilității la antibiotice este utilă în cazurile severe.

În **blefarita posterioară ușoară,** expresia regulată a glandelor meibomiene este de obicei suficientă pentru a controla simptomele . Inflamația conjunctivei și a corneei indică necesitatea unui tratament mai activ, inclusiv terapie orală prelungită cu antibiotice, cu doze mici, de obicei cu tetraciclină (250 mg la fiecare 12 ore), doxiciclină (100 mg o dată pe zi), minociclină (50 până la 100 mg o dată pe zi) sau eritromicină (250 mg la fiecare 8 ore) și, eventual, corticosteroizi topici cu administrare scurtă (de exemplu, prednisolon 0,125% la fiecare 12 ore). Tratamentul antibiotic topic, cum ar fi soluția oftalmică de ciprofloxacină 0,3% de două ori pe zi, poate fi util, dar trebuie limitat la cure scurte.

4. Entropion și ectropion

Entropionul (coborârea spre interior a pleoapei, de obicei a pleoapei inferioare) apare ocazional la adulții în vârstă din cauza degenerării fasciei palpebrale sau poate rezulta din cicatrici extinse ale conjunctivei și tarsului. Corecția chirurgicală este indicată atunci când genele se freacă de cornee. Injecțiile cu toxină botulinică pot fi, de asemenea, utilizate pentru a corecta temporar entropionul involutiv al pleoapei inferioare la vârstnici.

Ectropionul (deviere spre exterior a pleoapei inferioare) este frecvent la adulții în vârstă. Intervenția chirurgicală este indicată dacă există lăcrimare severă, keratită de expunere sau o problemă cosmetică.

5. Tumori

Tumorile pleoapelor sunt de obicei benigne; cel mai frecvent neoplasm malign este carcinomul bazocelular. Carcinomul scuamos, carcinomul glandelor Meibomian și melanomul malign apar, de asemenea, ocazional. Intervențiile chirurgicale pentru leziunile situate pe marginea pleoapelor trebuie efectuate de către un oftalmolog sau un chirurg plastician cu pregătirea adecvată pentru a evita deformarea pleoapelor. Alte leziuni mici pot fi tratate de orice medic care nu este oftalmolog. Un studiu histopatologic al tumorilor pleoapelor se efectuează de rutină, deoarece 2% dintre leziunile cu aspect benign pot fi maligne. Tehnica Mohs, care implică examinarea intraoperatorie a țesutului excizat, este deosebit de utilă pentru a asigura îndepărtarea completă, reducând astfel riscul de recurență.

Bernardini FP. Managementul leziunilor pleoapelor maligne și benigne. Curr Opin Ophthalmol. Octombrie 2006;17(5):480-4. [PMID: 16932064]

6. Dacriocistită

Această afecțiune implică o infecție a sacului lacrimal din cauza obstrucției sistemului nazolacrimal. Poate fi acută sau cronică și apare cel mai frecvent la sugari și la persoanele cu vârsta peste 40 de ani. Aproape întotdeauna este unilaterală.

Microorganismele infecțioase frecvente în dacriocistita acută sunt *Staphylococcus aureus* și streptococii p-hemolitici, iar în dacriocistita cronică *Staphylococcus epidermidis,* streptococii anaerobi sau *Candida albicans.*

Dacriocistita acută se caracterizează prin durere, umflare, sensibilitate și hiperemie conjunctivală în zona sacului lacrimal; se poate exprima material purulent. În dacriocistita cronică, principalele semne sunt epifora și secrețiile, iar uneori se obține puroi sau mucus prin compresie.

Dacriocistita acută răspunde bine la terapia sistemică cu antibiotice. Obstrucția este de obicei ameliorată prin corecție chirurgicală programată, dar în cazurile acute poate fi necesară o intervenție urgentă. Forma cronică, inactivă, poate fi gestionată cu antibiotice, dar singurul leac este eliminarea obstrucției. La adulți, metoda standard pentru corectarea obstrucției drenajului lacrimal este dacriocistorinostomia, care implică explorarea chirurgicală a sacului lacrimal și crearea unei fistule care se drenează în cavitatea nazală. Dacă este necesar, această tehnică poate fi suplimentată cu intubație nazolacrimală. Alte opțiuni includ dacriocistorinostomia endoscopică asistată cu laser și dilatarea cu balon sau sondarea sistemului nazolacrimal. Obstrucția congenitală a acestui sistem este frecventă și adesea se rezolvă spontan; se tratează prin sondarea sistemului, suplimentată prin intubație sau dilatare cu balon, dacă este necesar. Dacriocistorinostomia este rareori necesară.

Fayers T și colab. Succesul chirurgiei lacrimale după dacriocistorinotomie externă : rezultate funcționale și anatomice utilizând criterii stricte de prognostic. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2009 noiembrie-decembrie; 25(6):472-5. [PMID: 19935252]

Takahashi Y și colab. Managementul obstrucției congenitale a canalului nazolacrimal . Acta Oftalmol. 21 iulie 2009. [Epub înainte de tipărire] [PMID: 19681790]

CONJUNTIVITĂ

Conjunctivita este cea mai frecventă boală oculară. Poate fi acută sau cronică. Aproape toate cazurile sunt cauzate de infecții virale sau bacteriene (inclusiv infecții gonococice și chlamidiene). Alte cauze includ ochiul uscat, alergii, iritanți chimici și auto-vătămări. Conjunctivita infecțioasă se transmite prin contactul cu celălalt ochi sau cu alte persoane care folosesc degete, prosoape, batiste etc. Se poate răspândi și prin picături oftalmice contaminate.

Această boală trebuie diferențiată de uveita acută, glaucomul acut și afecțiunile corneene (Tabelul 7-1).

1. Conjunctivită virală

Una dintre cele mai frecvente cauze ale conjunctivitei virale este adenovirusul de tip 3. Conjunctivita cauzată de acest microorganism este de obicei însoțită de faringită, febră, stare generală de rău și limfadenopatie preauriculară (febră faringoconjunctivală). Local, există hiperemie a conjunctivei palpebrale, epiforă intensă și exudat redus. Copiii sunt mai frecvent afectați decât adulții; uneori, infecția se dobândește în piscine contaminate. Boala durează de obicei 10 zile. Keratoconjunctivita epidemică este o consecință a...

Adenovirus tipurile 8, 19, 29 și 37. Este probabil să se complice cu

Cuadro 7-1. Inflamación del ojo: diagnóstico diferencial de causas comunes.

	Conjuntivitis aguda	Uveítis anterior aguda (iritis)	Glaucoma de ángulo cerrado agudo	Traumatismo o infección de la córnea
Incidencia	Extremadamente común	Frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Exudado	Moderado a abundante	Ninguno	Ninguno	Acuoso o purulento
Visión	Sin efecto en la visión	Con frecuencia borrosa	Notablemente borrosa	Por lo general borrosa
Dolor	Leve	Moderado	Muy intenso	Moderado a intenso
Hiperemia conjuntival	Difusa; más hacia los fórnix	Principalmente alrededor de la córnea	Principalmente alrededor de la córnea	Principalmente alrededor de la córnea
Córnea	Transparente	Casi siempre transparente	Turbia	Alteración de la transparencia relacionada con la causa
Tamaño de la pupila	Normal	Pequeño	Dilatación moderada y fija	Normal o pequeño
Respuesta pupilar a la luz	Normal	Deficiente	Ninguna	Normal
Presión intraocular	Normal	Por lo general normal pero puede estar baja o elevada	Muy alta	Normal
Frotis	Microorganismos causales	No hay microorganismos	No hay microorganismos	Los microorganismos sólo se encuentran cuando las úlceras corneales se deben a infección

pierderea vederii din cauza formării de infiltrate corneene subepiteliale . Boala durează cel puțin două săptămâni.

Nu există un tratament specific. Sulfonamidele topice pot fi utilizate pentru a preveni infecția bacteriană secundară , iar compresele reci pot fi aplicate pentru a reduce disconfortul edemului pleoapelor însoțitor.

2. Conjunctivită bacteriană

Microorganismele cel mai frecvent izolate în conjunctivita bacteriană sunt stafilococii, streptococii (în special S. pneumoniae), bacteriile din genul Haemophilus, Pseudomonas și Moraxella . Toate *pot provoca secreții* purulentă abundente. Nu există tulburări de vedere, ci doar un disconfort ușor. În cazurile severe, se recomandă examinarea racletelor conjunctivale colorate și culturile.

Boala este de obicei autolimitată; netratată, durează aproximativ 10 până la 14 zile. Sulfonamida topică (de exemplu, soluție oftalmică sau unguent cu sulfacetamidă 10%, administrată de trei ori pe zi) elimină de obicei infecția în două până la trei zile, dar necesitatea tratamentului antibacterian este controversată. Fluorochinolonele topice sunt rareori justificate pentru tratarea unei infecții care este aproape întotdeauna benignă și se vindecă spontan.

A. Conjunctivită gonococică

Conjunctivita gonococică, de obicei dobândită prin contactul cu secrețiile genitale infectate, se manifestă sub formă de secreții purulentă abundente. Este o urgență oftalmologică, deoarece afectarea corneei poate duce rapid la perforație. Diagnosticul trebuie confirmat prin colorarea și cultivarea unui frotiu al secreției. O singură doză intramusculară de 1 g de ceftriaxonă este în general adecvată. Se pot adăuga antibiotice topice, cum ar fi eritromicina și bacitracina. Trebuie luate în considerare și alte infecții cu transmitere sexuală, inclusiv clamidioza, sifilisul și infecția cu HIV.

Tarabishy AB și colab. Conjunctivită bacteriană: o analiză pentru internişti. Cleve Clin J Med. Iulie 2008;75(7):507-12. [PMID: 18646586]

B. Keratoconjunctivită *cu chlamidie*

1. **Trahom.** Trahomul este cea mai frecventă cauză infecțioasă de orbire la nivel mondial, afectând cel puțin 40 de milioane de oameni; dintre aceștia, 1,3 milioane devin orbi. Episoadele recurente de infecție în copilărie se manifestă sub formă de conjunctivită foliculară bilaterală, keratită epitelială și vascularizație corneană (pannus). Cicatrizarea conjunctivei tarsale duce la entropion și trichiasis la adulți, cu cicatrici corneene centrale secundare.

Testele imunologice sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) a probelor conjunctivale confirmă diagnosticul, dar tratamentul trebuie inițiat pe baza manifestărilor clinice . Farmacoterapia preferată este o doză orală unică de azitromicină, 20 mg/kg greutate corporală, dar îmbunătățirea igienei și a stilului de viață sunt mai importante decât administrarea de medicamente pentru reducerea frecvenței trahomului (inclusiv a reinfecției). Tratamentul local nu este necesar, în timp ce tratamentul chirurgical include corectarea deformărilor pleoapelor și transplantul de cornee.

2. **Conjunctivită incluzivă.** Microorganismul patogen al conjunctivitei incluzive este o cauză frecventă a bolilor tractului genital la adulți. Ochiul este de obicei afectat după contactul accidental cu secrețiile genitale. Boala începe cu hiperemie conjunctivală acută, secreții și iritație. La examenul oftalmologic se observă conjunctivită foliculară cu keratită ușoară. Un ganglion limfatic preauricular nedureros este frecvent palpabil. Vindecarea nu lasă de obicei sechele. Diagnosticul este confirmat rapid prin teste imunologice sau reacție în lanț a polimerazei pe probe conjunctivale. Tratamentul constă într-o singură doză orală de 1 g de azitromicină. Înainte de administrare, toate cazurile trebuie evaluate pentru infecții ale tractului genital, iar terapia trebuie ajustată în consecință. De asemenea, trebuie identificate și alte infecții cu transmitere sexuală.

Tarabishy AB și colab. Conjunctivită bacteriană: o analiză pentru internişti. Cleve Clin J Med. Iulie 2008;75(7):507-12. [PMID: 18646586]

3. Queratoconjuntivita seca (ojo seco)

Este o afecțiune frecventă, în special la femeile în vârstă . Hipofuncția glandelor lacrimale, care duce la pierderea componentei apoase a lacrimilor, poate fi cauzată de îmbătrânire, tulburări ereditare sau boli sistemice (de exemplu, sindromul Sjögren), precum și de medicamente sistemice și topice. Evaporarea excesivă a lacrimilor poate fi cauzată de factori de mediu (cum ar fi vreme caldă, uscată sau cu vânt) sau de modificări ale componentei lipidice a filmului lacrimal, ca în blefarită. Deficitul de mucină poate rezulta din deficitul de vitamina A sau cicatrici conjunctivale cauzate de trahom, sindromul Stevens-Johnson, pemfigoidul ocular, arsuri sau efectele medicamentelor topice sau ale conservanților acestora.

► Manifestări clinice

Pacientul se plânge de uscăciune, hiperemie conjunctivală sau o - senzație de nisip în ochi. În cazurile severe, există un disconfort persistent, intens, cu fotofobie, dificultăți de mișcare a pleoapelor și adesea secreție excesivă de mucus. La mulți indivizi, nu se observă anomalii, dar examinarea cu lampa cu fantă relevă modificări subtile ale stabilității filmului lacrimal, precum și un volum redus al filmului lacrimal în meniscul pleoapei inferioare. În boala avansată, celulele corneene și conjunctive deteriorate se colorează cu 1% roz bengal. În cazurile severe, există hiperemie conjunctivală marcată, pierderea luciului conjunctival și cornean normal, keratită epitelială care poate progresa spre ulcerație francă și șuvițe de mucus. Testul Schirmer, care măsoară indicele de producție al componentei apoase a lacrimilor, este de obicei util.

► Tratament

Deficitul apos se tratează cu anumite tipuri de lacrimi artificiale . Cele mai simple preparate sunt soluțiile fiziologice (0,9%) sau hipoosmotice (0,45%) de clorură de sodiu, care pot fi aplicate chiar și la fiecare 30 de minute, dar în multe cazuri sunt necesare doar de trei sau patru ori pe zi. Durata de acțiune poate fi prelungită cu preparate lichide care conțin metilceluloză, alcool polivinilic sau acid poliacrilic (carbomeri) sau prin utilizarea de vaselină solidă sau a unui dispozitiv pe bază de hidroxipropilceluloză. Mucomimeticele în cauză sunt indicate în special în cazurile de deficit de mucină. Dacă mucusul este foarte gros, produsele mucolitice (cum ar fi acetilcisteină 20%, o picătură de șase ori pe zi) pot fi utile. În cazurile de xeroftalmie foarte severă, se utilizează picături de ser autolog și, probabil datorită efectelor sale asupra suprafeței oculare și asupra inflamației glandei lacrimale, ciclosporina (emulsie oftalmică 0,05% [Restasis] de două ori pe zi) a fost benefică în xeroftalmia moderată sau severă, cu puține efecte adverse, chiar și la persoanele care au fost tratate timp de patru ani.

În cazuri severe, ocluzia punctuală cu dopuri canaliculare sau prin mijloace chirurgicale este utilă. Blefarita se tratează așa cum s-a descris anterior. Blefarospasmul concomitent răspunde la injecțiile cu toxină botulinică.

Preparatele cu lacrimi artificiale sunt în general foarte sigure și au puține efecte secundare. Cu toate acestea, conservanții necesari pentru menținerea sterilității lor au potențial toxic și alergenic și pot provoca keratită și conjunctivită cicatricială la utilizatorii frecvenți. Atât pacientul, cât și medicul pot interpreta greșit dezvoltarea acestor reacții ca o agravare a senzației de ochi uscat; acest lucru încurajează utilizarea mai frecventă a lacrimilor artificiale și, la rândul său, duce la o deteriorare suplimentară, în loc să se recunoască necesitatea trecerii la un preparat fără conservanți.

Donnenfeld E și colab. Ciclosporină oftalmică topică: farmacologie și utilizări clinice. Surv Ophthalmol. 2009 mai-iunie; 54(3):321-38. [PMID: 19422961]
Gayton JL. Etiologia, prevalența și tratamentul sindromului de ochi uscat. Cline Ophthalmol. 2009;3:405-12. [PMID: 19688028]
Latkany R. Ochi uscați: etiologie și tratament. Curr Opin Ophthalmol. Iulie 2008;19(4):287-91. [PMID: 18545008]
Tost FH și colab. Dopuri pentru ocluzia sistemului de drenaj lacrimal. Dev. Ophthalmol. 2008;41:193-212. [PMID: 18453770]

4. Boli alergice ale ochilor

Bolile alergice oculare se prezintă sub diferite forme, dar toate sunt expresii ale atopiei, care se poate manifesta și sub formă de astm, dermatită atopică sau rinită alergică.

► Manifestări clinice

Simptomele includ mâncărime, epiforă, hiperemie conjunctivală, secreții filamentoase și uneori fotofobie și pierderea vederii.

Conjunctivita alergică este o afecțiune benignă care apare de obicei la sfârșitul copilăriei și la începutul vieții adulte. Poate fi sezonieră (febra fânului), apărând de obicei primăvara sau vara, sau perenă. Semnele clinice se limitează la hiperemie conjunctivală și edem (chemoză), acesta din urmă uneori marcat și cu debut brusc. **Keratoconjunctivita de primăvară** tinde, de asemenea, să apară la sfârșitul copilăriei și la începutul vieții adulte. Este de obicei sezonieră, cu o predilecție pentru primăvară. Papile mari, cu model pavaj, se observă pe conjunctiva tarsală superioară. Foliculii limfoizi pot fi prezenți la nivelul limbusului. **Keratoconjunctivita atopică** este o afecțiune mai cronică a vieții adulte. Atât conjunctiva tarsală superioară, cât și cea inferioară prezintă conjunctivită papilară fină cu fibroză, rezultând scurtarea marginilor superioare și entropion cu trichiasis. Blefarita stafilococică este un factor care poate provoca complicații. Implicarea corneană, inclusiv ulcerația rezistentă la tratament, este frecventă în timpul exacerbărilor keratoconjunctivitei de primăvară și atopice. De asemenea, se poate complica cu keratită herpetică simplex.

► Tratament

Oftalmopatie alergică ușoară și moderată

Trebuie aplicat un antagonist topic al receptorilor histaminei H1 (Tabelul 7-2), cum ar fi clorhidratul de levocabastină 0,05%.

Tabelul 7-2. Agenți oftalmici topici.

Agent	Regimul recomandat	Instrucțiuni
Antibacterian [1]		
Bacitracină, unguent 500 unități/g (diverse mărci) [2]	Consultați instrucțiunile producătorului (acestea variază)	Infecție a suprafeței oculare care implică pleoapele, conjunctiva sau corneea
Soluție de cefazolin 10% (fortificată)		
Soluție de clorhidrat de ciprofloxacină 0,3%		
Unguent cu clorhidrat de ciprofloxacină 0,3%		
Unguent cu cloramfenicol 1% (diverse mărci) [3]		
Cloramfenicol 0,5%, soluție [3]		
Unguent cu eritromicină 0,5% [4]		
Acid fusidic, gel 1%		
Soluție de gatifloxacină 0,3%		
Soluție de sulfat de gentamicină 0,3% (diverse mărci)		
Unguent cu sulfat de gentamicină 0,3% (diverse mărci)		
Soluție de levofloxacină 0,5%, soluție 1,5%		
Soluție de moxifloxacină 0,5%		
Soluție de norfloxacină 0,3%		
Soluție de ofloxacină 0,3%		
Polimixină B/sulfat de trimetoprim 10.000 U/ml/1 mg/ml [5]		
Soluție 10% de sulfacetamidă de sodiu (diverse mărci)	Una sau două picături la fiecare 1 până la 3 ore	
Unguent cu sulfacetamidă de sodiu 10% (diverse mărci)	Aplicați cantități mici (segment de 1,25 cm) pe sacul conjunctival inferior de 1 până la 4 ori pe zi și la culcare.	
Soluție de tobramicină 0,3% (diverse mărci)		
Soluție de tobramicină 1,5% (fortificată)		
Unguent cu tobramicină 0,3%	72,36 USD/3,5 g	
Antifungice		
Soluție de amfotericină 0,1-0,5%		
Natamicină 5%, suspensie	O picătură la fiecare 1 până la 2 ore	Micoze oftalmice
Soluție de Voriconazol 1%		
Antivirale		
Unguent cu aciclovir 3%	De cinci ori pe zi	Keratita cu virus herpes simplex
Gel de ganciclovir 0,15%	De cinci ori pe zi	

(continúa)

Tabelul 7-2. Agenți oftalmici topici. *(Continuare)*

Agent	Regimul recomandat	Instrucțiuni
Soluție de trifluridină 1%	O picătură în cornee la fiecare 2 ore, cu subiectul treaz; doza zilnică maximă de 9 picături, până la rezolvarea afecțiunii; după aceea, timp de încă șapte zile, se aplică o picătură la fiecare 4 ore, cu subiectul treaz (minim cinci ori pe zi).	
Antiinflamatoare		
Antihistaminice [6]		
Soluție oftalmică de clorhidrat de azelastină 0,5%	O picătură de 2 până la 4 ori pe zi (până la 6 săptămâni)	Oftalmopatie alergică
Soluție de difumarat de emedastină 0,05%	O picătură de 4 ori pe zi	
Soluție oftalmică de clorhidrat de epinastină 0,05%	O picătură de două ori pe zi (până la 8 săptămâni)	
Soluție oftalmică de clorhidrat de levocabastină 0,05%	O picătură de 4 ori pe zi (până la 2 săptămâni)	
Stabilizatori ai mastocitelor		
Soluție de fumarat de cetotifen 0,025%	O picătură de 2 până la 4 ori pe zi	Oftalmopatie alergică
Soluție de cromolină sodică 4%	O picătură de 4 până la 6 ori pe zi	
Soluție de lodoxamidă trometamină 0,1%	Una sau două picături de patru ori pe zi (până la trei luni)	
Soluție de nedocromil sodic 2%	O picătură de două ori pe zi	
Soluție de clorhidrat de olopatadină 0,1%	O picătură de două ori pe zi	
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [7]		
Soluție de bromfenac 0,09%	O picătură în ochiul operat de două ori pe zi; începeți la 24 de ore după îndepărtarea cataractei și continuați în primele două săptămâni după operație.	Tratamentul inflamației după extracția cataractei
Soluție de cetorolac trometamină 0,5% (diverse mărci)	O picătură de 4 ori pe zi	Tratamentul oftalmopatiei alergice, al inflamației postoperatorii după extracția cataractei și chirurgia corneană cu laser
Soluție de diclofenac sodic 0,1%	O picătură în ochiul operat de 4 ori pe zi, începând la 24 de ore după îndepărtarea cataractei și continuând în primele două săptămâni postoperatorii.	Tratamentul inflamației postoperatorii după extracția cataractei și chirurgia corneană cu laser
Soluție de flurbiprofen sodic 0,03% (diverse mărci)	O picătură la fiecare 30 de minute, începând cu 2 ore înainte de operație; o picătură în ochiul operat de 4 ori pe zi, începând cu 24 de ore după extracția cataractei	Inhibarea miozei intraoperatorii. Tratamentul edemului macular cistoid și al inflamației după extracția cataractei.
Nepafenac 0,1%, suspensie	O picătură în ochiul operat de 3 ori pe zi, începând la 24 de ore după îndepărtarea cataractei și continuând în primele două săptămâni postoperatorii.	Tratamentul inflamației postoperatorii după extracția cataractei

(continúa)

Tabelul 7-2. Agenți oftalmici topici. *(Continuare)*

Agent	Regimul recomandat	Instrucțiuni
Corticosteroizi [8]		
Dexametazonă, fosfat de sodiu 0,1%, soluție (diverse mărci)	Una sau două picături, la frecvența indicată de intensitate; în caz de inflamație severă, se utilizează la fiecare oră în timpul zilei și la fiecare două ore noaptea; se reduce treptat doza pe măsură ce inflamația dispare.	Tratamentul afecțiunilor inflamatorii ale segmentului anterior al ochiului care răspund la corticosteroizi
Dexametazonă, fosfat de sodiu 0,05%, unguent (diverse mărci)	Aplicați un strat subțire pe sacul conjunctival inferior de 3 sau 4 ori pe zi	
Fluorometolonă 0,1%, suspensie [9] (diverse mărci)	Una sau două picături, la frecvența indicată de severitate; pentru inflamație severă, utilizați la fiecare oră în timpul zilei și la fiecare două ore noaptea; reduceți treptat doza pe măsură ce inflamația dispare.	
Fluorometolonă 0,25%, suspensie [9]		
Unguent cu fluorometolonă 0,1%	Aplicați un strat subțire pe sacul conjunctival inferior, de 3 sau 4 ori pe zi	
Loteprednol, etabopat 0,5%	Una sau două picături de patru ori pe zi	
Acetat de prednisolon 0,12%, suspensie	Una sau două picături, la frecvența indicată de intensitatea inflamației ; dacă inflamația este severă, utilizați la fiecare oră în timpul zilei și la fiecare două ore noaptea; reduceți treptat doza pe măsură ce inflamația dispare.	
Prednisolon, fosfat de sodiu, 0,125%, soluție (preparat galenic)		
Suspensie de acetat de prednisolon 1%		
Prednisolon, soluție de fosfat de sodiu 1% (diverse mărci)		
Suspensie de rimexolonă 1%		
Imunomodulatori		
Ciclosporină 0,05%, emulsie 0,4 ml/recipient	O picătură de două ori pe zi	Xeroftalmie și oftalmopatie alergică severă
Agenți pentru glaucom și hipertensiune oculară		
Simpatomimetice		
Soluție de clorhidrat de apraclonidină 0,5%	O picătură de trei ori pe zi	Reducerea presiunii intraoculare. Acest medicament este scump și ar trebui rezervat tratamentului cazurilor rezistente.
Apraclonidină, clorhidrat 1%, soluție	O picătură cu o oră înainte și imediat după operația cu laser a segmentului anterior	Pentru a controla sau preveni creșterea presiunii intraoculare după trabeculoplastie cu laser sau iridotomie
Soluție de tartrat de brimonidină 0,2%	O picătură de 2 sau 3 ori pe zi	Scăderea presiunii intraoculare
Dipivefrină, clorhidrat 0,1%, soluție [10]	O picătură la fiecare 12 ore	Glaucom cu unghi deschis
Agenți beta -blocanți adrenergici		
Betaxolol, clorhidrat 0,5%, soluție și suspensie 0,25% [11]	O picătură de două ori pe zi	Reducerea presiunii intraoculare

(continúa)

Tabelul 7-2. Agenți oftalmici topici. *(Continuare)*

Agent	Regimul recomandat	Instrucțiuni
	O picătură de două ori pe zi	
Carteolol, soluție de clorhidrat 1% și 2% (diverse mărci)		
Soluție de clorhidrat de levobunolol 0,25% și 0,5%	O picătură o dată sau de două ori pe zi	
Soluție de clorhidrat de metipranolol 0,3%	O picătură de două ori pe zi	
Soluție de timolol 0,25% și 0,5%	O picătură o dată sau de două ori pe zi	
Maleat de timolol, soluție și gel 0,25% și 0,5% 0,25% și 0,5%	O picătură o dată sau de două ori pe zi	
Miotice		
Clorhidrat de pilocarpină (diverse mărci), [12] la 1-4%, 6%, 8% și 10%	O picătură de 3 sau 4 ori pe zi	Reducerea presiunii intraoculare, tratamentul glaucomului cu închidere acut sau cronic și al constricției pupilare
Gel cu clorhidrat de pilocarpină 4%	Aplicați un segment de 1,25 cm în sacul conjunctival inferior înainte de culcare	
Inhibitori ai anhidrazei carbonice		
Brinzolamidă 1%, suspensie	O picătură de 3 ori pe zi	Scăderea presiunii intraoculare
Soluție de clorhidrat de dorzolamidă 2%	O picătură de 3 ori pe zi	
Analogi de prostaglandine		
Soluție de bimatoprost 0,03%	O picătură o dată pe zi, seara	Scăderea presiunii intraoculare
Soluție de latanoprost 0,005%	O picătură o dată sau de două ori pe zi, seara	Scăderea presiunii intraoculare
Soluție de tafluprost 0,0015%	O picătură o dată pe zi, seara	
Soluție de travoprost 0,004%	O picătură o dată pe zi, seara	
Soluție de unoprostonă, izopropil 0,15%	O picătură de două ori pe zi	
Combinații		
Brinzolamidă 1% și timolol 0,5%	O picătură de două ori pe zi	Scăderea presiunii intraoculare
Brimonidină 0,2% și timolol 0,5%	O picătură de două ori pe zi	
Dorzolamidă 2% și timolol 0,5%	O picătură de două ori pe zi	
Travoprost 0,004% și timolol 0,5%	O picătură pe zi	
Bimatoprost 0,03% și timolol 0,5%	O picătură pe zi, dimineața	
Latanoprost 0,005% și timolol 0,5%	O picătură pe zi, dimineața	

[1] Există numeroase combinații disponibile care conțin antibacteriene sau antibacteriene și corticosteroizi.

[2] Nu este foarte eficient împotriva bacteriilor gram-negative (cu excepția *Neisseria).*

[3] S-a raportat anemia aplastică în cazul utilizării oftalmice pe termen lung.

[4.] De asemenea, este indicat pentru profilaxia conjunctivitei neonatale cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* sau *Chlamydia trachomatis.* 5. Nu atacă bacteriile Gram-pozitive.

6. Poate produce hiperemie de „rebound" și reacții locale.

[7] Prezintă sensibilitate încrucișată la acidul acetilsalicilic și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

prelungită intensifică presiunea intraoculară, provoacă cataractă și predispune la keratită bacteriană sau keratită cauzată de virusul herpes simplex și ciuperci.

[9] Posibilitate mai mică de creștere a presiunii intraoculare.

[30] % dintre pacienți apare edem macular.

[11] Blocant cardioselectiv 0 (0 1).

[12] Blocant neselectiv al receptorilor 0 (01 și 02). Toți pacienții vor fi evaluați periodic pentru reacții adverse generale, în special exacerbarea astmului.

[13] Scăderea vederii nocturne și posibilitatea apariției durerilor de cap.

Fumarat de emedastină 0,05% sau ketorolac trometamină 0,5% (un medicament antiinflamator nesteroidian) la fiecare 6 ore. Ketotifenul 0,025%, care conține un antagonist al receptorilor histaminici H1 , un stabilizator al mastocitelor și activitate inhibitorie a eozinofilelor, se aplică de două până la patru ori pe zi; olopatadina 0,2% se aplică o dată pe zi și 0,1% de două ori pe zi, azelastina 0,05% se aplică de două ori pe zi și epinastină 0,05% de două ori pe zi pentru a reduce simptomele printr-un mecanism similar. Stabilizatorii topici ai mastocitelor, cum ar fi cromolina sodică 4%, iodoxamida trometamină 0,1% la fiecare 6 ore sau nedocromilul sodic 2% la fiecare 12 ore, sunt utili pentru profilaxia pe termen lung, dar răspunsul terapeutic poate fi lent. Vasoconstrictoarele topice și antihistaminicele au o eficacitate limitată în conjunctivita asociată cu febra fânului și pot provoca hiperemie de rebound și conjunctivită foliculară. Antihistaminicele sistemice (cum ar fi 10 mg de loratadină administrată zilnic) pot fi utile în keratoconjunctivita atopică cronică. Alergenii specifici pot fi adesea identificați și evitați în conjunctivita alergică. În keratoconjunctivita de primăvară, vremea mai rece oferă adesea o ușurare semnificativă.

► Exacerbări acute și oftalmopatie alergică severă

Corticosteroizii topici (Tabelul 7-2) sunt esențiali pentru ameliorarea exacerbărilor acute atât ale keratoconjunctivitei vernale, cât și ale celei atopice. Efectele adverse ale corticosteroizilor, cum ar fi cataracta, glaucomul și exacerbarea keratoconjunctivitei herpetice simple, reprezintă probleme semnificative, dar acestea sunt reduse prin aplicarea corticosteroidului cu ester de prednol 0,5%. Ciclosporina topică este, de asemenea, eficientă. În keratoconjunctivita atopică severă, poate fi necesar tratamentul sistemic cu corticosteroizi și chiar plasmafereza.

Belory L și colab. Conjunctivită alergică. Immunol Allergy Clin North Am. 2008 Feb;28(1):43-58. [PMID: 18282545]

PINGUECULA ȘI PTERIGIUMUL

O pingueculă este un nodul conjunctival gălbui, ridicat, care apare cel mai adesea pe partea nazală, în zona fantei palpebrale. Este frecventă la persoanele cu vârsta peste 35 de ani. Un pterigion este un pliu cărnos, triunghiular al conjunctivei spre partea nazală a corneei și este de obicei asociat cu expunerea prelungită la vânt, soare, nisip și praf (Fig. 7-2). Pinguecula și pterigionul sunt adesea bilaterale.

Pinguecula rareori crește în dimensiune, dar se poate inflama - (pingueculită). Pterigionul se poate inflama și crește în dimensiune. Tratamentul pentru inflamația pingueculei sau a pterigionului este de obicei inutil, dar lacrimile artificiale sunt adesea benefice, iar medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene topice sau corticosteroizii ușori (prednisolon 0,125% de trei ori pe zi) pot fi necesare pentru perioade scurte de timp.

Indicațiile pentru îndepărtarea unui pterigion sunt creșterea care pune în pericol vederea prin afectarea axului vizual, astigmatismul sever indus de leziune sau iritația oculară gravă. Recidiva este frecventă și adesea mai agresivă decât leziunea primară.

▲ **Figura 7-2.** Pterigion intern care se extinde pe cornee. (Prin amabilitatea lui Paul D. Corneau; reprodus cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Culoare al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Ang LP și colab. Concepte și tehnici actuale în tratamentul pterigionului. Curr Opin Ophthalmol. Iulie 2007;18(4):308-13. [PMID: 17568207]

ULCER CORNEAN

Ulcerele corneene sunt de obicei cauzate de infecții bacteriene, virale, fungice sau amibiene. Cauzele non-infecțioase (care se pot complica prin infecție) includ keratita neurotrofică (care provoacă pierderea senzației corneene), keratita de expunere (datorită închiderii inadecvate a pleoapelor), xeroftalmia severă, oftalmopatia alergică severă și diverse afecțiuni inflamatorii care pot fi pur oculare sau componente ale unei vasculite sistemice. Tratamentul întârziat sau ineficient al infecției corneene poate avea consecințe devastatoare, inclusiv infecție intraoculară sau cicatrici corneene. Trimiterea imediată la un specialist este esențială.

Pacienții prezintă durere, fotofobie, epiforă și scăderea acuității vizuale. Ochiul prezintă hiperemie, predominant în jurul corneei, și poate fi prezentă o secreție purulentă sau apoasă. Aspectul corneei variază în funcție de microorganismele implicate.

► Când să se facă referire

Orice pacient care prezintă o roșeață bruscă a ochilor și o anomalie corneană trebuie trimis de urgență la un oftalmolog .

Thomas PA și colab. Keratită infecțioasă. Curr Opinion Infect Dis. 2007 aprilie; 20(20):129-41. [PMID: 17496570]

1. Keratită bacteriană

Keratita bacteriană are o evoluție agresivă. Factorii precipitanți includ utilizarea lentilelor de contact (în special lentilele de contact moi purtate peste noapte) și traumatismele corneene, inclusiv chirurgia refractivă. Cei mai frecvent izolați agenți patogeni sunt *Pseudomonas aeruginosa, Pneumococcus, Moraxella* sp. și stafilococii. Este prezentă opacitate corneană cu un ulcer central și un abces stromal adiacent. De obicei, este prezent hipopionul. Înainte de inițierea tratamentului, ulcerul este răzuit pentru a obține material pentru colorație Gram și cultură, iar antibioticele topice cu concentrație mare sunt administrate la fiecare oră, zi și noapte, timp

de cel puțin primele 48 de ore. Fluorochinolonele, cum ar fi levofloxacina 0,5%, ofloxacina 0,3%, norfloxacina 0,3% sau ciprofloxacina 0,3%, sunt în general medicamentele de elecție, atâta timp cât prevalența locală a organismelor rezistente este scăzută (Tabelul 7-2). Fluorochinolonele de a patra generație (moxifloxacină 0,5% și gatifloxacină 0,3% [nu sunt disponibile în Statele Unite]) au, de asemenea, activitate împotriva micobacteriilor, dar nu sunt superioare în alte aspecte. Infecțiile coccice gram-pozitive pot fi, de asemenea, tratate cu o cefalosporină, cum ar fi cefazolina fortificată 10%, în timp ce bacilii gram-negativi pot fi tratați cu o aminoglicozidă, cum ar fi tobramicina fortificată 1,5%. Atunci când nu se observă microorganisme în colorația Gram, ambele medicamente pot fi utilizate împreună în zonele în care rezistența la fluorochinolone este frecventă.

Doar un oftalmolog poate prescrie un tratament complementar cu corticosteroizi topici.

► Când să se facă referire

Orice pacient cu suspiciune de keratită bacteriană trebuie trimis de urgență la un oftalmolog.

2. Keratită herpetică simplex

Keratita herpetică simplex este o cauză semnificativă de morbiditate oculară. Capacitatea virusului de a coloniza ganglionul trigemen duce la recurențe precipitate de febră, expunere excesivă la soare sau imunodeficiență.

Cea mai caracteristică manifestare este ulcerul dendritic (ramificat). Apar și ulcere mai extinse („geografice") , în special dacă s-au utilizat corticosteroizi topici. Aceste ulcere sunt cel mai ușor de observat după instilarea cu fluoresceină și examinarea sub lumină albastră. O astfel de afectare epitelială nu duce, în sine, la cicatrici corneene și răspunde bine la debridare și aplicarea simplă de patch-uri. Vindecarea mai rapidă poate fi obținută prin adăugarea de antivirale topice, cum ar fi picăturile oftalmice cu trifluoridină sau unguentul cu aciclovir (Tabelul 7-2). Administrarea prelungită a 400 mg de aciclovir de două ori pe zi sau a 500 mg de valaciclovir o dată pe zi scade frecvența bolii epiteliale recurente, în special la persoanele atopice.

Keratita stromală herpetică simplex provoacă opacitate corneană recurentă, care se agravează cu fiecare episod. Antiviralele topice singure sunt insuficiente pentru a controla boala stromală; prin urmare, se utilizează corticosteroizi topici combinați, dar o consecință frecventă este dependența de aceste medicamente, care poate, de asemenea, crește replicarea virală și exacerba boala epitelială. Ingestia a 200 sau 400 mg de aciclovir de cinci ori pe zi poate fi utilă în tratarea keratitei herpetice severe. Utilitatea ciclosporinei topice rămâne de stabilit. Grefa corneană este necesară în cazul cicatricilor stromale severe, dar rezultatul final este relativ slab. **Atenție:** La pacienții cu boală herpetică confirmată sau suspectată, corticosteroizii topici trebuie prescriși numai sub supraveghere oftalmologică.

► Când se referă

Cualquier paciente con antecedente de queratitis por herpes sim ple e hiperemia ocular repentina trebuie referirse de urgencia cu el oftalmólogo.

Guess S și colab. Tratamentul bazat pe dovezi al keratitei cauzate de virusul herpes simplex: o analiză sistematică. Ocul Surf. Iulie 2007;5(3):240-50. [PMID: 17660897]

Knickelbein JE și colab. Managementul keratitei stromale cauzate de virusul herpes simplex : o analiză bazată pe dovezi. Surv Ophthalmol. 2009 Mar-Apr;54(2):226-34. [PMID: 19298901]

Miserocchi E și colab. Eficacitatea valaciclovirului față de aciclovir pentru prevenirea bolii oculare recurente cauzate de virusul herpes simplex: un studiu pilot. Am J Ophthalmol. Octombrie 2007;144(4):547-51. [PMID: 17692271]

Wilhelmus KR. Intervenții terapeutice pentru keratita epitelială cauzată de virusul herpes simplex. Cochrane Database Syst Rev. 23 ianuarie 2008;(1):CD002898. [PMID: 18254009]

3. Herpesul zoster oftalmic

Herpesul zoster afectează frecvent ramura oftalmică a nervului trigemen. Această infecție se prezintă cu stare generală de rău, febră și dureri de cap, precum și cu arsuri și mâncărimi periorbitale. Simptomele pot preceda erupția cutanată cu una sau mai multe zile. Inițial, erupția cutanată este veziculară; în curând devine pustuloasă și apoi crustoasă. Implicarea vârfului nasului sau a marginilor pleoapelor prezice afectarea ochiului. Semnele oculare includ conjunctivită, keratită, episclerită și uveită anterioară, adesea cu creșterea presiunii intraoculare. Complicațiile pe termen lung includ inflamația recurentă a segmentului anterior, keratită neurotrofică și cataractă subcapsulară posterioară. În stadiile incipiente, neuropatia optică, paraliziile nervilor cranieni, necroza retiniană acută și vasculita cerebrală sunt mai puțin frecvente. Infecția cu HIV este un factor de risc major pentru herpesul zoster oftalmic și crește probabilitatea complicațiilor.

Inițierea tratamentului oral cu doze mari de aciclovir (800 mg de cinci ori pe zi), valaciclovir (1 g de trei ori pe zi) sau famciclovir (250 până la 500 mg de trei ori pe zi) în decurs de 72 de ore de la debutul erupției cutanate scade incidența complicațiilor oculare, dar nu și a nevralgiei postherpetice. Uveita anterioară necesită tratament cu corticosteroizi topici și cicloplegice. Keratita neurotrofică este o cauză majoră de morbiditate pe termen lung.

► Când să se facă referire

Orice pacient cu herpes zoster oftalmic și semne și simptome oculare trebuie trimis de urgență la un oftalmolog.

Lam FC și colab. Herpes zoster oftalmic. BMJ. 13 august 2009;339:457-8. [PMID: 19679612]

Li Q și colab. Tratament antiviral pentru prevenirea nevralgiei postherpetice. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD006866. [PMID: 19370655]

Opstelten W și colab. Tratamentul herpesului zoster. Can Fam Physician. Martie 2008;54(3):373-7. [PMID: 18337531]

4. Queratită micotică

Keratita fungică tinde să apară după leziuni corneene cauzate de material vegetal sau este frecventă în mediile agricole, precum și la ochii cu boli cronice ale suprafeței oculare și la purtătorii de lentile de contact. Este un proces cu progresie lentă, în care corneea se prezintă în mod caracteristic cu abcese multiple și extreme și pierderi epiteliale relativ mici. Infecția intraoculară este frecventă. Ori de câte ori istoricul sau aspectul corneei sugerează o boală fungică, prelevarea de cornee este cultivată pe medii fungice adecvate. Diagnosticul este adesea întârziat, iar tratamentul este dificil. Natamicina 5%, amfotericina B 0,1% până la 0,5% și voriconazolul 1% sunt cele mai frecvent utilizate medicamente topice. Imidazolii sistemici pot fi utili. Grefa corneană este adesea necesară.

Keratita *cauzată de Acanthamoeba*

Acantamoeba este o cauză semnificativă a keratitei supurative la purtătorii de lentile de contact. Deși durerea intensă cu infiltrate perineurale și inelare în stroma corneană este caracteristică, sunt prezente și forme anterioare cu modificări limitate la epiteliul cornean. Diagnosticul este facilitat prin microscopie confocală. Sunt necesare medii speciale pentru cultură. Tratamentul este dificil deoarece microorganismul se poate închista în stroma corneană. Biguanidele topice sunt probabil singurul tratament primar eficient, iar corticosteroizii sunt uneori benefici și pe această cale. Odată ce infecția s-a remis, o grefă corneană este uneori necesară pentru a restabili vederea. Dacă este implicată sclerotica, medicamentele antiinflamatoare sistemice sunt uneori utile.

Dart JK și colab. Keratita cu Acanthamoeba: diagnostic și tratament actualizat 2009. Am J Ophthalmol. Octombrie 2009;148(4):487-99. [PMID: 19660733]

Glaucom acut cu închidere a unghiului

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Persoanele în vârstă, în special persoanele cu hipermetropie.
- Apariție rapidă a durerii intense și pierdere profundă a vederii, cu „halouri în jurul luminilor".
- Ochi hiperemic, opacitate corneană, pupilă dilatată.
- Acordați o atenție deosebită palpării.

► Informații generale

Glaucomul acut primar cu închidere a unghiului apare numai atunci când unghiul camerei anterioare, care era deja îngustat, devine ocluzionat. Factorii predispozanți pentru această problemă includ îmbătrânirea, din cauza măririi cristalinului; hipermetropia; și factorii ereditari, deoarece această afecțiune este deosebit de răspândită la asiatici și inuiți. Poate fi declanșată de dilatarea pupilei și apare uneori atunci când o persoană stă într-o sală de cinema întunecată, în perioadele de stres, în timpul aplicării de anticolinergice sau simpatomimetice la un ochi (cum ar fi bronhodilatatoare nebulizate, atropină ca medicament preoperator, antidepresive, antispastice intestinale sau vezicale, decongestionante nazale sau tocolitice) sau, rareori, de midriază farmacologică (vezi Precauții în tratamentul afecțiunilor oculare, mai jos). Glaucomul acut secundar cu închidere a unghiului poate apărea în uveita anterioară, luxația cristalinului sau tratamentul cu topiramat. Simptomele sunt aceleași ca în glaucomul acut primar cu închidere a unghiului, dar este important să se diferențieze datorită variațiilor de tratament. Glaucomul cronic cu unghi închis este frecvent în Asia de Est și se prezintă în același mod ca glaucomul cu unghi deschis (vezi mai jos).

► Manifestări clinice

Pacienții cu glaucom acut solicită tratament imediat din cauza durerii severe și a vederii încețoșate, deși există și cazuri subacute. Vederea încețoșată este însoțită de halouri în jurul luminilor. Pot apărea și greață și dureri abdominale. Ochiul este hiperemic, corneea opacă, iar pupila este moderat dilatată și nu răspunde la lumină. Presiunea intraoculară este de obicei mai mare de 50 mmHg, ceea ce face ca ochiul să se simtă dur la palpare.

Diagnostic diferențial

Glaucomul acut trebuie diferențiat de conjunctivită, uveită acută și afecțiuni corneene (Tabelul 7-1).

► Tratament

A. Primar

Tratamentul inițial pentru glaucomul cu închidere a unghiului se concentrează pe controlul presiunii intraoculare. O singură doză intravenoasă de 500 mg de acetazolamidă, urmată de 250 mg pe cale orală de patru ori pe zi, este de obicei suficientă. Dacă nu există răspuns la acest medicament, pot fi necesare diuretice osmotice, cum ar fi glicerolul oral și ureea sau manitolul intravenos (toate trei se administrează în doze de 1 până la 2 g/kg). Tratamentul cu laser al porțiunii periferice a irisului (iridoplastie) sau paracenteza camerei anterioare este, de asemenea, eficient. Odată ce presiunea intraoculară începe să scadă, se utilizează pilocarpină topică 4%, o picătură la fiecare 15 minute timp de un an și apoi de patru ori pe zi, pentru a inversa închiderea unghiului subiacent. Tratamentul definitiv este iridotomia periferică cu laser sau iridectomia periferică chirurgicală. Extracția cataractei este o alternativă. Dacă tratamentul medical nu este suficient pentru a controla presiunea intraoculară, poate fi necesară o procedură de drenaj al glaucomului, ca în glaucomul cu unghi deschis necontrolat (vezi mai jos).

La toți indivizii cu închidere acută primară a unghiului, - iridotomia periferică cu laser a ochiului sănătos este necesară în scop profilactic, cu excepția cazului în care ochiul a fost deja supus unei intervenții chirurgicale pentru cataractă sau glaucom. Nu este sigur că iridotomia periferică profilactică cu laser ar trebui efectuată la indivizii asimptomatici cu un unghi îngust al camerei anterioare, iar această decizie este influențată în primul rând de riscul crescut de închidere cronică a unghiului (vezi mai jos).

B. Secundar

Acetazolamida sistemică, cu sau fără agenți osmotici, este utilizată și în glaucomul acut secundar cu unghi închis. Tratamentul ulterior depinde de cauza subiacentă.

► Prognoză

Glaucomul acut cu unghi închis, netratat, provoacă pierderea severă și permanentă a vederii în decurs de două până la cinci zile de la debutul simptomelor. Pacienții trebuie monitorizați pentru dezvoltarea glaucomului cronic.

► Când să se facă referire

Orice pacient cu suspiciune de glaucom cu închidere în unghi trebuie trimis de urgență la un oftalmolog.

Cole KL și colab. Glaucom acut bilateral cu unghi închis la un pacient cu migrenă care primește topiramat: raport de caz. J Emerg Med. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20005660]
Lachkar Y și colab. Glaucom acut cu închidere a unghiului indus de medicamente. Curr Opin Ophthalmol. 2007 Mar;18(2):129-33. [PMID: 17301614]
Mohammed ZS și colab. Glaucom acut bilateral cu unghi închis la o femeie de 50 de ani după administrarea orală de flavoxat. Br J Clin Pharmacol. 2008 Nov;66(5):726-7. [PMID: 18754848]
Tan GS și colab. Este dilatarea pupilelor de rutină sigură la pacienții asiatici cu diabet? Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 sept.;50(9):4110-3. [PMID: 19443719]
Volfson D și colab. Glaucom acut bilateral cu unghi închis după terapia cu bronhodilatatoare. Am J Emerg Med. 2009 Feb;27(2):257. [PMID: 19371561]

GLAUCOM CRONIC

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Absența simptomelor în stadiile incipiente.
- Pierdere progresivă, insidioasă și bilaterală a vederii periferice , rezultând vedere de tunel cu prezervarea acuității vizuale.
- Depresia patologică a discului optic.
- De obicei, este asociată cu o creștere persistentă a presiunii intraoculare.

Rasă neagră. Cel puțin 25% din cazuri rămân nedetectate. Peste 90% din cazuri sunt glaucom cu unghi deschis. La nivel mondial, în medie, 4,5 milioane de persoane sunt orbite la ambii ochi din cauza glaucomului cu unghi deschis, iar 4 milioane (dintre care, în medie, jumătate locuiesc în China) sunt orbite bilateral din cauza glaucomului cronic cu unghi închis.

► Manifestări clinice

Inițial, de obicei nu există simptome, așa că glaucomul cronic este adesea detectat întâmplător în timpul unui examen oftalmologic de rutină. Diagnosticul necesită coexistența unor anomalii reproductibile în cel puțin doi dintre cei trei parametri: discul optic, câmpul vizual și presiunea intraoculară. Depresia discului optic este identificată printr-o creștere absolută sau asimetrie, între ambii ochi, a raportului dintre depresia discului optic și diametrul total al discului optic (raportul depresie-disc, Fig. 7-3 și 7-4). (Un raport depresie-disc mai mare de 0,5 sau o asimetrie de 0,2 sau mai mare a acestui raport sugerează prezența afecțiunii.) Inițial, anomaliile câmpului vizual se dezvoltă în regiunea paracentrală, urmate de o reducere a câmpului vizual periferic. Vederea centrală este bună până în stadiile avansate ale bolii. Intervalul normal al presiunii intraoculare este de 10 până la 21 mmHg.

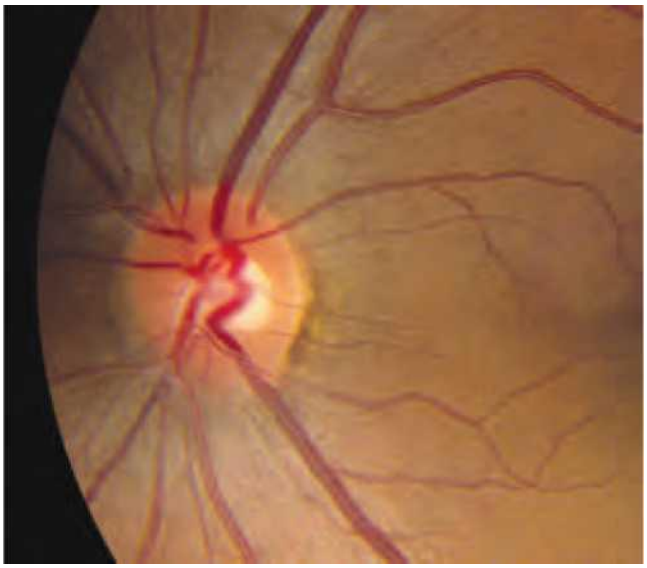
La multe persoane, presiunea intraoculară crescută nu este asociată cu anomalii ale discului optic sau ale câmpului vizual. Aceste persoane cu **hipertensiune oculară** prezintă un risc crescut de glaucom. Tratamentul pentru scăderea presiunii intraoculare este justificat dacă există un risc moderat până la ridicat; acesta este determinat de mai mulți factori, inclusiv vârsta, aspectul discului optic, nivelul presiunii intraoculare și grosimea corneei. O proporție semnificativă de ochi cu glaucom primar cu unghi deschis au presiune intraoculară normală la prima măsurare și numai prin măsurători repetate se identifică o presiune anormal de crescută.

► Informații generale

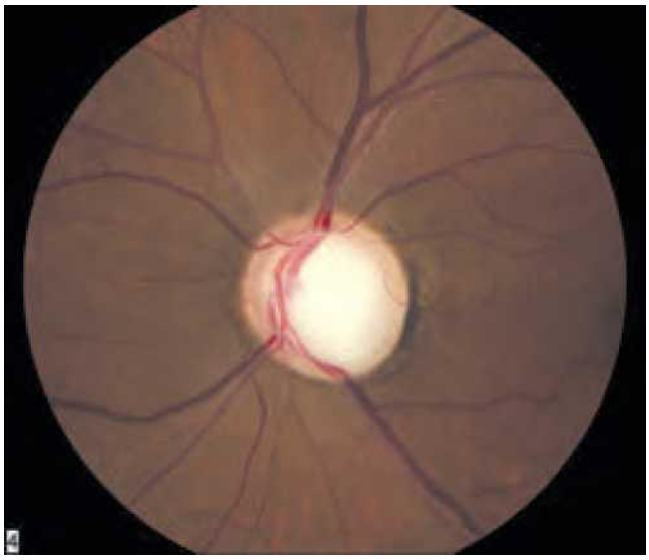
Glaucomul cronic este caracterizat prin concavitate și paloare progresivă a discului optic, cu pierderea vederii variind de la o ușoară limitare a vederii periferice până la orbire totală. În glaucomul cronic cu unghi deschis, atât primar, cât și secundar , presiunea intraoculară este crescută din cauza drenajului scăzut al umorii apoase prin rețeaua trabeculară. În glaucomul cronic cu unghi închis, fluxul umorii apoase către unghiul camerei anterioare este obstrucționat. În glaucomul cu tensiune normală, presiunea intraoculară nu crește peste limitele normale, dar se observă același model de afectare a nervului optic, probabil din cauza insuficienței vasculare.

Glaucomul primar cu unghi deschis este bilateral. Prevalența sa este mai mare la rudele de gradul întâi ale persoanelor afectate și la diabetici. Este mai frecvent la persoanele de culoare, apare la vârste mai tinere și provoacă leziuni mai severe ale nervului optic. Glaucomul secundar cu unghi deschis poate rezulta din uveită, traumatisme oculare sau tratament cu corticosteroizi, fie administrați topic, sistemic, inhalatoriu sau nazal.

În Statele Unite, se estimează că 2% dintre persoanele cu vârsta peste 40 de ani suferă de glaucom, o afecțiune care afectează peste două milioane de persoane și este de trei ori mai frecventă la persoanele de...



▲ **Figura 7-3.** Ochi normal cu un raport depresiune/disc optic normal. (Prin amabilitatea lui Paul D. Corneau; reprodus cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Culoare al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)



▲ **Figura 7-4.** Glaucom cu un raport depresiune/disc optic mai mare de 0,8. (Prin amabilitatea lui Paul D. Corneau; reprodus cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Culoare al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)

În glaucomul cu tensiune normală, presiunea intraoculară este întotdeauna în limitele normale, în ciuda măsurătorilor repetate.

Există multe alte cauze ale anomaliilor discului optic sau ale modificărilor câmpului vizual care imită afectarea glaucomului, iar testarea câmpului vizual poate fi nesigură la unii pacienți, în special la vârstnici. Luați împreună, acești factori înseamnă că diagnosticarea glaucomului nu este întotdeauna simplă și împiedică eficacitatea programelor de screening.

► Prevenirea

La toate persoanele cu vârsta peste 40 de ani, trebuie măsurată presiunea intraoculară, iar discul optic trebuie examinat la fiecare doi până la cinci ani. Examinarea anuală este indicată pentru diabetici și persoanele cu antecedente familiale de glaucom. Evaluarea oftalmologică regulată trebuie luată în considerare pentru persoanele care utilizează cronic corticosteroizi orali sau care urmează un tratament combinat cu corticosteroizi intranazali și inhalatori.

► Tratament

A. Droguri

Analogii prostaglandinei (latanoprost 0,005%, bimatoprost 0,03%, travoprost 0,004% și tafluprost 0,0015% o dată pe zi, seara, și unoprostonă 0,15% de două ori pe zi) sunt adesea utilizați ca medicamente de primă linie datorită eficacității lor, lipsei de efecte adverse sistemice și confortului administrării o dată pe zi (cu excepția unoprostonei) (Tabelul 7-2). Toți acești compuși pot provoca hiperemie conjunctivală, închiderea la culoare a irisului și a ochilor și proliferarea genelor. Se știe că latanoprost reactivează uveita și edemul macular. Tafluprost nu este distribuit în Statele Unite.

Blocantele topice P-adrenergice, cum ar fi timolol 0,25% sau 0,5%, carteolol 1%, levobunolol 0,5% și soluția de metipranolol 0,3% de două ori pe zi sau gelul de timolol 0,25% sau 0,5% o dată pe zi, pot fi utilizate singure sau în combinație cu un analog de prostaglandină. Astfel de medicamente sunt contraindicate la pacienții cu boli respiratorii reactive sau insuficiență cardiacă. Betaxololul 0,25% sau 0,5% (un blocant selectiv al receptorilor P) este teoretic mai sigur în prezența bolii respiratorii reactive, dar este mai puțin eficient în reducerea presiunii intraoculare. Brimonidina 0,2% (un agonist selectiv alfa- $_2$) și dorzolamidă 2% sau brinzolamidă 1% (inhibitori topici ai anhidrazei carbonice) pot fi utilizate în plus față de un analog de prostaglandină sau un P-blocant (de două ori pe zi) sau ca terapie inițială atunci când analogii de prostaglandină și P-blocantele sunt contraindicați (brimonidină de două ori pe zi, dorzolamidă și brinzolamidă de trei ori pe zi). Ambele sunt asociate cu reacții alergice.

Picăturile oftalmice combinate, aplicate o dată pe zi, - îmbunătățesc respectarea tratamentului de către pacient atunci când sunt necesare mai multe medicamente și includ latanoprost 0,005% și timolol 0,5%, bimatoprost 0,03% și timolol 0,5%, travoprost 0,004% și timolol 0,5%, precum și produse administrate de două ori pe zi, cum ar fi dorzolamidă 2% și timolol 0,5%; brinzolamidă 1% și timolol 0,5%; și brimonidină 0,2% și timolol 0,5%.

La pacienții care primesc terapie medicamentoasă maximă, apraclonidina 0,5% până la 1% sau un alt agonist alfa- $_2$ poate fi utilizat de trei ori pe zi pentru a amâna necesitatea corecției chirurgicale, dar utilizarea prelungită este limitată de reacțiile adverse la medicamente. Este cel mai adesea utilizată pentru a controla creșterile acute ale presiunii intraoculare, de exemplu, după tratamentul cu laser. Pilocarpina 1% până la 4%, adrenalina 0,5% până la 1% și promedicamentul dipivefrină 0,1% sunt rareori utilizate din cauza efectelor lor secundare. Inhibitorii orali ai anhidrazei carbonice (de exemplu, acetazolamida) pot fi utilizați pe termen lung dacă regimul topic este inadecvat și tratamentele cu laser sau chirurgicale sunt inadecvate.

B. Terapia cu laser și chirurgia

Trabeculoplastia cu laser este utilizată ca adjuvant la tratamentul topic pentru a amâna intervenția chirurgicală și este, de asemenea, recomandată ca tratament primar. Procedura este în general efectuată atunci când presiunea intraoculară nu poate fi controlată în mod adecvat cu terapie medicamentoasă și laser, dar poate fi utilizată și ca tratament primar. Procedura standard este în continuare trabeculectomia. În cazuri dificile, se utilizează farmacoterapia adjuvantă cu mitomicină subconjunctivală sau fluorouracil perioperator sau postoperator. Viscocanalostomia și sclerectomia profundă cu implantare de colagen (două proceduri alternative care evită inciziile pe toată grosimea ochiului) pot fi la fel de eficiente ca trabeculectomia, dar sunt mai dificil de efectuat.

În glaucomul cronic cu închidere a unghiului, iridotomia periferică cu laser sau iridotomia periferică chirurgicală pot fi utile . La persoanele asimptomatice cu unghiuri înguste ale camerei anterioare, care includ, în medie, 10% dintre adulții chinezi, iridotomia periferică cu laser poate fi efectuată profilactic pentru a reduce riscul de glaucom acut și cronic cu închidere a unghiului. Cu toate acestea, există îndoieli cu privire la eficacitatea acestui tratament și, de asemenea, cu privire la riscul de progresie a cataractei și decompensare corneană. În Statele Unite, în medie—

Conform rapoartelor, 1% dintre persoanele cu vârsta peste 35 de ani prezintă o îngustare a unghiurilor camerei anterioare, dar fenomenele acute și cronice de închidere a unghiului sunt mai puțin frecvente, până în punctul în care de obicei nu se iau măsuri profilactice.

► Prognoză

Glaucomul cronic netratat care debutează între 40 și 45 de ani este probabil să provoace orbire totală în jurul vârstei de 60-65 de ani. Diagnosticul și tratamentul precoce mențin, de obicei, vederea utilă pe tot parcursul vieții. Tratamentul glaucomului primar cu unghi deschis (și, dacă este necesar, al hipertensiunii oculare) are ca scop reducerea presiunii intraoculare la un nivel care încetinește în mod adecvat progresia pierderii câmpului vizual. La ochii cu modificări marcate ale câmpului vizual sau ale discului optic, presiunea intraoculară trebuie redusă la mai puțin de 16 mmHg. În glaucomul cu tensiune normală cu pierdere progresivă a câmpului vizual, sunt necesare presiuni intraoculare chiar mai mici, necesitând adesea intervenție chirurgicală.

► Când să se facă referire

Orice pacient cu suspiciune de glaucom cronic trebuie îndrumat către un oftalmolog.

Hazin R și colab. Glaucomul primar cu unghi deschis: abordări diagnostice și tratament. J Natl Med Assoc. 2009 ian;101(1):46-50. [PMID: 19245072]
Kwon YH și colab. Glaucom primar cu unghi deschis. N Engl J Med. 12 martie 2009;360(11):1113-24. [PMID: 19279343]
Tarongoy P și colab. Glaucomul cu unghi închis: rolul cristalinului în patogeneză, prevenire și tratament. Surv Ophthalmol. 2009 Mar-Apr;54(2):211-25. [PMID: 19298900]
Trikudanathan S și colab. Managementul optim al pacienților tratați cu glucocorticoizi. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. Mai 2008; 4(5):262-71. [PMID: 18349823]

UVEITĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► În general, este o afecțiune imună, dar poate fi infecțioasă sau neoplastică.

► Uveită anterioară acută non-granulomatoasă: durere, hiperemie , fotofobie și pierderea acuității vizuale.

► Uveită anterioară granulomatoasă: vedere încețoșată la un ochi cu inflamație ușoară.

► Uveită posterioară: pierderea treptată a vederii la un ochi, fără anomalii aparente.

► Informații generale

Inflamația intraoculară (uveita) este clasificată ca acută sau cronică , granulomatoasă sau non-granulomatoasă, pe baza manifestărilor clinice sau a localizării, fie ca uveită anterioară sau posterioară, care afectează predominant segmentul anterior sau posterior al ochiului, fie ca panuveită, în care ambele segmente sunt afectate în mod egal. Cele mai frecvente tipuri sunt uveita anterioară non-granulomatoasă acută, uveita anterioară granulomatoasă și uveita posterioară.

În majoritatea cazurilor, fiziopatologia uveitei este în principal mediată imun, dar originea sa poate fi infecțioasă , în special în stările de imunodeficiență. Tulburările sistemice asociate cu uveita anterioară acută nongranulomatoasă includ spondilita anchilozantă asociată cu HLA-B27, artrita reactivă, psoriazisul, colita ulcerativă și boala Crohn. Sindromul Behçet produce uveită anterioară cu hipopion recurent, dar cu puține simptome, precum și uveită posterioară, caracterizată prin ocluzia ramurilor venelor retiniene. Infecțiile cu herpes simplex și herpes zoster provoacă uveită anterioară nongranulomatoasă și retinită (necroză retiniană acută), cu un prognostic rezervat.

Bolile care cauzează uveită anterioară granulomatoasă tind să provoace și uveită posterioară. Acestea includ sarcoidoza , toxoplasmoza, tuberculoza, sifilisul, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (uveită bilaterală asociată cu alopecie, poliozа [depigmentarea genelor, sprâncenelor sau părului], vitiligo și pierderea auzului) și oftalmie simpatică în urma unui traumatism ocular penetrant. În toxoplasmoză, există adesea dovezi ale unor episoade anterioare de retinocoroidită. Sifilisul produce în mod caracteristic un aspect de fund de ochi „cu sare și piper”, dar se poate prezenta cu o mare varietate de manifestări clinice. Alți agenți patogeni care cauzează inflamație în infecția cu HIV includ citomegalovirusul (CMV), virusul herpes simplex, virusul herpes zoster, micobacteriile, *Cryptococcus, Toxoplasma* și *Candida.*

Vasculita retiniană autoimună și inflamația pars plana (uveita intermediară) sunt afecțiuni idiopatice care produc uveită posterioară.

► Manifestări clinice

Uveita anterioară este caracterizată prin prezența celulelor inflamatorii și a flash-urilor de lumină în umoarea apoasă. În cazurile severe, în camera anterioară pot fi prezente hipopion (o acumulare stratificată de leucocite) și fibrină. Celulele pot fi observate și în endoteliul cornean sub formă de precipitate keratotice. În uveita granulomatoasă, aceste precipitate capătă un aspect de „grăsime de oaie”, iar pe iris pot fi observați noduli. În uveita non-granulomatoasă, precipitatele keratotice sunt mai mici, iar nodulii nu se observă pe iris. Pupila este aproape întotdeauna mică și, odată cu formarea sinechiilor posterioare (aderențe între iris și capsula anterioară a cristalinului), aceasta devine și ea neregulată.

Uveita anterioară non-granulomatoasă tinde să se prezinte acut, cu durere unilaterală, hiperemie conjunctivală, fotofobie și pierderea vederii. Uveita anterioară granulomatoasă are o progresie mai lentă și provoacă vedere încețoșată la ochiul ușor inflamat.

În **uveita posterioară** , celulele sunt observate în umoarea vitroasă. Leziunile inflamatorii pot fi prezente la nivelul retinei sau coroidei. Leziunile recente sunt galbene cu margini neclare , în timp ce leziunile mai vechi au margini mai bine definite și sunt de obicei pigmentate. Se pot forma straturi de acoperire peste vasele retiniene adiacente acestor leziuni sau mai difuz. În cazurile severe, opacitatea vitroasă ascunde detaliile retiniene.

Uveita posterioară tinde să se prezinte cu pierderea treptată a vederii la un ochi, producând puține simptome. Afectarea bilaterală este frecventă. Pierderea vederii poate rezulta din opacifierea și opacitatea vitroasă, leziuni inflamatorii, inclusiv afectarea maculară, edem macular, ocluzia venei retiniene sau, rareori, neuropatie optică concomitentă.

Diagnostic diferențial

Dezlipirea de retină, tumorile intraoculare și limfomul sistemului nervos central se pot manifesta sub formă de uveită.

► Tratament

Uveita anterioară răspunde de obicei la corticosteroizii topici . Ocazional, pot fi necesare injecții perioculare cu corticosteroizi sau chiar administrare sistemică. Dilatarea pupilelor este importantă pentru ameliorarea disconfortului și prevenirea sinechiilor posterioare. **Uveita posterioară** necesită mai frecvent terapie sistemică cu corticosteroizi și uneori imunosupresie sistemică cu medicamente precum azatioprină, tacrolimus, ciclosporină sau micofenolat. Dilatarea pupilelor nu este de obicei necesară. Tratamentele biologice pentru uveita anterioară sau posterioară rezistentă la tratament sunt în curs de investigare.

Când se identifică o cauză infecțioasă, poate fi indicat un tratament antimicrobian specific. În general, prognosticul uveitei anterioare, în special al celei non-granulomatoase, este mai bun decât cel al uveitei posterioare.

► Când să se facă referire

- Orice pacient cu suspiciune de uveită acută trebuie trimis imediat la un oftalmolog sau la camera de gardă în caz de orbire sau durere severă.
- Orice pacient cu suspiciune de uveită cronică trebuie trimis - imediat la un oftalmolog atunci când este însoțit de pierderea vederii.

► Când să se spitalizeze

Persoanele cu uveită severă, în special cele care necesită tratament intravenos, trebuie spitalizate.

Braakenburg AM și colab. Uveita asociată cu antigenul leucocitar uman B27: urmărire pe termen lung și diferențe de gen. Am J Ophthalmol. 2008 Mar;145(3):472-9. [PMID: 18282492]

Hooper C și colab. Inflamația intraoculară: cauzele și investigațiile acesteia. Curr Allergy Asthma Rep. 2008 Jul;8(4):331-8. [PMID: 18606087]

Jakob E și colab. Subtipuri de uveită într-un centru interdisciplinar german pentru uveită - analiză a 1916 pacienți. J Rheumatol. Ianuarie 2009;36(1): 127-36. [PMID: 19132784]

Keino H și colab. Frecvența și caracteristicile clinice ale inflamației intraoculare în Tokyo. Clin Experiment Ophthalmol. 2009 august;37(6):595-601. [PMID: 19702710]

Zaidi AA și colab. Studiu de cohortă privind terapia imunosupresoare sistemică pentru bolile oculare. Hipopion la pacienții cu uveită. Oftalmologie. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20006905]

Zeboulon N și colab. Prevalența și caracteristicile uveitei în spondilartropatii: o analiză sistematică a literaturii de specialitate. Ann Rheum Dis. Iulie 2008;67(7):955-9. [PMID: 17962239]

CATARACTĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Vedere încețoșată progresivă.
- Absența durerii sau a hiperemiei conjunctivale.
- Opacitatea cristalinului (poate fi vizibilă cu ochiul liber).

► Generalități

Cataracta este opacifierea cristalinului. La nivel mondial, este principala cauză de orbire, dar în multe zone, accesul la tratament și calitatea rezultatelor rămân limitate. Majoritatea cataractei sunt bilaterale; poate fi congenitală (datorată infecțiilor intrauterine, cum ar fi rubeola și CMV, sau tulburărilor metabolice congenitale, cum ar fi galactozemia), traumatică sau secundară unor boli sistemice (diabet, distrofie miotonică, dermatită atopică), terapiei sistemice sau inhalatorii cu corticosteroizi sau uveitei. De departe, cel mai frecvent tip de cataractă este legat de vârstă; majoritatea persoanelor peste 60 de ani au un anumit grad de opacifiere a cristalinului. Fumatul crește riscul formării cataractei.

► Manifestări clinice

Simptomul predominant este începețoșarea progresivă a vederii . Uneori se observă și orbire, în special în condiții de lumini puternice sau la conducerea pe timp de noapte; modificări ale focalizării și, în special, dezvoltarea miopiei și diplopiei la un ochi.

Chiar și în stadiile incipiente, cataracta poate fi observată printr-o pupilă dilatată folosind un oftalmoscop sau o lampă cu fantă. Pe măsură ce cataracta se maturizează, devine din ce în ce mai dificil de văzut retina, până când reflexul fundului de ochi dispare și pupila devine albă.

► Tratament

La adulți, criteriul principal pentru intervenția chirurgicală este deficiența vizuală funcțională. Cataracta este de obicei îndepărtată folosind o tehnică ce păstrează capsula posterioară a cristalinului (extracapsulară), ceea ce oferă suport pentru proteza intraoculară și elimină necesitatea ochelarilor grei pentru cataractă sau a lentilelor de contact. Când capsula posterioară devine opacă, tratamentul cu laser este necesar. Fragmentarea cu ultrasunete (facoemulsificarea) nucleului cristalinului și lentilele intraoculare pliabile permit efectuarea intervenției chirurgicale pentru cataractă printr-o incizie mică, fără suturi, reducând rata complicațiilor postoperatorii și accelerând reabilitarea vizuală. Lentilele intraoculare multifocale și acomodative au fost utilizate cu un oarecare succes pentru a reduce necesitatea ochelarilor de distanță și de citit.

Tratamentul cataractei congenitale poate fi complicat de dificultăți tehnice suplimentare în timpul intervenției chirurgicale , modificări ale opticii ochiului datorate creșterii care alterează prescripția cristalinului intraocular și tratamentul ambliopiei concomitente.

► Prognoză

Operația de cataractă îmbunătățește acuitatea vizuală în 95% din cazuri și poate avea un efect profund asupra calității vieții, deși așteptările ar trebui să fie realiste. Restul de 5% prezintă leziuni retiniene preexistente sau dezvoltă complicații perioperatorii sau postoperatorii.

► Când să se facă referire

Pacienții cu cataractă ar trebui îndrumați către un oftalmolog atunci când deficiența de vedere le afectează activitățile zilnice.

Awasthi N și colab. Opacifierea capsulei posterioare: o problemă redusă, dar încă neeradicată. Arch Ophthalmol. 2009 Apr;127(4):555-62. [PMID: 19365040]
Bollinger KE și colab. La ce se pot aștepta pacienții de la operația de cataractă? Cleve Clin J Med. 2008 Mar;75(3):193-6, 199-200. [PMID: 18383928]
Buznego C și colab. Lentile intraoculare corectoare pentru prezbiopie. Curr Opin Ophthalmol. Ianuarie 2009;20(1):13-8. [PMID: 19077824]
Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Cataractă. JAMA. 20 mai 2009;301(19):2060. [PMID: 19454646]
Rosenberg EA și colab. Pacientul cu deficiențe de vedere. Am Fam Physician. 15 mai 2008;77(10):1431-6. [PMID: 18533377]

DEZLĂRIREA DE RETINĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► O senzație similară cu „căderea unei cortine” în câmpul vizual sau pierderea bruscă a vederii la un ochi.
► Absența durerii sau a hiperemiei conjunctivale.
► Dezlipire observată prin oftalmoscopie .

► Informații generale

Aproape toate cazurile de dezlipire de retină se datorează unei rupturi a retinei (dezlipire de retină regmatogenă), care este de obicei spontană și legată de modificări ale umorii vitroase, care apar aproape întotdeauna la persoanele cu vârsta peste 50 de ani. Miopia și operația de cataractă sunt cei mai frecvenți factori predispozanți. Rupturile retiniene pot rezulta, de asemenea, în urma unor traumatisme penetrante sau a unor leziuni oculare. Odată ce apare o ruptură la nivelul retinei, umoarea vitroasă poate trece prin ea și se poate bloca în spatele retinei senzoriale. Acest lucru, combinat cu retracția vitroasă și gravitație, provoacă dezlipire progresivă.

Dezlipirea de retină tracțională apare atunci când se formează fibroză preretiniană, de exemplu, în asociere cu retinopatia proliferativă secundară retinopatiei diabetice sau ocluziei venei retiniene. Dezlipirea seroasă de retină apare din cauza acumulării de lichid subretinian, ca în degenerescența maculară exudativă legată de vârstă sau secundară tumorilor coroidiene.

Pierderea câmpului vizual începe la pleoapele inferioare și se extinde în sus. Vederea centrală rămâne intactă până la desprinderea maculei. Examinarea oftalmoscopică relevă retina atârnând în umoarea vitroasă ca un nor gri. Examinarea ulterioară relevă de obicei una sau mai multe rupturi retiniene.

În dezlipirea de retină tracțională, există o ridicare neregulată a retinei cu fibroză. În dezlipirea seroasă de retină, retina apare în formă de cupolă, iar lichidul subretinian își poate schimba poziția odată cu modificările posturale.

► Manifestări clinice

Dezlipirea de retină regmatogenă începe de obicei în zona temporală superioară și se răspândește rapid, provocând

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu dezlipire de retină trebuie trimiși de urgență la un oftalmolog și cu caracteristici de

► Tratament

Tratamentul pentru dezlipirea de retină regmatogenă are ca scop închiderea rupturilor retiniene. O aderență permanentă se formează între retina neurosenzorială, epiteliul pigmentar retinian și coroidă în regiunea rupturii prin crioterapia sclerei sau fotocoagularea cu laser a retinei. Pentru a realiza apoziția porțiunii neurosenzoriale a retinei la epiteliul pigmentar, creând simultan aderența, este necesară indentarea sclerei cu un burete sau o bandă de silicon; precum și drenajul lichidului subretinian printr-o incizie în scleră; sau injectarea unui gaz expansiv în cavitatea vitroasă, eventual după o intervenție chirurgicală intraoculară pentru îndepărtarea vitrosului (vitrectomie pars plana). Anumite tipuri de dezlipire de retină necomplicată pot fi tratate cu retinopexie pneumatică, în care un gaz expansiv este injectat inițial în cavitatea vitroasă, iar apoi capul pacientului este poziționat pentru a facilita reatașarea retinei. Odată ce retina este reatașată, lacerația este sigilată prin fotocoagulare cu laser sau crioterapie; ambele metode sunt folosite și pentru sigilarea lacerațiilor retiniene fără dezlipire concomitentă.

În dezlipirea complicată a retinei, în special în cazul celor însoțite de formarea de țesut fibroproliferativ pe suprafața retinei sau în cavitatea vitroasă (de exemplu, dezlipirea tracțională a retinei), reatașarea retinei este posibilă doar prin vitrectomie pars plana, manipularea directă a retinei și tamponarea internă a retinei cu aer, gaz expansiv sau chiar ulei de silicon. (Prezența gazului expansiv în ochi este o contraindicație pentru călătoriile cu avionul, alpinismul la mare altitudine și anestezia cu protoxid de azot. Aceste gaze persistă în globul ocular timp de săptămâni după operație.) (Capitolul 37.) Tratamentul dezlipirii seroase de retină depinde de cauză.

► Prognoză

Aproximativ 80% din dezlipirea de retină regmatogenă necomplicată poate fi vindecată chirurgical; încă 15% necesită intervenție suplimentară, iar restul nu se reatașează niciodată. Prognosticul vizual este mai rău atunci când macula este detașată sau dezlipirea este de lungă durată. Dacă nu este tratată, dezlipirea de retină devine de obicei totală în decurs de șase luni. Dezlipirea spontană este în cele din urmă bilaterală în 25% din cazuri.

urgență dacă vederea centrală este satisfăcătoare, deoarece aceasta indică faptul că macula nu s-a desprins.

În timpul transportului, capul pacientului este poziționat astfel încât porțiunea detașată a retinei să rămână la locul ei cu ajutorul gravitației.

D'Amico DJ. Practică clinică. Dezlipirea primară de retină. N Engl J Med. 27 noiembrie 2008;359(22):2346-54. [PMID: 19038880]
Kang HK și colab. Managementul dezlipirii de retină: un ghid pentru non- -oftalmologi. BMJ. 31 mai 2008;336(7655):1235-40. [PMID: 18511798]

HEMORATIE VITROASĂ

Pacienții cu hemoragie vitroasă raportează pierderea bruscă a vederii, apariția bruscă a miodespugărilor care se pot agrava progresiv sau, ocazional, sângerări intraoculare. Acuitatea vizuală variază de la 20/20 până la simpla percepție a luminii. Ochiul nu este umflat, iar incapacitatea de a observa clar detaliile fundului de ochi, în ciuda prezenței unui cristalin transparent, sugerează diagnosticul. Cauzele hemoragiei vitroase includ retinopatia diabetică, ruptura de retină (cu sau fără dezlipire), ocluziile venoase retiniene, degenerescența maculară legată de vârstă, discraziile sanguine, traumatismele și hemoragia subarahnoidiană. În toate cazurile, examinarea de către un oftalmolog este esențială. Rupturile și dezlipirea de retină necesită tratament urgent (vezi informațiile din paragrafele anterioare).

► Când să se facă referire

Orice persoană cu suspiciune de hemoragie vitroasă trebuie trimisă imediat la un oftalmolog.

Goff MJ și colab. Cauzele și tratamentul hemoragiei vitroase. Buy Ophthalmol Update. Mai-Iunie 2006;7(3):97-111. [PMID: 16882398]

DEGENERESCENȚĂ MACULARĂ SENILĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Persoane în vârstă.
- Afectare acută sau cronică a vederii centrale la unul sau ambii ochi.
- Distorsiune sau dimensiune anormală a imaginilor.
- Nu există durere sau eritem.
- Anomaliile maculare se observă prin oftalmoscopie .

► Informații generale

Degenerescența maculară legată de vârstă este principala cauză a pierderii permanente a vederii la bătrânețe. Cauza precisă este necunoscută, dar prevalența acesteia crește cu fiecare deceniu după vârsta de 50 de ani (ajungând la aproape 30% până la vârsta de 75 de ani) și există o oarecare asociere cu anumite variații genetice ale căii complementului.

Alte relații, pe lângă vârstă, includ rasa (în general caucaziană), sexul (ușoară predominanță la femei) și istoricul familial și cel al fumatului.

Degenerescența maculară legată de vârstă este clasificată în atrofică („uscată”, „geografică”) și neovasculară („umedă”, „exudativă”). Deși ambele sunt progresive și de obicei bilaterale, ele diferă în ceea ce privește manifestările, prognosticul și tratamentul.

► Manifestări clinice

Precursorul degenerescenței maculare legate de vârstă este degenerescența maculară legată de vârstă, caracterizată prin dezvoltarea drusenelor în retină. Examinarea oftalmoscopică relevă drusenele dure sub formă de depozite galbene izolate. Drusenele moi sunt mai mari, mai palide și mai puțin bine definite. Drusenele moi mari, confluente, sunt asociate în principal cu degenerescența maculară legată de vârstă.

Degenerescența atrofică este caracterizată prin pierderea progresivă a vederii bilaterale de severitate moderată, cauzată de atrofia și degenerarea retinei externe și a epiteliului pigmentar retinian. În **degenerescența neovasculară,** noi vase coroidiene proliferează între epiteliul pigmentar retinian și membrana lui Bruch, ducând la acumularea de lichid seros, hemoragie și fibroză. Debutul pierderii vederii este mai rapid și mai sever în degenerescența neovasculară decât în varianta atrofică. Frecvent, ambii ochi sunt afectați secvențial, pe parcursul a câțiva ani. Boala neovasculară reprezintă aproape 90% din toate cazurile de orbire legală datorată degenerescenței maculare legate de vârstă. Degenerescența maculară provoacă doar pierderea vederii centrale. Vederea periferică și, prin urmare, vederea de navigație, este păstrată, deși aceasta poate fi afectată de formarea cataractei, pentru care intervenția chirurgicală este benefică.

► Tratament

În *Studiul privind Bolile Oculare Legate de Vârstă* (AREDS), ingerarea de produse care conțin antioxidanți (vitaminele A [beta-caroten], C și E), zinc și cupru a redus riscul de progresie a bolii la persoanele cu degenerescență maculară legată de vârstă moderată sau oftalmopatie severă la un ochi, dar au apărut îngrijorări cu privire la efectele adverse pe termen lung. S-a observat că boala se oprește din progresie dacă persoana consumă cantități mari de alți carotenoizi, luteină și zeaxantină în dieta sa, precum și acizi grași polinesaturați omega-3 cu lanț lung și suplimente cu o combinație de acid folic și vitaminele B6 și B12 la femei. Fotocoagularea retiniană cu laser permite regresia drusenilor, dar nu reduce riscul de progresie a bolii.

Inhibitorii factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) , inclusiv ranibizumab, pegaptanib și bevacizumab, suprimă neovascularizația coroidiană, stabilizând și, mai rar, îmbunătățind vederea în degenerescența neovasculară. Aceștia trebuie administrați prin injecție intravitroasă. Studiile inițiale au implicat injecții lunare timp de doi ani, iar cercetările actuale investighează fezabilitatea tratamentului lunar timp de trei luni, urmat de tratament numai dacă există semne de reactivare a bolii. Pacienții tolerează, în general, bine tratamentul, cu efecte adverse minime, deși există un risc mic de infecție și inflamație intraoculară, dezlipire de retină sau cataractă de origine traumatică. Terapia fotodinamică cu laser (PDT) , în care verteporfina este injectată intravenos și activată prin radiații laser ulterioare la nivelul retinei pentru a produce leziuni vasculare selective, produce rezultate mai puțin satisfăcătoare decât injecția intravitroasă cu inhibitori VEGF și nu reduce *frecvența*

injecțiilor necesare atunci când este utilizată ca adjuvant; din aceste motive, este rar utilizată în prezent.

pentru îndepărtarea membranelor neovasculare subfoveale (sau pentru relocarea maculei departe de acestea) sunt încă în curs de investigare .

Nu există un tratament specific pentru degenerescența maculară atrofică, dar, ca și în cazul variantei neovasculare, pacienții beneficiază adesea de utilizarea dispozitivelor asistive pentru reducerea acuității vizuale.

► Când să se facă referire

Pacienții vârstnici cu pierdere bruscă a vederii din cauza bolilor maculare (în special distorsiune paracentrală sau scotom cu prezervarea acuității vizuale centrale) trebuie îndrumați urgent către un oftalmolog.

Grupul de Cercetare pentru Studiul Bolilor Oculare Legate de Vârstă și colab. Relația dintre aportul alimentar de carotenoizi și vitamine A, E și C cu degenerescența maculară legată de vârstă într-un studiu caz-control: Raportul AREDS nr. 22. Arch Ophthalmol. Septembrie 2007;125(9):1225-32. [PMID: 17846363] Bressler NM. Abordări antiangiogenice pentru degenerescența maculară legată de vârstă astăzi. Ophthalmology. Octombrie 2009;116(10 Suppl):S15-23. [PMID: 19800535]

Bressler SB. Introducere: Înțelegerea rolului angiogenezei și al agenților antiangiogenici în degenerescența maculară legată de vârstă. Oftalmologie . Octombrie 2009;116(10 Suppl):S1-7. [PMID: 19800534]

Ciulla TA și colab. Terapia antivasculară cu factor de creștere endotelial pentru degenerescența maculară legată de vârstă neovasculară. Curr Opin Ophthalmol. 2009 mai;20(3):158-65. [PMID: 19417570]

Coleman HR și colab. Degenerescența maculară legată de vârstă. Lancet. 22 noiembrie 2008;372(9652):1835-45. [PMID: 19027484]

Jager RD și colab. Degenerescența maculară legată de vârstă. N Engl J Med. 12 iunie 2008;358(24):2606-12. [PMID: 18550876]

Jeganathan VS și colab. Siguranța și eficacitatea injecțiilor intravitreene anti-VEGF pentru degenerescența maculară legată de vârstă. Curr Opin Ophthalmol. 2009 mai;20(3):223-5. [PMID: 19367163]

Parodi MB și colab. Tratamentul cu laser al drusenelor pentru a preveni progresia către degenerescența maculară legată de vârstă avansată. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD006537. [PMID: 19588397]

Phillips CO și colab. Suplimente multivitaminice, îmbătrânire și pierderea vederii. Arch Intern Med. 13 iulie 2009;169(13):1180-2. [PMID: 19597064] Rosenberg EA și colab. Pacientul cu deficiențe de vedere. Am Fam Physician.

15 mai 2008;77(10):1431-6. [PMID: 18533377]

OCLUSIONES DE LA VENA CENTRAL DE LA RETINA Y SUS RAMAS

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Pierderea bruscă a vederii monoculare.
- Nu există durere sau eritem.
- Se observă hemoragii retiniene diseminate sau sectoriale .

► Generalități

La pacienții cu ocluzie venoasă retiniană, trebuie investigate diabetul, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia și glaucomul. La pacienții mai tineri, trebuie excluse și anticorpii antifosfolipidici, trombofilia ereditară și hiperhomocisteinemia. În unele cazuri rare, ocluzia venoasă retiniană este asociată cu sindroame de hipervâscozitate, inclusiv tulburări mieloproliferative, care trebuie excluse atunci când problema este bilaterală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tulburările de vedere cauzate de ocluzia venei centrale a retinei sunt adesea observate pentru prima dată la trezire. Constatările oftalmoscopiei includ hemoragii retiniene difuze, dilatarea și tortuozitatea venelor retiniene, pete de tip vată și edem al discului optic.

Ocluziile ramurilor venei retiniene pot apărea în mai multe forme. Pierderea bruscă a vederii poate apărea în timpul ocluziei dacă fovea este afectată sau la ceva timp după hemoragia vitroasă din cauza formării de noi vase retiniene. O pierdere a vederii mai graduală poate apărea odată cu dezvoltarea edemului macular. În ocluzia acută a ramurilor venei retiniene, anomaliile retiniene (hemoragie, dilatare și tortuozitate venoasă, pete ca de vată) sunt limitate la zonele al căror drenaj venos depinde de vena obstrucționată.

Tensiunea arterială trebuie măsurată la toți pacienții.

B. Date de laborator

Efectuați teste pentru diabet și hiperlipidemie. La pacienții mai tineri, luați în considerare măsurarea anticorpilor antifosfolipidici, a anticoagulantelor lupice, testarea trombofiliei ereditare și a nivelurilor plasmatice de homocisteină. Paraproteinele crescute, detectate prin electroforeza proteinelor serice (în special IgM), provoacă hipervâscozitate.

Complicații

Dacă ocluzia venei centrale a retinei este legată de ischemie retiniană extinsă și se manifestă prin acuitate vizuală scăzută (20/200 sau mai rău), anomalii retiniene multiple și zone extinse de ocluzie capilară la angiografia cu fluoresceină, există riscul de a dezvolta glaucom neovascular, de obicei în primele trei luni.

Ocluzia venei retiniene poate fi complicată de neovascularizația periferică a retinei sau de edem macular cronic.

► Tratament

Ochii cu risc de glaucom neovascularizat în urma ocluziei venei centrale a retinei pot fi tratați cu fotocoagulare panretiniană cu laser, fie profilactic, fie imediat ce apar semne de neovascularizare, deși ultima metodă necesită monitorizare frecventă. Injecția intravitroasă de bevacizumab, un inhibitor al VEGF, a demonstrat că inversează neovascularizarea irisului. În ocluzia ramurilor venei retiniene complicată de neovascularizație retiniană, retina ischemică trebuie tratată cu fotocoagulare cu laser.

Edemul macular cronic răspunde la fotocoagularea cu laser în ocluziile ramurilor venelor retiniene, dar nu și în ocluziile venelor centrale ale retinei. Triamcinolonul intravitros îmbunătățește vederea în edemul macular cronic datorat ocluziei venei centrale retiniene non-ischemice și, posibil, atunci când aceasta se datorează ocluziei unei ramuri a acestui vas. În edemul macular cronic datorat ocluziei centrale sau a ramurilor acestui vas, se pot obține rezultate benefice cu bevacizumab, un inhibitor al VEGF.

Îmbunătățirea vizuală a fost raportată după vitrectomie cu injectare directă de activator tisular al plasminogenului în sistemul venos retinian sau cu incizie sclerală la marginea discului optic (neurotomie a nervului optic radial). De asemenea, a fost raportată o îmbunătățire după hemodiluție izovolemică în cazurile de ocluzie a

venei retiniene centrale și după vitrectomie singură sau în combinație cu incizia chirurgicală a adventicei vasculare retiniene (vaniotomie arteriovenoasă) și injectarea de activator tisular al plasminogenului în ocluziile ramurilor venelor retiniene. Cu toate acestea, beneficiul general al fiecărei tehnici rămâne incert.

► Prognoză

În ocluzia venei retiniene centrale, severitatea pierderii vederii inițiale este un bun predictor al rezultatelor vizuale . O acuitate vizuală adecvată (20/60 sau mai bună) sugerează un prognostic bun; aceasta este rezervată în cazurile de glaucom neovascular.

Rezultatele vizuale în ocluzia ramurilor venoase retiniene depind de extinderea leziunilor maculare cauzate de hemoragie , ischemie sau edem.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu ocluzie a venelor retiniene trebuie trimiși de urgență la un oftalmolog.

Ip MS și colab. Un studiu randomizat care compară eficacitatea și siguranța triamcinolonului intravitros cu observația pentru tratarea pierderii vederii asociate cu edemul macular secundar ocluziei venei retiniene centrale: raportul studiului Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) 5. Arch Ophthalmol. 2009 sept.;127(9):1101-14. [PMID: 19752419]

Scott IU și colab. Un studiu randomizat care compară eficacitatea și siguranța triamcinolonului intravitros cu tratamentul standard pentru tratarea pierderii vederii asociate cu edemul macular secundar ocluziei venei retiniene ramificate: raportul studiului Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) 6. Arch Ophthalmol. 2009 sept.;127(9):1115-28. [PMID: 19752420]

Suvajac G și colab. Manifestări oculare în sindromul antifosfolipidic. Autoimmun Rev. 2007 iunie;6(6):409-14. [PMID: 17537387]

Yau JW și colab. Ocluzia venei retiniene: o abordare a diagnosticului, factorilor de risc sistemic și managementului. Intern Med J. Decembrie 2008;38(12):904-10. [PMID: 19120547]

OCLUZII ALE ARTERELOR CENTRALE A RETINEI ȘI A RAMURILOR SALE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Pierderea bruscă a vederii monoculare.
- Absența durerii și a eritemului.
- Oftalmoscopia relevă o inflamație palidă extinsă sau sectorială a retinei.

► Generalități

La pacienții cu vârsta de 55 de ani sau peste, cu ocluzie a arterei retiniene centrale, trebuie luată în considerare arterita cu celule gigante (vezi Neuropatia optică ischemică în paragrafele următoare și în Capitolul 20). De asemenea, este important să se excludă originile carotidiene și cardiace ale emboliilor în ocluzia arterei retiniene centrale și, în special, în ocluzia unei ramuri a acestei artere, chiar dacă nu se identifică emboli retinieni, pentru a administra un tratament adecvat și a reduce riscul de accident vascular cerebral (Capitolul 12). La pacienții mai tineri, trebuie exclusă posibilitatea migrenei, a utilizării contraceptivelor orale, a vasculitei generalizate, a trombofiliei congenitale sau dobândite și a hiperhomocisteinemiei. În cazurile de durere cervicală sau antecedente recente de traumatism cervical, trebuie exclusă posibilitatea disecției arterei carotide interne. La pacienții în stare critică, trebuie exclusă posibilitatea diabetului, hiperlipidemiei și hipertensiunii arteriale.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Ocluzia arterei centrale a retinei se manifestă prin pierderea bruscă și severă a vederii monoculare. Acuitatea vizuală este redusă la obiecte foarte apropiate, iar câmpul vizual este restricționat la o insulă vizuală în câmpul temporal. Oftalmoscopia arată o umflare palidă a retinei, cel mai evidentă în segmentul posterior, cu o pată roșu-cireș în fovee. Arterele retiniene apar dilatate, iar în vene se poate observa o segmentare a sângelui în formă de „vană". Embolii sunt uneori observați în artera centrală a retinei sau în ramurile acesteia. Umflarea retiniană se rezolvă în patru până la șase săptămâni, lăsând un aspect oarecum normal al retinei, dar cu un disc optic palid și arteriole dilatate.

Ocluzia unei ramuri a arterei retiniene se poate manifesta și prin pierderea bruscă a vederii dacă fovea este afectată, dar, cel mai adesea, simptomul inițial este pierderea bruscă a câmpului vizual. Semnele fundoscopice de umflare și pete adiacente de tip vată sunt limitate la zona retinei vascularizată de vasul ocluzat.

Este important să se evalueze toți pacienții pentru aritmii , în special fibrilație atrială și sufluri cardiace. În plus, trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie identificați factorii de risc pentru embolii. Caracteristicile clinice ale arteritei cu celule gigante, care predomină la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste, includ claudicația maxilarului (care este foarte specifică), cefaleea, sensibilitatea scalpului, stare generală de rău, pierderea în greutate, simptomele de polimialgie reumatică și sensibilitatea, îngroșarea sau absența pulsului în arterele temporale superficiale. Manifestările clinice ale vasculitei sunt enumerate în Tabelul 20-14.

B. Date de laborator

La toți pacienții trebuie exclusă posibilitatea diabetului și a hiperlipidemiei. Arterita cu celule gigante este de obicei însoțită de o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor și de o proteină C reactivă foarte mare, dar acestea sunt uneori normale. Și alte tipuri de vasculită trebuie excluse (Tabelul 20-13). La pacienții tineri, trebuie efectuată o numărătoare trombocitelor pentru a exclude trombofilia congenitală sau dobândită și trebuie măsurată concentrația plasmatică de homocisteină.

C. Studii imagistice

Este important să se efectueze o ecografie duplex a arterelor carotide, o electrocardiografie și o ecocardiografie cu studii transesofagiene (dacă este necesar) pentru a identifica dacă embolii provin din arterele carotide și din inimă și din disecția carotidă internă.

► Tratament

Când pacientul este tratat la câteva ore după debutul problemei, măsurile de urgență, cum ar fi plasarea pacientului pe o suprafață plană, aplicarea unui masaj ocular, administrarea unei concentrații mari de oxigen inhalator, administrarea intravenoasă de acetazolamidă și efectuarea paracentezei camerei anterioare , îmbunătățesc rezultatul vizual. Studiile cu tromboliză precoce au obținut rezultate bune în ocluzia arterei retiniene centrale necauzată de arterita cu celule gigante, în special cu injecție intraarterială locală, dar și cu injecție intravenoasă; cu toate acestea, nu este sigur

că tratamentul menționat anterior este fezabil.

În arterita cu celule gigante, există posibilitatea, care este mai mare în primele zile, ca și celălalt ochi să fie afectat. Când se suspectează acest diagnostic, trebuie administrată imediat o doză mare de corticosteroizi (prednisolon oral, 1 până la 1,5 mg/kg/zi, dacă este necesar precedat de hidrocortizon intravenos la o doză de 250 până la 500 mg imediat, sau metilprednisolon, 0,5 până la 1,0 g/zi timp de una până la trei zile, urmat de prednisolon oral, în special la pacienții cu cecitate bilaterală), eventual concomitent cu o doză redusă de acid acetilsalicilic. Pacientul trebuie monitorizat pentru a verifica eficacitatea tratamentului. De asemenea, trebuie efectuată o biopsie a arterei temporale și, dacă este necesar, trebuie consultat un reumatolog.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu ocluzie a arterei retiniene centrale trebuie trimiși de urgență la un oftalmolog.
- Pacienții cu obstrucție a unei ramuri a arterei retiniene trebuie trimiși imediat la spital.

► Când să se spitalizeze

Unele persoane cu pierdere a vederii din cauza arteritei cu celule gigante trebuie spitalizate de urgență pentru a primi doze mari de corticosteroizi și monitorizate pentru a se asigura că tratamentul este corect.

Borg FA și colab. Tratamentul și rezultatele arteritei vaselor mari. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 iunie;23(3):325-37. [PMID: 19508941]

Rudkin AK și colab. Factori de risc vascular pentru ocluzia arterei retiniene centrale. Eye (Londra). 12 iunie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19521436]

Weizbilt N și colab. Problemă oftalmologică. Ocluzia arterei retiniene centrale. Can Fam Physician. 2009 Feb;55(2):167-8. [PMID: 19221078]

Zhang X și colab. Tromboliza intraarterială pentru ocluzia acută a arterei retiniene centrale. Neurol Res. 2009 mai;31(4):385-9. [PMID: 19508824]

CECITATE MONOCULARĂ TRANZITORĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Cecitate monoculară care durează câteva minute cu recuperare completă.

Cecitatea monoculară tranzitorie poate fi cauzată de embolii retinieni care provin din artera carotidă de aceeași parte sau din inimă. Tulburarea este descrisă în mod caracteristic ca o „cortidă care se mișcă vertical” pe câmpul vizual, cu pierderea completă a vederii în ochiul respectiv, care durează câteva minute, urmată de un efect similar de „cortidă” pe măsură ce episodul dispare (amauroză fugax, numită și cecitate tranzitorie). Embolii sunt rareori identificați cu oftalmoscopul. Alte cauze ale ischemiei temporare a ochilor includ arterita cu celule gigante, sindromul antifosfolipidic și boala ocluzivă carotidiană severă; în acest ultim caz, pierderea vederii apare de obicei atunci când individul este expus la lumină puternică. La persoanele cu hipertensiune intracraniană, se observă mai multe episoade tranzitorii ale tulburării, care durează de la secunde până la un minut și afectează unul sau ambii ochi; acestea se datorează ischemiei discului optic. La subiecții tineri, se observă o formă benignă de pierdere a vederii tranzitorie, care a fost atribuită spasmului vaselor coroidiene sau retiniene.

► Studii diagnostice

Evaluarea și studiile clinice sunt aceleași cu cele practicate în ocluzia arterei retiniene (vezi paragrafele anterioare).

► Tratament

Pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral, toți pacienții cu cecitate monoculară tranzitorie cauzată de embolie retiniană provenită din boala arterei carotide ipsilaterale ar trebui să primească doze zilnice de 81 mg aspirină sau un alt agent antiplachetar, cu controlul factorilor de risc vascular. Pacienții cu stenoză severă (70 până la 99%) și probabil cei cu stenoză moderată (30 până la 69%) sunt eligibili pentru endarterectomie carotidiană precoce sau, eventual, angioplastie cu stent, dar intervenția este mai puțin probabilă decât la persoanele cu episoade emisferice cerebrale (Capitolul 12).

canalelor de calciu , cum ar fi nifedipina cu eliberare lentă, în doză de 60 mg zilnic, sunt uneori eficienți .

► Când să se facă referire

În toate cazurile de pierdere episodică a vederii, se recomandă o evaluare precoce de către un oftalmolog.

Kulkarni SR și colab. Importanța endarterectomiei carotidiene precoce la pacienții simptomatici. Ann R Coll Surg Engl. 2009 Apr;91(3):210-3. [PMID: 19220938]

Uretsky S. Chirurgia carotidiană și stentarea carotidiană în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale.
Curr Opin Ophthalmol. 2008 Nov;19(6):485-92. [PMID: 18854693]

AFEȚIUNI RETINALE LEGATE DE BOLI SISTEMICE

1. Retinopatia diabetică

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Apare la aproape 40% dintre diabeticii diagnosticați .

► Se observă la până la 20% dintre persoanele cu diabet zaharat de tip 2 în momentul diagnosticării.

► Anomalii retiniene ușoare fără pierderea vederii în cazurile de retinopatie de fond.

► Edem macular, exudate sau ischemie în cazurile de maculopatie.

► Apariția de noi vase de sânge în retinopatia proliferativă.

► Generalități

În Statele Unite, retinopatia diabetică apare la 40% dintre pacienții diagnosticați cu diabet. Este principala cauză a orbirii de nouă apariție la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 65 de ani; numărul persoanelor afectate în vârstă de 65 de ani și peste a crescut în mod special. Prevalența și severitatea retinopatiei cresc odată cu durata și controlul deficitar al diabetului. În diabetul de tip 1, retinopatia nu este detectată timp de cel puțin trei ani de la diagnosticare. În diabetul de tip 2, retinopatia este observată la până la 20% dintre

persoane la momentul diagnosticării și poate fi caracteristica de prezentare. În general, aceasta este clasificată ca **neproliferativă** , care include **retinopatia** și **maculopatia subiacente, sau proliferativă** . Maculopatia și retinopatia proliferativă pot coexista, în special în cazurile de boală severă.

► Manifestări clinice

Retinopatia neproliferativă se manifestă prin dilatare venoasă, microanevrisme, hemoragii și edeme retiniene și exudate dure. În **retinopatia subiacentă,** anomaliile sunt ușoare și nu afectează acuitatea vizuală. Retinopatia preproliferativă este caracterizată prin anomalii vasculare marcate și hemoragii retiniene.

Maculopatia se prezintă cu edeme, exudate **sau** ischemie care afectează macula (Fig. 7-5). Evaluarea necesită examinarea stereoscopică a retinei și, ocazional, tomografie cu coerență optică (OCT *)* și uneori angiografie cu fluoresceină. Acuitatea vizuală este un indicator inadecvat al prezenței maculopatiei tratabile; prin urmare, este necesară supravegherea oftalmoscopică regulată. Maculopatia este cea mai frecventă cauză de orbire legală în diabetul de tip 2.

Retinopatia proliferativă este caracterizată prin neovascularizație care ia naștere din discul optic sau din arcadele vasculare majore. O sechelă frecventă este hemoragia vitroasă. Proliferarea vaselor de sânge în vitros, cu componenta fibroasă asociată, poate duce la dezlipire de retină tracțională . Dacă nu este tratată, prognosticul vizual în retinopatia proliferativă este aproape întotdeauna mai slab decât în retinopatia neproliferativă.

▲ **Figura 7-5.** Maculopatie exudativă de origine diabetică. (Prin amabilitatea lui Victor Chong; reprodus cu permisiunea lui Riordan-Eva P, Whitcher JP *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology,* ediția a 17-a, McGraw-Hill, 2008.)

► Detectare

Adulții și adolescenții cu diabet zaharat ar trebui să fie supuși unui screening anual cu fotografie a fundului de ochi, de preferință după dilatarea pupilelor (midriază) sau cu o lampă cu fantă după dilatarea pupilelor. (Oftalmoscopia directă nu identifică întotdeauna retinopatia diabetică, mai ales atunci când pupilele nu se dilată. Fotografierea fundului de ochi fără midriază, eventual cu screening centralizat prin telemedicină, poate crește ratele de participare.) Femeile însărcinate și cele care planifică o sarcină necesită o monitorizare mai frecventă. Screeningul pentru persoanele cu diabet zaharat de tip 2 ar trebui să înceapă la scurt timp după diagnosticare.

► Tratament

Tratamentul include optimizarea concentrației serice de glucoză , a tensiunii arteriale, a funcției renale și a concentrației serice de lipide, deși astfel de măsuri sunt probabil mai importante în prevenirea dezvoltării retinopatiei decât în modificarea cursului ulterior al acesteia.

Edemul macular și exudatele (dar nu ischemia) pot răspunde la fotocoagularea cu laser, injecția intravitroasă cu corticosteroizi sau inhibitori de VEGF sau vitrectomie.

Retinopatia proliferativă este de obicei tratată cu fotocoagulare panretinală cu laser, de preferință înainte de apariția hemoragiei vitroase sau a dezlipirii de retină tracționale . Regresia neovascularizației poate fi obținută și prin injectarea intravitroasă a unui inhibitor de VEGF. O metodă pentru a decide dacă fotocoagularea panretinală cu laser trebuie efectuată pentru retinopatia preproliferativă este evaluarea gradului de ischemie retiniană utilizând angiografia cu fluoresceină. Vitrectomia este necesară pentru a îndepărta hemoragia vitroasă persistentă, a îmbunătăți vederea și a permite fotocoagularea panretinală cu laser pentru neovascularizația retiniană subiacentă, pentru tratamentul dezlipirii de retină tracționale care implică macula și pentru tratamentul bolii proliferative cu progresie rapidă.

Retinopatia diabetică proliferativă, în special după un tratament laser de succes, nu reprezintă o contraindicație pentru tratamentul cu trombolitice, acid acetilsalicilic sau warfarină, cu excepția cazului în care apare o hemoragie vitroasă sau preretiniană recentă.

► Când să se facă referire

- Toți pacienții diabetici cu orbire bruscă sau dezlipire de retină trebuie îndrumați urgent către un oftalmolog.
- Retinopatia proliferativă sau maculopatia necesită trimiterea imediată a pacientului la un oftalmolog.
- Retinopatia preproliferativă sau reducerea inexplicabilă a acuității vizuale trebuie să determine trimiterea imediată a pacientului la un oftalmolog.

Bhatnagar A și colab. Retinopatia diabetică în sarcină. Curr Diabetes Rev. 2009 august; 5(3): 151-6. [PMID: 19689249]

Kohner EM. Boli microvasculare: ce ne spune UKPDS despre retinopatia diabetică? Diabet Med. 2008 Aug;25 (Supl.) 2:20-4. [PMID: 18717974]

Mohamed Q și colab. Managementul retinopatiei diabetice: o analiză sistematică. JAMA. 22 august 2007;298(8):902-16. [PMID: 17712074]

Paulus YM și colab. Retinopatia diabetică: o preocupare tot mai mare în rândul populației îmbătrânite. Geriatrics. 2009 Feb;64(2):16-20. [PMID: 19256582]

Rodriguez-Fontal M și colab. Controlul metabolic și retinopatia diabetică.

Curr Diabetes Rev. 2009 februarie; 51(1): 3-7. [PMID: 19199891]

Spurling G și colab. Retinopatie - recomandări de screening. Aust Fam Physician. Octombrie 2009;38(10):780-3. [PMID: 19893816]

Tan GS și colab. Este dilatarea pupilelor de rutină sigură la pacienții asiatici cu diabet? Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 sept.; 50(9):4110-3. [PMID:

19443719]

2. Retinocoroidopatie hipertensivă

Hipertensiunea sistemică afectează circulația retinei și a coroidei. Manifestările clinice variază în funcție de gradul și rapiditatea creșterii tensiunii arteriale și de starea de bază a circulației oculare. Boala este cel mai pronunțată la pacienții tineri cu creșteri bruște ale tensiunii arteriale, cum ar fi cele observate în feocromocitom, hipertensiune arterială malignă sau preeclampsie-eclampsie.

Hipertensiunea cronică accelerează dezvoltarea aterosclerozei. Arteriolele retiniene devin mai tortuoase și mai îngustate, dezvoltând reflexe luminoase anormale („fir de argint" și „fir de cupru"). Există o compresie venoasă crescută la intersecțiile arteriovenoase ale retinei („crestătura arteriovenoasă"), un factor predispozant major pentru ocluziile ramurilor venelor retiniene. Hemoragii în formă de flacără apar în stratul fibrelor nervoase retiniene.

Creșterile acute ale tensiunii arteriale determină o pierdere a autoreglării circulației retiniene, ceea ce duce la modificări ale integrității endoteliale și ocluzia arteriolelor și capilarelor precapilare. Aceste modificări patologice se manifestă sub formă de pete subțiri, hemoragii retiniene, edem retinian și secreții retiniene, frecvent cu un aspect stelat la nivelul maculei. În coroidă, vasoconstricția și ischemia provoacă dezlipiri seroase de retină și infarcte ale epiteliului său pigmentat; aceste infarcte evoluează ulterior în leziuni pigmentate care pot fi focale, liniare sau în formă de pană. Anomaliile circulației coroidiene pot afecta, de asemenea, capul nervului optic și pot provoca neuropatie optică ischemică cu edem al discului optic. Termenul de retinopatie hipertensivă malignă a fost utilizat pentru a descrie setul de semne clinice rezultate din combinarea anomaliilor circulației retinei, coroidei și discului optic. Când apare această afecțiune gravă, este probabilă deteriorarea permanentă a retinei, coroidei sau nervului optic. O scădere bruscă a tensiunii arteriale poate exacerba afectarea.

Wong TY și colab. Ochiul în hipertensiune arterială. Lancet. 3 februarie 2007; 369(9559): 425-35. [PMID: 17276782]

3. Discrazii sanguine

În afecțiuni caracterizate prin trombocitopenie sau anemie severă, pot apărea diverse tipuri de hemoragii retiniene și coroidale, care pot duce la pierderea vederii. Dacă macula nu este afectată, vederea normală revine de obicei odată ce hemoragiile s-au rezolvat.

Retinopatia falciformă este deosebit de frecventă în boala hemoglobinei SC, dar poate apărea și în cazul altor variante de hemoglobină S. Manifestările includ hemoragii preretiniene/intraretiniene de culoarea somonului; pete negre, asemănătoare exploziilor, rezultate din hemoragia intraretiniană; și formarea de noi vase de sânge. Pierderea severă a vederii este mai puțin frecventă. Fotocoagularea cu laser a retinei reduce frecvența hemoragiilor vitroase din vase de sânge noi. Intervenția chirurgicală este uneori necesară pentru hemoragiile vitroase care nu se rezolvă sau pentru dezlipirea de retină tracțională.

4. SIDA

Cele mai frecvente anomalii oftalmologice la pacienții cu SIDA sunt petele ca de vată, hemoragiile retiniene și microanevrismele.

Retinita cu CMV apare atunci când numărul de CD4 este mai mic de 50/μL. Se caracterizează prin plăci alb-gălbui, cu creștere progresivă, cu opacitate retiniană, însoțite de hemoragii retiniene; acestea sunt de obicei adiacente arcadelor vasculare retiniene majore (Fig. 7-6). Adesea, pacienții sunt asimptomatici până când fovea sau nervul optic sunt afectate sau apare dezlipirea de retină.

Alternativele pentru tratamentul inițial sunt: 1) ganciclovir intravenos, 5 mg/kg de două ori pe zi; foscarnet, 60 mg/kg de trei ori pe zi; sau cidofovir, 5 mg/kg o dată pe săptămână, în general timp de două săptămâni; 2) valganciclovir oral, 900 mg de două ori pe zi; sau 3) administrare locală prin injecție intravitroasă de ganciclovir, foscarnet sau fomivirsen sau implant intravitros de ganciclovir cu eliberare prelungită. Cidofovirul intravitros este eficient, dar există o incidență ridicată a uveitei, presiunii intraoculare scăzute și necrozei corpului ciliar. Alte reacții adverse importante includ neutropenie și trombocitopenie în cazul ganciclovirului sistemic și nefrotoxicitate în cazul foscarnetului și cidofovirului. La pacienții

▲ **Figura 7-6.** Modificări retiniene în infecția cu HIV: retinită cu citomegalovirus. (Prin amabilitatea lui Elizabeth Graham; reprodus cu permisiunea lui Riordan-Eva P, Whitcher JP *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, ediția a 17-a, McGraw-Hill, 2008.)

► Pierdere bruscă și nedureroasă a vederii, cu semne de disfuncție a nervului optic.

► Edem papilar în neuropatia optică ischemică anterioară.

La pacienții cu insuficiență renală, dozele de ganciclovir și foscarnet sunt ajustate. Se administrează probenecid oral și hidratare intravenoasă pentru a minimiza nefrotoxicitatea cidofovirului. Toate medicamentele disponibile sunt virostatice. Tratamentul de întreținere poate fi efectuat cu doze intravenoase mai mici (ganciclovir, 3,75 mg/kg/zi; foscarnet, 60 mg/kg/zi timp de cinci zile pe săptămână; sau cidofovir, 5 mg/kg o dată la două săptămâni); sau pe cale orală cu ganciclovir (3 g/zi) sau valganciclovir (900 mg o dată pe zi); sau cu tratament intravitros. Terapia locală tinde să fie mai eficientă decât terapia sistemică și evită efectele secundare sistemice, dar există riscul complicațiilor intraoculare, iar incidența retinitei la ochiul contralateral și a infecției extraoculare cu CMV este mai mare. Boala care nu răspunde la sau se reactivează în timpul terapiei de întreținere trebuie tratată prin terapie de substituție medicamentoasă sau terapie combinată. Dezlipirea de retină cauzată de retinită sau ca o complicație a tratamentului intravitros necesită vitrectomie și ulei de silicon intravitros. Ganciclovirul oral pentru profilaxia retinitei cu CMV nu s-a dovedit a fi eficient la pacienții cu număr scăzut de celule CD4 sau încărcături virale CMV ridicate.

Terapia antiretrovirală poate duce la o scădere a încărcăturii virale HIV, o creștere a numărului de CD4 și chiar la regresia retinitei cu CMV fără utilizarea terapiei antiretrovirale cu CMV. Dacă numărul de CD4 este menținut peste 100/µL, este posibil să se întrerupă terapia de întreținere cu CMV. La pacienții cu regresia retinitei cu CMV și restabilirea numărului de CD4, terapia antiretrovirală extrem de activă (HAART) duce adesea la uveită de reconstituire imună, care poate duce la pierderea vederii asociată cu cataracta sau la complicații retiniene.

Alte manifestări oftalmologice ale infecțiilor oportuniste care apar la pacienții cu SIDA includ retinita herpetică simplex, *corioretinita toxoplasmatică* și *Candida* și herpes simplex. **Neuropatia optică ischemică anterioară** rezultă din perfuzia inadecvată a arterelor ciliare posterioare care alimentează porțiunea anterioară a nervului optic, ducând la pierderea bruscă a vederii, de obicei cu defect de câmp altitudinal și edem al discului optic. La pacienții mai în vârstă, este adesea efectul arteritei cu celule gigante, Zoster oftalmic și diverse boli cauzate de sifilis sau tuberculoză. Rareori se observă sarcomul Kaposi al conjunctivei și limfomul orbital (Capitolul 31).

Holland GN. SIDA și oftalmologie: primul sfert de secol. Am J Ophthalmol. 2008 Mar;145(3):397-408. [PMID: 18282490]
Jabs DA și colab. Studiu longitudinal al complicațiilor oculare ale SIDA: 1. Diagnosticuri oculare la înscriere. Oftalmologie. Aprilie 2007;114(4): 780-6. [PMID: 17258320]
Jabs DA și colab. Studiu longitudinal al complicațiilor oculare ale SIDA: 2. Rezultatele examenului ocular la înscriere. Oftalmologie. Aprilie 2007;114(4):787-93. [PMID: 17210182]

NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUÉMICA

BAZELE DIAGNOSTICULUI

care necesită terapie sistemică cu corticosteroizi în doze mari pentru a preveni pierderea vederii la ochiul contralateral. (Vezi Ocluziile arterei și ramurilor retiniene centrale, precum și secțiunea Polimialgia reumatică și arterita cu celule gigante din Capitolul 20.) Principalul factor predispozant pentru neuropatia optică ischemică anterioară nonarteritică este prezența mai multor discuri optice congenitale. Alți factori cauzali includ hipertensiunea sistemică, diabetul, hiperlipidemia, vasculita sistemică, trombofilia ereditară sau dobândită, utilizarea de sildenafil și, eventual, apneea în somn.

Neuropatia optică ischemică, care afectează de obicei nervul optic retrobulbar și, prin urmare, nu provoacă edem al discului optic (**neuropatie optică ischemică posterioară**), poate fi o complicație a procedurilor chirurgicale oculare și non-oculare, în special a intervențiilor chirurgicale prelungite la nivelul coloanei lombare. Corectarea precoce a anemiei și a hipotensiunii sistemice poate fi benefică.

► Când să se facă referire

Pacienții cu neuropatie optică ischemică trebuie îndrumați urgent către un oftalmolog.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu neuropatie optică ischemică cauzată de arterita cu celule gigante trebuie spitalizați de urgență pentru a primi doze mari de corticosteroizi sub monitorizare atentă, pentru a se asigura că tratamentul este adecvat.

Atkins EJ și colab. Tratamentul neuropatiei optice ischemice anterioare nonarteritice. Surv Ophthalmol. 2010 ian.-feb.;55(1):47-63. [PMID: 20006051]
Luneau K și colab. Neuropatii optice ischemice. Neurolog. Noiembrie 2008; 14(6):341-54. [PMID: 19008740]
Preechawat P și colab. Neuropatie optică ischemică anterioară la pacienții cu vârsta sub 50 de ani. Am J Ophthalmol. Decembrie 2007;144(6):953-60.

[PMID: 17854756]

NEVRITĂ OPTICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Pierderea vederii unilaterală subacută cu semne de - disfuncție a nervului optic.

► Durere care crește odată cu mișcările ochilor.

► Discul optic este de obicei normal în stadiul acut, dar ulterior se dezvoltă paloare.

► Generalități

Neuropatia optică inflamatorie (nevrita optică) este puternic asociată cu bolile demielinizante, în special scleroza multiplă, dar și cu encefalomielita generalizată . Nevrita optică apare și în sarcoidoză; ca o componentă a neuromielitei optice (sindromul Devic); cu infecții virale (inclusiv rujeolă, oreion, gripă și cele rezultate din virusul varicelo-zoster); cu diverse tulburări autoimune, în special lupus eritematos sistemic; și din cauza răspândirii inflamației de la meninge, țesuturi orbitale sau sinusuri paranazale.

► Manifestări clinice

Neurita optică în boala demielinizantă este caracterizată prin pierderea unilaterală a vederii, care se dezvoltă de obicei în câteva zile. Vederea variază de la 20/30 până la orbire completă la lumină. Durerea este în general prezentă în regiunea oculară, în special la mișcările oculare. Pierderea câmpului vizual este de obicei un scotom central, dar este posibilă o gamă largă de defecte ale câmpului monocular. Există o pierdere marcată a vederii culorilor și un defect pupilar aferent relativ. În aproape două treimi din cazuri, nervul optic este normal în stadiul acut (neurită optică retrobulbară); în restul cazurilor, discul optic este umflat (papilită), cu hemoragii peripapilare ocazionale în formă de flacără. Acuitatea vizuală se îmbunătățește de obicei în două până la trei săptămâni și revine la 20/40 sau mai bine în 95% din ochii neafectați anterior. Dacă sunt distruse suficiente fibre nervoase optice, se dezvoltă atrofie optică ulterioară. Orice pacient cu probabilă neurită optică demielinizantă fără recuperare vizuală sau cu alte caracteristici atipice trebuie să fie supus unor investigații suplimentare, inclusiv CT sau RMN al capului și orbitelor pentru a exclude leziunile de compresie a nervului optic.

► Tratament

În neurita optică demielinizantă acută, recuperarea vizuală poate fi accelerată prin administrarea intravenoasă a unui gram de metilprednisolon zilnic, timp de trei zile, urmată de un tratament oral cu prednisolon în doze progresiv mai mici , deși această ultimă abordare este rar utilizată în practica clinică. Utilizarea sa la un anumit pacient depinde de gradul de pierdere a vederii, de starea ochiului contralateral și de nevoile vizuale.

Neurita optică cauzată de neuromielita optică, herpes zoster sau lupus eritematos sistemic are, în general, un prognostic rezervat și este o indicație pentru tratament cu corticosteroizi în doze mari.

► Prognoză

Aproximativ 50% dintre pacienții cu un prim episod de neurită optică izolată dezvoltă scleroză multiplă în următorii 15 ani, dar prognosticul atât pentru afectarea vizuală, cât și pentru cea neurologică este în general bun. Principalii factori de risc sunt sexul feminin și leziunile multiple ale substanței albe la RMN. La persoanele cu leziuni multiple ale substanței albe, terapia pe termen lung cu interferon reduce riscul de a dezvolta scleroză multiplă cu 25% pe cinci ani, deși efectul asupra dizabilității pe termen lung rămâne incert, iar unii pacienți nu răspund la tratament. Alte medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD) sunt în prezent în curs de investigare.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu neurită optică trebuie trimiși de urgență la un oftalmolog sau neurolog pentru o evaluare.

Abou Zeid N și colab. Neurita optică demielinizantă inflamatorie acută: - considerații vizuale și neurologice bazate pe dovezi. Neurolog. Iulie 2008;14(4):207-23. [PMID: 18617847]

Germann CA și colab. Diagnosticuri oftalmologice în Unitatea de Primiri Urgențe: neurită optică. Am J Emerg Med. 2007 sept.;25(7):834-7. [PMID: 17870491]

Jenkins TM și colab. Diagnosticarea și gestionarea sclerozei multiple. Practician. Septembrie 2009;253(1721):25-30, 2-3. [PMID: 19873856]

Grupul de studiu al neuritei optice. Riscul de scleroză multiplă după neurita optică: urmărirea studiului final privind tratamentul neuritei optice. Arch Neurol. Iunie 2008;65(6):727-32. [PMID: 18541792]

Grupul de studiu al neuritei optice. Funcția vizuală la 15 ani după neurita optică: un raport final de urmărire din studiul privind tratamentul neuritei optice. Oftalmologie 2008 iunie;115(6):1079-82. [PMID: 17976727]

Osborne BJ și colab. Neurita optică și riscul de scleroză multiplă: diagnostic diferențial și tratament. eleve Clin J Med. 2009 Mar; 76(3):181-90. [PMID: 19258465]

Shams PN și colab. Neurita optică: o analiză. Int MS J. 2009 sept.;16(3):82-9. [PMID: 19878630]

Volpe, NJ. Studiul privind tratamentul neuritei optice: un răspuns definitiv și un impact profund cu rezultate neașteptate. Arch Ophthalmol. Iulie 2008;126(7):996-9. [PMID: 18625952]

EDEM DE PAPILE

Edemul papilar poate fi secundar unei boli intraoculare , leziunilor nervului orbital și optic, retinocoroidopatiei hipertensive severe sau presiunii intracraniene crescute. Aceasta din urmă necesită studii imagistice urgente pentru a exclude o tumoră intracraniană sau ocluzia unui sinus venos cerebral. Cauzele intraoculare includ ocluzia venei retiniene centrale, uveita posterioară și sclerita posterioară. Leziunile nervului optic care cauzează edem papilar includ neurita optică, neuro-

▲ **Figura 7-7.** Edem papilar acut sever. (Cu permisiunea lui Riordan-Eva P.)

Neuropatie optică ischemică anterioară, drusen al discului optic, - meningiom al tecii nervului optic, infiltrare nervoasă prin sarcoidoză, leucemie sau limfom. Orice leziune orbitală care provoacă compresie nervoasă poate provoca edem al discului optic.

Edemul papilar (umflarea discului optic din cauza hipertensiunii intracraniene) este de obicei bilateral și provoacă frecvent mărirea punctului **orb** fără pierderea acuității vizuale (Fig. 7-7). Edemul papilar cronic (ca în hipertensiunea intracraniană idiopatică și ocluzia sinusului venos dural) și edemul papilar acut sever pot fi însoțite de pierderea progresivă a câmpului vizual și uneori de scăderea severă a acuității vizuale. Toți pacienții cu această afecțiune (în special a câmpului vizual) trebuie monitorizați cu atenție; șuntarea lichidului cefalorahidian sau fenestrarea tecii nervului optic trebuie luate în considerare la cei cu deficiență vizuală progresivă care nu este controlată prin tratament medical (pierdere în greutate atunci când este cazul și acetazolamidă).

Drusenul discului optic și discurile optice multiple congenitale, care sunt asociate cu hipermetropia, provoacă ridicarea discului optic, care poate fi confundată cu edemul (pseudopapilem). Drusenul discului optic expus poate fi evident la examenul clinic sau demonstrat prin autofluorescență. Drusenul inclus este cel mai bine detectat prin ecografie orbitală sau tomografie computerizată. Alți membri ai familiei pot avea o afecțiune similară.

PARALIZIE OCULOMOTORIE

În **paralizia** completă **a celui de-al treilea nerv cranian,** există ptoză cu un ochi divergent și ușor deviat în jos. Mișcările extraoculare în toate direcțiile sunt restricționate, cu excepția celei laterale (funcția rectului lateral este păstrată). Integritatea funcției celui de-al patrulea nerv cranian (oblicul superior) este detectată prin prezența rotației interne atunci când pacientul încearcă să privească în jos.

Afectarea pupilară (dilatarea pupilei fără reflex pupilar de lumină sau acomodare) este un semn important pentru diferențierea cauzelor chirurgicale de cele medicale ale paraliziei izolate a nervului cranian III. Leziunile compresive ale acestui nerv (de exemplu, anevrismul arterei comunicante posterioare și hernia uncală cauzată de o masă supratentorială) sunt însoțite în mod caracteristic de afectare pupilară. La pacienții cu paralizie izolată dureroasă a nervului cranian III și afectare pupilară, un anevrism al arterei comunicante posterioare trebuie luat în considerare până când este exclus. Apoplexia hipofizară este o cauză mai rară. Bolile care implică paralizia izolată a nervului cranian III includ diabetul, hipertensiunea arterială și arterita cu celule gigante.

Paralizia nervului cranian IV provoacă devierea în sus a ochilor, cu incapacitatea de a privi în jos atunci când este adductă . Diplopia verticală este prezentă și devine mai evidentă la încercarea de a citi sau de a coborî scările. Multe cazuri cu aceleași manifestări clinice se datorează anomaliei orbitale musculofaciale congenitale, deși acestea sunt denumite paralizie congenitală a nervului cranian IV. Traumatismul este o cauză majoră a paraliziei dobândite a nervului cranian IV (în special bilaterală), dar ar trebui luate în considerare și neoplasmele cerebrale și cauzele medicale, cum ar fi în paralizia nervului cranian III.

Paralizia nervului cranian șase provoacă strabism convergent în poziție primară, cu incapacitatea de abducere a ochiului afectat, rezultând o diplopie orizontală care se agravează odată cu devierea privirii spre partea afectată și cu vederea la distanță. Este un semn important al hipertensiunii intracraniene. Paralizia nervului cranian șase poate rezulta, de asemenea, din traumatisme, neoplasme, leziuni ale trunchiului cerebral sau alte cauze medicale.

La toți pacienții cu paralizie izolată a nervului oculomotor, trebuie suspectată o tumoră intracraniană sau intraorbitală. La persoanele cu paralizii izolate ale nervului oculomotor din posibile cauze medicale, RMN-ul cerebral este de obicei necesar doar dacă recuperarea nu începe în termen de trei luni, deși un studiu recent sugerează că acesta ar trebui efectuat în toate cazurile.

Paraliziile nervului oculomotor asociate cu alte semne neurologice pot rezulta din leziuni ale trunchiului cerebral, orbitei sau sinusului cavernos. Leziunile din jurul sinusului cavernos includ ramurile superioare ale nervului trigemen, nervii oculomotori și, ocazional, chiasma optică. Leziunile de la vârful orbital includ nervul optic și nervii oculomotori.

În diagnosticul diferențial al mișcărilor extraoculare alterate, trebuie întotdeauna luate în considerare miastenia gravis și oftalmopatia distiroidiană.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu paralizie recentă, izolată, a nervului trei cranian, în special atunci când este însoțită de defecte pupilare sau durere, trebuie trimiși de urgență pentru evaluare neurologică și o posibilă investigare pentru un anevrism intracranian.
- Pacienții cu diplopie recentă trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog sau neurolog, în special atunci când sunt însoțite de disfuncții ale mai multor nervi cranieni sau alte anomalii neurologice.

► Când să se spitalizeze

Unii pacienți cu diplopie cauzată de arterita cu celule gigante trebuie spitalizați pentru a primi doze mari de corticosteroizi și pentru a monitoriza dacă tratamentul este adecvat.

Reich SG. Videoclip didactic: este vorba doar de grupul III sau de grupul III și IV? Neurologie. 22 mai 2007;68(21):E34. [PMID: 17515533]

Woodruff MM și colab. Evaluarea paraliziei de nerv trei în departamentul de urgență. J Emerg Med. 2008 Oct;35(3):239-46. [PMID: 17976817]

OFTALMOPATIE DISTIROIDIANĂ

Oftalmopatia indusă de tiroidă este un sindrom de anomalii clinice și imagistice orbitale cauzate de depunerea de mucopolisaharide și infiltrarea țesuturilor orbitale de către celulele inflamatorii cronice, în special în mușchii extraoculari. Este adesea asociată cu hipertiroidismul autoimun, cunoscut sub numele de boala Graves. Cu toate acestea, dovezile clinice și de laborator ale disfuncției tiroidiene și ale autoanticorpilor tiroidieni pot să nu fie găsite la momentul prezentării sau chiar în timpul monitorizării pe termen lung. Tratamentul cu iod radioactiv și fumatul exacerbează severitatea acesteia.

► Manifestări clinice

Principalele manifestări clinice sunt proptoza, retracția pleoapelor, chemoza conjunctivală și inflamația episclerală, precum și disfuncția mușchilor extraoculari. Simptomele produc anomalii cosmetice, iritație superficială care răspunde de obicei la lacrimi artificiale și diplopie, care trebuie tratată conservator (de exemplu, cu lentile prismatice) în timpul fazelor active ale bolii și numai chirurgical atunci când afecțiunea a rămas stabilă timp de cel puțin șase luni. Complicațiile semnificative includ expunerea corneei și compresia nervului optic, care pot duce la pierderea vizibilă a vederii. Caracteristicile imagistice includ mărirea mușchilor extraoculari, aproape întotdeauna în ambele orbite.

► Tratament

Opțiunile terapeutice pentru compresia nervului optic sau expunerea severă a corneei sunt metilprednisolonul intravenos intermitent (de exemplu, 1 g zilnic timp de trei zile, repetat săptămânal timp de trei săptămâni), prednisolonul oral, 80 până la 100 mg/zi, radioterapia sau intervenția chirurgicală (care implică adesea îndepărtarea extinsă a osului de la nivelul pereților interior, inferior și exterior ai orbitei), singură sau în combinație.

Există controverse cu privire la tratamentul optim al oftalmoplegiei distiroidiene moderate fără pierderea vederii. Corticosteroizii sistemici și radioterapia nu au demonstrat un beneficiu cert pe termen lung. Au fost recomandate injecții cu corticosteroizi peribulbare. Decompresia chirurgicală este de obicei justificată la pacienții cu proptoză severă. Tarsorafia laterală poate fi utilizată pentru expunerea moderată a corneei. Alte proceduri sunt deosebit de utile pentru corectarea retracției pleoapelor, dar nu ar trebui efectuate până când boala orbitală nu este latentă și decompresia orbitală sau chirurgia musculară extraoculară nu au fost finalizate. În toate cazurile, este important să se stabilească și să se mențină eutiroidismul.

► Când să se facă referire

Pacienții cu distiroidism ocular trebuie îndrumați urgent către un oftalmolog în caz de vedere redusă.

Dickinson J și colab. Orbitopatie asociată tiroidei: cine și cum să trateze. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009 iunie; 38(2):373-88. [PMID: 19328417]

CELULITA ORBITALĂ

Celulita orbitală este caracterizată prin febră, proptoză, mișcări extraoculare restricționate și umflarea cu hiperemie a pleoapelor. Tratamentul imediat cu antibiotice intravenoase este necesar pentru a preveni deteriorarea nervului optic și răspândirea infecției la sinusurile cavernoase, meninge și creier. Cea mai frecventă cauză primară este infecția sinusurilor paranazale; printre microorganismele infectante se numără...
S. pneumoniae , alți streptococi, *H. influenzae* și, mai rar, *S. aureus. Se recomandă* o penicilină rezistentă la penicilinază, cum ar fi nafcilina, eventual în combinație cu metronidazol sau clindamicină, pentru combaterea infecțiilor anaerobe (Tabelul 30-9). În cazul traumatismelor ca cauză principală, trebuie adăugată o cefalosporină, cum ar fi cefazolina sau ceftriaxona (Tabelul 30-6), pentru protecția împotriva *S. aureus* și a streptococilor hemolitici de grup A. Uneori este necesară vancomicina sau clindamicina dacă se suspectează prezența *S. aureus rezistent la meticilină* (MRSA). La persoanele cu hipersensibilitate la penicilină, se recomandă vancomicina, levofloxacina (Tabelul 30-8) și metronidazolul. Răspunsul la antibiotice este de obicei excelent, dar dacă este prezent un abces, uneori este necesar drenajul chirurgical. La pacienții imunocompromiși, trebuie luată în considerare posibilitatea zigomicozei.

► Când să se facă referire

Pacienții cu suspiciune de celulită orbitală trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog.

Hennemann S și colab. Întrebări clinice. Care este cel mai bun tratament inițial pentru celulita orbitală la copii? J Fam Pract. 2007 Aug;56(8):662-4. [PMID: 17669292]

Papier A și colab. Diagnostic diferențial al pleoapei roșii umflate. Am Fam Physician. 15 decembrie 2007;76(12):1815-24. [PMID: 18217520]

TRAUMATISME OCULARE

1. Corpuri străine în conjunctivă și cornee

Când un pacient raportează că simte „ceva în ochi” și descrierea sa este consistentă, există adesea un corp străin în cornee sau sub pleoapa superioară, chiar dacă nu este vizibil. Înainte de inițierea tratamentului, este necesar să se evalueze acuitatea vizuală ca punct de referință pentru comparație în caz de complicații.

După instilarea unui anestezic local (de exemplu, proparacaină 0,5%), ochiul este examinat folosind o lampă portabilă, iluminare oblică și o lupă. Corpii străini corneeni pot fi evidențiați mai mult prin instilarea de fluoresceină sterilă. Acești corzi sunt apoi îndepărtați cu un aplicator steril, umezit, cu vârf de bumbac sau cu un ac hipodermic. Trebuie instilat unguent oftalmic cu polimixină-bacitracină. Nu este necesară aplicarea unui plasture pe ochi.

Corpurile străine metalice lasă adesea un inel de rugină difuz. Este necesară excizia țesutului afectat, care se efectuează cel mai bine sub anestezie locală și cu o lampă cu fantă. **Atenție:** Picăturile oftalmice anestezice nu trebuie administrate pacientului pentru autoadministrare.

Când nu există infecție, craterul este acoperit în decurs de 24 de ore cu un strat de celule epiteliale corneene. Epiteliul cornean intact formează o barieră eficientă împotriva infecției, dar odată ce corneea este distrusă, devine foarte susceptibilă la infecții. Infecția precoce se manifestă printr-o zonă necrotică albă în jurul craterului și o

cantitate mică de secreție gri.

Când sub pleoapa superioară este prezent un corp străin, se instilează un anestezic local, iar pleoapa este evertită prin prinderea ușoară a genelor, aplicând presiune pe porțiunea din mijloc a suprafeței exterioare a pleoapei superioare cu un aplicator. Dacă este prezent un corp străin, acesta poate fi îndepărtat cu ușurință prin trecerea unui aplicator steril, umed, cu vârf de vată, pe suprafața conjunctivală.

► Când să se facă referire

Dacă nu este posibilă îndepărtarea unui corp străin din cornee sau dacă există suspiciunea unei infecții în structura respectivă, trebuie programată o consultație urgentă cu un oftalmolog.

2. Corp străin intraocular

Un corp străin intraocular necesită tratament urgent din partea unui oftalmolog. Pacienții trebuie evaluați atunci când raportează că ceva „i-a lovit în ochi" (în special în timp ce ciocănesc metal sau folosesc echipamente de șlefuire), mai ales dacă nu este vizibil niciun corp străin pe cornee, nu există leziuni corneene sau sclerale evidente sau există o pierdere a vederii sau o opacitate marcată a mediilor oculare. Astfel de leziuni trebuie tratate ca lacerații corneene (vezi mai jos), iar pacientul trebuie trimis fără întârziere la un oftalmolog. Corpii străini intraoculari cresc semnificativ riscul de infecție intraoculară.

► Când să se facă referire

Pacienții cu suspiciunea de corp străin intraocular trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog.

Peate WF. Leziuni și boli oculare legate de muncă. Am Fam Physician. 1 aprilie 2007;75(7):1017-22. [PMID: 17427615]

3. Abraziuni corneene

Pacientul cu abraziune corneană raportează durere severă și fotofobie . Există aproape întotdeauna un istoric de traumatism ocular, care implică de obicei o unghie, o bucată de hârtie sau lentile de contact. Se măsoară acuitatea vizuală, iar corneea și conjunctiva sunt examinate cu o lumină și o lupă pentru a exclude un corp străin. Dacă se suspectează o abraziune, dar aceasta nu este vizibilă, se instilează fluoresceină sterilă în sacul conjunctival; zona abraziunii corneene se pătează cu un verde mai închis decât corneea din jur.

Tratamentul include unguent oftalmic cu polimixină-bacitracină, un midriatic (ciclopentolat 1%) și analgezice topice sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene orale. Aplicarea unui plasture pe ochi este probabil ineficientă în cazul abraziunilor mici. Abraziunile acestei membrane pot preceda eroziunea recurentă.

4. Vânătăi

Contuziile la nivelul ochiului și al structurilor înconjurătoare pot provoca echimoze („ochi vânăt"), hemoragie subconjunctivală, edem sau ruptură corneană, hemoragie a camerei anterioare (hifemă), ruptură a rădăcinii irisului (iridodializă), paralizie a sfincterului pupilar, paralizie a mușchiului de acomodare, cataractă, dislocare a cristalinului, hemoragie vitroasă, hemoragie și edem retinian (cel mai frecvent în zona maculară), dezlipire de retină, ruptură coroidiană, fractură a podelei orbitei („fractură sparsă") sau leziuni ale nervului optic. Multe dintre aceste leziuni sunt imediat evidente; altele pot să nu devină evidente timp de zile sau săptămâni. La pacienții cu leziuni faciale, trebuie întotdeauna luată în considerare posibilitatea unei leziuni a globului ocular, în special dacă există o fractură orbitală. Persoanele cu contuzii moderate până la severe trebuie evaluate de un oftalmolog.

Orice leziune care provoacă hiphemă prezintă riscul de hemoragie secundară, care poate duce la glaucom rezistent la tratament cu pierderea permanentă a vederii (Fig. 7-8). Pacientul trebuie sfătuit să stea în repaus până la rezolvarea completă a leziunii. Evaluarea oftalmologică zilnică este esențială. Aspirina și orice anticoagulant cresc riscul de hemoragie secundară și trebuie evitate. Anemia sau anemia falciformă afectează negativ rezultatele.

► Când să se facă referire

Pacienții cu contuzii oculare moderate sau severe trebuie îndrumați urgent către un oftalmolog atunci când sunt însoțite de hipemă.

▲ **Figura 7-8. Leziune oculară severă.** (Prin amabilitatea lui James) Augsburger; reprodus cu permisiunea lui Riordan-Eva P, Whitcher JP *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, ediția a 17-a, McGraw-Hill, 2008.)

Ashaye AO. Hifema traumatică: raportarea a 472 de cazuri consecutive. BMC Ophthalmol. 26 noiembrie 2008;8(1):24. [PMID: 19036128]

5. Lacerații

A. Pleoape

Când există o lacerație a marginii pleoapei, pacientul trebuie evaluat de un specialist, deoarece poate rezulta o crestătură permanentă. Lacerațiile pleoapei inferioare în apropierea canthusului intern deseori secesează canaliculii inferiori. Lacerațiile pleoapelor care nu implică marginea pot fi suturate ca orice altă lacerație a pielii.

B. Conjunctivă

Sutura nu este necesară pentru lacerațiile conjunctivale. Pentru a preveni infecția, se instilează sulfonamide sau antibiotice în ochi în timp ce lacerația se vindecă.

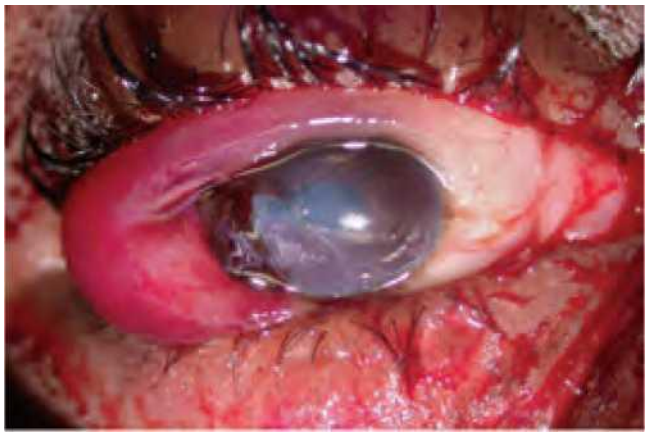
C. Corneea sau sclera

Un oftalmolog trebuie să evalueze prompt pacienții suspectați de lacerații corneene sau sclerale (Fig. 7-9). Manipularea trebuie să fie

minimă, deoarece presiunea poate provoca expulzarea conținutului intraocular. Un pansament lejer se plasează peste ochi și se acoperă cu un scut metalic care se sprijină pe marginile orbitale superioare și inferioare. Pacientul trebuie instruit să nu comprime ochiul și să rămână nemișcat. Dacă este necesar, se obține imagistică sistematică a ochiului folosind radiografii și tomografii computerizate pentru a identifica și localiza orice corp străin metalic intraocular. RMN-ul este contraindicat din cauza riscului de deplasare a corpului străin în câmpul magnetic. Endoftalmita apare în mai mult de 5% din leziunile cu glob deschis.

► Când să se facă referire

Pacienții cu suspiciune de lacerare a globului ocular trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog.



▲ **Figura 7-9.** Ruptură corneană cu extrudare a irisului.
(Prin amabilitatea lui James Augsburger; reprodus cu permisiunea lui Riordan-Eva P, Whitcher JP *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*, ediția a 17-a, McGraw-Hill, 2008.)

Savar A și colab. Enucleație pentru leziuni ale globului deschis. Am J Ophthalmol. 2009 aprilie;147(4):595-600. [PMID: 19181305]
Yang CS și colab. Tratamentul și rezultatul endoftalmitei traumatice în cazul leziunilor cu glob deschis cu corp străin intraocular reținut. Oftalmologie. 26 august 2009;224(2):79-85. [PMID: 19707031]

Keratită ultravioletă (keratită actinică)

Arsurile corneene cu raze ultraviolete sunt de obicei cauzate de utilizarea lămpilor solare fără protecție oculară, expunerea la sudură cu arc sau expunerea la soare în timpul schiului („orbire cauzată de zăpadă"). Nu există simptome imediate, dar aproximativ 6 până la 12 ore mai târziu, pacientul prezintă dureri intense și fotofobie. Examinarea cu lampă cu fantă după instilarea de fluoresceină sterilă arată o colorare punctuală difuză a ambelor cornee.

Tratamentul constă în plasturarea ambilor ochi și instilarea uneia sau a două picături de ciclopentolat 1% (pentru ameliorarea disconfortului cauzat de spasmul ciliar). Toți pacienții se recuperează în 24 până la 48 de ore fără complicații. Anestezicele locale nu trebuie prescrise deoarece acestea întârzie vindecarea epiteliului cornean.

CONJUNCTIVITA ȘI KERATITA CHIMICĂ

Arsurile chimice se tratează prin irigarea ochilor cu soluție salină, apă simplă sau o soluție tampon, dacă este disponibilă, cât mai curând posibil după expunere. Neutralizarea unui acid cu o bază sau invers, generează căldură și poate provoca leziuni suplimentare. Leziunile cauzate de alcali sunt mai severe și necesită irigare prelungită, deoarece proteinele din ochi nu precipită alcalii așa cum o fac cu acizii. Este important să se îndepărteze orice particule reținute, așa cum este obișnuit în cazul leziunilor care implică ciment și tencuială de construcție. Acest lucru poate necesita dubla eversie a pleoapei superioare. Pupila trebuie dilatată cu ciclopentolat 1%, o picătură de două ori pe zi pentru a ameliora disconfortul, și trebuie inițiată administrarea profilactică de antibiotice topice. În leziunile moderate până la severe, sunt necesare și corticosteroizi topici intensivi și vitamina C topică și sistemică. Complicațiile includ deficit de mucus, cicatrici corneene și conjunctive, simblefaron (aderențe între conjunctiva tarsiană și bulbară), obstrucția canalului lacrimal și infecția secundară. Evaluarea arsurilor chimice fără examinare cu lampa cu fantă poate fi dificilă.

Peate WF Leziuni și boli oculare legate de muncă. Am Fam Physician. 1 aprilie 2007;75(7):1017-22. [PMID: 17427615]

TRATAMENTUL AFECȚIILOR OCULARE

Tabelul 7-2 include medicamentele oftalmice utilizate în mod obișnuit și indicațiile acestora.

PRECAUȚII ÎN TRATAMENT AFECȚIUNILOR OCULARE

1. Utilizarea anestezicelor locale

Autoadministrarea anestezicelor locale fără supraveghere este periculoasă, deoarece pacientul poate provoca leziuni suplimentare.

Ochiul ar fi putut fi anesteziat accidental. De asemenea, medicamentul poate interfera cu procesul normal de vindecare.

2. Dilatarea pupilelor

Dacă pacientul prezintă o îngustare a unghiului camerei anterioare, dilatarea pupilară poate foarte rar precipita glaucom acut. De asemenea, trebuie efectuată cu precauție atunci când camera anterioară este evident superficială (ușor de stabilit prin iluminarea oblică a segmentului anterior al ochiului). Trebuie utilizat un midriatic cu acțiune scurtă, cum ar fi tropicamida, iar pacientul trebuie instruit să raporteze imediat dacă apare orice disconfort ocular sau hiperemie conjunctivală. Închiderea unghiului este mai probabilă dacă se utilizează pilocarpina pentru a contracara dilatarea pupilară decât dacă se lasă pupila să se contracte în mod natural.

3. Terapia cu corticosteroizi

Utilizarea repetată a corticosteroizilor topici prezintă mai multe riscuri : keratită herpetică simplex (dendritică), infecții fungice, glaucom cu unghi deschis și formarea cataractei. În plus, perforația corneei este posibilă atunci când corticosteroizii sunt utilizați pentru keratita herpetică simplex. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) topice sunt utilizate din ce în ce mai mult. Atunci când se prescriu corticosteroizi sistemici (de exemplu, pentru uveită sau arterită cu celule gigante), trebuie întotdeauna luată în

considerare posibilitatea de a provoca sau exacerba hipertensiune arterială sistemică, diabet zaharat, gastrită, osteoporoză sau glaucom.

4. Medicamente contaminate pentru ochi

Soluțiile oftalmice se prepară cu aceeași grijă ca fluidele utilizate pentru administrare intravenoasă, dar odată ce flacoanele sunt deschise, există întotdeauna un risc de contaminare , în special cu tetracaină, proparacaină, soluții de fluoresceină și orice preparat fără conservanți. Fluoresceina este cea mai periculoasă, deoarece este adesea contaminată cu *P. aeruginosa,* care poate distruge rapid ochiul. Se recomandă utilizarea benzilor sterile de hârtie fluoresceină în locul soluțiilor de fluoresceină .

Picăturile de ochi nu trebuie utilizate pentru perioade lungi de timp după deschiderea flaconului, indiferent dacă este din plastic sau sticlă. Timpul maxim absolut de utilizare a unei soluții care conține conservanți înainte de a o arunca este de patru săptămâni de la deschidere. Preparatele fără conservanți trebuie refrigerate și aruncate la o săptămână de la deschidere.

Când ochiul este rănit accidental sau în urma unei traume chirurgicale, este foarte important să se utilizeze flacoane sterile pentru medicamente care se deschid pentru prima dată sau pipetoare de unică folosință.

5. Reacții toxice și de hipersensibilitate la tratamentul topic

Pacienții care primesc tratament topic prelungit pot prezenta reacții toxice locale sau de hipersensibilitate la medicamentul activ sau la conservanți, în special dacă secreția lacrimală este inadecvată. Conservanții din soluțiile de curățare a lentilelor de contact pot cauza probleme similare. Arsurile și ulcerele sunt exacerbate de instilarea picăturilor sau de inserarea lentilelor de contact; ocazional, pot apărea fibroză și cicatrizare a conjunctivei și a corneei.

Un antibiotic instilat în ochi poate sensibiliza pacientul la medicamentul respectiv și poate induce o reacție alergică la administrarea sistemică ulterioară.

6. Efectele sistemice ale medicamentelor oftalmice

Când un medicament este contraindicat, trebuie luată în considerare absorbția sistemică a anumitor agenți topici (prin vasele conjunctive și sistemul de drenaj lacrimal). Soluțiile oftalmice de blocante P neselective, cum ar fi timololul, pot fi dăunătoare pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă sau astm. Picăturile oftalmice cu fenilefrină precipită frecvent crizele hipertensive și angina pectorală. De asemenea, trebuie luate în considerare interacțiunile adverse dintre medicamentele administrate sistemic și cele oftalmice. Aplicarea uneia sau a două picături odată și ocluzia nazolacrimală sau închiderea pleoapelor timp de câteva minute asigură o eficacitate maximă și reduc efectele secundare sistemice ale medicamentelor topice.

REACȚII OCULARE ADVERSE DE MEDICAMENTE SISTEMICE

Medicamentele administrate sistemic provoacă o gamă largă de efecte adverse asupra sistemului vizual. Principalele exemple sunt enumerate în Tabelul 7-3.

Tabelul 7-3. Reacții oftalmice adverse ale medicamentelor sistemice.

Droguri	Posibile efecte secundare
Respirator	
Bronhodilatatoare anticolinergice	Glaucom cu unghi închis din cauza midriezei, vedere încețoșată din cauza cicloplegiei, hiperemie oculară
Bronhodilatatoare și decongestionante simpatomimetice	Glaucom cu unghi închis cauzat de midriază
Oxigen	Retinopatia prematurității

(continúa)

Tabelul 7-3. Reacții oftalmice adverse ale medicamentelor sistemice. *(Continuare)*

Droguri	Posibile efecte secundare
Pentru sistemul cardiovascular	
Amiodaronă	Depozite corneene (keratopatie apexiană), neuropatie optică, oftalmopatie tiroidiană
Digital	Tulburarea vederii cromatice, fotopsie
Diuretice tiazidice	Xantopsie (vedere îngălbenită), miopie
Statine	Sindromul miastenic
Inhibitori ai anhidrazei carbonice (acetazolamidă)	Sindromul Stevens-Johnson, miopie
Inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (de exemplu, sildenafil)	Vedere alterată a culorilor, neuropatie optică ischemică
Digestive	
Anticolinergice	Glaucom cu unghi închis din cauza midriezei, vedere încețoșată din cauza cicloplegiei, hiperemie oculară
Pentru sistemul nervos central	
Amfetamine	Lărgirea fisurii palpebrale, vedere încețoșată din cauza midriezei
Anticolinergice, inclusiv medicamente preoperatorii	Glaucom cu unghi închis din cauza midriezei, vedere încețoșată din cauza cicloplegiei, hiperemie oculară
Carbonat de litiu	Proptoză, criză oculogiră, nistagmus
Diazepam	nistagmus
Fenitoină	nistagmus
Fenotiazine	Depuneri de pigment în conjunctivă, cornee, cristalin și retină; criză oculogiră
Haloperidol	Cataractă capsulară
Inhibitori ai monoaminooxidazei	nistagmus
Morfină	Mioză
Neostigmină	Nistagmus, mioză
Paroxetină	Glaucom cu unghi închis
Topiramat	Glaucom cu închidere a unghiului, miopie
Triciclice	Glaucom cu unghi închis din cauza midriezei, vedere încețoșată din cauza cicloplegiei
Vigabatrin	Constricția câmpului vizual
Obstetricieni	
Tocolitice simpatomimetice	Glaucom cu unghi închis cauzat de midriază
Hormonal	
Corticosteroizi	Cataractă (subcapsulară posterioară); susceptibilitate la infecții virale (herpes simplex), bacteriene și fungice; glaucom indus de steroizi
Hormoni sexuali feminini	Ocluzie a arterei retiniene, ocluzie a venei retiniene, edem papilar, paralizie musculară extraoculară, neuropatie optică ischemică
Tamoxifen	Depozite cristaline retiniene și corneene, neuropatie optică
imunomodulatori	
Ciclosporină	Leucoencefalopatie posterioară reversibilă
Tacrolimus	Neuropatie optică, encefalopatie posterioară reversibilă
Antibacterian	
Cloramfenicol	Neuropatie optică
Streptomicină	Neuropatie optică, sindrom Stevens-Johnson
Etambutol	Neuropatie optică
Izoniazidă	Neuropatie optică
Linezolid	Neuropatie optică
Sulfonamide	Sindromul Stevens-Johnson, miopie
Tetraciclină, doxiciclină, minociclină	edem papilar

(continúa)

Tabelul 7-3. Reacții oftalmice adverse ale medicamentelor sistemice. *(Continuare)*

Droguri	Posibile efecte secundare
Medicamente antimalarice	
Clorochină, hidroxiclorochină	Degenerarea retiniană, în special afectarea maculei, keratopatie
Amebicide	
Iodoclorohidroxichină	Neuropatie optică
Chimioterapic	
Cisplatină	Neuropatie optică
Clorambucil	Neuropatie optică
Fluorouracil	Obstrucția canalului lacrimal
Vincristină	Neuropatie optică
Metale grele	
Compuși de plumb	Neuropatie optică, edem papilar, paralizie oculară
Săruri de aur	Depozite corneene, conjunctive și pe cristalin
Agenți chelatori	
Deferoxamină	Retinopatie, neuropatie optică, opacitate a cristalinului
Penicilamină	Pemfigoid ocular, neuropatie optică, sindrom miastenic
Agenți hipoglicemianți orali	
Clorpropamidă	Erori de refracție, sindrom Stevens-Johnson, neuropatie optică
Vitamine	
Vitamina A	edem papilar
Vitamina D	Keratopatie în bandă
Medicamente antireumatice	
Indometacin	Depozite corneene
Fenilbutazonă	Hemoragii retiniene
Salicilați	Hemoragii subconjunctivale sau retiniene, nistagmus
Dermatologic	
Retinoizi (izotretinoină, tretinoină, acitretină și etretinat)	Edem papilar, blefaroconjunctivită, opacități corneene, toleranță scăzută la lentilele de contact, adaptare scăzută la întuneric, anomalii oculare teratogene
Bifosfonați	
Alendronat	Sclerita, episclerita, uveita
Pamidronat	Sclerita, episclerita, uveita

Fraunfelder FW. Efecte secundare oculare și sistemice ale medicamentelor. În: *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology,* ediția a 17-a. Riordan-Eva P și colab. (editori). McGraw-Hill, 2008.

Li J și colab. Tulburări oculare induse de medicamente. Drug Saf. 2008;31(2): 127-41. [PMID: 18217789]

Santaella RM și colab. Reacții adverse oculare asociate cu medicamentele sistemice : recunoaștere și gestionare. Drugs. 2007;67(1):75-93. [PMID: 17209665]

Afecțiuni ale urechilor, nasului și gâtului

Lawrence R. Lustig, medic
Joshua S. Schindler, MD

V. BOLI ALE URECHII

PIERDEREA AUZULUI

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Există trei tipuri de pierdere a auzului: conductivă, neurosenzorială și neuronală.

► Cel mai adesea este cauzată de un dop de cerumen sau de o disfuncție tranzitorie a trompei lui Eustachio, asociată cu infecții ale tractului respirator superior sau legată de vârstă.

► Clasificare și epidemiologie

A. Pierderea auzului conductivă

Această tulburare rezultă din disfuncția urechii externe sau medii. Există patru mecanisme, fiecare dintre ele afectând transmiterea vibrațiilor sonore către urechea internă: 1) obstrucție (de exemplu, acumularea de cerumen); 2) încărcare în masă (ca în cazul revărsatului urechii medii); 3) efect de rigidizare (de exemplu, otoscleroză); și 4) discontinuitate (pierderea continuității osiculelor). Pierderea auzului conductiv la adulți se datorează cel mai adesea acumulării de cerumen sau disfuncției tranzitorii a trompei lui Eustachio asociate cu o infecție a căilor respiratorii superioare. Dacă este persistentă, cauza este de obicei o infecție cronică a urechii, un traumatism sau otoscleroză; este aproape întotdeauna corectată cu tratament medical sau chirurgical sau, în unele cazuri, ambele.

B. Pierderea auzului neurosenzorial

Pierderea auzului neurosenzorial cauzată de deteriorarea cohleară este de obicei cauzată de pierderea celulelor ciliate din organul Corti. Adulții prezintă adesea pierdere a auzului neurosenzorial. Cea mai frecventă formă este o pierdere treptată, progresivă, în principal a frecvențelor înalte, odată cu vârsta (presbiacuzie). Alte cauze frecvente includ expunerea la zgomot excesiv, traumatismele craniene și bolile sistemice. Structura genetică a unui individ influențează toate aceste cauze ale pierderii auzului neurosenzorial. Acest tip de pierdere a auzului nu este aproape niciodată corectat cu tratament medical sau chirurgical, deși poate fi adesea prevenit sau stabilizat. O excepție este pierderea bruscă a auzului neurosenzorial, care poate răspunde la corticosteroizi dacă este administrată în câteva săptămâni de la debut.

Marchese MR și colab. Rolul intervenției chirurgicale în trepte în ameliorarea pierderii auzului cauzate de otoscleroză. J Laryngol Otol. 2007 mai;121(5): 438-43. [PMID: 17112393]
Rauch SD. Practică clinică. Pierderea bruscă a auzului neurosenzorială idiopatică. N Engl J Med. 21 august 2008;359(8):833-40. [PMID: 18716300]
Van Eyken E și colab. Complexitatea deficienței de auz legate de vârstă: factori de mediu și genetici care contribuie la aceasta. Audiol Neurootol. 2007;12(6):345-58. [PMID: 17664866]

C. Pierderea auzului neuronal

Această tulburare apare prin leziuni care afectează nervul cranian VIII, nucleii auditivi, căile ascendente sau cortexul auditiv. Este cea mai puțin frecventă cauză de pierdere a auzului identificabilă clinic. Cauzele includ neuromul acustic, scleroza multiplă și neuropatia auditivă.

Vlastarakos PV și colab. Neuropatie auditivă: leziune endocohleară sau afectare a procesării temporale? Implicații pentru diagnostic și management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008 Aug;72(8):1135-50. [PMID: 18502518]

► Evaluarea auzului (audiologie)

Într-o cameră liniștită, este posibil să se estimeze gradul de pierdere a auzului cerând pacientului să repete cu voce tare cuvintele care îi sunt prezentate într-o șoaptă ușoară, cu o voce la volum normal sau un strigăt. Un diapazon de 512 Hz ajută la diferențierea dintre pierderea auzului conductiv și cea neurosenzorială. În **testul Weber** , diapazonul este plasat pe frunte sau pe incisivi. În pierderea auzului conductiv, zgomotul pare mai puternic în urechea cu auz mai puțin, în timp ce în pierderea auzului neurosenzorială, acesta radiază la urechea cu auz mai bun. În **testul Rinne,** diapazonul este plasat alternativ pe procesul mastoid și în fața meatului auditiv. În pierderea auzului conductiv, conducerea osoasă depășește conducerea aeriană; în pierderea auzului neurosenzorială, este adevărat contrariul.

Testele audiometrice formale se efectuează într-o cameră izolată fonic. Pragurile de ton pur în decibeli (dB) se obțin într-un interval de la 250 la 8.000 Hz atât pentru conducerea aeriană, cât și pentru cea osoasă. Pierderea auzului conductiv creează un decalaj între pragurile de conducere aeriană și osoasă, în timp ce în pierderea auzului neurosenzorială, aceste praguri sunt coborâte în mod egal. Pragul auzului normal este de la 0 la 20 dB, corespunzând intensității

unei șoapte slabe. Pierderea auzului ușoară, moderată, severă și profundă este indicată de praguri de 20 la 40 dB (vorbire slabă), 40 la 60 dB (vorbire normală), 60 la 80 dB (vorbire tare) și respectiv 80 dB (strigăte). Testul de înțelegere a vorbirii măsoară claritatea auzului, care este raportată ca procent de corectitudine (90 până la 100% este normal). Locul leziunii care provoacă pierderea auzului neurosenzorială (cohleea sau sistemul auditiv central) poate fi identificat folosind testarea răspunsului auditiv al trunchiului cerebral. Cu toate acestea, imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este în general preferată deoarece oferă o sensibilitate și specificitate mai bune pentru evaluarea leziunilor centrale.

Orice pacient care se plânge de pierderea auzului trebuie trimis la o evaluare audiologică, cu excepția cazului în care cauza este ușor de remediat (de exemplu, acumularea de cerumen, otită medie). Deoarece unele forme de pierdere bruscă a auzului nu răspund la tratament (corticosteroizi) după câteva săptămâni, orice pierdere a auzului de nouă apariție, fără anomalii otologice evidente, necesită audiologie imediată. Screeningul audiologic sistematic este recomandat pentru adulții care au fost expuși la niveluri de zgomot potențial dăunătoare și pentru cei cu vârsta de 65 de ani și peste, după care evaluările de screening pot fi efectuate la fiecare câțiva ani.

Halpin C și colab. Implicațiile clinice ale unei cohlee deteriorate: praguri de ton pur vs. capacitate de transport al informațiilor. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Apr;140(4):473-6. [PMID: 19328332]

► Reabilitare auditivă

Pacienții cu pierdere a auzului care nu răspunde la tratamentul medical beneficiază adesea de aparate auditive. Aparatele auditive moderne nu produc distorsiuni semnificative și au fost miniaturizate până la punctul în care pot fi introduse complet în canalul auditiv. Pentru a maximiza beneficiile, un aparat auditiv trebuie selectat cu atenție pentru a se potrivi naturii specifice a pierderii auzului. Acum sunt disponibile aparate auditive digitale, programabile, care optimizează inteligibilitatea vorbirii și oferă funcționalitate îmbunătățită în situații de ascultare dificile. Pe lângă aparatele auditive, multe dispozitive de asistență îmbunătățesc înțelegerea în medii individuale și de grup, ajută la ascultarea programelor de televiziune și radio și îmbunătățesc comunicarea telefonică.

În cazul persoanelor cu hipoacuzie neurosenzorială unilaterală conductivă sau profundă, aparatul auditiv ancorat la nivelul osului utilizează un stâlp oscilant încorporat în mastoidă și stimulează direct cohleea ipsilaterală (în cazul hipoacuziei conductive) sau urechea contralaterală (în cazul hipoacuziei unilaterale profunde).

Pentru persoanele cu pierdere profundă a auzului neurosenzorial, un implant cohlear (un dispozitiv electronic implantat chirurgical în cohlee pentru a stimula nervul auditiv) oferă reabilitare auditivă pentru majoritatea adulților cu surditate dobândită, îmbunătățindu-le astfel viața socială. Tendințele recente în domeniul implanturilor cohleare includ utilizarea lor la pacienții cu pierdere parțială a auzului, conservarea auzului rezidual și permiterea auzului atât acustic, cât și electric în aceeași ureche, precum și implantarea cohleară bilaterală.

Baguley DM și colab. Aparate auditive ancorate în os pentru surditate unilaterală. Clin Otolaryngol. 2009 apr;34(2):176-7. [PMID: 19413631]
Brown KD și colab. Beneficiile implantării cohleare bilaterale: o analiză. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. Octombrie 2007; 15(5):315-8. [PMID: 17823546]
Olson AD și colab. O analiză sistematică pentru a determina eficacitatea utilizării amplificării în conjuncție cu implantarea cohleară. J Am Acad Audiol. Octombrie 2008;19(9):657-75. [PMID: 19418706]
Papsin BC și colab. Implanturi cohleare pentru copii cu pierdere a auzului severă până la profundă. N Engl J Med. 2007 Dec 6;357(23): 2380-7. [PMID: 18057340]
Woodson EA și colab. Implantul cohlear hibrid: o trecere în revistă. Adv Otorhinolaryngol. 2010;67:125-34. [PMID: 19955729]

AFECȚII ALE PABELLONULUI AURICULAR

Aproape toate afecțiunile urechii externe sunt de origine dermatologică. Cancerul de piele cauzat de expunerea la soare este frecvent și poate fi tratat cu tehnici standard. Hematomul auricular traumatic trebuie recunoscut și drenat pentru a preveni deformarea cosmetică semnificativă (urechea de conopidă) rezultată din dizolvarea cartilajului de susținere. În mod similar, celulita pavilionului auricular trebuie tratată prompt pentru a evita dezvoltarea perichondritei și a deformării ulterioare a acesteia. Policondrita recidivantă este o afecțiune sistemică însoțită de episoade dureroase recurente de eritem și edem auricular, adesea bilaterale. Ocazional, tratamentul cu corticosteroizi ajută la prevenirea dizolvării cartilajului. O tulburare respiratorie poate apărea ca urmare a deteriorării progresive a arborelui traheobronșic. Chondrita și perichondrita trebuie diferențiate de celulita auriculară, deoarece prima nu implică lobul urechii, deoarece acesta nu conține cartilaj.

van der Hulst AE și colab. Pentru urechea roșie. J Pediatr. 2009 aprilie;154(4):624. [PMID: 19324228]

BOLI ALE MEATUSULUI AUDITIV

1. Dop de cerumen

Cerumenul este o secreție protectoare produsă de porțiunea externă a canalului auditiv, care se autocurăță la majoritatea oamenilor. Igiena recomandată constă în curățarea deschiderii externe cu degetul arătător înfășurat într-o cârpă, fără a penetra canalul. În aproape toate cazurile, acumularea de cerumen este cauzată de încercări necorespunzătoare de curățare a urechii. Aceasta poate fi ameliorată cu picături auriculare cu detergent (de exemplu, peroxid de hidrogen 3%; peroxid de carbamidă 6,5%), îndepărtare mecanică, aspirație sau irigare. Irigarea trebuie efectuată cu apă la temperatura corpului pentru a evita un răspuns termic vestibular. Fluxul de apă trebuie direcționat spre peretele canalului auditiv adiacent acumulării de cerumen. Irigarea trebuie efectuată numai atunci când se știe că timpanul este intact.

Irigatoarele cu jet concepute pentru curățarea dinților trebuie evitate pentru îndepărtarea cerumenului, deoarece pot provoca - perforarea timpanului. După irigarea profesională, canalul auditiv trebuie uscat complet (de exemplu, prin instilarea de alcool izopropilic sau utilizarea unui uscător de păr la o setare scăzută) pentru a reduce posibilitatea inducerii otitei externe.

Se recomandă consultarea unui specialist pentru curățarea sub ghidaj microscopic atunci când dopul de cerumen nu răspunde la măsurile obișnuite sau pacientul are antecedente de otită medie cronică sau perforație timpanică.

Roland PS și colab. Ghid de practică clinică: impactarea cerumenului. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 sept.;139(3 Suppl 2):S1—S21. [PMID: 18707628]

2. Corpuri străine

Corpurile străine din canalul auditiv sunt mai frecvente la copii decât la adulți. Materialele dure pot fi îndepărtate cu o capcană sau un cârlig, având grijă să nu deplasați obiectul spre membrana timpanică; ghidarea microscopică este utilă. În cazul corpurilor străine organice (de exemplu, fasole, insecte), trebuie evitată irigarea cu apă, deoarece acestea se pot umfla. Insectele vii sunt imobilizate înainte de îndepărtare prin umplerea canalului auditiv cu lidocaină.

Burton M și colab. Corp străin în canalul auditiv extern. Ear Nose Throat J. Iulie 2009;88(7):988. [PMID: 19623522]

Un element cheie în tratamentul otitei externe este protejarea urechii de umiditate și prevenirea altor deteriorări mecanice cauzate de zgârieturi. Picăturile auriculare care conțin o aminoglicozidă sau o fluorochinolonă, cu sau fără corticosteroizi (de exemplu, sulfat de neomicină, sulfat de polimixină B și hidrocortizon), sunt aproape întotdeauna eficiente. Este necesar să se îndepărteze cu grijă orice puroi care umple canalul auditiv pentru a permite pătrunderea medicamentului topic. Picăturile trebuie administrate din abundență (cinci sau mai multe picături de trei sau patru ori pe zi) pentru a asigura o penetrare profundă. Când umflarea peretelui canalului auditiv este atât de extinsă încât împiedică picăturile să pătrundă în canalul auditiv, se introduce un fitil pentru a facilita introducerea medicamentului. În cazurile rezistente, în special când apare celulita țesutului periauricular, medicamentele de elecție sunt fluorochinolonele orale (de exemplu, ciprofloxacină, 500 mg la fiecare 12 ore timp de o săptămână) datorită eficacității lor împotriva *Pseudomonas.*

Orice caz de otită externă persistentă la un pacient cu răspuns imunitar slab sau diabet zaharat trebuie trimis spre evaluare de către un specialist.

Kaushik V și colab. Intervenții pentru otita externă acută. Cochrane Database Syst Rev. 20 ianuarie 2010;(1):CD004740. [PMID: 20091565]
Roland PS și colab. Grupul de studiu Cipro HC. Un singur agent topic este echivalent clinic cu combinația de tratament antibiotic topic și oral pentru otita externă. Am J Otolaryngol. Iulie-August 2008;29(4):255-61. [PMID: 18598837]
Wall GM și colab. Suspensie otică sterilă cu ciprofloxacină 0,3%/dexametazonă 0,1% pentru tratamentul topic al infecțiilor urechii: o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Pediatr Infect Dis J. 2009 Feb;28(2):141-4. [PMID: 19116600]

3. Otită externă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Eritem dureros și edem al pielii meatului auditiv .
- Secrețiile purulentă sunt frecvente.
- Otita externă persistentă la pacienții diabetici sau la cei cu un răspuns imunitar slab poate evolua spre osteomielită a bazei craniului, adesea denumită otită externă malignă.

Otita externă se manifestă prin dureri în urechi, adesea însoțite de mâncărime și secreții purulentă. Există de obicei un istoric de - expunere recentă la apă sau traume mecanice (de exemplu, scărpinat, bețișoare de bumbac). Otita externă este aproape întotdeauna cauzată de bacili gram-negativi (de exemplu, *Pseudomonas, Proteus)* sau ciuperci (cum ar fi *Aspergillus),* care prosperă în prezența umidității excesive .

Examinarea relevă eritem și edem al pielii meatului auditiv, frecvent cu exudat purulent. Manipularea auriculei este de obicei dureroasă. Deoarece suprafața externă a membranei timpanice este pielea meatului auditiv, aceasta este adesea eritematoasă. Cu toate acestea, spre deosebire de otita medie acută, se mișcă normal cu un otoscop pneumatic. Când pielea meatului este foarte eritematoasă, uneori este imposibil de vizualizat membrana timpanica.

4. Prurit

Mâncărimea canalului auditiv extern, în special a meatului auditiv, este o problemă frecventă. Deși poate fi asociată cu otita externă sau afecțiuni dermatologice precum dermatita seboreică și psoriazisul, aproape toate cazurile sunt autoprovocate prin abraziuni sau curățare viguroasă a urechii. Pentru a permite regenerarea stratului protector de cerumen, pacienții trebuie sfătuiți să evite utilizarea apei și săpunului sau a bețișoarelor de bumbac în meatul auditiv, precum și orice formă de scărpinat. Atunci când pielea meatului auditiv este excesiv de uscată, aplicarea de ulei mineral este benefică, deoarece ajută la combaterea uscăciunii și la respingerea umezelii. Dacă este prezentă o componentă inflamatorie, aplicarea topică a unui corticosteroid (de exemplu, triamcinolonă 0,1%) poate fi utilă.

Este posibilă reducerea simptomelor de mâncărime prin administrarea de antihistaminice orale (de exemplu, difenhidramină, 25 mg, administrată oral la culcare). La mulți pacienți, aplicarea topică a alcoolului izopropilic oferă o ameliorare rapidă a mâncărimii canalului auditiv.

Garvey C și colab. O trecere în revistă a afecțiunilor dermatologice comune ale urechii externe . J Am Acad Audiol. 2008 Mar;19(3):226-32. [PMID: 18672650]

5. Otita externă malignă

Otita externă persistentă la persoanele diabetice sau la cele cu un răspuns imunitar slab poate evolua în osteomielită a bazei craniului, adesea numită otită externă malignă.

Cauzată în general de *Pseudomonas aeruginosa*, osteomielita începe la nivelul podelei meatului auditiv și se poate extinde la peretele fosei craniene medii, clivus și chiar la baza contralaterală a craniului. Pacientul prezintă de obicei secreții auriculare persistente, cu miros urât, țesut de granulație în meatul auditiv, dureri severe de urechi și paralizie progresivă a nervilor cranieni, inclusiv ai șaselui, șaptelea, nouălea, zecelea, unsprezecea sau doisprezecea. Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea eroziunii osoase utilizând tomografia computerizată (CT) și imagistica radionuclidă.

Tratamentul este medicamentos și necesită administrarea prelungită a unui antibiotic cu activitate împotriva *Pseudomonas,* adesea timp de câteva luni. Deși tratamentul intravenos este frecvent necesar, unii pacienți sunt tratați cu ciprofloxacină (500 până la 1000 mg oral la fiecare 12 ore), care a demonstrat eficacitate împotriva multor tulpini de *Pseudomonas.* Terapia antibiotică trebuie continuată pentru a preveni recidiva, chiar și la persoanele asimptomatice, până când o scintigrafie cu galiu indică o reducere substanțială a procesului inflamator . Debridarea chirurgicală a osului infectat este rezervată cazurilor de deteriorare în ciuda tratamentului medical.

Carfrae MJ și colab. Otită externă malignă. Otolaryngol Clin North Am. 2008 iunie;41(3):537-49. [PMID: 18435997]

Patmore H și colab. Infecție a bazei craniului cu paralizii multiple ale nervilor cranieni inferiori. Am J Otolaryngol. 2 iunie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20015773]

6. Exostoze și osteoame

Excrescențe osoase excesive ale urechii medii sunt o constatare incidentală frecventă și uneori sunt semnificative clinic. Clinic, acestea apar ca movile acoperite de piele în canalul auditiv mediu, care ascund membrana timpanică în grade diferite. Osteoamele solitare nu sunt semnificative decât dacă provoacă obstrucție sau infecție. Exostozele multiple, care sunt de obicei dobândite prin expunerea repetată la apă rece (de exemplu, urechea surferului), tind să progreseze și necesită îndepărtare chirurgicală.

King JF și colab. Lateralitatea exostozelor la surferi datorită efectului de răcire prin evaporare. Otol Neurotol. 2010 Feb;31(2):345-51. [PMID: 19806064]

7. Neoplasme

Cel mai frecvent neoplasm al meatului auditiv este carcinomul cu celule scuamoase (CCS). Atunci când otita externă evidentă nu se rezolvă cu tratament, trebuie suspectată prezența CSC și trebuie efectuată o biopsie. Boala este asociată cu o rată foarte ridicată a mortalității la cinci ani, deoarece tumora tinde să invadeze ganglionii limfatici de la baza craniului și trebuie tratată cu rezecție chirurgicală largă și radioterapie. Tumorile adenomatoase, care provin din glandele ceruminoase, urmează de obicei o progresie mai lentă.

Chang CH și colab. Tratamente și rezultate ale tumorilor maligne ale canalului auditiv extern. Am J Otolaryngol. 2009 ian.-feb.; 30(1):44-8. [PMID: 19027512]

Prabhu R și colab. Carcinom scuamos al canalului auditiv extern: rezultate clinice pe termen lung utilizând chirurgia și radioterapia cu fascicul extern . Am J Clin Oncol. 2009 august;32(4): 401-4. [PMID: 19398900]

Bolile trompei lui Eustachio

1. Disfuncția trompei lui Eustachio

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Plenitudine otică.
- Auz fluctuant.
- Disconfort la modificările presiunii barometrice.
- Risc de otită medie seroasă.

Trompa lui Eustachio, canalul care leagă urechea medie de nazofaringe, asigură ventilația și drenajul urechii medii. În mod normal, aceasta este închisă și se deschide doar în timpul înghițirii sau căscatului. Când trompa lui Eustachio este disfuncțională, aerul prins este atras în urechea medie, rezultând o presiune negativă. Cele mai frecvente cauze ale disfuncției trompei lui Eustachio sunt bolile care provoacă umflarea mucoasei tubare, cum ar fi infecțiile virale ale căilor respiratorii superioare și alergiile. Pacienții raportează de obicei o senzație de plenitudine în ureche și o pierdere ușoară până la moderată a auzului. Când tuba este doar parțial blocată, înghițirea sau căscatul pot produce un sunet de clic sau trosnet. Examinarea relevă retracția membranei timpanice și mobilitate scăzută la otoscopia pneumatică. În urma unei boli virale, această afecțiune este de obicei tranzitorie, durând de la zile la săptămâni. Tratamentul cu decongestionante sistemice și intranazale (de exemplu, pseudoefedrină, 60 mg oral la fiecare 4 ore; oximetazolină, spray nazal 0,05% la fiecare 8 până la 12 ore), combinat cu auto-umflarea prin expirație forțată împotriva nărilor închise, accelerează de obicei ameliorarea. Auto-umflarea nu trebuie recomandată în cazurile de infecție intranazală activă, deoarece această manevră poate precipita o infecție a urechii medii. Pacienții alergici beneficiază adesea și de desensibilizare sau de corticosteroizi intranazali (de exemplu, dipropionat de beclometazonă, două pulverizări în fiecare nară de două ori pe zi, timp de două până la șase săptămâni). În faza activă a bolii, trebuie evitate călătoriile cu avionul, schimbările rapide de altitudine și scufundările.

În schimb, o trompă Eustachiană excesiv de deschisă, numită „trompă Eustachiană permeabilă”, este o problemă rară, dar potențial foarte inconfortabilă. Simptomele tipice includ senzația de plenitudine și autofonie a urechii, o capacitate exagerată de a auzi propria respirație și vorbire. O trompă Eustachiană foarte largă se poate dezvolta în timpul pierderii rapide în greutate sau poate fi idiopatică. În schimb, în cazul unei trompe Eustachiane hipofuncționale, presiunea în ureche se agravează de obicei la efort și poate scădea în timpul unei infecții a căilor respiratorii superioare. Deși examenul fizic este aproape întotdeauna normal, uneori se poate detecta mișcarea timpanului în timpul respirației viguroase. Tratamentul implică evitarea decongestionantelor, inserarea unui tub de ventilație pentru a reduce întinderea spre exterior a timpanului în timpul vorbirii și, rareori, îngustarea chirurgicală a trompei Eustachiană.

Diaz RC. Imagini în medicina clinică. Trompa lui Eustachio patoasă și disfuncția trompei lui Eustachio. N Engl J Med. 21 mai 2009;360(21):e27. [PMID: 19458361]
Poe DS. Diagnosticul și managementul trompei patuloase ale lui Eustachio. Otol Neurotol. 2007 august;28(5):668-77. [PMID: 17534202]

2. otită medie seroasă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Blocarea trompei lui Eustachio pentru o perioadă prelungită.
- Presiunea negativă rezultată provoacă transudarea fluidului .

Disfuncția prelungită a trompelor lui Eustache, cu presiunea negativă rezultată în urechea medie, provoacă, de asemenea, transudarea de fluide. Această afecțiune, cunoscută sub numele de otită medie seroasă, este frecventă, în special la copii, deoarece trompele lor lui Eustache sunt mai înguste și mai orientate orizontal decât cele ale adulților. Otita medie seroasă este mai puțin frecventă la adulți, la care este de obicei secundară unei infecții a tractului respirator superior, barotraumei sau rinitei alergice cronice. La un adult cu otită medie seroasă unilaterală persistentă, este necesar să se excludă carcinomul nazofaringian.

În otita medie seroasă, membrana timpanică este opacă și hipomobilă, uneori însoțită de bule de aer în urechea medie și pierderea auzului conductiv. Tratamentul pentru otita medie seroasă este similar cu cel pentru disfuncția trompei lui Eustachio. Unii autori recomandă o cură scurtă de corticosteroizi orali (de exemplu, prednison, 40 mg/zi timp de șapte zile) sau antibiotice orale (cum ar fi amoxicilina, 250 mg oral la fiecare 8 ore timp de șapte zile) sau chiar o combinație a ambelor. Există încă controverse în jurul acestor regimuri terapeutice, dar este probabil ca acestea să aibă foarte puține beneficii de durată.

Când medicamentele nu reușesc să ofere ameliorare după câteva luni, un tub de ventilație prin timpan restabilește adesea auzul și ameliorează senzația de plenitudine în ureche. Progresele recente în expansiunea endoscopică ghidată cu laser a deschiderii nazofaringiene a trompei lui Eustachio pot îmbunătăți funcția în cazurile recurente.

Campbell RG și colab. Managementul otitei medii cu revărsat la copiii cu diskinezie ciliară primară: o analiză a literaturii de specialitate. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. Decembrie 2009;73(12):1630-8. [PMID: 19796826]
Skoner AR și colab. Rinită alergică, histamină și otită medie. Allergy Asthma Proc. 2009 sept.-oct.;30(5):470-81. [PMID: 19843400] Mai multe măsuri

3. Barotraumă

Persoanele cu disfuncție a trompei lui Eustachio din cauza unui defect congenital al trompei lui Eustachio sau a unui edem mucosal dobândit pot fi incapabile să egalizeze presiunea barometrică exercitată asupra urechii medii în timpul călătoriilor cu avionul, al schimbărilor rapide de altitudine sau al scufundărilor. Problema este adesea cea mai acută în timpul coborârii din avion, deoarece presiunea negativă din urechea medie tinde să se reducă.

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere de urechi, adesea însoțită de o infecție a căilor respiratorii superioare.
- Eritem și hipomobilitate a membranei timpanice.

pot ajuta la îmbunătățirea funcției trompei lui Eustache și la prevenirea barotraumei auriculare. Pacienților trebuie să li se recomande să înghită, să căsce și să se auto-umfle frecvent în timpul coborârii, ceea ce poate fi dureros dacă trompa lui Eustache se prăbușește. Decongestionantele sistemice (de exemplu, pseudoefedrină, 60 până la 120 mg) trebuie administrate cu câteva ore înainte de ora anticipată de sosire, astfel încât să fie cât mai eficiente în timpul coborârii; decongestionantele topice, cum ar fi spray-ul nazal cu fenilefrină 1%, trebuie administrate și cu 1 oră înainte de aterizare.

Tratamentul pentru presiunea negativă acută în urechea medie care persistă la sol include decongestionante și încercări de autoumflare. Miringotomia (o mică perforație a timpanului) oferă o ameliorare imediată și este potrivită în cazurile de durere severă în urechi și pierdere a auzului. Episoadele repetate de barotraumă la pasagerii care călătoresc frecvent pot fi ameliorate prin introducerea de tuburi de ventilație.

Scufundările exercită o presiune barometrică asupra urechii chiar mai mare decât transportul aerian. Problema apare cel mai adesea în faza de coborâre, când durerea apare în primii 4,5 metri dacă urechea medie nu s-a umflat prin trompa lui Eustachio. Scafandrii trebuie să coboare lent și să se echilibreze în etape pentru a evita dezvoltarea unor presiuni excesiv de negative asupra timpanului, ceea ce poate duce la hemoragie (hemotimpan) sau fistulizare perilimfatică. În cea din urmă, fereastra ovală sau rotundă se rupe, provocând pierderea auzului neurosenzorial și vertij acut. Vărsăturile datorate disfuncției labirintice acute pot fi foarte periculoase în timpul scufundărilor. Pierderea auzului neurosenzorial sau vertijul care apare în timpul fazei de ascensiune a unei scufundări de saturație poate fi primul (sau singurul) simptom al bolii de decompresie. Recompresia imediată solubilizează bulele de gaz intravasculare și restabilește microcirculația la nivelul urechii interne. Pacienții trebuie sfătuiți să evite scufundările atunci când au infecții ale căilor respiratorii superioare sau episoade de alergie nazală.

Un timpan perforat este o contraindicație absolută pentru scufundări, deoarece persoana va experimenta un stimul termic dezechilibrat la nivelul canalelor semicirculare și poate suferi de vertij, dezorientare și chiar vărsături. În cele din urmă, este esențial să se sfătuiască persoanele surde sau cu deficiențe de auz să evite scufundările din cauza riscului semnificativ de leziuni ale urechii.

Duplessis C și colab. Exploatarea testelor de emisie otoacustică pentru identificarea barotraumatismului clinic și subclinic al urechii interne la scafandri: factor de risc potențial pentru pierderea auzului neurosenzorial. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Feb;38(1):67-76. [PMID: 19344615]

BOLI URECHII MEDII

1. Otita medie acută

► Informații generale

Otita medie acută este o infecție bacteriană a spațiilor umplute cu aer și căptușite cu mucoasă ale osului temporal. Materialul purulent se formează nu numai în fanta urechii medii, ci și în celulele mastoide și în apexul petros atunci când acestea devin pneumatizate. Otita medie acută este adesea precipitată de o infecție virală a căilor respiratorii superioare care provoacă obstrucția trompei lui Eustachio, ducând la acumularea de lichide și mucus, care apoi se infectează secundar cu bacterii. Cei mai frecvenți agenți patogeni la adulți și copii sunt *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pyogenes.*

► Manifestări clinice

Otita medie acută este cea mai frecventă la sugari și copii, deși poate

apărea la orice vârstă. Semnele și simptomele de prezentare includ durere în urechi, presiune în urechi, scăderea auzului și adesea febră. Manifestările fizice tipice includ eritemul și mobilitate scăzută a membranei timpanice. Ocazional, se observă bule pe membrana timpanica.

Foarte rar, când empiemul urechii medii este sever, se observă umflarea timpanului. În aceste cazuri, ruptura este iminentă. Ruptura este însoțită de o scădere bruscă a durerii, urmată de apariția otororeei. Cu un tratament adecvat, în majoritatea cazurilor are loc vindecarea spontană a membranei timpanice. Când perforația persistă, aceasta progresează de obicei spre otită medie cronică. Otita medie acută este adesea însoțită de sensibilitate mastoidiană și se datorează prezenței puroiului în celulele mastoidiene. Această constatare singură nu indică o mastoidită supurativă (chirurgicală). Inflamația evidentă a procesului mastoid sau prezența neuropatiilor craniene sau a manifestărilor centrale indică o boală gravă care necesită atenție urgentă.

► Tratament

Otita medie acută se tratează cu antibiotice specifice, adesea - combinate cu decongestionante nazale. Antibioticele orale de primă linie sunt amoxicilina (20 până la 40 mg/kg/zi) sau eritromicina (50 mg/kg/zi) plus o sulfonamidă (150 mg/kg/zi) timp de 10 zile. Alternative utile în cazurile rezistente sunt cefaclor (20 până la 40 mg/kg/zi) sau combinații de amoxicilină și clavulanat (20 până la 40 mg/kg/zi).

Orice medic cu experiență poate efectua timpanocenteza pentru culturi bacteriene (aerobe și anaerobe) și fungice. Un ac de anestezie spinală de calibru 20, atașat la o seringă de 3 ml îndoită la un unghi de 90° la bază, este introdus prin porțiunea inferioară a timpanului. Un tub de conectare flexibil este plasat între ac și seringă, permițând unui asistent să aspire fără a disloca acul. Timpanocenteza este utilă în cazurile de otită medie la pacienții cu un răspuns imun slab și când infecția persistă sau reapare în ciuda mai multor cure de antibiotice.

Drenajul chirurgical al urechii medii (miringotomia) este rezervat persoanelor cu dureri severe de urechi sau complicații ale otitei (de exemplu, mastoidită, meningită).

Otita medie acută recurentă poate fi tratată cu profilaxie antibiotică prelungită. Doze orale zilnice unice de sulfametoxazol (500 mg) sau amoxicilină (250 sau 500 mg) se administrează timp de una până la trei luni. Eșecul controlării infecției cu acest regim este o indicație pentru inserarea unui dren toracic.

Gunasekera H și colab. Tratamentul copiilor cu otită medie: un rezumat al dovezilor din studii sistematice recente. J Paediatr Child Health. Octombrie 2009;45(10):554-62. [PMID: 19751382]

Morris PS și colab. Otită medie acută și cronică. Pediatr Clin North Am. Decembrie 2009;56(6):1383-99. [PMID: 19962027]

2. Otita medie cronică și colesteatom

Infecția cronică a urechii medii și a mastoidei este de obicei o consecință a otitei medii acute recurente, deși poate rezulta din alte boli și traume. Membrana timpanică se perforează de obicei, ceea ce poate fi însoțit de modificări ale mucoasei, cum ar fi degenerarea polipoidă și țesutul de granulație , și modificări osoase, cum ar fi osteita și scleroza. Bacteriile asociate cu otita medie cronică diferă de cele asociate cu otita medie acută. Microorganismele comune includ *Pseudomonas aeruginosa, Proteus* sp., *Staphylococcus aureus* și infecțiile anaerobe mixte. Caracteristica clinică caracteristică a otitei medii cronice este drenajul purulent al auricularului. Drenajul poate fi continuu sau intermitent, cu intensitate mai mare în timpul unei infecții a căilor respiratorii superioare sau după expunerea la apă. Durerea este rareori prezentă, cu excepția exacerbărilor acute. Pierderea auzului conductiv rezultă din distrugerea membranei timpanice, a lanțului osicular sau a ambelor. Tratamentul medical pentru otita medie cronică implică îndepărtarea regulată a resturilor infectate, utilizarea dopurilor de urechi pentru a proteja împotriva expunerii la apă și picături antibiotice topice pentru pusee. Activitatea ciprofloxacinei împotriva *Pseudomonas* poate ajuta la uscarea unei urechi cu secreții cronice atunci când este administrată oral în doză de 500 mg la fiecare 12 ore, timp de una până la șase săptămâni.

Tratamentul definitiv este chirurgical în majoritatea cazurilor. Repararea membranei timpanice poate fi efectuată utilizând aponevroza mușchiului temporal. În aproape 90% din cazuri, este posibilă reconstrucția cu succes a membranei timpanice, adesea cu eliminarea infecției și o îmbunătățire semnificativă a auzului . Când celulele aeriene mastoidiene sunt afectate de o infecție ireversibilă, acestea trebuie îndepărtate prin mastoidectomie.

Colesteatomul este un tip special de otită medie cronică (Fig. 8-1). Cea mai frecventă cauză este disfuncția prelungită a trompei lui Eustachio, cu presiunea negativă cronică rezultată la nivelul urechii medii, care trage porțiunea flască superioară a membranei timpanice spre interior. Aceasta creează un sac căptușit cu epiteliu scuamos, care, atunci când este obstrucționat la nivelul gâtului său, se poate umple cu keratină descuamată și se poate infecta cronic. Colesteatomele erodează de obicei osul, cu penetrare timpurie a procesului mastoid și distrugerea lanțului osicular. În timp, acestea pot eroda urechea internă, pot afecta nervul facial și, rareori, se pot răspândi intracranian. Examinarea otoscopică poate releva un sac de retracție epitimpanic, perforarea membranei timpanice marginale cu exudat de resturi keratinoase sau țesut de granulație. Tratamentul colesteatomului constă în marsupializarea chirurgicală a sacului sau excizia completă a acestuia, pentru care este necesară crearea unui „receptacol mastoidian” în care

▲ **Figura 8-1.** Colesteatom. (Cu permisiunea Dr. Vladimir Zlinsky în lucrarea Dr. Rory F. Sullivan: Audiology Forum: Video Otoscopy, www.RCSullivan.com și a celor de la Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Acestea leagă meatul auditiv și mastoidele într-o cavitate comună mare care trebuie curățată periodic.

Morris PS și colab. Otită medie acută și cronică. Pediatr Clin North Am. Decembrie 2009;56(6):1383-99. [PMID: 19962027]

Saunders JE. Intervenția chirurgicală precoce a atelectaziei urechii medii îmbunătățește rezultatele pe termen lung și previne colesteatomul? Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Octombrie 2008; 134(10): 1040-4. [PMID: 18936347]

Complicațiile otitei medii

A. Mastoidita

Mastoidita acută supurativă apare de obicei după câteva săptămâni de otită medie acută tratată inadecvat. Se caracterizează prin durere retroauriculară și eritem, însoțite de febră spinoasă. Radiografia relevă coalescența celulelor mastoidiene cauzată de distrugerea septurilor osoase ale acestora. Tratamentul inițial constă în administrare intravenoasă de antibiotice și miringotomie pentru cultură și drenaj. Eșecul acestui regim de tratament indică necesitatea drenajului chirurgical (mastoidectomie).

Pang LH și colab. Mastoidita la copii: o trecere în revistă a 11 ani de experiență în management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 noiembrie;73(11):1520-4. [PMID: 19758711]

Stähelin-Massik J și colab. Mastoidita la copii: un studiu prospectiv, observațional, care compară tabloul clinic, microbiologia, tomografia computerizată, constatările chirurgicale și histologia. Eur J Pediatr. 2008 mai;167(5):541-8. [PMID: 17668240]

B. Petrozită

Porțiunea interioară a osului petros (creasta petroasă) dintre urechea internă și clivus poate deveni un focar de infecție persistentă atunci când drenajul din tracturile sale celulare pneumatice este blocat. Acest lucru poate provoca secreții urât mirositoare, dureri auriculare și retroorbitale profunde și paralizie a nervului cranian șase (sindromul Gradenigo); meningita poate apărea ca o complicație. Tratamentul constă în terapie antibiotică prelungită (pe baza rezultatelor culturii) și drenaj chirurgical prin apicoectomie petroasă.

Wanna GB și colab. Managementul contemporan al complicațiilor intracraniene ale otitei medii. Otol Neurotol. Ianuarie 2010;31 (1): 111-7. [PMID: 19887978]

C. Paralizie facială

Paralizia facială poate fi asociată cu otita medie acută sau cronică. În cazurile acute, aceasta rezultă din inflamația celui de-al șaptelea nerv cranian din segmentul urechii medii, posibil mediată de neurotoxine secretate de bacterii. Tratamentul constă în miringotomie pentru drenaj și cultură, urmată de antibiotice intravenoase (în funcție de rezultatele culturii). Există controverse în ceea ce privește administrarea de corticosteroizi. Prognosticul este excelent, cu recuperare completă în aproape toate cazurile.

Paralizia facială asociată cu otita medie cronică progresează de obicei lent din cauza presiunii cronice asupra celui de-al șaptelea nerv cranian din urechea medie sau mastoidă din cauza colesteatomului. Corectarea chirurgicală a bolii de bază este necesară. Prognosticul este mai puțin favorabil în paralizia facială legată de otita medie acută.

Yonamine FK și colab. Paralizie facială asociată cu otita medie acută. Braz J Otorhinolaryngol. 2009 Mar-Apr;75(2):228-30. [PMID: 19575108]

D. Tromboza sinusului sigmoid

Infecția reținută în celulele mastoidiene adiacente sinusului sigmoid poate provoca tromboflebită septică. Aceasta din urmă este anunțată de semne de sepsis (febră acutizată, frisoane), uneori însoțită de semne de creștere a presiunii intracraniene (dureri de cap, letargie, greață, vărsături și edem papilar). Diagnosticul poate fi stabilit neinvaziv folosind venografia prin rezonanță magnetică. Tratamentul primar constă în administrarea intravenoasă de antibiotice (în funcție de rezultatele culturii). Drenajul chirurgical cu ligatura venei jugulare interne este indicat dacă se suspectează embolie.

Johnston DR și colab. Tromboza sinusului sigmoid ca o complicație a otitei medii. Otol Neurotol. Octombrie 2007;28(7):988-9. [PMID: 17909437]

E. Infecția sistemului nervos central

Meningita otogenă este de departe cea mai frecventă complicație intracraniană a infecțiilor urechii. În cazurile de otită medie supurativă acută, aceasta apare din diseminarea hematogenă a bacteriilor , cel mai adesea *H. influenzae* și *S. pneumoniae.* În otita medie cronică, aceasta rezultă din răspândirea infecției prin căi preexistente, cum ar fi linia de sutură petroscuamoasă, sau prin extinderea directă a bolii prin plăcile durale ale piramidei petroase.

Abcesele epidurale apar ca urmare a extinderii directe a bolii în cazurile de infecție cronică; sunt de obicei asimptomatice , dar ocazional se prezintă cu durere locală excesivă, cefalee și febră ușoară. Sunt adesea descoperite întâmplător în timpul intervenției chirurgicale. Un abces cerebral poate apărea în lobul temporal sau cerebel ca urmare a tromboflebitei septice adiacente unui abces epidural. Microorganismele cauzatoare predominante sunt *S. aureus, S. pyogenes* și *S. pneumoniae.* Ruptura în spațiul subarahnoidian provoacă meningită și frecvent deces (Capitolul 30).

Wanna GB și colab. Managementul contemporan al complicațiilor intracraniene ale otitei medii. Otol Neurotol. Ianuarie 2010;31 (1): 111-7. [PMID: 19887978]

3. Otoscleroză

Otoscleroza este o boală progresivă cu o tendință familială notabilă, care afectează capsula otică osoasă. Leziunile implică placa de bază a scării și determină o impedanță crescută la transmiterea sunetului prin lanțul osicular, rezultând o pierdere a auzului conductiv. Aceasta poate fi corectată prin înlocuirea scării cu ajutorul unei proteze (stapedectomie). Atunci când leziunile otosclerotice afectează cohleea (otoscleroză cohleară), apare o pierdere permanentă a auzului neurosenzorial. Unele dovezi sugerează că acest grad de pierdere a auzului poate fi stabilizat cu tratament oral prelungit cu fluorură de sodiu (8,3 mg clorură de sodiu și 364 mg carbonat de calciu, două comprimate administrate oral în fiecare dimineață).

Lippy WH și colab. Perle despre otoscleroză și stapedectomie. Ureche, Nas și Gât J. iunie 2008 ;87(6):326-8. [PMID: 18561115]

Markou K și colab. O privire de ansamblu asupra etiologiei otosclerozei. Eur Arch

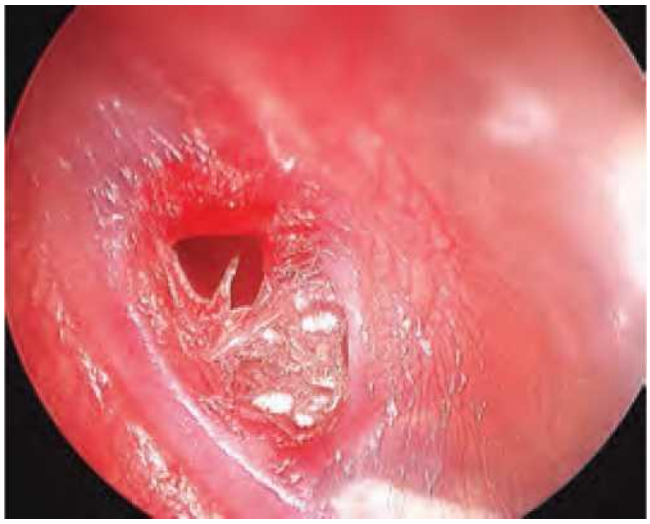
Otorinolaringol. 2009 ianuarie;266(1):25-35. [PMID: 18704474]

4. Traumatisme ale urechii medii

Timpanul se poate perfora din cauza unui impact sau a unui traumatism acustic exploziv (Fig. 8-2). În majoritatea cazurilor, vindecarea este spontană. Perforația persistentă poate fi cauzată de o infecție secundară rezultată în urma expunerii la apă.

Este esențial să se recomande pacienților să folosească dopuri de urechi atunci când înoată sau fac baie în perioada de vindecare. Sângerarea în spatele unei membrane timpanice intacte (hemotimpan) poate rezulta în urma unui traumatism contondent sau a unui barotraumatism sever. De obicei, se rezolvă spontan în câteva săptămâni. Când pierderea auzului conductiv mai mare de 30 dB persistă mai mult de trei luni după traumatism, trebuie suspectată o disfuncție a lanțului osicular. Auzul este, în general, restabilit prin explorarea urechii medii și reconstrucția lanțului osicular, combinată cu repararea membranei timpanice, atunci când este necesar.

Conoyer JM și colab. Chirurgie otologică după traumatisme ale urechii. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Nov;137(5):757-61. [PMID: 17967641]
Mick P și colab. Traumatisme penetrante și explozive ale urechii: o analiză pe 7 ani a două cabinete pediatrice. J Otolaryngol Head Neck Surg. Decembrie 2008;37(6):774-6. [PMID: 19128702]



▲ **Figura 8-2.** Perforație traumatică a membranei timpanice stângi. (Cu permisiunea Dr. William Clark și a Dr. Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

5. Neoplasme ale urechii medii

Tumorile primare ale urechii medii sunt foarte rare . Tumorile glomus își au originea în urechea medie (glomus tympani) sau în bulbul jugular, cu eroziune ascendentă către hipotimpan (glomus jugularis). Manifestarea lor clinică constă în tinitus pulsatil și pierderea auzului. O masă vasculară poate fi observată în spatele unei membrane timpanice intacte. Tumorile glomus jugularis mari sunt adesea însoțite de multiple neuropatii craniene, afectând în special nervii cranieni șapte, nouă, zece, unsprezece și doisprezece. Tratamentul necesită de obicei intervenție chirurgicală, radioterapie sau ambele. Prin urmare, tinitusul pulsatil necesită angiografie prin rezonanță magnetică și venografie pentru a exclude o tumoră vasculară.

Alaani A și colab. Rolul crucial al imagisticii în determinarea abordării tumorilor glomus timpanice. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 iunie;26(6):827-31. [PMID: 18841375]
Bierry G și colab. Tumoră adenomatoasă a urechii medii: o leziune nu atât de rară care imită glomusul timpanic. J Neuroradiol. 30 iunie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19573921]

OTALGIE

Durerea de urechi (otalgia) este cauzată de diverse probleme otologice, dar cele mai frecvente sunt otita externă și otita medie acută. Otoscopia pneumatică ar trebui să diferențieze clar între aceste două probleme (vezi mai sus pentru otita externă și otita medie). Durerea disproporționată față de constatările fizice poate fi cauzată de herpesul zoster otic, în special atunci când sunt prezente vezicule în canalul auditiv sau pe cornet. Durerea și secrețiile persistente în urechi sugerează osteomielita bazei craniului sau cancer; pacienții cu aceste simptome trebuie evaluați de un specialist.

Există numeroase cauze non-otologice ale otalgiei. Inervația senzorială a urechii provine din nervii trigemen, facial, glosofaringian, vag și cervicali superiori. Datorită acestei inervații abundente, otalgia referită este foarte frecventă. Disfuncția articulației temporomandibulare este o cauză frecventă a otalgiei. Durerea se agravează odată cu mestecatul sau scrâșnitul dinților psihogeni (bruxism) și poate fi asociată cu malocluzia dentară. Tratamentul include o dietă moale, căldură locală pe mușchii masticatori, masaj, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și consultarea unui medic dentist. În nevralgia glosofaringiană, pot apărea episoade repetate de otalgie lancinantă foarte intensă. Tratamentul cu carbamazepină (100 până la 300 mg oral la fiecare 8 ore) oferă o ameliorare semnificativă a simptomelor. Nevralgia glosofaringiană severă, rezistentă la tratamentul medical, poate răspunde la decompresia microvasculară a nervului cranian IX. Infecțiile și neoplasmele care afectează orofaringele, hipofaringele și laringele cauzează frecvent otalgie. Durerea persistentă în urechi necesită o evaluare specializată pentru a exclude cancerul tractului respirator superior și al tractului digestiv.

Ely JW și colab. Diagnosticul durerii de urechi. Am Fam Physician. 1 martie 2008;77(5): 621-8. [PMID: 18350760]

BOLI ALE URECHII INTERNE

1. Pierderea auzului neurosenzorial

Bolile cohleare provoacă pierderea auzului neurosenzorial, o afecțiune care este de obicei ireversibilă. Aproape toate bolile cohleare provoacă pierderea auzului simetrică, bilaterală. Pierderea auzului neurosenzorial unilaterală sau asimetrică sugerează o leziune proximală de cohlee. Leziunile care afectează nervul cranian VIII și sistemul auditiv central sunt discutate în secțiunea despre pierderea auzului neuronal. Principalele obiective ale tratamentului pentru pierderea auzului neurosenzorial sunt prevenirea pierderii ulterioare a auzului și obținerea unei îmbunătățiri funcționale prin amplificare și reabilitare auditivă.

A. Presbiacuzie

Presbiacuzia, sau pierderea auzului legată de vârstă, este cea mai frecventă cauză a pierderii auzului neurosenzorial. Este progresivă, afectând în special frecvențele înalte și este simetrică. Deși este dificil să se izoleze diverșii factori care contribuie (de exemplu, traumatismele cauzate de zgomot) care pot juca un rol în presbiacuzie, se pare că există o predispoziție genetică. Aproape toți pacienții întâmpină dificultăți de înțelegere a vorbirii, în special în medii zgomotoase. Aproximativ 25% dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani și aproape 50% dintre cele peste 75 de ani au dificultăți de auz.

Chao TK și colab. Model predictiv pentru progresia pierderii auzului: meta- - analiză a rezultatelor multi-state. J Eval Clin Pract. 2009 Feb;15(1):32-40. [PMID: 19239579]
Sprinzl GM și colab. Tendințe actuale în tratarea pierderii auzului la persoanele în vârstă: o trecere în revistă a tehnologiei și opțiunilor de tratament - o mini-recenzie. Gerontology. 12 ianuarie 2010. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20090297]

B. Traumatismul acustic

Traumatismele acustice sunt a doua cea mai frecventă cauză a pierderii auzului neurosenzorial. Zgomotele care depășesc 85 dB au potențialul de a deteriora cohleea, în special în cazul expunerii prelungite. De obicei, pierderea începe la frecvențe înalte (în special 4.000 Hz) și progresează odată cu expunerea continuă, incluzând frecvențele vorbirii. Sursele comune de zgomot nociv includ utilajele industriale, armele și muzica foarte tare. Dispozitivele muzicale personale (de exemplu, MP3 și CD playere) utilizate la niveluri de volum excesiv pot fi, de asemenea, dăunătoare. În ultimii ani, monitorizarea nivelurilor de zgomot la locul de muncă de către agențiile de reglementare a condus la programe preventive care au redus incidența pierderii auzului ocupațional. Persoanele de toate vârstele, în special cele cu pierdere a auzului, ar trebui să poarte dopuri de urechi atunci când sunt expuse la zgomote moderat de puternice și căști antifonice personalizate atunci când sunt expuse la zgomote explozive.

El Dib RP și colab. Intervenții pentru promovarea purtării de protecție auditivă . Cochrane Database Syst Rev. 2009 7 octombrie;(4): CD005234. [PMID: 19821342]
Katbamna B și colab. Pierderea auzului dobândită la adolescenți. Pediatr Clin North Am. Decembrie 2008;55(6):1391-402. [PMID: 19041465]

C. Traumă fizică

Traumatismul cranian are efecte asupra urechii interne similare cu cele ale traumatismelor acustice severe. Un anumit grad de pierdere a auzului neurosenzorial poate apărea în urma unei comoții cerebrale simple și este frecventă după o fractură de craniu . Desfășurarea airbagurilor în timpul unui accident rutier a fost asociată cu pierderea auzului.

Mick P și colab. Traumatisme penetrante și explozive ale urechii: o analiză pe 7 ani a două cabinete pediatrice. J Otolaryngol Head Neck Surg. Decembrie 2008;37(6):774-6. [PMID: 19128702]

D. Ototoxicitate

Substanțele ototoxice pot afecta sistemele auditiv și vestibular. Medicamentele ototoxice administrate cel mai frecvent sunt aminoglicozidele, diureticele de ansă și mai mulți agenți antineoplazici, în special cisplatina. Acestea pot provoca pierderea ireversibilă a auzului chiar și atunci când sunt administrate în doze terapeutice. Prin urmare, este important să se identifice pacienții cu risc crescut, cum ar fi cei cu pierdere preexistentă a auzului sau insuficiență renală. Pacienții care primesc concomitent mai multe medicamente ototoxice prezintă un risc deosebit din cauza efectului sinergic al leziunilor otice. Măsurile care ajută la reducerea riscului de leziuni ototoxice includ audiometria serială și monitorizarea concentrațiilor serice maxime și minime, precum și înlocuirea cu medicamente echivalente neototoxice ori de câte ori este posibil. Se depun eforturi pentru a dezvolta strategii, cunoscute sub numele de chimioprotecție otică, care implică administrarea de medicamente care protejează urechea internă de deteriorarea în timpul expunerii la substanțe toxice pentru ureche.

Medicamentele topice care pătrund în urechea medie pot fi absorbite în urechea internă prin fereastra rotundă. Când timpanul este perforat, este recomandat să se evite picăturile cu potențial ototoxic (de exemplu, neomicină, gentamicină).

Guthrie OW. Ototoxicitate indusă de aminoglicozide. Toxicologie. 30 iulie 2008;249(2-3):91-6. [PMID: 18514377]
Helt-Cameron J și colab. Ototoxicitatea cisplatinei la copii: implicații pentru furnizorii de asistență medicală primară. Pediatr Nurs. 2009 Mar-Apr; 35(2):121-7. [PMID: 19472677]

E. Pierderea bruscă a auzului neurosenzorială

Pierderea bruscă idiopatică a auzului la o ureche poate apărea la orice vârstă, dar cel mai adesea se manifestă la persoanele peste 20 de ani. Cauza este necunoscută; cu toate acestea, o ipoteză sugerează că ar putea fi cauzată de o infecție virală sau de ocluzia vasculară bruscă a arterei auditive interne. Prognosticul este variabil; mulți pacienți suferă de surditate permanentă la urechea afectată, în timp ce alții se recuperează complet. Tratamentul la timp cu corticosteroizi s-a dovedit a îmbunătăți probabilitatea de recuperare. Un tratament comun constă în prednison oral, 80 mg zilnic, urmat de o reducere treptată a dozei pe parcursul a 10 zile. Administrarea intratimpanică de corticosteroizi, singuri sau cu corticosteroizi orali, este din ce în ce mai utilizată pentru această afecțiune și este asociată cu un prognostic mai favorabil în unele rapoarte. Deoarece tratamentul pare mai eficient cu cât este mai aproape de debutul pierderii auzului și pare a fi ineficient după șase săptămâni, o audiogramă trebuie obținută din timp de la toți pacienții care suferă de pierdere bruscă a auzului fără patologie evidentă a urechii medii.

Haynes DS și colab. Dexametazonă intratimpanică pentru pierderea bruscă a auzului neurosenzorial după eșecul terapiei sistemice. Laringoscop. Ianuarie 2007;117(1):3-15. [PMID: 17202923]
Hu A și colab. Steroizii intratimpanici pentru afecțiunile urechii interne: o trecere în revistă. Audiol Neurootol. 2009;14(6):373-82. [PMID: 19923807]
Jourdy DN și colab. Evaluarea variației pe parcursul anului a incidenței pierderii bruște a auzului neurosenzorial idiopatic. Otol Neurotol. 2010 ian;31(1):53-7. [PMID: 19887970]

F. Hipoacuzia ereditară

Pierderea auzului neurosenzorial care începe la vârsta adultă este adesea ereditară. Moștenirea poate fi autosomal dominantă sau recesivă. Este adesea posibil să se prezică vârsta de debut, rata de progresie și modelul audiometric (frecvență înaltă, frecvență joasă sau plat) prin studierea membrilor familiei. În ultimii ani, s-au înregistrat progrese semnificative în identificarea tulburărilor genetice moleculare asociate cu pierderea auzului ereditară. Mutația conexinei-26, cea mai frecventă cauză a surdității genetice, poate fi

studiată clinic. Pierderea auzului este, de asemenea, observată frecvent în tulburările mitocondriale moștenite. Se fac progrese în dezvoltarea metodelor de restabilire a pierderii celulelor ciliate în surditatea genetică și în alte forme de surditate prin terapie genică sau tehnici citoblastice.

Dror AA și colab. Pierderea auzului: mecanisme relevate de genetică și biologie celulară. Annu Rev Genet. 2009;43:411-37. [PMID: 19694516]
Eisen MD și colab. Molecule auditive: contribuții ale surdității genetice. Cell Mol Life Sci. 2007 Mar;64(5):566-80. [PMID: 17260086]
Kesser BW și colab. Terapia genică și transplantul de celule stem: strategii pentru restabilirea auzului. Adv Otorhinolaryngol. 2009;66:64-86. [PMID: 19494573]
Richardson RT și colab. Terapia urechii interne pentru conservarea neuronală. Audiol Neurootol. 2006;11(6):343-56. [PMID: 16988498]

G. Hipoacusia autoinmunitară

Pierderea auzului neurosenzorial poate fi asociată cu o mare varietate de afecțiuni autoimune sistemice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, granulomatoza Wegener și sindromul Cogan (pierderea auzului, keratită, aortită). Pierderea auzului este aproape întotdeauna bilaterală și progresivă. Nivelul auzului fluctuează adesea, cu perioade de deteriorare alternând cu remisie parțială sau chiar totală. Tendința este spre o pierdere graduală și permanentă a auzului, care de obicei se stabilizează cu o oarecare funcție auditivă reziduală, dar ocazional progresează spre surditate totală. Simptomele auditive pot fi însoțite de disfuncție vestibulară, în special dezechilibru și instabilitate posturală. Poate apărea și un sindrom asemănător bolii Ménière, cu atacuri intermitente de vertij sever.

În majoritatea cazurilor, modelul autoimun al disfuncției audiovestibulare se prezintă fără o afecțiune autoimună sistemică identificată. Testele de laborator pentru bolile autoimune (de exemplu, anticorpi antinucleari , factor reumatoid, rata de sedimentare a eritrocitelor) pot oferi informații. Sunt disponibile teste specifice pentru reactivitatea imună împotriva antigenelor urechii interne (anticorpi anti-cohleari, teste de transformare a limfocitelor), dar în prezent interesul este limitat la scopuri de cercetare, demonstrând valoarea lor clinică limitată până în prezent. Răspunsul la terapia orală cu corticosteroizi permite diagnosticul și constituie tratament de primă linie. Dacă stabilizarea auzului devine dependentă de utilizarea prelungită a corticosteroizilor, pot fi necesare scheme imunosupresoare pentru a reduce doza de steroizi.

Alexander TH și colab. Siguranța corticosteroizilor în doze mari pentru tratamentul bolilor autoimune ale urechii interne. Otol Neurotol. 2009 iunie;30(4):443-8. [PMID: 19395984]
Dayal VS și colab. Boală autoimună a urechii interne: constatări clinice și de laborator și rezultatul tratamentului. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Aug;37(4):591-6. [PMID: 19128599]

2. Tinitus

Tinitusul este percepția unor zgomote anormale în ureche sau cap. Tinitusul persistent indică de obicei pierderea auzului neurosenzorial, deși nu întotdeauna. La persoanele cu auz normal, există adesea perioade intermitente de tinitus ușor, de frecvență înaltă, care durează de la secunde până la câteva minute. Când este intens și persistent, interferează adesea cu somnul și concentrarea și provoacă suferință psihologică semnificativă.

Cel mai important tratament pentru tinitus este evitarea expunerii la zgomot excesiv, medicamente ototoxice și alți factori care cauzează leziuni cohleare. Mascarea tinitusului cu muzică sau prin amplificarea sunetelor normale cu un aparat auditiv oferă, de asemenea, o oarecare ușurare. Printre numeroasele medicamente care au fost încercate, antidepresivele orale (de exemplu, nortriptilina la o doză inițială de 50 mg administrată oral la culcare) s-au dovedit a fi cele mai eficiente. La persoanele cu simptome rezistente, tehnicile de obișnuință, cum ar fi terapia de recalificare a tinitusului sau mascarea, pot fi benefice. Stimularea magnetică transcraniană a sistemului auditiv central a demonstrat recent că ameliorează simptomele la unii pacienți.

Tinitusul pulsatil, adesea descris de pacienți ca sunând ca bătăile inimii lor, trebuie diferențiat de tinitusul tonal. Deși este frecvent atribuit pierderii auzului conductiv, acest simptom poate fi mult mai semnificativ și poate indica o anomalie vasculară, cum ar fi un glomus carotidian, stenoza sinusului venos, boala vaso-ocluzivă carotidiană, malformația arteriovenoasă sau anevrismul. Angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) și venografia trebuie luate în considerare pentru a stabili diagnosticul.

În schimb, tinitusul izolat de tip „clic” poate fi cauzat de un spasm al mușchiului urechii medii, uneori asociat cu mioclonii palatine. De obicei, individul percepe o serie rapidă de zgomote de clic care durează de la secunde până la câteva minute, însoțite de o senzație de fluturare în ureche.

Adjamian P și colab. Mecanismele tinitusului: perspective din neuroimagistica funcțională umană. Hear Res. Iulie 2009;253(1-2):15-31. [PMID: 19364527]
Jastreboff MM. Terapii sonore pentru gestionarea tinitusului. Prog Brain Res. 2007;166:435-40. [PMID: 17956808]
Madani G și colab. Imagistica în tinitusul pulsatil. Clin Radiol. 2009 Mar;64(3):319-28. [PMID: 19185662]
Meeus O și colab. Influența caracteristicilor stimulării magnetice transcraniene tonice și în rafale asupra inhibării acute a tinitusului subiectiv. Otol Neurotol. 2009 sept.;30(6):697-703. [PMID: 19623097]

3. Hiperacuzie

La persoanele cu auz normal, sensibilitatea excesivă la zgomot poate apărea din motive psihologice sau din cauza unei afecțiuni a urechii. Pacienții cu disfuncție cohleară experimentează adesea „recrutarea”, o sensibilitate anormală la zgomote puternice, în ciuda sensibilității reduse la sunete mai slabe sau mai puțin intense. Pentru a regla aparatele auditive și alte dispozitive de amplificare la persoanele cu recrutare, este necesar un circuit de compresie pentru a evita amplificarea excesivă și inconfortabilă. La persoanele cu auz normal care suferă de hiperacuzie, dopurile de urechi sunt adesea benefice în medii zgomotoase, deși obișnuința ar trebui încurajată.

Meeus OM și colab. Corelația dintre măsurătorile de hiperacuzie în practica zilnică ORL. Int J Audiol. 2010 ian;49(1):7-13. [PMID: 20053152]

4. Vertij

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Senzație de mișcare în absența acesteia sau o senzație exagerată de mișcare ca răspuns la o mișcare specifică a corpului.

► Durata episoadelor izolate de vertij este fundamentală pentru diagnostic.

- Este esențial să se facă distincția între cauzele centrale și cele periferice ale disfuncției vestibulare.
- Periferic: debut brusc, adesea asociat cu tinitus și pierderea auzului; se poate observa nistagmus orizontal.
- Central: debut treptat, fără legătură cu simptomele auditive .
- Evaluarea include audiograma și electronistagmografia (ENG) sau videonistagmografia (VNG).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Vertijul este simptomul cardinal al bolilor vestibulare. Este o senzație de mișcare atunci când aceasta nu există sau o senzație exagerată ca răspuns la o mișcare specifică a corpului. Vertijul este de obicei resimțit ca o senzație inconfundabilă de rotire și se poate manifesta și ca percepția căderii înainte sau înapoi. Trebuie diferențiat de pierderea echilibrului, amețeli și sincopă, care nu sunt de origine vestibulară. Vertijul care rezultă din boala vestibulară periferică începe de obicei brusc, dar poate fi atât de intens încât pacientul nu este capabil să meargă sau să stea în picioare și este frecvent însoțit de greață și vărsături. Poate fi asociat cu tinitus și pierderea auzului, ceea ce susține puternic o origine periferică (adică otică).

Un istoric medical amănunțit facilitează adesea diagnosticul diferențial sau confirmă diagnosticul. Elementele cheie ale acestui istoric includ durata episoadelor izolate de vertij (secunde, minute, ore sau zile) și simptomele asociate. Trebuie căutați factorii declanșatori, inclusiv dieta (de exemplu, aportul ridicat de sare în boala Ménière), stresul, oboseala și luminile puternice (de exemplu, vertijul migrenos).

Examinarea fizică a unui pacient cu vertij include evaluarea - urechilor, răspunsul motor ocular la rotația capului și detectarea nistagmusului, examinarea nervilor cranieni și testul Romberg. În leziunile periferice acute, nistagmusul este de obicei orizontal, cu o componentă rotatorie; faza rapidă este, în general, departe de partea afectată. Fixarea vizuală tinde să inhibe nistagmusul, cu excepția leziunilor periferice foarte acute sau a bolilor sistemului nervos central. Testul Dix-Hallpike (plasarea rapidă a pacientului în decubit dorsal, cu capul extins peste marginea unei mese de examinare și la 30° sub corp, întors spre dreapta sau spre stânga) declanșează un nistagmus cu debut întârziat (~10 s) cu fatigabilitate în cazurile de vertij pozițional paroxistic benign. Nistagmusul nefatigabil în această poziție indică o tulburare a sistemului nervos central drept cauză a amețelii.

Deoarece fixarea vizuală suprimă adesea nistagmusul, multe dintre aceste manevre sunt efectuate cu lentile de protecție Frenzel, care previn fixarea vizuală și permit adesea detectarea formelor ușoare de nistagmus. Testul Fukuda, care implică mersul pacientului cu ochii închiși, poate demonstra asimetria vestibulară.

Spre deosebire de formele periferice de vertij, amețeala care provine din leziuni centrale tinde să apară treptat și apoi progresează pentru a deveni mai intensă și debilitantă. Nistagmusul nu este întotdeauna prezent, dar poate apărea în orice direcție și poate fi disociat între cei doi ochi. Nistagmusul aferent este de obicei neobosit, vertical mai degrabă decât orizontal, fără latență și nu este suprimat prin fixare vizuală. Electronistagmografia (ENG) este utilă pentru verificarea acestor caracteristici. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a creierului este frecvent necesară în evaluarea disfuncției audiovestibulare centrale.

La persoanele cu diplopie datorată oftalmoplegiei externe, poate apărea vertij episodic, atingând apogeul atunci când pacientul privește în direcția celei mai mari separări a imaginii. Leziunile cerebrale care implică cortexul temporal pot produce, de asemenea, vertij, care este uneori simptomul inițial al unei convulsii. În cele din urmă, vertijul poate fi o caracteristică a diferitelor tulburări sistemice și poate apărea ca efect secundar al anumitor anticonvulsivante, antibiotice, hipnotice, analgezice, tranchilizante sau alcool.

B. Date de laborator

În cazurile de vertij persistent sau când se suspectează o afecțiune a sistemului nervos central , sunt indicate studii de laborator, cum ar fi evaluarea audiologică, stimularea calorică, electronistagmografia (ENG), videonistagmografia (VNG) și RMN-ul. Potențialele miogene evocate vestibulare (VEMP) sunt incluse din ce în ce mai mult în evaluarea diagnostică. Aceste studii permit diferențierea între leziunile centrale și cele periferice și identifică cauzele care necesită tratament specific. Electronistagmografia implică înregistrarea obiectivă a nistagmusului indus de mișcările capului și corpului, privire și stimularea calorică. Aceasta ajută la cuantificarea gradului de hipotensiune vestibulară și permite diferențierea între leziunile periferice și cele centrale. Scaunele rotative computerizate și platformele de posturografie sunt alte modalități de diagnostic disponibile în centre specializate.

Ahmed MF și colab. Test caloric versus accelerație armonică sinusoidală rotațională și teste de viteză treptată la pacienți cu și fără suspiciune de vestibulopatie periferică. Otol Neurotol. 2009 sept.;30(6):800-5. [PMID: 19623096]

Brantberg K. Potențialele miogene evocate vestibulare (VEMP): utilitate în neurotologia clinică. Semin Neurol. 2009 noiembrie; 29(5): 541-7. [PMID: 19834866]

► Sindroame de vertigo cauzate de leziuni periferice

A. Hidropesia endolinfática (sindrom de Meniere)

Cauza bolii Ménière este necunoscută. Distensia compartimentului endolimfatic al urechii interne este o constatare patologică și se crede că face parte din patogeneza acestei tulburări . În majoritatea cazurilor, originea precisă a hidropsului nu poate fi stabilită, dar două cauze cunoscute sunt sifilisul și traumatismul cranian. Sindromul clasic constă în vertij episodic cu episoade izolate care durează de la 20 de minute la câteva ore, însoțit de pierderea auzului neurosenzorial fluctuant de joasă frecvență, tinitus (de obicei, cu frecvență joasă și „blow-in") și o senzație de presiune auditivă. Aceste simptome, în absența fluctuațiilor auzului, sugerează vertijul migrenos. Simptomele cresc și scad odată cu modificările presiunii din canalul endolimfatic. Testarea calorică relevă de obicei absența sau reducerea nistagmusului indus de căldură pe partea afectată. Tratamentul primar include o dietă cu conținut scăzut de sare și administrarea de diuretice (de exemplu, acetazolamidă). În cazurile rezistente la tratament, pacienții pot fi supuși injecțiilor intratimpanice cu corticosteroizi, decompresiei sacului endolimfatic sau ablației vestibulare prin aplicarea de gentamicină prin membrana timpanală, secționarea nervului vestibular sau labirintectomiei chirurgicale.

Herraiz C și colab. Steroizi transtimpanici pentru boala Ménière. Otol Neurotol. Ianuarie 2010;31(1):162-7. [PMID: 19924013]

Pullens B și colab. Chirurgie pentru boala Ménière. Cochrane Database Syst Rev. 20 ianuarie 2010;(1):CD005395. [PMID: 20091573]

B. Laberintită

Persoanele cu labirintită prezintă un vertij continuu cu debut acut, care este de obicei foarte intens și durează de la câteva zile până la o

săptămână, însoțit de pierderea auzului și tinitus. În timpul unei - perioade de recuperare care durează câteva săptămâni, vertijul se ameliorează treptat. Auzul poate reveni la normal sau poate continua cu afectare permanentă a urechii afectate. Cauza labirintitei este necunoscută. Dacă pacientul are febră sau simptome de infecție bacteriană, tratamentul constă în antibiotice și îngrijiri de susținere. Supresoarele vestibulare sunt utile în faza acută (de exemplu, diazepam sau meclizină), dar trebuie întrerupte cât mai curând posibil pentru a evita dezechilibrul pe termen lung din cauza compensării inadecvate.

Charles J și colab. Sindromul vertiginos. Aust Fam Physician. Mai 2008; 37(5):299. [PMID: 18464956]

Newman-Toker DE și colab. Deconectarea dintre diagnosticele vestibulare înregistrate și deciziile de management ale departamentului de urgență: o analiză transversală dintr-un eșantion reprezentativ la nivel național. Acad Emerg Med. 2009 Oct;16(10):970-7. [PMID: 19799573]

C. Vertij pozițional paroxistic benign

Pacienții care prezintă episoade recurente de vertij, fiecare durând câteva minute și asociate cu modificări ale poziției capului (adesea declanșate de întoarcerea capului în pat), au aproape întotdeauna vertij pozițional paroxistic benign (VPPB). Termenul „vertij pozițional" este mai precis decât „vertij postural", deoarece tulburarea provine din modificările poziției capului, mai degrabă decât din menținerea unei anumite posturi.

Simptomele tipice ale vertijului pozițional (PVV) apar în episoade care persistă timp de câteva zile. Există o scurtă perioadă de latență (10 până la 15 secunde) după mișcarea capului înainte de debutul simptomelor, iar vertijul acut dispare în 10 până la 60 de secunde, deși dezechilibrul poate persista timp de câteva ore. Mișcările repetate ale capului duc la obișnuință. Unele tulburări ale sistemului nervos central pot imita PVV (de exemplu, insuficiența vertebrobazilară), dar cazurile recurente justifică imagistica prin rezonanță magnetică a capului. În leziunile sistemului nervos central, nu există perioadă de latență, oboseală sau obișnuință cu semnele și simptomele. Tratamentul pentru PVV include protocoale de kinetoterapie (de exemplu, manevra Epley sau exercițiile Brandt-Daroff) bazate pe teoria conform căreia vertijul pozițional periferic rezultă din otoconiile care plutesc liber în canalele semicirculare.

Bhattacharyya N și colab. Academia Americană de Otorinolaringologie - Fundația pentru Chirurgie Cervico-Facială. Ghid de practică clinică: vertij pozițional paroxistic mal benign. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Nov;139(5 Suppl 4):S47-81. [PMID: 18973840]

Marom T și colab. O nouă analiză a fiziopatologiei vertijului pozițional paroxistic benign . Am J Otolaryngol. Iulie-august 2009;30(4):250-5. [PMID: 19563936]

D. Neuronita vestibulară

Neurita vestibulară se prezintă printr-un singur atac de vertij, de obicei paroxistic, fără afectare auditivă asociată, care poate persista timp de câteva zile până la săptămâni înainte de a se diminua treptat. În faza acut, examenul fizic relevă nistagmus și absența răspunsurilor la stimulii calorici pe una sau ambele părți. Cauza acestei tulburări este necunoscută, dar se suspectează o origine virală. Tratamentul include măsuri de susținere, cum ar fi diazepam sau meclizină numai în timpul fazei acute a vertijului, urmate de terapie vestibulară atunci când pacientul nu poate compensa complet.

Shupak A și colab. I. Tratamentul cu prednison pentru neurita vestibulară. Otol Neurotol. 2008 Apr;29(3):368-74. [PMID: 18317392]

E. Vertij traumatic

Cea mai frecventă cauză a vertijului după o leziune la cap este comoția cerebrală labirintică. Simptomele dispar de obicei în câteva zile, dar ocazional persistă timp de o lună sau mai mult. Fracturile bazei craniului care penetrează urechea internă provoacă, în general, vertij sever care durează de la câteva zile la o săptămână și pierderea auzului la urechea afectată. Vertijul posttraumatic cronic poate rezulta din cupulolitiază. Acesta apare atunci când otoconiile dislocate din canalul semicircular posterior se fixează în ampulă și provoacă o deviere cupulară excesivă ca răspuns la mișcarea capului. Clinic, acesta se manifestă ca vertij pozițional episodic. Tratamentul constă în măsuri de susținere și medicamente supresoare vestibulare (diazepam sau meclizină) în timpul fazei acute, precum și terapie vestibulară.

Scherer MR și colab. Traumatisme cranio-cerebrale și patologie vestibulară ca comorbiditate după expunerea la explozii. Phys Ther. 2009 sept.;89(9):980-92. [PMID: 19628578]

F. Fistula perilimfatică

Scurgerea de lichid perilimfatic din urechea internă în cavitatea timpanică prin fereastra rotundă sau ovală este adesea considerată o cauză a vertijului și a pierderii auzului neurosenzorial, dar este de fapt foarte rară. Aproape toate cazurile rezultă din leziuni fizice (de exemplu, contuzie cranienă, lovitură la ureche); barotraumatisme extreme în timpul călătoriilor aeriene, scufundărilor etc.; sau o manevră Valsalva viguroasă (de exemplu, în timpul ridicării de greutăți). Tratamentul necesită uneori explorarea urechii medii și sigilarea ferestrei cu o grefă de țesut; cu toate acestea, dacă nu există un istoric clar al unui eveniment traumatic precipitant, este rareori indicat.

Hatano A și colab. Fistulă perilimfatică traumatică cu luxația scării în vestibul. Auris Nasus Larynx. 2009 Aug;36(4):474-8. [PMID: 19231119]

G. Vertij cervical

Receptorii de poziție situați pe articulațiile fațetare ale coloanei cervicale sunt importanți din punct de vedere fiziologic pentru coordonarea mișcărilor capului și ochilor. Disfuncția proprioceptivă cervicală este o cauză frecventă a vertijului declanșat de mișcările gâtului. Această tulburare începe adesea după o leziune a gâtului, în special hiperextensie. De asemenea, este asociată cu boli degenerative ale coloanei cervicale. Deși simptomele variază, vertijul poate fi declanșat de adoptarea unei anumite poziții a capului, mai degrabă decât de schimbarea într-una nouă (aceasta din urmă fiind tipică disfuncției labirintice). Tratamentul constă în exerciții de mișcare a gâtului, în măsura în care permit considerațiile ortopedice.

H. Migrenă vertij

Vertijul episodic este frecvent însoțit de un tip de migrenă. Foarte des, vertijul este legat temporal de durerea de cap și durează câteva ore. Unii pacienți prezintă un model de vertij pozițional. Ocazional , apare independent de durerea de cap. Se poate comporta identic cu boala Ménière, dar fără pierderea auzului sau tinitusul asociate. Importanța identificării acestei asocieri constă în faptul că medicația

pentru migrenă ameliorează adesea simptomele vestibulare; alte tratamente includ modificarea dietei și profilaxia migrenei.

Fotuhi M și colab. Migrena vestibulară: o analiză critică a studiilor clinice. J Neurol. Mai 2009;256(5):711-6. [PMID: 19252785]
Jeong SH și colab. Disfuncție vestibulară în migrenă: efectele vertijului și răului de mișcare asociate. J Neurol. 30 decembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20041331]
Lempert T și colab. Epidemiologia vertijului, migrenei și migrenei vestibulare . J Neurol. 2009 Mar;256(3):333-8. [PMID: 19225823]

I. Dehiscența canalului semicircular superior

Deficiența stratului osos al canalului semicircular superior poate fi însoțită de vertij declanșat de expunerea la zgomote puternice și de pierderea auzului conductiv. Diagnosticul se stabilește prin tomografie computerizată coronală (CT) de înaltă rezoluție și potențial miogenic evocat vestibular (VEMP). Sigilarea chirurgicală a canalului dehiscent poate ameliora simptomele.

Chi FL și colab. Varietate de manifestări audiologice la pacienții cu dehiscență a canalului semicircular superior. Otol Neurotol. Ianuarie 2010;31(1):2-10. [PMID: 20050265]
Phillips DJ și colab. Diagnosticul și rezultatele reparării fosei craniene medii la pacienții cu sindrom de dehiscență a canalului semicircular superior. J Clin Neurosci. 2010 Mar;17(3):339-41. [PMID: 20074960]

► Sindroame vertiginoase por lesiones centrales

Cauzele vertijului dependente de sistemul nervos central includ bolile vasculare ale trunchiului cerebral, malformațiile arteriovenoase, tumorile trunchiului cerebral și cerebeloase, scleroza multiplă și migrena vertebrobazilară. Vertijul de origine centrală devine adesea ireversibil și invalidant. Nistagmusul asociat este de obicei neobosit, vertical mai degrabă decât orizontal, fără latență și nu este eliminat prin fixare vizuală. Electronistagmografia poate confirma aceste caracteristici. Sunt adesea prezente și alte semne de disfuncție a trunchiului cerebral (de exemplu, paralizii ale nervilor cranieni, deficite motorii, senzoriale sau cerebeloase ale membrelor) sau creșterea presiunii intracraniene. Auzul este de obicei neafectat. Cauza subiacentă trebuie tratată.

Karatas M. Vertij central și amețeli: epidemiologie, diagnostic diferențial și cauze frecvente. Neurolog. 2008 Nov;14(6):355-64. [PMID: 19008741]

BOLI ALE SISTEMULUI AUDITIV

Tan M și colab. Tendințe în gestionarea schwannoamelor vestibulare la Johns

Cuadro 8-1. Trastornos vestibulares frecuentes: diagnóstico diferencial basado en las presentaciones clásicas.

Duración de episodios vertiginosos típicos	Síntomas auditivos presentes	Sin síntomas auditivos
Segundos	Fístula perilinfática	
		Vértigo postural (cupulolitiasis), insuficiencia vertebrobasilar, vértigo cervical
Horas	Hidropesía endolinfática (síndrome de Ménière, sífilis)	Vestibulopatía recurrente, migraña vestibular
Días	Laberintitis, concusión del laberinto	Neuronitis vestibular
Meses	Neuroma acústico, ototoxicidad	Esclerosis múltiple, degeneración cerebelosa

ȘI VESTIBULAR CENTRAL (Tabelul 8-1)

Leziunile nervului cranian VIII și ale căilor audiovestibulare centrale provoacă vertij și pierderea auzului neuronal. O caracteristică a acesteia din urmă este un declin al înțelegerii vorbirii care este disproporționat cu scăderea pragurilor de ton pur. O alta este adaptarea auditivă, în care un ton constant pare să diminueze în volum pentru ascultător și în cele din urmă dispare. Răspunsurile evocate auditive permit diferențierea între pierderea auzului cohlear și neuronal și pot oferi informații despre locul leziunii în cadrul căilor centrale.

Evaluarea tulburărilor audiovestibulare centrale necesită aproape întotdeauna imagistică RMN a canalului auditiv intern, a unghiului cerebelopontin și a creierului cu substanță de contrast .

1. Schwanomul vestibular (neuromul acustic)

Schwanoamele nervului cranian VIII se numără printre cele mai frecvente tumori intracraniene. Aproape toate sunt unilaterale, dar aproximativ 5% sunt asociate cu sindromul neurofibromatozei ereditare de tip 2, în care tumorile bilaterale ale nervului cranian VIII pot fi legate de meningioame și alte tumori intracraniene și spinale. Aceste leziuni benigne își au originea în canalul auditiv intern și cresc treptat, afectând în cele din urmă unghiul cerebelopontin și comprimând în cele din urmă puntea, rezultând hidrocefalie. În general, simptomele lor auditive sunt pierderea auzului unilateral cu afectare a înțelegerii vorbirii care depășește ceea ce s-ar aștepta pentru gradul de pierdere a auzului în tonuri pure. Manifestările non-clasice, cum ar fi pierderea bruscă a auzului unilateral, sunt destul de frecvente. Orice persoană cu pierdere a auzului neurosenzorială unilaterală sau asimetrică trebuie evaluată pentru o tumoră intracraniană. Disfuncția vestibulară se manifestă mai des ca un dezechilibru persistent decât ca vertij episodic. Alte leziuni ale unghiului cerebelopontin, cum ar fi meningioamele și tumorile epidermoide, pot avea manifestări audiovestibulare similare. Diagnosticul se stabilește prin RMN cu substanță de contrast. Tratamentul constă în observație, excizie microchirurgicală sau radioterapie stereotactică, în funcție de factori precum vârsta pacientului, starea de sănătate și dimensiunea tumorii la prezentare. Recent, s-a demonstrat că bevacizumab (un antagonist al factorului de creștere endotelial vascular) este un tratament promițător pentru tumorile la pacienții cu neurofibromatoză de tip 2.

Linskey ME. Păstrarea auzului în radiochirurgia stereotactică a schwannomului vestibular: ce contează cu adevărat? J Neurosurg. Decembrie 2008;109(Supliment): 129-36. [PMID: 19123899]

Plotkin SR și colab. Îmbunătățirea auzului după administrarea de bevacizumab la pacienții cu neurofibromatoză de tip 2. N Engl J Med. 23 iulie 2009;361(4):358-67. [PMID: 19587327]

Hopkins 1997-2007. Laryngoscope. Ianuarie 2010;120(1):144-9. [PMID: 19877188]

Whitehouse K și colab. Schwanoamele vestibulare - când ar trebui reconsiderată terapia conservatoare? Br J Neurosurg. 3 noiembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19886818]

2. Compromis vascular

O cauză frecventă a vertijului la vârstnici este insuficiența vertebrobazilară. Aceasta este adesea declanșată de modificări ale posturii sau de extensia gâtului. Fluxul sanguin redus în sistemul vertebrobazilar poate fi demonstrat prin angiografie prin rezonanță magnetică (o metodă neinvazivă). Tratamentul empiric constă în vasodilatatoare și aspirină.

Buclele vasculare care lovesc zona de intrare a rădăcinii nervului cranian s-au dovedit a provoca disfuncții. Exemple bine-cunoscute includ spasmul hemifacial și nevralgia de trigemen. S-a sugerat că pierderea debilitantă a auzului, tinitusul și vertijul pozițional rezultă adesea dintr-o buclă vasculară adiacentă nervului cranian optulea, deși acest lucru este controversat.

de Castro Junior NP și colab. Pierderea bruscă a auzului neurosenzorial și vertijul asociate cu boala arterială ocluzivă: trei rapoarte de caz și o analiză a literaturii de specialitate. Sao Paulo Med J. 2007 3 mai;125(3):191-5. [PMID: 17923946]

Otto V și colab. Tratamentul vertijului asociat cu insuficiența vertebrobazilară cu o combinație fixă de cinarizină și dimenhidrinat. Int Tin nitus J. 2008;14(1):57-67. [PMID: 18616088]

3. Scleroză multiplă

Pacienții cu scleroză multiplă pot prezenta vertij episodic și dezechilibru cronic. În această boală, pierderea auzului este de obicei unilaterală și cu debut rapid. Recuperarea spontană este probabilă.

Bovo R și colab. Vertij și autoimunitate. Eur Arch Otorhinolaryngol. 16 octombrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19834724]

Manifestări otologice ale sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA)

Manifestările otologice ale SIDA sunt foarte diverse. Sarcomul Kaposi poate afecta auricula și meatul auditiv extern, la fel ca și infecțiile fungice persistente cu potențial invaziv, în special cele cauzate de *Aspergillus fumigatus.* Cea mai frecventă manifestare a SIDA la nivelul urechii medii este otita medie seroasă cauzată de disfuncția trompei lui Eustachio cauzată de hipertrofia adenoidă (limfadenopatie HIV), infecții virale recurente ale mucoasei sau o

tumoră nazofaringiană obstructivă (de exemplu, limfom). În cazul revărsatelor urechii medii, tuburile de ventilație sunt rareori utile și pot duce la otororee apoasă profuzată. Otita medie acută este aproape întotdeauna cauzată de microorganismele bacteriene tipice care afectează pacienții imunoinfectați, deși *a fost raportată otita medie cauzată de Pneumocystis jiroveci* (fostul Pneumocystis carinii). Pierderea auzului neurosenzorial este frecventă și, în unele cazuri, pare să rezulte dintr-o infecție virală a sistemului nervos central. La pacienții cu pierdere progresivă a auzului, este important să se evalueze pentru meningita criptococică și sifilis. Paralizia facială acută cauzată de infecția cu herpes zoster (sindromul Ramsay Hunt) este foarte frecventă și urmează o evoluție clinică similară cu cea observată la persoanele cu imunitate neutră. Tratamentul se face în principal cu doze mari de aciclovir (capitolele 6 și 32). Corticosteroizii pot fi, de asemenea, eficienți.

Matas CG și colab. Evaluarea audiologică și electrofiziologică a copiilor cu sindrom imunodeficienței dobândite (SIDA). Braz J Infect Dis. 2006 august;10(4):264-8. [PMID: 17293909]

BOLI ALE NASULUI ȘI SINUSURILOR PARANASALE

INFECȚII NASALE ȘI SINUSALE

1. Rinita virală (răceală comună)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Elimină rinoreea, hiposmia și congestia nazală.
- Simptomele asociate includ stare generală de rău, dureri de cap și tuse.
- Mucoasă nazală eritematoasă și congestionată la examinare .
- Absența purulentei intranazale.

► Manifestări clinice

Simptomele răspândite, nespecifice, ale răcelii comune apar în stadiile inițiale ale multor boli care afectează tractul respirator superior și tractul digestiv. Pacienții sunt susceptibili pe tot parcursul vieții, deoarece există numeroase tipuri serologice de rinovirus, adenovirus și alți virusuri. Aceste infecții sunt de obicei benigne și se vindecă spontan, deși au fost implicate în dezvoltarea unor boli mai grave, cum ar fi sinuzita bacteriană acută, otita medie acută, astmul sau exacerbarea fibrozei chistice și a bronșitei. În infecțiile virale, congestia nazală, scăderea simțului mirosului, rinoreea apoasă și strănutul sunt tipice, însoțite de stare generală de rău, dureri în gât și uneori dureri de cap. Examenul nazal evidențiază aproape întotdeauna mucoasă eritematoasă, edematoasă și secreții apoase. Prezența secrețiilor nazale purulente sugerează rinosinuzită bacteriană.

► Tratament

În ciuda cercetărilor active privind chimioterapia antivirală, până în prezent nu există scheme antivirale eficiente pentru prevenirea sau tratamentul rinitei virale. Există o concepție greșită larg răspândită în rândul pacienților că antibioticele sunt utile. Studiile clinice randomizate controlate și meta-analizele au demonstrat că gluconatul de zinc este eficient în reducerea duratei și severității simptomelor răcelii comune. O doză minimă de 13,3 mg de zinc elementar în pastile, administrată în primele 24 până la 48 de ore, pare a fi eficientă. Rinoreea și congestia nazală pot fi ameliorate moderat cu alte măsuri de susținere, cum ar fi decongestionantele (pseudoefedrină în doză de 30 până la 60 mg la fiecare 4 până la 6 ore sau 120 mg de două ori pe zi).

Spray-urile nazale, cum ar fi oximetazolina sau fenilefrina, au acțiune rapidă. Acestea nu trebuie utilizate mai mult de câteva zile, deoarece utilizarea prelungită duce la o nevoie aproape dependentă de a preveni congestia nazală cauzată de sevrajul medicamentos, numită **rinită medicamentoasă** . Tratamentul necesită întreruperea obligatorie a administrării spray-urilor, ceea ce este adesea foarte frustrant pentru pacienți. Corticosteroizii topici intranazali (de exemplu, flunisolid, două pulverizări în fiecare nară de două ori pe zi), un anticolinergic intranazal (ipratropiu, spray nazal 0,06%, două până la trei pulverizări la fiecare 8 ore, după cum este necesar) sau o cură scurtă de prednison oral cu titrare treptată a dozei pot ajuta în timpul procesului de sevraj.

Complicații

În afară de disfuncția trompei lui Eustachio sau de revărsatul tranzitoriu al urechii medii, complicațiile rinitei virale sunt rare. Poate apărea rinosinuzită bacteriană secundară , sugerată de simptome persistente care durează mai mult de o săptămână, însoțite de secreții nazale purulentă verzi sau galbene și dureri faciale sau dentare unilaterale. (Vezi Rinosinuzita bacteriană acută, mai jos.)

Recenta reapariție a gripei cauzată de tulpina virusului A/H1N1 a schimbat tratamentul rinitei virale, care altfel se rezolva de la sine în multe circumstanțe. Acest virus a circulat în Statele Unite din 1977, dar a culminat cu o pandemie periculoasă în 2009, cunoscută și sub numele de *gripă porcină* . Aceasta s-a datorat reasortărilor genetice din cadrul virusului H1N1 original, astfel încât unele segmente ale virusului porcin nu au conferit virilitate și rezistență la medicamentele antivirale. Acest lucru a dus la peste 30.000 de cazuri în 74 de țări în decurs de două luni de la identificare. Simptomele gripei A/H1N1 sunt foarte similare cu cele cauzate de alte virusuri care afectează tractul respirator, dar unii (inclusiv copii sub 5 ani, adulți peste 65 de ani, femei însărcinate,...)

Pacienții cu tulburări respiratorii sau imune primare și adolescenții cu vârsta sub 19 ani care primesc acid acetilsalicilic în scopuri terapeutice prezintă un risc deosebit de a dezvolta hipoxie și sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA). Mortalitatea la persoanele care au dezvoltat SDRA a fost mai mare de 17%. Diagnosticul de gripă A/H1N1 se confirmă prin examinarea materialului obținut prin tampon nazofaringian sau aspirație din nazofaringe, orofaringe sau zona endobronșică și identificarea virusului prin reacție în lanț cu polimerază cu transcriptază inversă (RT-PCR). Tratamentul cu oseltamivir sau zanamivir a fost eficient, dar până în prezent este important să se consulte *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* la www.cdc.gov/h1n1flu/ pentru îndrumări privind diagnosticul, tratamentul și măsurile de izolare dacă se suspectează boala.

Doyle WJ și colab. Utilizarea algoritmilor de diagnostic și a noilor tehnologii pentru studierea incidenței și prevalenței infecțiilor virale ale tractului respirator superior și a complicațiilor acestora la populațiile cu risc crescut.

Curr Opin All Clin Immunol. 2007 Feb;7(1):11-16. [PMID: 17218805]
Eby GA 3rd. Pastile de zinc ca remediu pentru răceala comună - O analiză și o ipoteză. Med Hypothesises. 9 noiembrie 2009. [PMID: 19906491]

Hulisz D. Eficacitatea zincului împotriva virusurilor răcelii comune: o prezentare generală. J Am Pharm Assoc (2003). septembrie-octombrie 2004;44(5):594-603. [PMID: 15496046] Marshall S. Gluconatul de zinc și răceala comună. Recenzie a studiilor clinice randomizate controlate. Can Fam Physician. mai 1998;44:1037-42. [PMID: 9612589]
Patick AK. Chimioterapie cu rinovirus. Antiviral Res. 2006 sept.;71(2-3): 391-6. [PMID: 16675037]

Sullivan SJ și colab. Gripa H1N1 2009. Mayo Clin Proc. 2010 ianuarie;85(1): 64-76. [PMID: 20007905]

2. Rinosinuzita bacteriană acută (sinuzită)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Secreții nazale sau expectorație purulentă de culoare galben-verzuie.
- Durere facială sau presiune asupra sânului/sânilor afectat(i).
- Obstrucție nazală.
- Simptome acute (cu o durată de la una la patru săptămâni).
- Simptome suplimentare precum tuse, stare generală de rău, febră și dureri de cap.

Informații generale

Comparativ cu rinita virală, sinuzita acută este mai puțin frecventă, dar afectează 20 de milioane de americani în fiecare an și generează peste 2 miliarde de dolari în cheltuieli medicale anuale. Dacă se include și sinuzita cronică, costul crește la 5,8 miliarde de dolari anual.

Aceste infecții sunt adesea legate de inflamația mucoasei nazale din apropierea porilor de drenaj ai sinusurilor paranazale. Pentru a recunoaște această inflamație ca o componentă importantă a bolii și pentru a o distinge de procese precum rinita alergică sau virală acută, s-a făcut o modificare a nomenclaturii, de la sinuzită la termenul preferat în prezent, „rinosinuzită bacteriană".

Rinosinuzita bacteriană este de obicei cauzată de clearance-ul mucociliar afectat și obstrucția complexului osteomeatal, sau „porului", al sinusurilor paranazale. Edemul mucoasei - obstrucționează complexul, permițând acumularea de mucus în cavitatea sinusală, care apoi se infectează cu bacterii. Cel mai mare dintre aceste complexe osteomeatale este situat adânc în cornetul mijlociu, la nivelul meatului intermediar. Acest complex este de fapt confluența complexelor care drenează sinusurile maxilar, etmoid și frontal. Sinusul sfenoid drenează dintr-un complex separat între septul nazal și cornetul superior.

Agenții patogeni caracteristici ai sinuzitei bacteriene sunt aceiași cu cei ai otitei medii acute: *S. pneumoniae* , alți streptococi, *H. influenzae* și, mai rar, *S. aureus* și *Moraxella catarrhalis* . Acești agenți patogeni prezintă variații regionale în ceea ce privește prevalența și rezistența la medicamente. Trebuie remarcat faptul că aproximativ 25% dintre persoanele sănătoase, asimptomatice, pot prezenta, de asemenea, aceste bacterii dacă se cultivă aspirate sinusale. Cunoașterea anatomiei, patogenezei și microbiologiei rinosinuzitei bacteriene acute îi ajută pe medici să stabilească cel mai eficient și rentabil diagnostic și tratament, prevenind în același timp complicațiile grave.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Sinusul maxilar, cel mai mare dintre sinusurile paranazale, este cel mai frecvent afectat. Simptomele comune includ plenitudine facială unilaterală, presiune și sensibilitate pe obraz , deși acestea sunt adesea absente. Durerea poate fi direcționată către incisivii superiori și canini prin intermediul ramurilor nervului trigemen, care traversează podeaua sinusului paranazal. Trebuie menționată secreția nazală purulentă cu obstrucție nazală, durere facială (presiune) sau ambele. Unele sinuzite maxilare sunt secundare unei infecții dentare, așa că dinții sensibili trebuie examinați temeinic pentru semne de abces. Extracția dintelui afectat sau drenajul abcesului periapical rezolvă sinuzita. Simptomele nespecifice includ febră, stare generală de rău, halitoză, cefalee, hiposmie și tuse. Este important de menționat că unele studii nu au arătat nicio corelație între pacienții care au raportat „cefalee sinusală" și prezența sinuzitei la tomografia computerizată. Rinosinuzita bacteriană se distinge de rinita virală prin persistența simptomelor mai mult de 10 zile sau prin agravarea acestora în decurs de 10 zile de la ameliorarea inițială.

Etmoidita acută la adulți este adesea însoțită de sinuzită maxilară, iar simptomele sunt similare cu cele descrise mai sus. Sinuzita etmoidă localizată se poate manifesta ca durere și presiune asupra peretelui lateral superior al nasului, între ochi, uneori iradiind spre orbită.

În cazurile de pansinuzită, sinuzita sfenoidă sau infecția sinusurilor paranazale se observă de obicei pe cel puțin o parte. Pacienții pot raporta o durere de cap „pe jumătate de față" și adesea arată spre creștetul capului.

Sinuzita frontală acută provoacă de obicei durere și sensibilitate spontană la palpare în regiunea frunții. Este ușor declanșată de palparea plafonului orbital chiar sub capătul interior al sprâncenei.

Sinuzita nosocomială este o formă de sinuzită bacteriană acută care poate fi asimptomatică la nivelul capului și gâtului. Este o cauză frecventă de febră la pacienții aflați în stare critică și este adesea asociată cu prezența prelungită a unei sonde nazogastrice, care provoacă inflamația mucoasei nazale și obstrucția complexului osteomeatal. Pansinuzita pe partea sondei este frecvent observată în studiile imagistice.

B. Imagini

Un diagnostic de rinosinuzită bacteriană acută poate fi pus aproape întotdeauna exclusiv pe baza constatărilor clinice. Costul radiografiilor de rutină, chiar dacă sunt mai sensibile decât examenul fizic, nu este justificat și nici Agenția *pentru Politici și Cercetare în Domeniul Sănătății,* nici *Asociația Americană de Otorinolaringologie* nu le recomandă pentru diagnosticul de rutină al rinosinuzitei bacteriene. Cu toate acestea, ele pot fi utile atunci când criteriile clinice sunt dificil de evaluat sau când sunt prezente simptome ale unei infecții mai grave.

Când este necesar, tomografia computerizată coronală fără substanță de contrast este cea mai rentabilă și oferă mai multe informații decât radiografiile sinusale convenționale. tomografia computerizată este un mijloc rapid și eficient de evaluare a tuturor sinusurilor paranazale, de identificare a zonelor care prezintă motive de îngrijorare mai mare (cum ar fi dehiscența osoasă, ridicarea periostului sau expunerea rădăcinii unui dinte maxilar în interiorul

sinusului) și de accelerare a tratamentului adecvat.

Tomografia computerizată (CT) este uneori indicată pentru a exclude rinosinuzita bacteriană acută. Deși au o sensibilitate rezonabilă, CT-urile nu sunt specifice. Țesutul și lichidul inflamat pot fi dificil de distins atunci când există opacifierea sinusului din cauza altor afecțiuni, cum ar fi rinosinuzita cronică, polipoza nazală sau chisturile de retenție de mucus. Anomalii sinusale pot fi observate la majoritatea pacienților cu infecție a tractului respirator superior, dar rinosinuzita bacteriană apare doar în 2% din cazuri.

Dacă se suspectează o malignitate, o extensie intracraniană sau o infecție oportunistă, trebuie efectuat un RMN cu intensificare a gadoliniului în locul tomografiei computerizate. RMN-ul distinge - mult mai bine decât tomografia computerizată o tumoră de lichid, inflamație sau mucus gros și, de asemenea, definește mai bine extinderea tumorii în raport cu structurile adiacente, cum ar fi orbita, baza craniului și palatul. Distrucția osoasă poate fi demonstrată la fel de bine prin RMN, ca și prin tomografie computerizată.

► Tratament

La pacienții cu rinosinuzită bacteriană, este importantă evaluarea atentă a durerii. În general, se recomandă administrarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Simptomele sinusurilor se ameliorează cu decongestionante orale sau nazale (sau ambele), cum ar fi pseudoefedrina orală, 30 până la 120 mg per doză, până la 240 mg/zi; oximetazolină nazală 0,05% sau xilometazolină 0,05% până la 0,1%, una sau două inhalații în fiecare nară la fiecare 6 până la 8 ore, timp de maximum trei zile.

Aproximativ 66% dintre persoanele cu rinosinuzită bacteriană acută prezintă o ameliorare a simptomelor în primele două săptămâni de tratament cu antibiotice. Cu toate acestea, antibioticele pot fi luate în considerare atunci când simptomele persistă mai mult de 10 până la 14 zile sau când manifestările (cum ar fi febra, durerea facială și umflarea periorbitală, facială sau frontală) sunt severe. Cu toate acestea, tratamentul cu antibiotice reduce incidența eșecurilor terapeutice cu aproximativ 50% și, atunci când este combinat cu un diagnostic clinic, reprezintă cea mai rentabilă opțiune de tratament. Studiile dublu-orb susțin numeroase opțiuni de antibiotice. Un rezumat al recomandărilor naționale recente pentru tratamentul sinuzitei acute poate fi găsit în Tabelul 8-2.

Selecția antibioticelor este de obicei empirică și se bazează pe numeroși factori, inclusiv modele regionale de rezistență la antibiotice, alergii la antibiotice, cost și toleranța pacientului . Cu excepția cazului în care pacientul este alergic la penicilină, amoxicilina trebuie administrată ca medicament de primă linie. Regimul durează de obicei 10 zile (sau durata stabilită anterior), deși uneori sunt necesare cure mai lungi pentru a preveni recidiva. În cazurile de alergie la penicilină, macrolidele au fost recomandate ca tratament de primă linie.

În unele zone urbane din Statele Unite, tulpinile multirezistente de *S. pneumoniae au crescut* , deoarece s-au observat tulpini producătoare de P-lactamază de *H. influenzae* și *M. catarrhalis* și inhibitori de P-lactamază. În aceste regiuni, ghidurile sugerează utilizarea empirică a amoxicilină-clavulanat sau a cefalosporinelor de a doua sau a treia generație. Fluorochinolonele sunt rezervate pentru eșecurile terapeutice sau pentru persoanele cu antecedente recente de terapie cu antibiotice pentru o altă infecție. Sinuzita recurentă sau neresponsivă este o indicație pentru CT și evaluare de către un specialist .

La pacienții în stare critică, tratamentul infecțiilor dobândite în spital diferă de cel al infecțiilor dobândite în comunitate. Trebuie luată în considerare utilizarea antibioticelor cu spectru larg, active împotriva *Pseudomonas aeruginosa* , *Staphylococcus aureus* (inclusiv tulpinile rezistente la meticilină) și anaerobilor. Îndepărtarea sondei nazogastrice și îmbunătățirea igienei nazale (- spray-uri nazale saline, umidificare nazală suplimentară cu oxigen și decongestionante nazale) sunt intervenții cruciale și adesea curative în cazurile ușoare, fără a fi nevoie de tratament intensiv cu antibiotice. Culturile endoscopice sau transantrale ajută la ghidarea tratamentului medical în cazurile complicate.

Complicații

Complicațiile locale ale sinuzitei acute includ celulita și abcesul orbital, osteomielita, extensia intracraniană și tromboza sinusului cavernos.

Modificările examenului ocular la pacienții cu rinosinuzită bacteriană acută reprezintă o indicație pentru tomografie computerizată imediată. Complicațiile la nivelul orbitei apar aproape întotdeauna din cauza extinderii sinuzitei etmoide prin lamina papiracee, un strat osos subțire care comprimă peretele medial al orbitei. Extensia în această zonă poate provoca celulită orbitală, ducând la proptoză, privire restricționată și durere orbitală. Unele cazuri răspund la antibiotice intravenoase, cu sau fără corticosteroizi, și trebuie gestionate în strânsă coordonare cu un oftalmolog, un otorinolaringolog sau ambii. Extensia prin lamina papiracee poate duce la formarea de abcese subperiostale (abces orbital), care provoacă proptoză marcată, oftalmoplegie și durere la privirea mediană. Deși unele abcese răspund la antibiotice, aceste constatări justifică consultarea imediată a unui specialist pentru luarea în considerare a decompresiei și evacuării. Dacă nu se intervine...

Apare rapid și poate provoca leziuni vizuale permanente cu sinusurile paranazale.

Cuadro 8-2. Regímenes orales de antibióticos para sinusitis aguda.

Fármaco	Dosis	Duración	Comentarios
Tratamiento de primera línea			
Amoxicilina	1 000 mg por vía oral c/8 h	Siete a 10 días	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg por vía oral c/12 h	Siete a 10 días	Adecuada para pacientes alérgicos a la penicilina
Doxiciclina	200 mg por vía oral una vez al día durante un día, después 100 mg por vía oral c/12 h	Siete a 10 días	Adecuada para pacientes alérgicos a la penicilina
Tratamiento de primera línea después de uso reciente de antibióticos[1]			
Levofloxacina	500 mg por vía oral una vez al día	10 días	
Amoxicilina con clavulanato	875 mg-125 mg por vía oral c/12 h	10 días	
Tratamiento de segunda línea			
Amoxicilina con clavulanato	1 000 mg-62.5 mg, dos tabletas de liberación prolongada por vía oral c/12 h	10 días	Si no hay mejoría después de tres días con el tratamiento de primera línea
Moxifloxacina	400 mg c/24 h	10 días	Si no hay mejoría después de tres días con el tratamiento de primera línea
Telitromicina[2]	800 mg c/24 h	10 días	Si no hay mejoría después de 10 a 14 días con el tratamiento de primera línea

[1]En las últimas cuatro a seis semanas.

[2]Contraindicado en casos de miastenia grave; existen informes recientes de insuficiencia hepática.

Adaptado con autorización de Marple BF et al. Acute bacterial rhinosinusitis: a review of U.S. treatment guidelines. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Sep; 135(3):341-8.

imobilitate oculară.

În osteomielită, tratamentul antibiotic prelungit este esențial, pe lângă îndepărtarea osului necrotic. Sinusul frontal este cel mai frecvent afectat, iar afectarea osoasă este sugerată de o umflătură sensibilă, pastoasă a frunții (tumoră moale Pott). După tratament, pot fi necesare proceduri reconstructive cosmetice secundare.

Complicațiile intracraniene ale sinuzitei apar prin diseminare hematogenă, ca în tromboza sinusului cavernos și meningită, sau prin extensie directă, de exemplu, în abcesele cerebrale epidurale și intraparenchimatoase. Din fericire, acestea sunt acum rare. Tromboza sinusului cavernos este anunțată de oftalmoplegie, chemoză și amauroză. Diagnosticul este de obicei confirmat prin RMN și, atunci când este identificat prompt, răspunde în general la antibiotice intravenoase.

Abcesele epidurale frontale și intracraniene sunt adesea asimptomatice, dar atunci când apar simptome, acestea pot include alterarea stării mentale, febră persistentă sau cefalee severă.

► Când să se facă referire

Dacă rinosinuzita bacteriană nu se vindecă după un tratament adecvat cu antibiotice orale, pacientul trebuie trimis la un otorinolaringolog pentru evaluare. Culturile endoscopice pot ghida opțiunile de tratament ulterioare. Dacă simptomele persistă mai mult de patru până la douăsprezece săptămâni, sunt indicate endoscopia nazală și tomografia computerizată. Este important ca un otorinolaringolog și un specialist în imagistică să evalueze urgent orice pacient la care se suspectează răspândirea bolii dincolo de

► Când trebuie spitalizat/ă

- Inflamația și eritemul facial, care indică celulita facială.
- Proptoză.
- Modificări vizuale sau anomalii ale privirii, indicatoare de celulită orbitală.
- Abces sau afecțiune a sinusurilor cavernoase.
- Cambios del estado mental indicativos de extensie intracra neal.
- Răspuns imunologic prost.

Chan Y și colab. O actualizare privind clasificările, diagnosticul și tratamentul rinosinuzitei. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 iunie;17(3):204-8. [PMID: 19346944]

Mafee MF și colab. Imagistica rinosinuzitei și a complicațiilor acesteia: radiografie simplă, CT și RMN. Clin Rev Allergy Immunol. 2006 iunie; 30(3):165-86. [PMID: 16949962]

Pant H și colab. Rolul alergiei în rinosinuzită. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 iunie;17(3):232-8. [PMID: 19469053]

Rosenfeld RM. Ghid de practică clinică privind sinuzita la adulți. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 sept.;137(3):365-77. [PMID: 17765760]

Rosenfeld RM și colab. Revizuire sistematică a terapiei antimicrobiene la pacienții cu rinosinuzită acută. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 sept.;137(3 Suppl):S32-45. [PMID: 17761282]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Sinuzită acută. JAMA. 6 mai 2009;301(17):1844. [PMID: 19417204]

3. Vestibulită nazală

Inflamația vestibulului nazal poate rezulta din foliculita părului care căptușește nările și este de obicei o consecință a manipulării nazale sau a tunderii părului. Este indicată administrarea de antibiotice eficiente împotriva *S. aureus* (de exemplu, dicloxacilină, 250 mg oral la fiecare 6 ore, timp de șapte până la 10 zile). Adăugarea de mupirocină sau bacitracină topică (aplicate de două până la trei ori pe zi) poate fi utilă și poate preveni episoadele ulterioare. În caz de recurență, adăugarea de rifampicină (10 mg/kg oral de două ori pe zi în ultimele patru zile de tratament) poate elimina starea de purtător *de S. aureus* . Când este prezent un furuncul, acesta trebuie lacerat și drenat, de preferință intranazal . Este important să se trateze aceste infecții în mod corespunzător pentru a evita răspândirea retrogradă a infecției prin venele nevalvate către sinusurile cavernoase și structurile intracraniene.

Sinuzita fungică invazivă este o urgență medicală și chirurgicală. Odată identificată, la pacienții cu imunodeficiență reversibilă sunt indicate debridarea chirurgicală extinsă și administrarea intravenoasă de amfotericină B. Amfotericina B legată de lipide poate fi administrată la persoanele cu insuficiență renală sau la cei care dezvoltă insuficiență renală din cauza dozelor nefrotoxice de amfotericină B nelipidată. Alte antifungice, cum ar fi voriconazolul și caspofungina, pot reprezenta un tratament adecvat în funcție de tipul de microorganism. Datele sugerează că terapia de chelare a fierului poate fi un adjuvant valoros. Tratamentul chirurgical poate fi necesar pentru vindecare, dar acesta duce adesea la desfigurare marcată și afectare funcțională. Chiar și cu un diagnostic la timp și o intervenție adecvată imediată, prognosticul este rezervat și duce adesea la pierderea a cel puțin unui ochi. La diabetici, rata mortalității este de 20%; la pacienții cu insuficiență renală, este mai mare de 50%. În cazul SIDA, este de aproape 100%.

4. Sinuzită micotică invasivă

Mucormicoza este o afecțiune rară care include mucormicoza rinocerebrală *(Mucor, Absidia* și *Rhizopus* sp.) și alte infecții fungice invazive, cum ar fi *Aspergillus.* Ciuperca se răspândește rapid prin fluxul sanguin și poate fi fatală dacă nu este detectată din timp. Pacienții cu mucormicoză au aproape invariabil un factor care contribuie la apariția acesteia, cum ar fi diabetul zaharat, tratamentul pe termen lung cu corticosteroizi sau boala renală în stadiu terminal. Cu toate acestea, mucormicoza este mai frecventă la persoanele cu imunosupresie severă din cauza tratamentului pentru cancerele hematologice . Unele cazuri au fost raportate la pacienți cu SIDA, iar la acești pacienți, infecția *cu Aspergillus sp. este mai frecventă.* Simptomele inițiale pot fi similare cu cele ale sinuzitei bacteriene, deși durerea facială este mai intensă. Secreția nazală este limpede sau roșiatică, mai degrabă decât purulentă, iar simptomele vizuale pot fi prezente inițial chiar și în absența unor infecții nazale semnificative. La examenul fizic, manifestarea clinică patognomonică a mucormicozei este o cicatrice întunecată pe cornetul mijlociu. Această constatare nu este universală și poate trece cu vederea în cazul infecțiilor profunde sau înalte din oasele nazale. Adesea, mucoasa apare normală sau este palidă și uscată. Diagnosticul la timp necesită suspiciunea bolii și biopsie nazală cu colorare cu argint metenamină, care relevă hife neseptate în țesuturi, însoțite de ocluzie vasculară. Deoarece CT sau RMN pot evidenția inițial doar anomalii ale țesuturilor moi, biopsia și debridarea ulterioară trebuie să se bazeze pe constatările clinice, mai degrabă decât pe dovezile radiografice ale distrugerii osoase sau ale modificărilor intracraniene.

Aribandi M și colab. Caracteristici imagistice ale sinuzitei fungice invazive și neinvazive: o trecere în revistă. Radiographics. Septembrie-octombrie 2007; 27(5):1283-96. [PMID: 17848691]

Epstein VA și colab. Sinuzita fungică invazivă și complicațiile rinosinuzitei . Otolaryngol Clin North Am. 2008 iunie; 41(3):497-524. [PMID: 18435995]

Odessey E și colab. Mucormicoza invazivă a sinusului maxilar: distrucție extinsă cu prezentare indolentă. Surg Infect (Larchmt). 2008 Feb;9(1):91-8. [PMID: 18363473]

RINITĂ ALERGICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Rinoree clară, strănut, lăcrimare, iritații oculare și mâncărime.
- Simptome conexe, cum ar fi tuse, bronhospasm, dermatită eczematoasă.
- Expunerea la alergeni din mediu cu prezența IgE specifici.

► Informații generale

Rinita alergică este foarte frecventă în Statele Unite. Studiile populaționale au relevat o prevalență de 14 până la 40% în rândul americanilor; majoritatea grupurilor de experți sunt de acord asupra unei cifre de 20%. Costurile totale estimate pentru societate se ridică la 6 miliarde de dolari americani anual. Cele mai frecvente cauze ale rinitei alergice sezoniere sunt polenul și sporii. Arbuștii cu flori și polenul copacilor sunt cel mai abundenți primăvara; plantele cu flori și ierburile vara; iar ambrozia și mucegaiurile toamna. Praful, acarienii din praful de casă, poluarea aerului și mătreața animalelor de companie pot provoca simptome pe tot parcursul anului, o afecțiune cunoscută sub numele de rinită perenă.

Rinita alergică este cauzată de expunerea la un alergen din aer la o persoană predispusă. Activarea răspunsurilor imune umorale (limfocite B) și citotoxice (limfocite T), urmată de răspunsuri IgE specifice alergenului, induce eliberarea de mediatori inflamatori. Răspunsul este mai mare atunci când antigenul ajunge la ganglionii limfatici regionali , unde activarea limfocitelor T crește. Eliberarea de interleukină și citokine determină activarea specifică a mastocitelor, eozinofilelor, plasmocitelor, bazofilelor și altor limfocite T. Multe dintre aceste celule circulante migrează apoi către epiteliul nazal și ocular, unde contribuie direct la simptome prin intermediul mediatorilor proinflamatori, cum ar fi histamina, prostaglandinele și kininele.

► Manifestări clinice

Simptomele febrei fânului sunt similare cu cele ale rinitei virale, dar tind să fie persistente și prezintă variații sezoniere. Simptomele nazale sunt frecvent însoțite de iritații oculare, mâncărime, eritem conjunctival și lăcrimare. Mulți pacienți raportează un istoric familial clar de atopie sau alergii.

Medicii trebuie să fie atenți să diferențieze rinita alergică de rinita vasomotorie sau non-alergică. Aceasta din urmă este cauzată de hiperactivitatea nervului vidian și provoacă frecvent rinoree la vârstnici. Pacienții raportează adesea rinoree ca răspuns la numeroși stimuli nazali, cum ar fi expunerea la aer rece sau cald, mirosuri sau

parfumuri, lumină sau particule.

La examenul fizic, mucoasa cornetelor nazale este de obicei palidă sau violacee din cauza angorjării venoase. Acest lucru contrastează cu eritemul rinitei virale. Polipii nazali, care sunt excrescențe gălbui, noroioase ale mucoasei hipertrofice, sunt asociați cu rinita alergică de lungă durată.

► Tratament

A. Antihistaminice

Tratamentul rinitei alergice și perene s-a îmbunătățit în ultimii ani. Antihistaminicele oferă control temporar, dar imediat, al multora dintre cele mai supărătoare simptome ale rinitei alergice. Multe alte antihistaminice eliberate fără prescripție medicală, cum ar fi bromfeniramina sau clorfeniramina (4 mg oral la fiecare 6 până la 8 ore sau 8 până la 12 mg oral la fiecare 8 până la 12 ore în comprimate cu eliberare prelungită) și clemastină (1,34 până la 2,68 mg oral de două ori pe zi), oferă avantajul unui cost mai mic, deși sunt adesea asociate cu rate mai mari de somnolență în comparație cu antihistaminicele mai noi eliberate pe bază de rețetă. Excepțiile includ loratadina (10 mg oral zilnic) și cetirizină, un sedativ ușor, (10 mg oral zilnic), care sunt acum disponibile fără prescripție medicală. Alți antagoniști ai receptorilor H1 orali eliberați pe bază de rețetă includ fexofenadina (60 mg oral la fiecare 12 ore sau 120 mg zilnic) și desloratadina (5 mg oral zilnic). Fexofenadina pare să nu fie sedativă; desloratadina provoacă o sedare minimă. Ebastina (10 până la 20 mg oral o dată pe zi) și misolastina (10 mg o dată pe zi) s-au dovedit, de asemenea, eficiente în studii clinice randomizate. Azelastina, un antihistaminic antagonist al receptorilor H1, s-a dovedit a fi eficientă prin pulverizare nazal (una până la două pulverizări zilnic în fiecare nară). Spray-urile nazale topice sunt foarte utile la persoanele care se plâng de efecte adverse ale antihistaminicelor orale, în special uscăciunea gurii și sedarea. Multe persoane care experimentează o ameliorare inițială a unui antihistaminic se plâng că simptomele alergice revin în cele din urmă după câteva luni de utilizare. În astfel de cazuri, aproape întotdeauna în cazul alergiilor perene, se pare că se dezvoltă toleranță la antihistaminic; alternarea periodică între antihistaminice eficiente permite controlul simptomelor pe termen lung.

B. Corticosteroizi intranazali

O componentă cheie a tratamentului rinitei alergice o reprezintă spray-urile intranazale cu corticosteroizi. Recenziile bazate pe dovezi ale literaturii medicale arată că acestea sunt mai eficiente (și adesea mai puțin costisitoare) decât antihistaminicele nesedative. Pacienților trebuie reamintit că ameliorarea simptomelor durează de obicei două săptămâni sau mai mult. Spray-urile cu corticosteroizi pot reduce, de asemenea, mucoasa nazală hipertrofică și polipii nazali, îmbunătățind astfel căile respiratorii nazale și drenajul complexului osteomeatal. Din acest motiv, corticosteroizii intranazali sunt esențiali în tratamentul alergiilor la persoanele predispuse la rinosinuzită bacteriană acută sau rinosinuzită cronică. Există numeroase preparate disponibile, cum ar fi beclometazona (42 mcg/pulverizare de două ori pe zi în fiecare nară), flunisolida (25 mcg/pulverizare de două ori pe zi în fiecare nară), furoatul de mometazonă (200 mcg o dată pe zi în fiecare nară), budesonidă (100 mcg de două ori pe zi în fiecare nară) și propionatul de fluticazonă (200 mcg o dată pe zi în fiecare nară). Ultimii doi corticosteroizi sintetici par să aibă o potență topică și o liposolubilitate mai mari, cu o biodisponibilitate sistemică mai mică, ceea ce sugerează potențiale avantaje practice. Cu toate acestea, în practică, se consideră că toți corticosteroizii intranazali au aceeași eficacitate. Probabil cel mai important factor este respectarea schemei prescrise și introducerea corectă a medicamentului în cavitatea nazală. Pentru a asigura că medicamentul ajunge la meatul mijlociu, flaconul trebuie ținut în poziție verticală, cu capul înclinat înainte și flaconul îndreptat spre ureche, pe aceeași parte cu spray-ul. Efectele secundare sunt puține, iar cele mai deranjante sunt sângerările nazale. Unii experți consideră că acest lucru se datorează aplicării necorespunzătoare a medicamentului la nivelul septului nazal.

C. Măsuri terapeutice auxiliare

antagoniștii receptorilor H1 , rapoartele publicate susțin utilizarea antagoniștilor receptorilor leucotrienelor, cum ar fi montelukast (10 mg/zi) singur sau cu cetirizină (10 mg/zi) sau loratadină (10 mg/zi), toate administrate oral. Leucotrienele cisteinil au efecte proinflamatorii în bolile tractului respirator superior, cum ar fi rinita alergică, polipii hiperplazici și sinuzita. Ameliorarea rinoreei, strănutului și congestiei nazale se obține prin administrarea de antagoniști ai receptorilor leucotrienelor, adesea în asociere cu antihistaminice. Cromolina sodică și nedocromilul sodic sunt, de asemenea, medicamente adjuvante utile pentru rinita alergică. Acestea acționează prin stabilizarea mastocitelor și inhibarea eliberării mediatorilor proinflamatori. Nu sunt absorbite în tractul digestiv, dar sunt eficiente atunci când sunt aplicate topic și au foarte puține efecte secundare. Cea mai utilă formă de cromolină este probabil preparatul oftalmic; Preparatul nazal nu este la fel de eficient ca corticosteroizii inhalatori. Cromolina intranazală se elimină rapid și trebuie administrată de patru ori pe zi pentru ameliorarea continuă a simptomelor.

Anticolinergicele intranazale, cum ar fi spray-urile nazale cu bromură de ipratropiu 0,03% sau 0,06% (42 până la 84 mcg per nară de trei ori pe zi), pot fi adjuvante utile atunci când rinoreea este un simptom semnificativ. Spray-urile nazale cu ipratropiu nu sunt la fel de eficiente ca corticosteroizii nazali pentru tratarea rinitei alergice, dar sunt utile în cazurile de rinită vasomotorie.

Cea mai eficientă modalitate de ameliorare a simptomelor rinitei alergice este evitarea sau reducerea expunerii la alergenii din aer. Cu toate acestea, acest lucru poate fi uneori extrem de dificil, în funcție de alergen. Menținerea unui mediu fără alergeni este utilă, cu măsuri precum acoperirea pernelor și saltelelor cu huse de plastic, înlocuirea produselor de origine animală (lână, păr de cal) cu materiale sintetice (saltele din spumă, acrilice) și îndepărtarea obiectelor de uz casnic care adună praf (covoare, perdele, cuverturi de pat, articole din răchită) pentru a-i ajuta pe cei mai afectați. Purificatoarele de aer și filtrele de praf ajută, de asemenea, la menținerea unui mediu fără alergeni. Irigările nazale cu soluție salină sunt un adjuvant foarte eficient în tratamentul rinitei alergice, deoarece elimină mecanic alergenii din cavitatea nazală. Deși este un subiect de dezbatere, nu există un beneficiu clar al utilizării soluției saline hipertonice în comparație cu preparatele saline normale disponibile în comerț. Atunci când simptomele devin prea supărătoare, poate fi recomandabil să se identifice alergenii cauzatori. Acest lucru poate fi făcut de un alergolog folosind teste cutanate sau un test RAST seric.

În unele cazuri, simptomele rinitei alergice nu sunt complet ameliorate prin medicație și prin măsuri de evitare a alergenilor .

Adesea, acești pacienți au un istoric familial puternic de atopie și pot avea, de asemenea, manifestări ale căilor respiratorii inferioare, cum ar fi astmul alergic. În aceste cazuri, este recomandabilă trimiterea la un alergolog pentru a lua în considerare imunoterapia. Acest tratament necesită un angajament semnificativ; alergenii nocivi sunt identificați corespunzător, dozele de alergeni sunt crescute treptat și, în final, se administrează o doză de întreținere pentru o perioadă de trei până la cinci ani. S-a demonstrat că imunoterapia scade concentrațiile circulante de IgE la persoanele cu rinită alergică și reduce nevoia de medicamente pentru alergii. Deși expunerea orală la alergeni este în curs de investigare activă, principalul mod de expunere la alergeni este în prezent injectarea subcutanată. Tratamentele sunt administrate într-o unitate medicală adecvată, cu monitorizare atentă din cauza riscului de anafilaxie în timpul creșterii dozei. Reacțiile locale sunt frecvente și aproape întotdeauna se rezolvă spontan.

Bousquet J și colab. Implementarea ghidurilor pentru rinita alergică în cabinetele medicale specializate. Un studiu clinic randomizat, pragmatic, controlat. Int Arch Allergy Immunol. 2009;150(1):75-82. [PMID: 19339805]
Brunton SA și colab. Opțiuni de tratament pentru gestionarea rinitei alergice perene, cu accent pe corticosteroizii intranazali. South Med J. Iulie 2007;100(7):701-8. [PMID: 17639750]

Calderon MA și colab. Imunoterapie cu injecții alergice pentru rinita alergică sezonieră. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD001936. [PMID: 17253469]
Church MK și colab. Tratarea rinitei alergice: regim continuu versus regim la cerere? Rezumat executiv al Inițiativelor de sprijin pentru gestionarea globală a alergiilor (SIGMA): raport al Grupului de lucru belgian. B-ENT. 2009;5(Supliment 12):1-25. [PMID: 19475789]
Greiner AN. Rinita alergică: impactul bolii și considerații pentru gestionare. Med Clin North Am. 2006 ian;90(1):17-38. [PMID: 16310522]
Prenner ME și colab. Rinita alergică: tratament bazat pe profilurile pacienților. Am J Med. 2006 Mar;119(3):230-7. [PMID: 16490466]
Quillen DM și colab. Diagnosticarea rinitei: alergică vs. nonalergică. Am Fam Physician. 1 mai 2006;73(9):1583-90. [PMID: 16719251]
Sheikh A și colab. Măsuri de evitare a acarienilor din praful de casă pentru rinita alergică perenă. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD001563. [PMID: 17253461]

DISFUNCȚIA MILFACȚIEI

Fiziologia olfacției este cea mai puțin înțeleasă în comparație cu celelalte simțuri speciale. Gustul alimentelor este puternic influențat de simțul mirosului, iar studiile au arătat o corelație moderată între discriminarea gustului și capacitatea de a diferenția mirosurile. În ultimii ani, descoperirea familiei de gene ale receptorilor de aromă și a căilor de semnalizare ale inozitol fosfatului și nucleotidelor ciclice a condus la o bază moleculară pentru recepția olfactivă. Clinic, moleculele de aromă călătoresc prin cavitatea nazală până la lama cribroasă și se solubilizează în mucusul care acoperă dendritele expuse ale celulelor receptoare. Cea mai frecventă cauză a disfuncției olfactive (hiposmie sau anosmie) este obstrucția anatomică a nărilor, care poate fi cauzată de polipi, deformări septale și tumori nazale. Disfuncția olfactivă tranzitorie însoțește adesea răcelile, alergiile nazale și rinita perenă prin modificări ale epiteliului nazal și olfactiv. Aproximativ 20% din această disfuncție este idiopatică, deși urmează frecvent unei boli virale. Unii autori sugerează administrarea de doze mari de vitamina A și zinc acestor pacienți, deși există puține dovezi care să susțină utilizarea lor. Neoplasmele sistemului nervos central, în special cele care implică incisura olfactivă sau lobul temporal, pot afecta olfacția și ar trebui luate în considerare la pacienții fără nicio altă explicație pentru hiposmie sau alte semne neurologice. Traumatismele craniene reprezintă mai puțin de 5% din cazurile de hiposmie, dar sunt mai des asociate cu anosmia. Există raportări de absență, diminuare sau distorsionare a mirosului sau gustului într-o mare varietate de tulburări endocrine, nutriționale și nervoase. În special, disfuncția olfactivă în bolile Parkinson și Alzheimer a făcut obiectul unor cercetări recente. Multe medicamente par, de asemenea, să afecteze simțul mirosului.

Evaluarea disfuncției olfactive ar trebui să includă un istoric amănunțit al bolilor sistemice și al utilizării medicamentelor, iar examenul fizic ar trebui să se concentreze pe nas și sistemul nervos. Aproape niciun cabinet medical nu are echipamentul necesar pentru testarea olfactivă, dar aceste teste sunt uneori utile, chiar dacă numai pentru a evalua dacă pacientul are vreun grad de acuitate olfactivă. *Testul de identificare a mirosului* (UPSIT) al Universității din Pennsylvania este disponibil comercial; este un test simplu, autoadministrat, de tip zgârietură și miros, care poate distinge între hiposmie, anosmie și simulare. Pragul olfactiv poate fi testat în centre regionale specializate, utilizând concentrații crescânde de diverse substanțe odorifere. În cazurile de hiposmie permanentă, ar trebui oferite sfaturi cu privire la asezonarea alimentelor cu mirodenii (de exemplu, piper) care stimulează nervul trigemen și chemoreceptorii olfactivi, utilizarea excesivă a sării de masă ca și condiment și aspecte de siguranță, cum ar fi recomandarea instalării de detectoarelor de fum și utilizarea aparatelor electrocasnice electrice, mai degrabă decât pe gaz.

Doty RL. Sistemul olfactiv și tulburările sale. Semin Neurol. 2009 februarie; 29(1):74-81. [PMID: 19214935]
Lafreniere D și colab. Anosmie: pierderea mirosului la vârstnici. Otolaryngol Clin North Am. 2009 Feb;42(1):123-31. [PMID: 19134495]
Nordin S și colab. Acuze privind tulburările olfactive: epidemiologie, evaluare și implicații clinice. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Feb; 8(1):10-15. [PMID: 18188011]

EPISTAXIS

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Sângerare unilaterală din cavitatea nazală anterioară, aproape întotdeauna.

► Majoritatea cazurilor pot fi tratate cu succes prin aplicarea unei presiuni directe pe locul sângerării timp de 15 minute. Când acest lucru este ineficient, simpatomimeticele topice și diverse metode de compresie nazală sunt de obicei eficiente.

► Epistaxisul posterior, bilateral sau foarte profuz trebuie tratat imediat de către un specialist și în unități de terapie intensivă.

► Generalități

Epistaxisul este o problemă foarte frecventă în cadrul asistenței medicale primare. Factorii predispozanți includ traumatisme nazale (scobitul nasului, corpi străini, suflatul nazal puternic), rinita, uscăciunea mucoasei nazale din cauza umidității insuficiente sau a administrării suplimentare de oxigen nazal, deviația de sept, hipertensiunea arterială, ateroscleroza, telangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Weber-Rendu), inhalarea nazală de

cocaină sau alte droguri și consumul de alcool. Medicamentele anticoagulante sau antiplachetare pot fi asociate cu o incidență mai mare a epistaxisului, o frecvență mai mare a epistaxisului recurent și o dificultate mai mare în controlul sângerării, dar nu provoacă epistaxis. Sângerarea este cel mai frecventă în regiunea anterioară a septului, unde confluența venoasă creează un plex venos superficial (plexul Kiesselbach).

► Manifestări clinice

La toate persoanele cu epistaxis, este important să se ia în considerare cauzele care stau la baza sângerării. Uneori sunt indicate teste de laborator pentru analiza parametrilor de sângerare, în special în cazurile recurente. Odată ce episodul acut a trecut, este prudentă o examinare amănunțită a nasului și a sinusurilor paranazale pentru a exclude neoplazia și telangiectazia hemoragică ereditară.

Persoanele care prezintă epistaxis au adesea tensiune arterială mai mare decât subiecții din grupul de control, dar în multe cazuri, tensiunea arterială se normalizează după ce sângerarea acută este controlată. Reevaluarea pentru hipertensiunea arterială semnificativă clinic trebuie repetată, iar tratamentul trebuie inițiat după ce epistaxisul este controlat și orice dopuri sunt îndepărtate.

► Tratament

Aproape toate cazurile de epistaxis anterior sunt tratate cu succes prin presiune directă asupra locului, prin comprimarea nărilor timp de 15 minute. Presiunea venoasă este redusă în poziție așezată, iar o ușoară aplecare înainte scade înghițirea sângelui. Decongestionantele nazale topice cu acțiune scurtă (de exemplu, fenilefrină, soluție 0,125 până la 1%, una sau două pulverizări) care acționează ca vasoconstrictoare pot fi, de asemenea, utile. Când sângerarea nu se oprește ușor, nasul trebuie explorat cu o iluminare bună și un dispozitiv de aspirație pentru a încerca să localizați locul sângerării. Cocaina topică 4%, aplicată sub formă de spray sau cu o bandă demachiantă, servește ca anestezic și vasoconstrictor. Dacă cocaina nu este disponibilă, un decongestionant topic (de exemplu, oximetazolină) și un anestezic topic (de exemplu, tetracaină sau lidocaină) produc rezultate echivalente. Când este vizibil, locul sângerării poate fi cauterizat cu nitrat de argint, diatermie sau electrocauterizare. Un plasture hemostatic absorbabil complementar sau un burete de gelatină absorbabil servește ca barieră de umiditate, la fel ca și unguentul pe bază de petrol, pentru a preveni uscarea și formarea crustei.

Uneori, nu este posibil să se ajungă la locul sângerării pentru a o controla direct sau încercările de a o controla sunt ineficiente. În astfel de cazuri, există mai multe alternative. Când locul sângerării este anterior, un sigilant hemostatic, o compresă nazală pneumatică sau o compresă nazală anterioară sunt de obicei suficiente. Există numeroase modalități de a realiza acest lucru, de exemplu, cu câțiva centimetri de compresă iodoformă lubrifiată plasată sistematic în planșeul naral și apoi în bolta nazală sau cu diverse produse fabricate special pentru comprese nazale.

Aproximativ 5% din sângerările nazale își au originea în **cavitatea nazală posterioară .** Acestea sunt foarte adesea asociate cu boala aterosclerotică și hipertensiune arterială. Dacă compresia nazală pneumatică anterioară nu controlează sângerarea, poate fi necesară ocluzia coanei înainte de introducerea compresiei. În caz de urgență, compresele mai noi cu balon dublu facilitează controlul rapid al sângerării cu puține sau fără traume ale mucoasei. Deoarece aceste baloane pot fi inconfortabile și deoarece sângerarea poate persista din cauza sincopei vasovagale ocazionale, este indicată spitalizarea timp de câteva zile. Analgezicele opioide sunt esențiale pentru a reduce disconfortul considerabil și creșterea tensiunii arteriale cauzate de compresia posterioară.

Tratamentul chirurgical al epistaxisului prin ligatura arterelor nazale (arterele maxilare interne și etmoidale) este o alternativă la compresia nazală posterioară. Embolizarea endovasculară a arterei maxilare interne sau faciale este, de asemenea, foarte eficientă și permite un control foarte specific al sângerării. Aceste alternative sunt necesare atunci când compresia nu controlează sângerarea care pune viața în pericol. În cazuri foarte rare, este necesară ligatura arterei carotide externe.

După ce sângerarea nazală este controlată, pacientului i se recomandă să evite efortul sau exercițiile fizice intense timp de câteva zile. Soluția salină trebuie aplicată frecvent pe compresa nazală pentru a o menține umedă. De asemenea, se recomandă evitarea alimentelor fierbinți sau picante și a expunerii la fumul de tutun, deoarece acestea provoacă vasodilatație nazală. Traumatismele nazale, inclusiv scărpinatul nasului, trebuie evitate. Lubrifierea cu vaselină sau unguent cu bacitracină, precum și creșterea umidității ambientale, sunt măsuri suplimentare utile. În cele din urmă, antibioticele cu activitate împotriva stafilococilor sunt indicate pentru a reduce riscul de sindrom de șoc toxic în timp ce compresa rămâne la locul ei (timp de cel puțin cinci zile).

► Când să se facă referire

Persoanele cu epistaxis recurent sau profuz sau cu epistaxis care persistă după 15 minute de aplicare a presiunii directe și epistaxis însoțit de obstrucție nazală trebuie să consulte un otorinolaringolog pentru evaluare endoscopică și eventuale studii imagistice.

Douglas R și colab. Actualizare privind epistaxisul. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 iunie;15(3):180-3. [PMID: 17483687]
Melia L și colab. Epistaxis la adulți: o analiză clinică. Br J Hosp Med (Londra). Iulie 2008;69(7):404-7. [PMID: 18833976]
Reaven D și colab. Managementul epistaxisului posterior. Acad Emerg Med. 2008 iunie;15(6):585. [PMID: 18616451]
Schlosser RJ. Practică clinică. Epistaxis. N Engl J Med. 19 februarie 2009;360(8):784-9. [PMID: 19228621]

TRAUMATISM NAZAL

Piramida nazală este osul cel mai frecvent fracturat din corp. O fractură este sugerată de crepitații sau segmente osoase mobile la palpare. Adesea, există epistaxis și durere, precum și hematoame ale țesuturilor moi („ochi vânăt"). Este important să se verifice existența unei depresiuni palpabile a marginii infraorbitale, care ar indica o fractură zigomatică complexă. Confirmarea radiografică este uneori recomandabilă, dar nu este necesară în cazul fracturilor nazale necomplicate. De asemenea, este important să se evalueze alte posibile leziuni faciale, pulmonare sau intracraniene concomitente atunci când circumstanțele leziunii sugerează acest lucru, cum ar fi în cazul accidentelor de mașină și motocicletă.

Tratamentul are ca scop păstrarea permeabilității pe termen lung a cavității nazale și a aspectului estetic al nasului. În decurs de o săptămână de la leziune, se încearcă o reducere închisă folosind cocaină topică 4% și lidocaină 1% injectată local. Când există o umflare nazală semnificativă, este recomandat să se aștepte câteva zile pentru ca edemul să dispară înainte de a efectua reducerea. Defectele funcționale sau estetice persistente pot fi reparate ulterior prin chirurgie nazală reconstructivă.

În toate cazurile, un examen intranazal este esențial pentru a exclude un hematom septal, care apare ca o lărgire a septului anterior, vizibilă chiar în spatele columelei. Cartilajul septal își primește singura nutriție din mucoperichondrul său strâns aderent. Un hematom subperichondral netratat provoacă pierderea cartilajului nazal, cu deformarea rezultată în nasul în șa. Hematoamele septale se pot infecta (*S. aureus* este microorganismul predominant) și trebuie drenate cu o incizie în mucoperichondrul inferior pe ambele părți. Se administrează antibiotice, iar lichidul drenat este trimis pentru cultură.

Alvi A și colab. Fracturi faciale și leziuni concomitente la pacienții cu traumă. Laringoscop. Ianuarie 2003;113(1):102-6. [PMID: 12514391]

Green KM. Reducerea fracturilor nazale sub anestezie locală.

Rinologie. Martie 2001;39(1):43-6. [PMID: 11340695]

TUMORI ȘI BOLI GRANULOMATOASE

1. Tumori nazale benigne

A. Polipi nazali

Polipii nazali sunt excrescențe palide, edematoase, acoperite cu mucoasă, observate la persoanele cu rinită alergică, însă dovezile covârșitoare indică faptul că patogeneza lor nu este exclusiv alergică. Aceștia pot provoca obstrucție nazală cronică și diminuarea simțului mirosului. La pacienții cu polipi nazali și antecedente de astm, acidul acetilsalicilic trebuie evitat, deoarece poate declanșa un episod sever de bronhospasm, cunoscut sub numele de astm **triadic Samter** . Acești pacienți pot avea o sensibilitate imună la salicilat. Prezența polipilor la copii sugerează posibilitatea fibrozei chistice.

Tratamentul inițial cu corticosteroizi nazali topici (vezi Rinita alergică de mai sus pentru medicamente specifice) timp de una până la trei luni este de obicei eficient pentru polipii mici și poate reduce necesitatea intervenției chirurgicale. O cură scurtă de corticosteroizi orali (de exemplu, prednison, timp de șase zile, utilizând 21 de comprimate a câte 5 mg; 30 mg în prima zi, reducând treptat cu 5 mg în fiecare zi) este, de asemenea, convenabilă. Când polipii sunt masivi sau tratamentul medical este ineficient, este necesară îndepărtarea chirurgicală a polipilor. La persoanele sănătoase, aceasta este o procedură minoră ambulatorie. În cazurile recurente sau când intervenția chirurgicală în sine este asociată cu un risc crescut (de exemplu, pacienți cu astm), este recomandabilă o procedură mai extinsă, cum ar fi etmoidectomia. În polipoza recurentă, poate fi necesară îndepărtarea polipilor din sinusurile etmoid, sfenoid și maxilar pentru a oferi o ușurare pe termen lung. Corticosteroizii intranazali trebuie continuați după îndepărtarea polipilor pentru a preveni recurența, iar medicul trebuie să ia în considerare efectuarea unui test pentru alergeni pentru a identifica alergenul dăunător și pentru a lua măsuri pentru a-l evita.

Alobid I și colab. Polipoza nazală și impactul acesteia asupra calității vieții: comparație între efectele tratamentelor medicale și chirurgicale. Allergy. 2005 Apr;60(4):452-8. [PMID: 15727575]

Bhattacharyya N. Progrese în tratamentul chirurgical al rinosinuzitei cronice și polipozei nazale. Curr Allergy Asthma Rep. 2007 iunie;7(3):216-20. [PMID: 17448334]

Harvey RJ și colab. Tratamentul chirurgical al maselor sinusale benigne. Otolaryngol Clin North Am. 2009 aprilie; 42(2): 353-75. [PMID: 19328898]

Patiar S și colab. Steroizi orali pentru polipi nazali. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD005232. [PMID: 17253548]

Williams AN și colab. Eficacitatea clinică a desensibilizării cu aspirină în rinosinuzita cronică. Curr Allergy AsthmaRep. 2008Mai;8(3):245-52. [PMID: 18589844]

B. Papilom inversat

Papiloamele inversate sunt tumori benigne cauzate de virusul papiloma uman (HPV) care își au originea de obicei pe peretele nazal lateral. Se prezintă cu obstrucție nazală unilaterală și uneori sângerare. Sunt adesea ușor de observat prin rinoscopie anterioară sub formă de excrescențe asemănătoare conopidei în sau în jurul meatului mijlociu. Carcinomul cu celule scuamoase se observă în aproape 10% din papilomii inversați sau papiloamele Schneideriene, așa că se recomandă insistent excizia completă. O maxilectomie medială este de obicei necesară, dar în unele cazuri este posibilă o abordare endoscopică. Ratele de recurență publicate pentru papilomii inversați ajung la 20%, așa că urmărirea clinică și radiografică este esențială. Patologul trebuie să examineze cu atenție tot țesutul excizat (nu doar o porțiune) pentru a confirma absența carcinomului.

Melroy CT și colab. Neoplasme sinusale benigne: o atenție la papil -lomul inversant. Otolaryngol Clin North Am. 2006 iunie; 39(3):601-17. [PMID: 16757234]

Reh DD și colab. Rolul chirurgiei endoscopice a sinusurilor în tratamentul papilomului inversat sinusal. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Feb;17(1):6-10. [PMID: 19225300]

C. Angiofibrom juvenil

Aceste tumori extrem de vascularizate își au originea în nazofaringe, în special la adolescenții de sex masculin. Inițial, acestea provoacă obstrucție nazală și sângerări. Persoanele cu epistaxis recurent trebuie evaluate pentru angiofibrom. Medicul trebuie să fie precaut atunci când ia în considerare o biopsie, deoarece aceste tumori pot sângera abundent. Deși benigne, aceste tumori se extind local de la foramenul sfenopalatin la fosa pterigopalatină din canalul pterigoidian și se extind la baza pterigoidiană, aripa mare a osului sfenoid, cavitatea nazală și sinusurile paranazale. Ele pot afecta baza craniului, de obicei în afara durei mater, și se extind deasupra clivusului. Tratamentul constă în embolizare preoperatorie urmată de excizie chirurgicală printr-o abordare adecvată extinderii tumorii. Angiofibroamele mici care nu implică fosa infratemporală pot fi îndepărtate endoscopic. Leziunile extinse pot necesita acces prin baza craniului. Recidivele nu sunt neobișnuite și trebuie excizate dacă este posibil. Recidivele nerezecabile care nu par să crească semnificativ pot fi monitorizate cu studii radiografice seriate și imagistică prin rezonanță magnetică, cu speranța că tumora se va stabiliza sau va involua. În cazul tumorilor nerezecabile în creștere continuă, doze mici de radiații (30 Gy) sunt adesea utile.

Carrillo JF și colab. Angiofibrom nazofaringian juvenil: factori clinici asociați cu recurența și propunerea unui sistem de stadializare. J Surg Oncol. 1 august 2008;98(2):75-80. [PMID: 18623038]

Glad H și colab. Angiofibroame nazofaringiene juvenile în Danemarca 1981-2003 : diagnostic, incidență și tratament. Acta Otolaryngol. Martie 2007;127(3):292-9. [PMID: 17364367]

2. Tumores malignos nasofaríngeos și de los senos paranasales

Deși rare, tumorile maligne ale nasului, nazofaringelui și sinusurilor

paranazale tind să rămână asimptomatice până în stadii foarte avansate. Deși prognosticul este slab în cazurile avansate, rezultatele tratamentului pentru tumorile rezecabile care își au originea în sinusurile paranazale s-au îmbunătățit odată cu utilizarea mai răspândită a rezecțiilor bazei craniului și a radioterapiei cu modulație de intensitate. Ratele de vindecare sunt frecvent de 45% până la 60%. Simptomele inițiale sunt nespecifice și imită cele ale rinitei sau sinuzitei. Obstrucția și secrețiile nazale unilaterale sunt frecvente, iar durerea și sângerarea recurentă indică un diagnostic de cancer. Este important să se evalueze temeinic orice adult cu simptome nazale unilaterale persistente sau otită medie cu debut recent, utilizând endoscopia nazală și nazofaringoscopia. Un indice ridicat de suspiciune rămâne esențial pentru diagnosticarea la timp a acestor tumori. Pacienții prezintă adesea simptome avansate, cum ar fi proptoza, expansiunea obrajilor sau proteze maxilare nepotrivite. Hiperestezia malară, cauzată de invazia nervului infraorbital, este frecventă în tumorile sinusurilor maxilare. O biopsie este necesară pentru un diagnostic definitiv, iar RMN-ul este cel mai bun studiu imagistic pentru definirea extinderii bolii și planificarea intervenției chirurgicale și a radioterapiei adecvate.

Carcinomul cu celule scuamoase este cel mai frecvent tip de cancer al sinusurilor paranazale și al nazofaringelui. Este deosebit de frecvent în nazofaringe, unde obstrucționează trompa lui Eustachio și provoacă otită medie seroasă. Carcinomul nazofaringian (CSC slab diferențiat , CSC non-keratinizant sau limfoepiteliom) este adesea asociat cu anticorpi IgA crescuți împotriva antigenului capsidei virusului Epstein-Barr (EBV). Este deosebit de prevalent la persoanele din sudul Chinei. Neoplasmele mai puțin frecvente din această zonă includ adenocarcinoamele, melanoamele mucoase, sarcoamele și limfoamele non-Hodgkin.

Tratamentul depinde de tipul tumorii și de extinderea bolii. În prezent, carcinomul nazofaringian este cel mai bine tratat cu radioterapie și cisplatină concomitentă, urmată de chimioterapie adjuvantă cu cisplatină și fluorouracil. Acest protocol reduce semnificativ insuficiențele locale, ganglionare și la distanță și crește supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea generală. În unele cazuri, carcinoamele nazofaringiene recurente locale sunt tratate cu protocoale repetate de radioterapie sau intervenție chirurgicală, cu succes moderat și îngrijorări semnificative cu privire la vindecarea rănilor locale. Alte carcinoame scuamoase sunt cel mai bine tratate (atunci când sunt rezecabile) cu o combinație de chirurgie și radioterapie. Numeroase protocoale care investighează utilitatea chimioterapiei sunt în curs de evaluare. Chirurgia bazei craniului pare a fi o modalitate eficientă care îmbunătățește prognosticul general în afecțiunile sinusurilor maligne care erodează acoperișul etmoid. Multe centre efectuează în mod obișnuit ablațiile menționate anterior endoscopic și utilizează „navigația virtuală” în acest scop.

Bourhis J și colab. Meta-analiza chimioterapiei în Grupul de colaborare pentru cancerul de cap și gât; Meta-analiza radioterapiei în Grupul de colaborare pentru carcinomul de cap și gât; Meta-analiza chimioterapiei în Grupul de colaborare pentru carcinomul nazofaringelui. Pacienți individuali

Meta-analize de date privind cancerul de cap și gât. Curr Opin Oncol. Mai 2007;19(3):188-94. [PMID: 17414635]

Maghami E și colab. Cancerul cavității nazale și al sinusurilor paranazale. Expert Rev Anticancer Ther. 2004 iunie;4(3):411-24. [PMID: 15161440]

Myers LL și colab. Diagnostic diferențial și opțiuni de tratament în cancerele sinusurilor paranazale. Surg Oncol Clin N Am. Ianuarie 2004;13(1):167-86. [PMID: 15062368]

3. Boala inflamatorie sinusală (granulomatoza Wegener și sarcoidoza)

Peste 90% din cazurile de granulomatoză Wegener se răspândesc la nivelul nasului și sinusurilor. Adesea se trece cu vederea faptul că răspândirea la aceste locuri este mai frecventă decât la plămâni sau rinichi. Examenul fizic relevă cruste sângeroase și mucoasă friabilă. Biopsia, atunci când este pozitivă, arată granuloame necrozante și vasculită. Alte locuri cunoscute de răspândire a acestei boli la nivelul capului și gâtului sunt subglota și urechea medie.

Sarcoidoza se extinde frecvent și la sinusurile paranazale și este clinic similară cu alte procese inflamatorii sinonazale cronice. Diagnosticul sarcoidozei în alte organe și sisteme este adesea precedat de diverse simptome sinonazale, cum ar fi rinoreea, obstrucția nazală, hiposmia și anosmia. La examenul fizic, cornetele nazale apar angorjate cu granuloame mici, albe. Biopsia relevă granuloame clasice fără centru cazeos. Este important de menționat că pacienții cu leziuni sinonazale întâmpină adesea mai multe dificultăți în gestionarea sarcoidozei în alte organe și sisteme.

Reticuloza polimorfă (reticuloza malignă a liniei mediane, boala distructivă idiopatică a liniei mediane, granulomul letal al liniei mediane) nu este bine înțeleasă, așa cum ar putea sugera multitudinea de termeni descriptivi adecvați, dar se pare că este un limfom nazal. Spre deosebire de granulomatoza Wegener, afecțiunea este limitată la o jumătate a feței și poate exista o distrugere osoasă extinsă. Multe leziuni distructive ale mucoasei nazale și structuri care sunt confundate cu reticuloza polimorfă sunt, de fapt, limfom non-Hodgkin cu celule natural killer sau limfom non-Hodgkin cu celule T. Imunofenotiparea, în special pentru expresia CD56, este importantă în evaluarea histologică. Chiar și atunci când aceste limfoame par localizate, au un prognostic rezervat, cu progresie și deces în decurs de un an, de regulă.

Pentru tratamentul granulomatozei Wegener, vezi capitolul 20.

Aubart FC și colab. Implicarea sinusală în sarcoidoză: un studiu caz-control pe 20 de pacienți. Medicine (Baltimore). 2006 noiembrie;85(6):365-71. [PMID: 17108780]

Erickson VR și colab. Granulomatoza Wegener: tendințe actuale în diagnostic și tratament. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 iunie; 15(3):170-6. [PMID: 17483685]

Fortin PM și colab. Imunoglobulină intravenoasă ca terapie adjuvantă pentru granulomatoza Wegener. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3): CD007057. [PMID: 19588418]

Fuchs HA și colab. Afecțiuni granulomatoase ale nasului și ale tractului paranazale. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Feb;17(1):23-7. [PMID: 19225301]

Mendenhall WM și colab. Granulom letal de linie mediană - limfom natural killer nazal/limfom cu celule T. Am J Clin Oncol. 2006 Apr;29(2):202-6. [PMID: 16601443]

- **Leucoplazie.** O leziune albă care, spre deosebire de candidoza orală, nu poate fi îndepărtată prin frecarea suprafeței mucoase.
- **Eritroplazie.** Similară cu leucoplazia, cu excepția faptului că are o componentă eritematoasă clară.

ENFERMEDADES DE LA CAVIDAD BUCAL Y LA FARINGE

LEUCOPLASIE, ERITROPLASIE, LIQUEN PLANO BUCAL Y CÁNCER BUCAL

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- **Lichen plan oral.** Se prezintă cel mai adesea ca o leucoplazie de tip dantelă, dar poate fi eroziv; diagnosticul definitiv necesită biopsie.
- **Cancer oral.** Leziunile inițiale apar ca leucoplazie sau eritroplazie; leziunile mai avansate sunt mai mari, cu invazie a limbii, astfel încât o masă este palpabilă.
- Pot apărea ulcerații.

Zonele de leucoplazie sunt de obicei mici, dar pot avea un diametru de câțiva centimetri (Fig. 8-3). Histologic, acestea sunt frecvent hiperkeratoze care apar ca răspuns la iritația cronică (de exemplu, de la proteze dentare, tutun, lichen plan); cu toate acestea, aproximativ 2 până la 6% reprezintă displazie sau carcinom scuamos invaziv (CSC) precoce. Este important să se facă distincția între **eritroplazie** și **leucoplazie,** deoarece aproape 90% din cazurile din prima sunt displazie sau carcinom. **CSC** reprezintă 90% din cancerele orale. Consumul de alcool și tutun sunt principalii factori de risc epidemiologici.

▲ **Figura 8-3.** Leucoplazie cu displazie moderată a marginii laterale a limbii. (Cu permisiunea Ellen Eisenberg, DMD; și a Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Diagnosticul diferențial include candidoza orală, - sialometaplazia necrozantă, hiperplazia pseudoepiteliomatoasă, glosita romboidă mediană și boala inflamatorie veziculoerozivă, cum ar fi lichenul plan eroziv. Nu trebuie confundat cu pigmentarea melanotică gingivală brun-negricioasă (difuză sau pătată) frecventă la persoanele non-caucaziene, fragmente albastru-negre încorporate de amalgam dentar sau alte afecțiuni sistemice însoțite de

pigmentare generalizată (neurofibromatoză, polipoză familială, boala Addison). Melanomul intraoral este foarte rar și are un prognostic rezervat.

Orice zonă de **eritroplazie** , zonă de **leucoplazie în creștere** sau leziune cu adâncime submucoasă la palpare trebuie examinată prin biopsie incizională sau citologie exfoliativă. Leziunile ulcerative sunt deosebit de suspecte și îngrijorătoare. Pacientul trebuie trimis imediat la un specialist pentru diagnostic și tratament. Examinarea intraorală sistematică (inclusiv aspectul lateral al limbii, planșeul gurii, gingia, zona vestibulară, palatul și fosele amigdaliene) și palparea gâtului pentru ganglionii limfatici măriți ar trebui să facă parte din fiecare examen fizic general, în special la persoanele cu vârsta peste 45 de ani care fumează sau consumă alcool în exces. La pacienții cu dureri în gât sau dureri de urechi inexplicabile sau persistente, sângerări orale sau nazale sau eritroplazie orală, trebuie luată în considerare și examinarea indirectă sau cu fibre optice a nazofaringelui, orofaringelui, hipofaringelui și laringelui de către un otorinolaringolog, un chirurg cervico-facial și un oncolog radioterapeut. Când se observă un ganglion limfatic mărit, *este de obicei indicată biopsia prin aspirație cu ac fin (PAAF).* În prezent, nu există tratamente aprobate pentru inversarea sau stabilizarea leucoplaziei sau eritroplaziei.

Lichenul plan oral este o boală autoimună inflamatorie cronică relativ frecventă (0,5 până la 2% din populație), dificil de diagnosticat clinic datorită diverselor sale subtipuri fenotipice. De exemplu, modelul reticular imită adesea candidoza sau hiperkeratoza, în timp ce modelul eroziv poate semăna cu carcinomul scuamos (CCS). Tratamentul începe cu diferențierea acestuia de alte leziuni orale. Este indicată citologia exfoliativă sau o biopsie incizională sau excizională de mici dimensiuni, în special atunci când se suspectează carcinomul scuamos. Tratamentul are ca scop ameliorarea durerii și a disconfortului. Corticosteroizii topici și sistemici au fost utilizați pe scară largă. De asemenea, au fost utilizați ciclosporina și retinoizii. Mulți autori consideră că există o rată scăzută (1%) de CSC care apare în lichenul plan (pe lângă posibilitatea unui diagnostic greșit clinic).

Leucoplazia păroasă apare pe marginea laterală a limbii și este o primă observație frecventă în infecția cu HIV (Capitolul 31). Se dezvoltă adesea rapid și apare ca zone leucoplastice ușor ridicate, cu o suprafață ondulată sau „păroasă" (Fig. 8-4).

Există raportări de răspuns clinic după administrarea de zidovudină sau aciclovir, iar tratamentul este în curs de investigare activă.

Cheia unui tratament de succes este detectarea precoce a carcinomului scuamos (SCC) (Fig. 8-5). Leziunile cu o adâncime mai mică de 4 mm au o predispoziție scăzută la metastaze. Majoritatea pacienților la care tumorile sunt detectate înainte ca acestea să atingă 2 cm în diametru sunt tratați cu rezecție locală.

Radiația este o alternativă, dar nu este de obicei utilizată ca tratament de primă linie pentru leziunile mici. Tumorile

▲ **Figura 8-4.** Luxație păroasă orală pe marginea limbii la un pacient cu SIDA. (Cu permisiunea lui Richard P. Usatine, MD; și a lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Tumorile mari sunt în general tratate cu o combinație de rezecție , disecție cervicală și radioterapie externă. Când este necesară reconstrucția, aceasta se efectuează în timpul rezecției și poate include utilizarea lambourilor miocutanate sau a lambourilor libere vascularizate cu sau fără os.

Mai multe studii clinice sugerează utilitatea beta-carotenului, inhibitorilor de ciclooxigenază (COX)-2, vitaminei E și retinoizilor în regresia leucoplaziei și reducerea incidenței carcinomului scuamos recurent. Retinoizii suprimă carcinogeneza capului și gâtului și a plămânilor la modelele animale și inhibă carcinogeneza la persoanele cu leziuni premaligne. De asemenea, se pare că aceștia reduc incidența...

▲ **Figura 8-5.** Carcinom scuamos al palatului. (Cu permisiunea Dr. Frank Miller și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.) cancere primare secundare la nivelul capului și gâtului și la pacienții cu cancer

pulmonar tratați anterior pentru un neoplasm primar.

Brennan M și colab. Managementul displaziei epiteliale orale: o analiză. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Mar;103 (Supliment): S19.e1-12. [PMID: 17257863]
Carbone M și colab. Clobetasol topic în tratamentul lichenului plan oral atrofic-eroziv: un studiu controlat randomizat pentru a compara două preparate cu concentrații diferite. J Oral Pathol Med. 2009 Feb;38(2):227-33. [PMID: 19141065]
Curado MP și colab. Schimbări recente în epidemiologia cancerului de cap și gât. Curr Opin Oncol. Mai 2009;21(3):194-200. [PMID: 19363341]
Eisen D și colab. Numărul V. Lichen plan oral: caracteristici clinice și - management. Dis. orală. 2005 noiembrie;11(6):338-49. [PMID: 16269024]
Konkimalla VB și colab. Diagnosticul și terapia carcinomului scuamos oral . Expert Rev Anticancer Ther. 2007 Mar;7(3):317-29. [PMID: 17338652]
Thongprasom K și colab. Steroizii în tratamentul lichenului plan: o analiză. J Oral Sci. Decembrie 2008;50(4):377-85. [PMID: 19106464]

CANDIDIZĂ ORALĂ

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Candidoza orală (candidoza) este de obicei dureroasă și se prezintă cu plăci alb-cremoase, asemănătoare coagulului, care acoperă mucoasa eritematoasă (Fig. 6-28). Aceste zone albe sunt de obicei ușor de îndepărtat prin răzuire (de exemplu, cu un depresor de limbă), spre deosebire de leucoplazie sau lichen plan, astfel încât poate fi vizibil doar eritemul subiacent neregulat. Candidoza orală este frecvent observată la următorii pacienți: 1) purtători de proteze dentare; 2) persoane cu boli debilitante; 3) diabetici; 4) persoane cu anemie; 5) persoane care urmează chimioterapie sau radioterapie locală; și 6) cei care primesc corticosteroizi sau antibiotice cu spectru larg. O altă manifestare a candidozei este cheilita angulară, deși apare și în deficiențe nutriționale (Fig. 8-6).

▲ **Figura 8-6.** Cheilită severă la colțul gurii la un bărbat HIV-pozitiv cu candidoză orală. (Revendicat la Richard P. Usatine, MD; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

B. Date de laborator

Diagnosticul se stabilește clinic. O analiză umedă cu hidroxid de potasiu evidențiază spori și poate evidenția micelii neseptate. Biopsia evidențiază pseudomicelii intraepiteliale de *Candida albicans*.

Candidoza este adesea prima manifestare a infecției cu HIV, iar testarea pentru infecția cu HIV trebuie întotdeauna luată în considerare la persoanele fără o cauză predispozantă cunoscută pentru creșterea excesivă *a Candidei* (vezi și Capitolul 31). *Ghidul de practică clinică pentru evaluarea și gestionarea infecției cu HIV precoce al Departamentului de Servicii de Sănătate al SUA* recomandă examinarea mucoasei orale la fiecare vizită medicală și la fiecare evaluare orală la fiecare șase luni.

► Tratament

Un tratament antifungic eficient poate fi obținut cu oricare dintre următoarele: fluconazol (100 mg/zi timp de șapte până la 14 zile), ketoconazol (200 până la 400 mg la micul dejun [absorbția necesită un mediu gastric acid] timp de șapte până la 14 zile), pastile de clotrimazol (10 mg dizolvate în gură de cinci ori pe zi) sau pastile vaginale cu nistatină (100.000 de unități dizolvate în gură de cinci ori pe zi) sau ape de gură (500.000 de unități [5 ml de 100.000 U/ml] ținute în gură înainte de înghițire, de trei ori pe zi). S-a demonstrat că sunt eficiente cure de tratament mai scurte cu fluconazol. Cu toate acestea, la pacienții cu infecție cu HIV, pot fi necesare cure mai lungi, iar itraconazolul oral (200 mg/zi) poate fi indicat în cazurile de rezistență la fluconazol. La acești indivizi, multe specii de Candida sunt rezistente la azolii de primă linie și necesită medicamente mai noi, cum ar fi voriconazolul. În plus, apa de gură cu clorhexidină 0,12% sau peroxid de hidrogen cu concentrație medie poate oferi o ameliorare locală. Pudra de nistatină (100.000 U/g) aplicată pe proteză de trei sau patru ori pe zi, timp de câteva săptămâni, este adesea utilă pentru purtătorii de proteze.

Egusa H și colab. Candidoză orală la pacienții infectați cu HIV. Curr HIV Res. 2008 Nov;6(6):485-99. [PMID: 18991614]
Gonsalves WC și colab. Afecțiuni orale frecvente la persoanele în vârstă. Am Fam Physician. 1 octombrie 2008;78(7):845-52. [PMID: 18841733]
Pankhurst C. Candidoză (orofaringiană). Clin Evid. Iunie 2005;(13): 1701-16. [PMID: 16135307]
Pienaar ED și colab. Intervenții pentru prevenirea și gestionarea candidozei orofaringiene asociate cu infecția cu HIV la adulți și copii. Cochrane Database Syst Rev. 19 iulie 2006;3:CD003940. [PMID: 16856025]
Worthington HV și colab. Intervenții pentru tratarea candidozei orale la pacienții cu cancer care primesc tratament. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 aprilie;(2):CD001972. [PMID: 17443513]

GLOSITA, GLOSODINIE, DISGEUZIE SINDROMUL DE BOCA ARDOROSA

Inflamația limbii cu pierderea papilelor filiforme are ca rezultat o limbă roșie, cu suprafață netedă (glosită). Este rareori dureroasă și poate fi secundară deficiențelor nutriționale (de exemplu, niacină, riboflavină, fier sau vitamina E), reacțiilor la medicamente , deshidratării, iritanților și, eventual, reacțiilor autoimune sau psoriazisului. Dacă cauza principală nu poate fi identificată și corectată, terapia empirică de substituție nutrițională este utilă.

Glosodinia este o senzație de arsură sau durere la nivelul limbii care poate apărea cu sau fără glosită. În absența oricăror manifestări clinice, se numește „sindromul gurii arzătoare". Glosodinia cu glosită este asociată cu diabetul zaharat, medicamentele (de exemplu, diureticele), fumatul, xerostomia și candidoza, precum și cauzele menționate anterior ale glositei. Boala parodontală nu este un factor. Sindromul gurii arzătoare aproape niciodată nu este însoțit

de factori de risc semnificativi și pare a fi mai frecvent la femeile aflate la postmenopauză. Tratamentul oricăror cauze subiacente, trecerea de la medicamente cronice la alternative și renunțarea la fumat pot rezolva simptomele glositei. Atât glosodinia, cât și sindromul gurii arzătoare sunt benigne, iar pacientul este probabil să aprecieze asigurarea că nu există nicio infecție sau tumoră. Tratamentele eficiente pentru acest sindrom includ acidul lipoic ***și*** clonazepamul. Clonazepamul este cel mai eficient sub formă de - comprimat cu dizolvare rapidă, plasat pe limbă, la o doză de 0,25 până la 0,5 mg la fiecare 8 până la 12 ore. Terapia comportamentală este, de asemenea, eficientă. Simptomele unilaterale, simptomele care nu pot fi legate de un medicament specific și manifestările care afectează regiunile inervate de alți nervi cranieni sugerează o tulburare neurologică; prin urmare, trebuie luată în considerare imagistica prin rezonanță magnetică a creierului, trunchiului cerebral și bazei craniului.

Byrd JA și colab. Glosită și alte afecțiuni ale limbii. Dermatol Clin. Ianuarie 2003;21(1):123-34. [PMID: 12622275]

Klasser GD și colab. Sindromul gurii arzătoare: recunoaștere, înțelegere și gestionare. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. Mai 2008; 20(2):255-71. [PMID: 18343329]

Patton LL și colab. Managementul sindromului gurii arzătoare: revizuire sistematică și recomandări de management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Mar;103 (Supl):S39:e1-13. [PMID: 17379153]

Speciali JG și colab. Sindromul gurii arzătoare. Curr Pain Headache Rep. 2008 august;12(4):279-84. [PMID: 18625105]

LEZIUNI ULCEROSE ALE GURII

1. Gingivita ulceroasă necrozantă (boca de trinchera, infecție de Vincent)

Gingivita ulcerativă necrozantă este adesea cauzată de infecții cu spirochete și bacil fusiform și este frecventă la adulții tineri aflați sub stres (adesea în momentul examinării). Mai multe boli sistemice subiacente predispun, de asemenea, la această afecțiune. Clinic, se prezintă ca o inflamație gingivală acută, dureroasă și necroză, frecvent cu sângerare, halitoză, febră și limfadenopatie cervicală. Clătirile calde cu peroxid, cu concentrație redusă, și penicilina orală (250 mg la fiecare 8 ore timp de 10 zile) sunt de obicei utile. Poate fi necesar detartrajul gingival.

Feller L și colab. Boli parodontale necrozante la subiecții seropozitivi HIV : mecanisme patogene. J Int Acad Periodontol. Ianuarie 2008;10(1): 10-5. [PMID: 18333595]

2. Ulcer aftos (ulcer gangrenos, stomatită ulcerativă)

Ulcerele aftoase sunt foarte frecvente și ușor de recunoscut. Cauzele lor nu sunt încă pe deplin înțelese, deși s-a sugerat o asociere cu herpesvirusul uman 6. Acestea apar pe mucoasa nekeratinizată (de exemplu, mucoasa vestibulară și labială, dar nu pe gingii sau palat), pot fi unice sau multiple și sunt de obicei recurente. Se prezintă ca un ulcer mic, dureros, rotund (aproape întotdeauna 1 până la 2 mm, dar ocazional 1 până la 2 cm) cu centre fibrinoide gri-gălbui înconjurate de halouri roșii (Fig. 8-7). Stadiul dureros durează șapte până la zece zile; vindecarea este completă în decurs de una până la trei săptămâni.

Tratamentul este nespecific. Corticosteroizii topici (acetonidă de triamcinolon, 0,1% sau unguent cu fluocinonidă, 0,05%) într-o bază aderentă par să ofere ameliorarea simptomatică . Alte tratamente topice cu eficacitate demonstrată în studiile clinice controlate includ diclofenac 3% în hialuronan 2,5%, cianoacrilat de doximicină, ape de gură care conțin enzimele aminoglicozidază și glucoză oxidază și pastă bucală cu amlexanox 5%. De asemenea, a fost administrată cu succes o cură de prednison cu doze reduse timp de o săptămână (40 până la 60 mg/zi). Terapia de întreținere cu cimetidină poate fi utilă la pacienții cu ulcere aftoase recurente; talidomida a fost utilizată selectiv la pacienții HIV-pozitivi pentru această afecțiune.

Zonele mai mari sau mai persistente de stomatită ulcerativă pot fi secundare eritemului multiform sau alergiilor medicamentoase , herpesului simplex acut, pemfigusului, pemfigoidului, lichenului plan bulos, bolii Behçet sau enteropatiei inflamatorii. Ocazional, poate apărea carcinom scuamos sub această formă. Când diagnosticul este neclar, este indicată o biopsie incizională.

▲ **Figura 8-7. Stomatită aftoasă.** (Cu permisiunea lui Ellen Eisenberg, DMD; și a lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Femiano F și colab. Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea stomatitei aftoase. Pediatr Infect Dis J. 2007 august; 26(8): 728-32. [PMID: 17848886]
Scully C și colab. Boala mucoasei orale: stomatită aftoasă recurentă. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Apr;46(3):198-206. [PMID: 17850936]

3. Estomatită herpetică

Gingivostomatita herpetică este frecventă, ușoară și de scurtă durată; majoritatea adulților nu necesită intervenție . Cu toate acestea, la persoanele cu un răspuns imunitar slab, o infecție cu virusul herpes simplex se reactivează adesea și poate fi severă. Manifestările clinice constau în arsuri la debut, urmate de vezicule mici tipice care se rup și formează o crustă. Aciclovirul (200 până la 800 mg de cinci ori pe zi, timp de șapte până la 14 zile) scurtează de obicei evoluția și reduce durerea postherpetică. Diagnosticul diferențial include stomatita ulcerativă (vezi mai sus), eritemul multiform, sancrul sifilitic și carcinomul. La copiii sub șase ani, leziunile cauzate de virusul Coxsackie sunt mai frecvente (ulcere amigdaliene și palatine alb-cenușii ale herpanginei sau ulcere vestibulare și labiale în boala mână-picior-gură).

Arduino PG și colab. Infecția cu virusul herpes simplex de tip 1: prezentare generală a caracteristicilor clinico-patologice relevante. J Oral Pathol Med. 2008 Feb; 37(2):107-21. [PMID: 18197856]
Nasser M și colab. Aciclovir pentru tratarea gingivostomatitei herpetice primare. Cochrane Database Syst Rev. 8 octombrie 2008;(4): CD006700. [PMID: 18843726]
Sciubba JJ. Boli ale mucoasei orale în cabinetul medical - partea I: Stomatită aftoasă și infecții cu herpes simplex. Gen Dent. Iulie-august 2007; 55(4):347-56. [PMID: 17682646]

FARINGITĂ ȘI AMIGDALITĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Durere faringiană.
- Febră.
- Adenopatie cervicală anterioară.

- Exudado amigdalino.
- La conducta se dirige a tratar la infección por estreptococos hemolíticos p del grupo A para prevenir secuelas reumáticas.

► Generalidades

La faringitis y la amigdalitis originan más del 10% de todas las visitas a consultorios de atención primaria de la salud y 50% del uso de antibióticos en pacientes ambulatorios. Aún se discute el tratamiento más apropiado porque algunos de los problemas son muy complejos, pero en los últimos años es mayor el consenso. La principal preocupación es establecer qué pacientes es posible que tengan una infección por estreptococos hemolíticos p del grupo A (GABHS, *group A* ***P****-hemolytic streptococcal infection),* ya que puede originar complicaciones posteriores como fiebre reumática y glomerulonefritis. Una segunda preocupación de la política de salud pública en Estados Unidos es reducir el costo extraordinario (tanto en dólares como en el desarrollo de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos) relacionado con el uso inne-

▲ **Figura 8-8.** Faringită streptococică care prezintă exudat amigdalian și eritem. (Cu permisiunea Dr. Michael Nguyen și a Dr. Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Calot de Medicină de Familie.)* McGraw-Hill, 2009.)

Utilizarea antibioticelor este adesea inutilă și nu este recomandată. Întrebările actuale includ: Este utilă cultura faringiană sau testele rapide de antigen înlocuiesc această procedură în majoritatea circumstanțelor? Sunt criteriile medicale o bază suficientă pentru a decide care pacienți ar trebui să primească antibiotice ? Ar trebui pacienții să primească orice alt antibiotic în afară de penicilină (eritromicină dacă sunt alergici la penicilină)? Cât timp ar trebui să continue tratamentul? Numeroase studii bine efectuate din ultimii ani și experiența crescândă cu testele de laborator rapide pentru detectarea streptococilor (eliminând întârzierea cauzată de cultură) sugerează că un consens ar putea fi posibil.

► Manifestări clinice

Caracteristicile clinice cele mai sugestive pentru faringita cu ABHS includ febră mai mare de 38°C, limfadenopatie cervicală anterioară sensibilă, absența tusei și exudat faringo-amigdalian (Fig. 8-8 și 8-9). Când sunt prezente toate aceste patru caracteristici (criteriile

▲ **Figura 8-9.** Inflamación de la faringe y petequias del paladar blando causadas por estreptococo del grupo A. (Con autorización del Dr. Heinz F. Eichenwald, Public Health Image Library, CDC.)

Centor), acestea sugerează cu tărie ABHS, iar unii medici îl tratează indiferent de rezultatele de laborator. Dacă sunt prezente trei dintre cele patru criterii, sensibilitatea de laborator a testelor rapide pentru antigen este mai mare de 90%. Când este prezent un singur criteriu, ABHS este puțin probabil. Durerea în gât poate fi foarte severă, cu odinofagie, limfadenopatie sensibilă și o erupție scarlatiniformă. Se poate observa leucocitoză cu neutrofilie. Răgușeala, tusea și coriza nu sugerează această boală.

Limfadenopatia intensă și un exudat amigdalian alb-violaceu, care se extinde adesea în nazofaringe, sugerează mononucleoză, în special la un adult tânăr. Recent, s-a raportat că raportul limfocite-leucocite distinge eficient și specific între amigdalită și mononucleoza infecțioasă. Un număr de limfocite >35% sugerează infecția cu EBV cu o sensibilitate apropiată de 90%. Hepatosplenomegalia și un test pozitiv de aglutinare heterofilă sau titruri ridicate de anticorpi EBV confirmă acest diagnostic. Cu toate acestea, aproape o treime dintre persoanele cu mononucleoză infecțioasă au amigdalită streptococică secundară și necesită tratament. Ampicilina trebuie evitată sistematic în cazurile de suspiciune de mononucleoză infecțioasă, deoarece induce o erupție cutanată pe care pacientul o poate confunda cu o alergie la penicilină. Difteria (destul de rară, dar descrisă la populația alcoolică) apare cu o febră ușoară și la persoanele severe cu o pseudomembrană amigdaliană cenușie.

Cei mai frecvenți agenți patogeni, pe lângă streptococii hemolitici de grup A, în diagnosticul diferențial al durerilor în gât sunt virusurile, *Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma* și *Chlamydia trachomatis.* Prezența rinoreei și absența secrețiilor nazale pot sugera un virus, dar în practică nu este posibil să se facă distincția fiabilă între o infecție virală a tractului respirator superior și faringita streptococică de grup A (GABHS) pe baza datelor clinice exclusiv. Infecțiile cauzate de *Corynebacterium diphtheriae,* streptococi anaerobi și *Corynebacterium haemolyticum* (care răspunde mai bine la eritromicină decât la penicilină) pot, de asemenea, imita faringita GABHS.

► Tratament

Având în vedere numeroasele studii bine documentate efectuate în ultimii ani, s-ar putea crede că s-ar putea ajunge la un consens cu privire la cea mai potrivită abordare pentru tratarea durerilor în gât. *Societatea Americană de Boli Infecțioase* recomandă confirmarea în laborator a diagnosticului clinic folosind culturi faringiene sau teste rapide de detectare a antigenului. *Colegiul American al Medicilor - Societatea Americană de Medicină Internă* (ACP-ASIM), în colaborare cu *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor,* recomandă utilizarea unui algoritm clinic doar pentru confirmarea diagnosticului la adulții cu suspiciune ridicată de infecție streptococică (în loc să se efectueze teste microbiologice). Alții analizează ipotezele propuse în ghidurile ACP-ASIM pentru utilizarea doar a unui algoritm clinic și se întreabă dacă aceste recomandări vor atinge obiectivul declarat de a reduce drastic utilizarea excesivă a antibioticelor. Poate că vor fi necesare studii clinice convingătoare, precum și mementouri pentru medici și intervenții bazate pe pacient, înainte ca medicii să fie încurajați să abandoneze învățăturile de lungă durată (chiar dacă diferiților medici li s-ar părea că li s-au predat strategii diferite) privind diagnosticul și tratamentul faringitei streptococice de grup A. O analiză Cochrane a concluzionat că intervențiile multifațetate care oferă instrucțiuni și informații la mai multe niveluri au fost singurele ale căror efecte au fost de o amploare suficientă pentru a reduce potențial incidența bacteriilor rezistente la antibiotice.

Acum aproximativ 30 de ani, terapia standard cu antibiotice era o singură injecție intramusculară de 1,2 milioane de unități de penicilină benzatinică sau procainică; aceasta rămâne eficientă, dar injecția este dureroasă. În prezent, este utilizată dacă există probleme cu respectarea tratamentului de către pacient și acesta nu respectă cu exactitate un regim oral.

Medicația orală este, de asemenea, eficientă. Alegerea antibioticelor are ca scop reducerea incidenței deja scăzute (10 până la 20%) a eșecurilor terapeutice (cultură pozitivă după tratament, în ciuda rezolvării simptomelor) și a recurențelor. O analiză a studiilor controlate recente sugerează că penicilina V potasică (250 mg oral la fiecare 8 ore sau 500 mg la fiecare 12 ore timp de 10 zile) sau cefuroximă axetil (250 mg oral la fiecare 12 ore timp de cinci până la 10 zile) sunt eficiente. Eficacitatea unui regim de tratament cu penicilină V de cinci zile pare a fi similară cu cea a unui tratament de 10 zile, cu o rată de răspuns clinic de 94% și o rată de eradicare a streptococilor de 84%. Eritromicina (activă împotriva *Mycoplasmei* și *Chlamydia)* este o alternativă rezonabilă la penicilină la pacienții alergici . Cefalosporinele sunt puțin mai eficiente decât penicilina în asigurarea vindecărilor bacteriologice. Administrarea de cefpodoximă și cefuroximă timp de cinci zile a dat rezultate bune. Publicațiile medicale indică faptul că antibioticele macrolide sunt satisfăcătoare în schemele terapeutice pe termen scurt. Azitromicina (500 mg o dată pe zi) trebuie administrată doar timp de trei zile din cauza timpului său de înjumătățire plasmatică lung.

Terapia antibiotică adecvată previne de obicei complicațiile streptococice, cum ar fi scarlatina, glomerulonefrita, miocardita reumatică și formarea de abcese locale.

Există, de asemenea, o oarecare controversă în ceea ce privește administrarea antibioticelor în cazurile de eșec al tratamentului. Tulpinile rezistente la penicilină nu sunt izolate mai frecvent la persoanele care nu au răspuns la tratament, comparativ cu cele care au fost tratate cu succes cu acest antibiotic. Motivele eșecului tratamentului par a fi complexe, iar o a doua cură de tratament cu același medicament este rezonabilă. Alternativele la penicilină includ cefuroxima și alte cefalosporine, dicloxacilina (care este rezistentă la P-lactamază) și amoxicilina cu clavulanat. La persoanele cu antecedente de alergie la penicilină, ar trebui utilizate alternative precum eritromicina. În multe zone, rezistența la eritromicină este o problemă în creștere (cu rate de eșec de 25%). În cazurile de alergie severă la penicilină, cefalosporinele trebuie evitate, deoarece reactivitatea încrucișată este frecventă (8% sau mai mult).

Tratamentul adjuvant pentru faringită include analgezice și antiinflamatoare, cum ar fi aspirina sau paracetamolul. Unii pacienți consideră că gargara cu apă sărată oferă ameliorare. În cazurile severe, gargara și pastilele de anestezice (de exemplu, benzocaină) oferă o ameliorare simptomatică suplimentară . Ocazional, durerea în gât este atât de severă încât este necesară spitalizarea pentru hidratare și administrare intravenoasă de antibiotice (Capitolul 33).

Subiecții care au avut febră reumatică trebuie să primească un tratament continuu cu antimicrobiene în scop profilactic (250 mg eritromicină de două ori pe zi, administrată oral sau pe aceeași cale, penicilină G, 500 mg o dată pe zi) timp de cel puțin cinci ani.

Arnold SR și colab. Intervenții pentru îmbunătățirea practicilor de prescriere a antibioticelor în îngrijirea ambulatorie. Cochrane Database Syst Rev 2005 Oct 19;(4): CD003539. [PMID: 16235325]

Colletti T și colab. Amigdalita streptococică: ghiduri pentru diagnostic și tratament. JAAPA. 2005 sept.;18(9):38-44. [PMID: 16184870]

Linder JA. Evaluarea și gestionarea faringitei la adulți. Compr Ther. Toamna-Iarna 2008;34(3-4):196-203. [PMID: 19137763]

Tewfik TL și colab. Amigdalofaringită: aspecte clinice importante. J Otolaryngol. Iunie 2005;34(Supliment 1):S45-9. [PMID: 16089240]

ABSCESO Y CELULITA PERIAMIGDALINOS

Când infecția pătrunde în capsula amigdaliană și afectează țesuturile înconjurătoare, se dezvoltă celulita peritonsilară. Abcesul și celulita peritonsilar se manifestă prin durere faringiană intensă, odinofagie, trismus, deviație medială a palatului moale și a pliului peritonsilar și o voce anormal de înăbușită („cartof fierbinte"). După tratament, celulita peritonsilară se rezolvă de obicei în câteva zile sau progresează spre un abces peritonsilar, a cărui prezență este confirmată prin aspirarea de puroi din pliul peritonsilar, imediat deasupra și medial față de polul superior al amigdalei. Un ac de calibru 19 sau 21 trebuie introdus la o adâncime de cel mult 1 cm, deoarece artera carotidă internă poate fi situată spre linia mediană a poziției sale obișnuite și poate trece în spatele și adânc în fosa amigdaliană. Există controverse în jurul celor trei abordări de tratare a unui abces peritonsilar: aspirația cu ac, incizia și drenajul sau amigdalectomia. Unii clinicieni deschid și drenează zona și continuă cu antibiotice parenterale, în timp ce alții doar aspiră și oferă monitorizare ambulatorie. Amigdalectomia imediată („amigdalectomie pentru abces amigdilar") este potrivită pentru a drena abcesul și a preveni recurența. Aproximativ 10% dintre pacienții cu abces peritonsilar au indicații relative pentru amigdalectomie. Toate cele trei abordări sunt eficiente și susținute de literatura de specialitate. Indiferent de metoda utilizată, este esențial să se asigure că abcesul este tratat corespunzător, deoarece sunt posibile complicații precum extinderea în spațiile retrofaringiene, cervicale profunde și mediastinale posterioare. De asemenea, bacteriile pot fi aspirate în plămâni și pot provoca pneumonie. Deși este controversat dacă un abces izolat este o indicație suficientă pentru amigdalectomie, majoritatea medicilor ar fi de acord că această intervenție ar trebui efectuată la pacienții cu abcese recurente.

Johnson RF și colab. Abordarea contemporană a diagnosticului și tratamentului abcesului peritonsilar. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 iunie;13(3):157-60. [PMID: 15908813]

Khayr W și colab. Managementul abcesului peritonsilar: aspirația cu ac versus incizie și drenaj versus amigdalectomie. Am J Ther. 2005 iulie-aug;12(4):344-50. [PMID: 16041198]

AMIGDALECTOMIE

În ciuda frecvenței cu care se efectuează amigdalectomia, există încă controverse cu privire la indicațiile procedurii . Aproape toți medicii sunt de acord că o indicație absolută pentru această operație este obstrucția căilor respiratorii care provoacă apnee în somn sau cor pulmonale. În mod similar, în cazurile de asimetrie amigdaliană vizibilă și persistentă, este indicată o biopsie excizională pentru a exclude limfomul. Indicațiile relative includ amigdalita streptococică recurentă, care provoacă absențe semnificative de la școală sau de la locul de muncă, abcesul peritonsilar recurent și amigdalita cronică.

Amigdalectomia nu este o procedură complet benignă și este esențial să se discute avantajele și dezavantajele acestei proceduri cu fiecare potențial pacient. Sângerarea postoperatorie apare în 2 până la 4% din cazuri și, foarte rar, duce la laringospasm și obstrucție a căilor respiratorii. Durerea poate fi intensă, în special la adulți. Sunt posibile și vărsături prelungite sau febră. Sângerarea secundară este mult mai frecventă la cinci până la opt zile după procedură decât în primele 24 de ore. Presiunea economică pentru efectuarea acestei proceduri în regim ambulatoriu a crescut. În prezent, pare clar că amigdalectomia, în această ultimă modalitate, este în general sigură atunci când este însoțită de o perioadă de observație fără evenimente de 6 ore, dar în anumite circumstanțe specifice, este necesară spitalizarea.

Deși rapoartele din anii 1970 au sugerat o relație între amigdalectomie și boala Hodgkin, o analiză atentă a acestor publicații nu relevă o asociere cauzală clară.

Alho OP și colab. Amigdalectomia versus supravegherea atentă în faringita streptococică recurentă la adulți: studiu controlat randomizat. BMJ. 5 mai 2007;334(7600):939. [PMID: 17347187]

Bhattacharyya N și colab. Beneficiul economic al amigdalectomiei la adulții cu amigdalită cronică. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002 noiembrie;111(11):983-8. [PMID: 12450171]

Blakley BW și colab. Rolul amigdalectomiei în reducerea faringitei recurente : o analiză sistematică. Otolaryngol Head Neck Surg. Martie 2009; 140(3):291-7. [PMID: 19248931]

Burton MJ și colab. Amigdalectomie sau adeno-amigdalectomie versus tratament non-chirurgical pentru amigdalita acută cronică/recurentă. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD001802. [PMID: 19160201]

Darrow DH și colab. Indicații pentru amigdalectomie și adenoidectomie. Laringoscop. 2002 august;112(8 Pt 2 Suppl 100):6-10. [PMID: 12172229]

INFECCIONES PROFUNDAS DEL CUELLO

Abcesele cervicale profunde se prezintă de obicei cu dureri cervicale severe și umflături la un pacient febril, intoxicat. Sunt urgențe deoarece pot compromite rapid căile respiratorii , se pot răspândi în mediastin sau pot provoca septicemie. Cel mai adesea provin din infecții odontogene. Alte cauze includ limfadenita supurativă, răspândirea directă de la o infecție faringiană, traumatisme penetrante și corpuri străine faringiene, osteomielita cervicală și injecția intravenoasă în vena jugulară internă, în special la consumatorii de droguri. O infecție cervicală profundă recurentă poate sugera o leziune congenitală subiacentă, cum ar fi un chist al fisurii branchiale. Limfadenopatia supurativă la un adult care fumează și consumă alcool în mod regulat ar trebui considerată o manifestare a cancerului (aproape întotdeauna carcinom scuamos metastatic) până la proba contrarie.

Aspectele fundamentale ale tratamentului includ securizarea căilor respiratorii, administrarea intravenoasă de antibiotice și efectuarea inciziei și drenajului. La persoanele fără compromiterea căilor respiratorii, s-au raportat rezultate bune pentru abcesele neseptate cu aspirație cu ac și drenaj cu cateter sau chiar tratament conservator fără antibiotice. Dacă infecția implică podeaua gurii, baza limbii sau spațiile supraglotice sau paraglotice, intubația sau traheostomia sunt necesare pentru a asigura ventilația. La pacienții cu edem faringian semnificativ, traheostomia este preferabilă, deoarece încercările de intubație precipită adesea obstrucția acută a căilor respiratorii. Hemoragia asociată cu un abces profund al gâtului sugerează o posibilă invazie a arterei carotide sau a venei jugulare interne, iar explorarea imediată a gâtului este necesară pentru drenajul puroiului și controlul vascular.

Tomografia computerizată cu substanță de contrast îmbunătățește adesea examenul fizic prin definirea extinderii infecției. Aceasta permite frecvent diferențierea între celulită (care necesită antibiotice) și abcese (care necesită drenaj) și ajută chirurgul să determine extinderea unui abces. Tomografia computerizată cu RMN permite de obicei și identificarea tromboflebitei venei jugulare interne secundare inflamației orofaringiene. Această afecțiune, cunoscută sub numele de **sindrom Lemierre , poate fi însoțită de embolii septice, iar tratamentul cu antibiotice adecvate pentru** *Fusobacterium necrophorum* și alți agenți patogeni comuni ai tractului respirator superior trebuie inițiat imediat . Nu există un consens privind utilizarea terapeutică a anticoagulantelor. Prezența infiltratelor pulmonare (sau a artritei septice) în contextul unui abces

cervical ar trebui să ridice suspiciunea sindromului Lemierre.

Angina Ludwig este cea mai frecventă infecție a spațiilor cervicale. Este o celulită a spațiilor sublinguale și submandibulare, adesea provenind dintr-o infecție a maxilarului. Manifestările clinice includ edem și eritem al gâtului superior sub bărbie și adesea al planșeului gurii. Limba poate fi deplasată în sus și înapoi prin răspândirea posterioară a celulitei, putând provoca obstrucția căilor respiratorii și necesitând o traheostomie. Organismele izolate includ streptococi, stafilococi, *Bacteroides* și *Fusobacterium* . Dozele standard de penicilină combinate cu metronidazol, ampicilină-sulbactam, clindamicină sau cefalosporine selective sunt opțiuni inițiale adecvate. Datele de cultură și sensibilitatea confirmă alegerea. Se recomandă consultarea unui medic dentist. Dacă există un risc pentru căile respiratorii sau dacă tratamentul medical nu a inversat procesul, este necesar drenajul extern prin incizii submentale bilaterale.

Caccamese JF Jr și colab. Infecții profunde ale gâtului: considerații clinice în boala agresivă. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2008 Aug; 20(3):367-80. [PMID: 18603197]

Reynolds SC și colab. Infecții care pun viața în pericol ale spațiilor perifaringiene și fasciale profunde ale capului și gâtului. Infect Dis Clin North Am. 2007 iunie;21(2):557-76. [PMID: 17561083]

Vieira F și colab. Infecție profundă a gâtului. Otolaryngol Clin North Am. 2008 iunie; 41(3):459-83. [PMID: 18435993]

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

TULBURĂRI INFLAMATORII AGUDOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

1. Sialadenită

Sialadenita bacteriană acută la adulți afectează cel mai frecvent - glandele parotide sau submandibulare. Se manifestă în principal prin umflarea acută a glandei, creșterea durerii și umflăturilor la hrănire, sensibilitate și eritem la deschiderea canalului. Puroiul poate fi adesea exprimat din canal prin masaj. Sialadenita apare frecvent în cazurile de deshidratare sau este asociată cu o boală cronică. Un sindrom Sjögren subiacent poate contribui. Obstrucția ductală, adesea cauzată de un dop mucus blocat, este urmată de stază salivară și infecție secundară. Microorganismul cel mai frecvent recuperat din saliva purulentă care se scurge este *Staphylococcus aureus.* Tratamentul constă în antibiotice intravenoase, cum ar fi nafcilina (1 g IV la fiecare 4 până la 6 ore), și măsuri de creștere a fluxului salivar, cum ar fi hidratarea, compresele calde, sialagoge (de exemplu, picături de lămâie) și masajul glandelor. Este posibilă trecerea la o medicație orală pentru a completa un tratament de 10 zile, pe baza ameliorării clinice și microbiologice. Cazurile mai puțin severe sunt tratate cu antibiotice orale cu un spectru similar. Două până la trei săptămâni sunt necesare pentru rezolvarea completă a umflăturii și durerii parotidiene. Eșecul rezolvării cu acest regim sugerează formarea de abcese, strictură ductală, calculi sau obstrucție tumorală. Ecografia sau tomografia computerizată sunt utile pentru stabilirea diagnosticului. În cazurile de boală acută, se poate dezvolta o formă severă și potențial fatală de **sialadenită supurativă** . Microorganismul cauzator este de obicei *S. aureus* , dar aproape niciodată nu drenează material purulent prin papila Stensen. Acești pacienți, în general, nu răspund la rehidratare și antibiotice intravenoase, iar tratamentul chirurgical cu incizie și drenaj este uneori necesar pentru a rezolva infecția.

2. Sialolitiază

Formarea de calculi în canalul Wharton (care drenează glandele submandibulare) este mai frecventă decât în canalul Stensen (care drenează glandele parotide). Clinic , pacienții descriu dureri postprandiale și umflături locale, adesea cu antecedente de sialadenită acută recurentă. Calculii din canalul Wharton sunt de obicei mari și radioopacși, în timp ce cei din canalul Stensen sunt în general radiotransparenți și mai mici. Calculii situați foarte aproape de deschiderea canalului Wharton pot fi palpați manual în podeaua anterioară a gurii și extrași prin cavitatea bucală dilatată sau prin deschiderea canalului distal. Canalul proximal de calcul trebuie ocluzionat temporar (de exemplu, cu o sutură cu grosime completă) pentru a preveni manipularea calculului și a-l împinge înapoi în glanda submandibulară. Calculii situați la mai mult de 1,5 până la 2 cm de canal sunt prea aproape de nervul lingual pentru a fi extrași în siguranță în acest mod. În mod similar, dilatarea canalului Stensen, situat pe suprafața bucală opusă molarului al doilea maxilar, ameliorează adesea stenoza distală sau permite expulzarea unui calcul mic. Atât litotriția extracorporală cu unde de șoc, cât și extracția fluoroscopică în coș au fost utilizate cu rezultate bune, dar sunt înlocuite de sialoendoscopie pentru tratamentul sialolitiazei cronice. Episoadele repetate de sialadenită sunt adesea asociate cu stenoză și infecție cronică. Dacă obstrucția nu poate fi îndepărtată sau dilatată în siguranță, excizia glandei poate fi necesară pentru a preveni reapariția simptomelor.

Brook I. Microbiologia aerobă și anaerobă a sialadenitei supurative. J Med Microbiol. Iunie 2002;51(6):526-9. [PMID: 12018662]

Papadaki ME și colab. Sialoendoscopie intervențională: rezultate clinice precoce. J Oral Maxillofac Surg. 2008 mai;66(5):954-62. [PMID: 18423286]

SuYX și colab. Sialoliți sau fleboliți? Laryngoscope. Iulie 2009;119(7):1344-7. [PMID: 19507216]

TRASTORNOS INFLAMATORIOS E INFILTRATIVOS CRÓNICOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Tulburările infiltrative multiple pot provoca mărirea unilaterală sau bilaterală a glandelor parotide. Sindromul Sjögren și sarcoidoza sunt exemple de boli limfoepiteliale și granulomatoase care afectează glandele salivare. Tulburările metabolice, inclusiv alcoolismul, diabetul zaharat și deficiențele de vitamine, duc, de asemenea, la mărirea difuză. Mai multe medicamente au fost asociate cu mărirea glandelor parotide, inclusiv tiouree, iod și medicamente cu efecte colinergice (de exemplu, fenotiazine), care stimulează fluxul salivar și produc o salivă mai vâscoasă.

Salomonsson S și colab. Imunohistologia glandelor salivare minore în - diagnosticul sindromului Sjögren primar. J Oral Pathol Med. 2009 Mar; 38(2):282-8. [PMID: 18793250]

TUMORI ALE GLANDELOR SALIVARE

Aproximativ 80% din tumorile glandelor salivare apar în glanda parotidă. La adulți, aproximativ 80% dintre acestea sunt benigne. În triunghiul submandibular, este mai dificil să se facă distincția între tumorile primare ale glandei submandibulare și un ganglion limfatic metastatic în spațiul submandibular. Doar 50 până la 60% dintre astfel de tumori sunt benigne. Există o probabilitate mai mare ca tumorile glandelor salivare minore să fie maligne, carcinomul adenoid chistic fiind cel mai frecvent. Acest tip de carcinom poate apărea oriunde în cavitatea bucală sau orofaringe. Aproape toate tumorile glandelor parotide se prezintă ca o masă asimptomatică în

porțiunea superficială a glandei. Pacientul poate observa prezența acesteia de luni sau ani. Invazia nervului facial este puternic corelată cu malignitatea. Neoplasmele se pot extinde adânc în planul nervului facial sau își pot avea originea în spațiul perifaringian. În aceste cazuri, deviația medială a palatului moale este vizibilă în timpul examinării cavității bucale. Studiile RMN și CT au înlocuit în mare măsură sialografia pentru definirea extinderii tumorii.

Atunci când un medic întâlnește un pacient cu o masă asimptomatică a glandelor salivare, unde cel mai probabil diagnostic este o tumoră, alegerea este între excizia simplă a masei prin parotidectomie cu disecție a nervului facial sau ablație a glandei submandibulare sau efectuarea mai întâi a unei biopsii prin aspirație cu ac fin (PAAF). Deși datele publicate indică faptul că acuratețea acesteia din urmă este foarte mare pentru afecțiunile maligne, rezultatele variază între instituții. Dacă un rezultat negativ al biopsiei prin aspirație cu ac fin duce la decizia de a nu continua intervenția chirurgicală, atunci se ia în considerare efectuarea procedurii. Starea generală de sănătate precară și posibilitatea unei boli inflamatorii ca și cauză a masei sunt situații în care biopsia prin aspirație cu ac fin ar putea fi utilă. În caz contrar, în cazurile directe, nerecurente, este indicată excizia. În tumorile benigne și în tumorile maligne mici, de grad scăzut, nu este necesar tratament adjuvant. În cancerele mai mari, de grad înalt, este indicată radioterapia postoperatorie.

Bhattacharyya N și colab. Determinanți ai supraviețuirii în carcinomul glandelor parotide : un studiu bazat pe populație. Am J Otolaryngol. 2005 ian-feb; 26(1):39-44. [PMID: 15635580]

Carrillo JF și colab. Precizia diagnostică a biopsiei prin aspirație cu ac fin în - diagnosticul preoperator al pacienților cu mase ale glandelor parotide. J Surg Oncol. 1 august 2009;100(2):133-8. [PMID: 19507187]

Mendenhall WM și colab. Adenom pleomorf al glandelor salivare. Am J Clin Oncol. 2008 Feb;31(1):95-9. [PMID: 18376235]

Scianna JM și colab. Managementul contemporan al tumorilor glandelor salivare. Curr Oncol Rep. 2007 Mar;9(2):134-8. [PMID: 17288880]

Sun G și colab. Diagnosticul și tratamentul tumorilor glandelor parotide accesorii. J Oral Maxillofac Surg. Iulie 2009;67(7):1520-3. [PMID: 19531428]

Zhang S și colab. Aspirația cu ac fin a glandelor salivare: experiență de 5 ani dintr-un singur centru academic. Acta Cytol. Iulie-August 2009;53(4):375-82. [PMID: 19697720]

AFECȚII ALE LARINGEI

DISFONIE ȘI ESTRIDOR

Principalele simptome ale bolilor laringiene sunt disfonia și stridorul. Disfonia este cauzată de un flux anormal de aer pe lângă corzile vocale adevărate (pliurile vocale). Vocea este gâfâită atunci când o cantitate mare de aer trece peste corzile vocale adevărate fără contact complet, ca în cazurile de paralizie laterală sau tumori ale corzilor vocale. Vocea este răgușită atunci când turbulența este creată de neregularități ale corzilor vocale adevărate, ca în laringită sau cancer. Corzile vocale adevărate îngroșate și edematoase produc o voce răgușită. Stridorul este un zgomot înalt cauzat de un flux de aer turbulent printr-o glotă îngustată. Stenoza căilor respiratorii la sau deasupra nivelului corzilor vocale adevărate produce stridor inspirator. Stenoza căilor respiratorii sub corzile vocale adevărate produce stridor inspirator sau bifazic. Momentul și viteza de apariție a stridorului sunt factori cheie în determinarea severității problemei respiratorii. Toate cazurile de stridor trebuie evaluate de un specialist, iar cazurile cu debut rapid necesită o evaluare urgentă.

Evaluarea unei voci anormale începe cu interogarea - circumstanțelor imediate anterioare debutului acesteia și cu examinarea tractului respirator.

Orice pacient cu disfonie care persistă după două săptămâni trebuie evaluat de un otorinolaringolog prin laringoscopie. Este necesară o suspiciune ridicată de cancer laringian sau pulmonar (care duce la paralizie recurentă a nervului laringian), mai ales atunci când persoana are antecedente de fumat. Pe lângă cauzele structurale ale disfoniei, laringoscopia poate ajuta la identificarea problemelor funcționale ale vocii, inclusiv paralizia reală a corzilor vocale, disfonia de tensiune musculară și disfonia spasmodică.

Feierabend RH și colab. Răgușeală la adulți. Am Fam Physician. 15 august 2009;80(4):363-70. [PMID: 19678604]

Klein AM și colab. Urgențe vocale. Otolaryngol Clin North Am. Octombrie 2007;40(5):1063-80. [PMID: 17765695]

Richardson BE și colab. Evaluarea clinică a paraliziei corzilor vocale. Otolaryngol Clin North Am. 2004 Feb;37(1):45-58. [PMID: 15062686]

TRASTORNOS COMUNES DE LA LARINGE

1. Epiglotită

Epiglotita (sau, mai precis, supraglotita) trebuie suspectată la adulții care prezintă durere faringiană cu evoluție rapidă sau când odinofagia (durere la înghițire) este disproporționată față de constatările orofaringiene aparent minime la examinare. Este mai frecventă la diabetici și poate fi virală sau bacteriană. *Haemophilus influenzae* tip b este rareori izolat la adulți în epoca vaccinării împotriva acestei bacterii. Spre deosebire de copii, laringoscopia indirectă este de obicei sigură și poate demonstra o epiglotită eritematoasă, tumefiată. Radiografiile laterale pot demonstra o epiglotă mărită („semnul degetului mare epiglotic"). Tratamentul inițial este spitalizarea pentru administrarea de antibiotice (de exemplu, ceftizoximă, 1 până la 2 g IV la fiecare 8 până la 12 ore; sau cefuroximă, 750 până la 1500 mg IV la fiecare 8 ore; și dexametazonă, de obicei 4 până la 10 mg ca bolus inițial, urmat de 4 mg IV la fiecare 6 ore) și monitorizarea căilor respiratorii. Corticosteroizii pot fi reduși treptat pe măsură ce semnele și simptomele dispar. De asemenea, este adesea potrivită trecerea la antibiotice orale pentru a completa un tratament de 10 zile. Mai puțin de 10% dintre adulți necesită intubație; indicațiile pentru intubație includ dispneea sau agravarea rapidă a durerii în gât (în care progresia către afectarea căilor respiratorii poate apărea înainte de efectele corticosteroizilor și antibioticelor) și detectarea unui abces endolaringian la CT. Dacă pacientul nu este intubat, se sugerează monitorizarea saturației de oxigen folosind pulsoximetria continuă și internarea inițială într-o unitate monitorizată.

Glynn F și colab. Diagnosticul și gestionarea supraglotitei (epiglotitei). Curr Infect Dis Rep. 2008 mai;10(3):200-4. [PMID: 18510881]

Lotfizadeh A și colab. Supraglotită virală la un adult. Ear Nose Throat J. 2009 Feb;88(2):768-70. [PMID: 19224474]

Mathoera RB și colab. Epiglotita la pacientul adult. Neth J Med. Octombrie 2008; 66(9):373-7. [PMID: 18931398]

Sobol SE și colab. Epiglotită și crup. Otolaryngol Clin North Am. 2008 iunie;41(3):551-66. [PMID: 18435998]

2. Papilomatoză respiratorie recurentă

Papiloamele sunt leziuni frecvente ale laringelui și ale altor locuri unde se găsesc epitelii ciliate și scuamoase. Spre deosebire de - papiloamele orale, papilomatoza respiratorie recurentă (RRP *) este probabil* simptomatică, disfonia progresând spre stridor în decurs de săptămâni până la luni. Aceste papiloame sunt aproape întotdeauna cauzate de tipurile de HPV 6 și 11. Boala este cel mai frecventă la

copii, la care provoacă disfonie și stridor. Pilonul principal al tratamentului este de obicei vaporizarea repetată cu laser sau rezecția „cu bisturiu rece" prin laringoscopie chirurgicală. Cazurile severe pot necesita tratament de până la o dată la șase săptămâni pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii. Poate apărea extensia la trahee și plămâni. Traheotomia trebuie evitată ori de câte ori este posibil, deoarece penetrarea joncțiunii scuamociliare pare să aibă o afinitate pentru papiloame.

Terapia cu interferon este investigată de mulți ani, dar este indicată doar în cazurile de afectare pulmonară severă. Transformarea malignă a fost rareori raportată (adesea la fumători), dar papilomatoza respiratorie este în general considerată o boală benignă. Cidofovirul este un analog nucleotidic al citozinei utilizat pentru tratarea retinitei cu citomegalovirus și este investigat ca tratament intralezional pentru papilomatoza respiratorie recurentă; au fost raportate rezultate bune atât la adulți, cât și la copii. Cidofovirul provoacă adenocarcinoame la animalele de laborator, iar potențialul său cancerigen este în curs de studiu. În Statele Unite, FDA *(Food and Drug Administration)* a aprobat un vaccin HPV tetravalent bioinginerizat (Gardasil) pentru fete și băieți înainte de a deveni activi sexual, cu epitopi din tipurile 6 și 11 de HPV care conferă imunitate.

Nu are niciun rezultat util care să poată fi considerat o opțiune terapeutică pentru persoanele cu papilomatoză respiratorie recurentă, dar acest vaccin oferă speranță pentru eradicarea acestei boli benigne care este însoțită de o morbiditate extraordinară.

Blumin JH și colab. Displazie la adulți cu papilomazoză respiratorie recurentă : incidență și factori de risc. Ann Otol Rhinol Laryngol. Iulie 2009;118(7):481-5. [PMID: 19708485]
Carvalho CM și colab. Factori prognostici ai papilomatozei respiratorii recurente dintr-un registru de 72 de pacienți. Otolaryngol Act. 2009 apr;129(4): 462-70. [PMID: 19235575]
Chadha NK. Agenți antivirali pentru tratamentul papilomatozei respiratorii recurente: o revizuire sistematică a literaturii de specialitate în limba engleză. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 iunie;136(6):863-9. [PMID: 17547971]
Derkay CS și colab. Papilomatoză respiratorie recurentă. Ann Otol Rhinol Laryngol. Ianuarie 2006;115(1):1-11. [PMID: 16466093]
Gallagher TQ și colab. Papilomatoza respiratorie recurentă: actualizare 2008. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. Decembrie 2008;16(6):536-42. [PMID: 19005325]
Johnson K și colab. Aspecte paliative ale papilomatozei respiratorii recurente. Otolaryngol Clin North Am. 2009 Feb;42(1):57-70. [PMID: 19134490]

3. Laringita aguda

Laringita acută este probabil cea mai frecventă cauză a răgușelii, care poate persista timp de aproape o săptămână după dispariția simptomelor unei infecții a căilor respiratorii superioare. Pacienții trebuie sfătuiți să evite utilizarea intensivă a vocii (cântat, strigat) până la recuperarea completă, deoarece utilizarea persistentă poate duce la formarea de polipi vocali traumatici, noduli și chisturi. Deși, în general, se consideră că sunt de origine virală, atât **M. catarrhalis* *, cât și * *H. influenzae** pot fi izolate* din nazofaringe mai frecvent decât se așteaptă. Eritromicina, cefuroxima sau amoxicilină-clavulanat pot atenua severitatea răgușelii și a tusei. În anumite cazuri de vocaliști profesioniști, se pot utiliza corticosteroizi administrați oral sau intramuscular pentru a accelera recuperarea și a le permite să reia spectacolele programate.

Este esențială examinarea corzilor vocale și a tehnicii vocale înainte de începerea terapiei cu corticosteroizi, deoarece corzile vocale inflamate sunt expuse unui risc mai mare de hemoragie și de modificări traumatice care apar ulterior la nivelul acestor structuri.

Dworkin JP. Laringită: tipuri, cauze și tratamente. Otolaryngol Clin North Am. 2008 Apr;41(2):419-36. [PMID: 18328379]
Reveiz L și colab. Antibiotice pentru laringita acută la adulți. Cochrane Database Syst Rev. 25 ianuarie 2005;(1):CD004783. [PMID: 15674965]

4. Refluxul laringofaringian

Refluxul gastroesofagian în laringe (reflux laringofaringian) este considerat o posibilă cauză a disfoniei cronice atunci când alte cauze ale fluxului de aer laringian anormal (cum ar fi o tumoră sau un nodul) au fost excluse prin laringoscopie. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE *) a fost sugerată* ca un factor care contribuie la alte simptome, cum ar fi desfundarea gâtului, disconfortul faringian, tusea cronică, secrețiile *postnazale* , spasmul esofagian și unele simptome de astm. Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu reflux laringoesofagian confirmat prezintă simptome tipice de arsuri la stomac și regurgitare; prin urmare, absența lor nu ar trebui considerată pentru a elimina această cauză. Majoritatea pacienților cu **reflux laringofaringian simptomatic** nu îndeplinesc criteriile pentru boala de reflux gastroesofagian cu teste de măsurare a pH-ului, iar aceste tulburări ar trebui considerate entități separate.

Tratamentul trebuie inițial să excludă alte cauze de disfonie prin laringoscopie și se recomandă evaluarea de către un otorinolaringolog. Mulți medici administrează terapia empirică cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) ca alternativă practică la monitorizarea inițială a pH-ului; cu toate acestea, acest studiu empiric nu trebuie efectuat înainte de evaluarea corzilor vocale pentru a exclude alte cauze de disfonie. Dacă este utilizat, Academia *Americană de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială* recomandă tratamentul la fiecare 12 ore pentru inhibarea completă a IPP (de exemplu, 40 mg de omeprazol la fiecare 12 ore sau doze echivalente) timp de cel puțin trei luni. Pacienții pot observa o ameliorare a simptomelor după această perioadă, dar modificările laringiene se rezolvă adesea după șase luni. Dacă simptomele se ameliorează și apoi revin la întreruperea tratamentului, inhibitorul pompei de protoni este reluat la cea mai mică doză eficientă pentru remisie, de obicei zilnic, dar ocazional la nevoie. Deși antagoniștii receptorilor H2 $_{sunt}$ o alternativă la inhibitorii pompei de protoni, aceștia sunt în general mai puțin eficienți clinic și mai puțin rentabili. Testarea pH-ului și manometria sunt prescrise pentru pacienții care nu răspund la tratament. Monitorizarea pH-ului faringian pe 24 de ore este cel mai bun test pentru refluxul laringofaringian, iar unii medici o recomandă ca prim pas în tratament, dar este costisitoare, mai dificilă și mai puțin accesibilă decât monitorizarea esofagiană inferioară singură. Monitorizarea pH-ului esofagian distal nu se corelează bine cu simptomele de reflux laringofaringian, iar măsurarea pH-ului cu sondă dublă (proximală și distală) este acceptată ca standard de îngrijire pentru evaluarea acestui tip de reflux.

Ford CN. Evaluarea și gestionarea refluxului laringofaringian. JAMA. 28 septembrie 2005;294(12):1534-40. [PMID: 16189367]
Gupta R și colab. Refluxul laringofaringian: concepte și întrebări actuale. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 iunie; 17(3): 143-8. [PMID: 19395970]
Hammer HF. Laringita asociată refluxului și refluxul laringofaringian: punctul de vedere al unui gastroenterolog. Dig Dis. 2009;27(1):14-7. [PMID: 19439955]
Heidelbaugh JJ și colab. Tablouri atipice ale bolii de reflux gastroesofagian. Am Fam Physician. 15 august 2008;78(4):483-8. [PMID: 18756656]
Hopkins C și colab. Tratamentul refluxului acid pentru răgușeală. Cochrane Database Syst Rev. 25 ianuarie 2006;(1):CD005054. [PMID: 16437513]
Koufman JA și colab. Refluxul laringofaringian: Declarație de poziție a Comitetului pentru Tulburări de Vorbire, Voce și Înghițire al Academiei Americane de Otorinolaringologie - Chirurgie Cervico-Facială. Otolaryngol Head Neck Surg. Iulie 2002; 127(1):32-5. [PMID: 12161727]

1. Lesiones traumáticas de las cuerdas vocales verdaderas

Nodulii adevărați ai corzilor vocale (pliere vocale) sunt leziuni pereche, netede, care se formează la joncțiunea treimii anterioare și a două treimii posterioare a corzilor vocale adevărate . Aceștia reprezintă o cauză frecventă a disfoniei rezultate din abuzul vocal. La adulți, aceștia sunt numiți „noduli ai cântărețului"; la copii, „noduli ai strigătului". Tratamentul necesită modificarea obiceiurilor vocale și este indicată trimiterea la un logoped. Aproape toți nodulii adevărați se rezolvă prin modificarea comportamentului, dar cei rezistenți la tratament pot fi o indicație pentru îndepărtarea chirurgicală. Se găsesc adesea și alte afecțiuni, cum ar fi polipii sau chisturile.

Polipii adevărați ai corzilor vocale sunt excrescențe unilaterale care se formează pe lamina propria superficială a corzilor vocale adevărate. Aceștia sunt asociați cu traumatisme vocale și se observă după rezolvarea sângerării de la marginile acestor corzi. Polipii mici, sesili, se pot rezolva prin măsuri conservatoare, cum ar fi repausul vocal și terapia cu corticosteroizi, dar polipii mai mari sunt de obicei ireversibili și necesită îndepărtarea chirurgicală pentru restabilirea vocii normale.

Chisturile adevărate ale corzilor vocale sunt considerate leziuni traumatice ale corzilor vocale și sunt fie chisturi adevărate cu o membrană epitelială, fie pseudochisturi. Acestea provin de obicei din glandele secretoare de mucus de pe marginea inferioară a corzilor vocale adevărate. Dimensiunea chisturilor poate varia de la o săptămână la alta și poate provoca grade diferite de disfonie. Rareori se rezolvă complet și pot lăsa un șanț sau o cicatrice peste corzile vocale adevărate dacă acestea suferă decompresie sau marsupializare. Astfel de cicatrici pot fi o cauză frustrantă a disfoniei persistente.

Cordita polipoidă diferă de polipii adevărați ai corzilor vocale și poate rezulta din pierderea fibrelor de elastină și slăbirea joncțiunilor intercelulare din lamina propria. Această slăbire permite umflarea matricei gelatinoase a laminei propria superficiale (cunoscută sub numele de **edem Reinke**). Astfel de modificări ale corzilor vocale adevărate sunt puternic asociate cu fumatul , dar și cu abuzul vocal, expunerea la iritanți chimici industriali și hipotiroidismul. Problema este frecventă atât la fumători, cât și la femei, dar femeile par să întâmpine mai multe probleme din cauza scăderii caracteristice a tonalității vocii cauzate de creșterea volumului corzilor vocale adevărate. Dacă obiceiurile de fumat sunt modificate sau dacă leziunile provoacă stridor sau obstrucție a căilor respiratorii, poate fi indicată rezecția chirurgicală a mucoasei hiperplazice a corzilor vocale pentru a îmbunătăți fluxul de aer și calitatea vocii.

O cauză frecventă, dar adesea neidentificată, a disfoniei și odinofoniei sunt ulcerele și granuloamele de contact, excrescențe foarte asemănătoare. Ambele tipuri de leziuni se formează pe procesele vocale ale cartilajelor aritenoide, iar persoana poate adesea indica cu precizie medicului partea afectată. Nu există un consens cu privire la cauza ulcerelor și granuloamelor, dar acestea sunt strâns legate de traume și pot rezulta din expunerea perichondrului subiacent. Acestea apar adesea după intubație și se rezolvă foarte rapid. Ulcerele cronice sau granuloamele au fost legate de refluxul gastroesofagian, dar sunt frecvente și la persoanele cu disfonie de tensiune musculară. Tratamentul este de obicei multifațetat, iar cel mai eficient medicament este probabil un corticosteroid inhalator (cum ar fi fluticazona la o doză de 440 mcg de două ori pe zi). Terapiile adjuvante includ inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, 40 mg administrat oral de două ori pe zi sau echivalentul său) și măsuri foniatrice, cu o atenție deosebită la igiena vocală. Unele cazuri rare pot fi refractare și persistente fără un tratament adecvat. Excizia chirurgicală este rareori necesară, dacă este vreodată necesară, în cazurile de leziuni non-obstructive.

Altman KW. Mase ale pliurilor vocale. Otolaryngol Clin North Am. Octombrie 2007; 40(5):1091-108. [PMID: 17765697]
Gokcan KM și colab. Leziuni vasculare ale pliului vocal. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 Apr;266(4):527-33. [PMID: 18704472]

2. Leucoplazie laringeană

Leucoplazia este o cauză frecventă a disfoniei cronice, apărând cel mai des la fumători. Laringoscopia directă cu biopsie este recomandată în aproape toate cazurile. Examinarea histologică - demonstrează de obicei displazie ușoară, moderată sau severă. În unele cazuri, la biopsia inițială se observă carcinom scuamos invaziv. Renunțarea la fumat poate inversa sau stabiliza displazia ușoară sau moderată. Un anumit procent de pacienți (estimați la mai puțin de 5% dintre cei cu displazie ușoară și aproape 35% până la 60% dintre persoanele cu displazie severă) dezvoltă ulterior carcinom scuamos. Opțiunile de tratament includ monitorizarea atentă cu laringovideostroboscopie, rezecție serială și radioterapie cu fascicul extern. În ciuda costului lor și a lipsei de date care să susțină utilizarea lor în tratamentul leucoplaziei, inhibitorii pompei de protoni au devenit tratamentul principal pentru aceste leziuni.

Isenberg JS și colab. Revizuire instituțională și cuprinzătoare a leucoplaziei laringiene.

Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008 ian;117(1):74-9. [PMID: 18254375]

3. Carcinomul cu celule scuamoase al laringelui

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Disfonie persistentă (care durează mai mult de două săptămâni) la un fumător.
- Durere persistentă în gât sau ureche, mai ales la înghițire.
- Tumoră la nivelul gâtului.
- Hemoptizie.
- Stridor sau alte simptome de afectare a tractului respirator .

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Carcinomul cu celule scuamoase al laringelui este cea mai frecventă malignitate a acestui organ și apare aproape exclusiv la persoanele cu antecedente de fumat intens și consum frecvent de alcool. Se observă de obicei la persoanele cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani; în Statele Unite, apar aproximativ 13.000 de cazuri noi în fiecare an. O modificare a calității vocii este aproape întotdeauna prezentă, deși pot apărea și faringită, otalgie, hemoptizie, disfagie, pierdere în greutate și afectare respiratorie. Metastazele la nivelul gâtului sunt mai puțin frecvente în cancerul glotic incipient (coardă vocală adevărată), în care corzile vocale adevărate sunt mobile, dar o treime dintre pacienții cu mobilitate afectată a corzilor vocale prezintă și afectarea ganglionilor limfatici la disecția gâtului. Pe de altă parte, carcinomul supraglotic (coardă vocală falsă, pliuri ariepiglotice, epiglotită) metastazează adesea pe ambele părți ale gâtului în stadiile incipiente ale bolii. La orice persoană care prezintă simptome incluse în criteriile de diagnostic, este esențial un examen complet al capului și gâtului, inclusiv laringoscopie indirectă sau cu fibre optice, efectuat de un medic cu experiență.

B. Imagini și studii de laborator

Evaluarea radiologică cu CT sau RMN permite evaluarea extinderii tumorii. Studiile imagistice evaluează ganglionii limfatici ai gâtului, volumul tumorii și scleroza sau distrugerea cartilajului. CT toracic este indicat dacă ganglionii limfatici măriți sunt prezenți la nivelurile VI (în jurul traheei și glandei tiroide) sau IV (sub cartilajul cricoid de-a lungul venei jugulare interne) sau dacă se suspectează o a doua leziune primară sau metastază la radiografia toracică. Studiile de laborator includ o hemoleucogramă completă și teste funcționale hepatice. De obicei, este indicată o evaluare cardiopulmonară formală, în special dacă se are în vedere intervenția chirurgicală laringiană parțială. Când pare să existe o boală locală sau regională avansată, poate fi indicată *tomografia cu emisie de pozitroni (PET)* sau o scanare CT-PET combinată pentru a evalua metastazele la distanță.

C. Biopsie

Diagnosticul se stabilește prin biopsie în timpul laringoscopiei. În acel moment, este posibilă și evaluarea mobilității corzilor vocale adevărate și a fixării cartilajelor aritenoide sau a extinderii tumorii superficiale. Majoritatea otorinolaringologilor recomandă esofagoscopia și bronhoscopia simultane, ambele cu un endoscop flexibil, pentru a exclude o tumoră primară sincronă. Chiar dacă anterior au fost efectuate biopsii prin aspirație cu ac fin ale ganglionilor limfatici măriți, este în general acceptabil să se presupună că limfadenopatia radiografică (>1 până la 1,5 cm) sau ganglionii limfatici cu centre necrotice sunt metastaze la nivelul gâtului. Biopsiile deschise ale metastazelor ganglionare nu sunt recomandate deoarece pot duce la rate mai mari de eșec al tratamentului.

D. Stadializarea tumorii

În cancerul laringian, stadializarea este utilă, dar mai mulți factori care nu sunt incluși în stadializarea tumorii (TNM) sunt, de asemenea, importanți în stabilirea recomandărilor terapeutice.

► Tratament

Tratamentul carcinomului laringian are patru obiective: vindecarea, menținerea unei deglutiții sigure și eficiente, menținerea unei voci utile și evitarea unei traheostomii permanente. Schema standard de tratament pentru cancerele glotice și supraglotice în stadiu incipient este radioterapia, deoarece ratele de vindecare depășesc 95%, respectiv 80%. Cu toate acestea, radioterapia prezintă o morbiditate substanțială, iar multe tumori în stadiu incipient (leziuni T1 și T2, fără afectarea ganglionilor limfatici) și anumite tumori avansate (T3 și T4) pot fi tratate cu laringectomie parțială dacă se poate păstra cel puțin o unitate cricoaritenoidiană. Ratele de vindecare locale și regionale la cinci ani depășesc 80% până la 90% cu intervenție chirurgicală, iar satisfacția pacienților este excelentă. În tumorile supraglotice, chiar și atunci când sunt clinic N0, se indică disecția gâtului sau radioterapia selectivă din cauza riscului ridicat de afectare a ganglionilor limfatici.

În tumorile foarte avansate, se utilizează protocoale de chimioradioterapie cu cisplatină. În aceste cazuri, acum 25 de ani, a fost recomandată laringectomia totală. Cu toate acestea, studiul VA din 1994 (care a utilizat cisplatină și 5-fluorouracil pentru inducție, urmate de radioterapie singură la pacienții care au răspuns la tratament) a demonstrat că două treimi dintre pacienți își puteau păstra laringele. De la acel studiu, s-a demonstrat că chimioterapia cu cisplatină combinată cu radioterapia este superioară radioterapiei singure sau chimioterapiei de inducție urmate de radioterapie. Cu toate acestea, chimioradioterapia este asociată cu disfagie prelungită care necesită tuburi de gastrostomie. Această rată ridicată de disfagie asociată cu chimioradioterapia a dus la o reevaluare a utilității chirurgiei laringiene extinse, deși mai mică decât laringectomia totală, în anumite carcinoame laringiene avansate, unde cel puțin o unitate cricoaritenoidiană rămâne intactă. În plus, rata generală de succes a tratamentului cancerului laringian a scăzut în paralel cu creșterea chimioradioterapiei cu conservare de organe. Unii experți au sugerat că această scădere este o consecință directă a schimbării tratamentului pentru cancerul laringian avansat, cu o dependență mai mică de intervenția chirurgicală. Chirurgia conservatoare de organe ar trebui luată în considerare și evaluată ca o alternativă la chimioradioterapie. Atât pacientul, cât și medicul curant ar trebui să discute cu atenție diversele efecte secundare și complicații asociate cu diferitele modalități de tratament.

Prezența limfadenopatiei maligne la nivelul gâtului afectează semnificativ prognosticul. Tumorile supraglotice metastazează precoce pe ambele părți ale gâtului; acest aspect ar trebui inclus în planul de tratament chiar și atunci când gâtul nu pare a fi afectat. Tumorile glotice în care corzile vocale adevărate sunt mobile sunt asociate cu o rată de afectare a ganglionilor limfatici mai mică de 5%; când o coardă este imobilă, rata de afectare a ganglionilor

limfatici ipsilaterali crește la aproape 30%. Afectarea gâtului este tratată prin intervenție chirurgicală, chimioradioterapie sau ambele. Această decizie depinde de tratamentul ales pentru laringe și de gradul de afectare a gâtului.

Laringectomia totală este rezervată pacienților cu tumori foarte avansate, ce pot fi rezecționate, cu răspândire extralaringiană sau cu afectare a cartilajului, persoanelor cu tumori persistente după chimioradioterapie și celor cu tumori recurente sau tumori primare secundare după radioterapie anterioară. Reabilitarea vocii prin puncție traheoesofagiană primară (sau ocazional secundară) asigură o vorbire inteligibilă la aproximativ 75% până la 85% dintre pacienți. Protezele permanente care sunt schimbate la fiecare trei până la șase luni reprezintă o alternativă comună la protezele implantate, care necesită înlocuire mai frecventă.

La persoanele cu cancer de cap și gât, urmărirea pe termen lung este crucială. Pe lângă rata anuală de 3 până la 4% a tumorilor secundare și necesitatea supravegherii recurențelor, aspectele psihosociale ale tratamentului sunt, de asemenea, importante. Disfagia, comunicarea deficitară și aspectul fizic modificat pot uneori împiedica adaptarea la locul de muncă și în interacțiunile sociale. În plus, renunțarea la fumat sau la consumul de alcool nu este adesea ușoară. Cu toate acestea, aproximativ 65% dintre pacienții cu cancer sunt vindecați, majoritatea își recapătă vorbirea utilă și mulți își reiau viața anterioară, deși cu adaptări.

Agrawal A și colab. Laringectomie supraglotică transorală cu laser de dioxid de carbon și iradiere în carcinomul scuamos al laringelui supraglotic în stadiul I, II și III: raport al studiului clinic de fază 2 S9709 al Southwest Oncology Group. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Octombrie 2007;133(10):1044-50. [PMID: 17938330]

Bernier J și colab. Studiul 22931 al Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului. Iradiere postoperatorie cu sau fără chimioterapie concomitentă pentru cancerul de cap și gât avansat local. N Engl J Med. 6 mai 2004;350(19):1945-52. [PMID: 15128894]

Ganly I și colab. Rezultatele salvării chirurgicale după eșecul radioterapiei definitive pentru carcinomul scuamos al laringelui glotic în stadiu incipient. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Ianuarie 2006;132(1):59-66. [PMID: 16415431]

Hashibe M și colab. Consumul de alcool la persoanele care nu au consumat niciodată tutun, fumatul la persoanele care nu au consumat niciodată alcool și riscul de cancer la cap și gât: analiză centralizată în cadrul Consorțiului Internațional pentru Epidemiologia Cancerului la Cap și Gât. J Natl Cancer Inst. 2007 16 mai;99(10): 777-89. [PMID: 17505073]

Hoffman HT și colab. Cancerul laringian în Statele Unite: schimbări demografice, modele de îngrijire și supraviețuire. Laryngoscope. Septembrie 2006; 116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13. [PMID: 16946667]

PARALIZIA ÎNȚEPELOR VOCALE ADEVĂRATE

Paralizia adevărată a corzilor vocale poate rezulta din leziuni sau deteriorări ale nervului vag sau recurent laringian și produce de obicei disfonie sau dificultăți în producerea vocii. Cauzele frecvente ale afectării nervului laringian recurent includ chirurgia tiroidei (și ocazional cancerul tiroidian), alte intervenții chirurgicale la nivelul gâtului (discectomia anterioară și endarterectomia carotidiană) și afectarea mediastinală sau apicală de către cancerul pulmonar. Tumorile bazei craniului afectează adesea sau sunt adiacente nervilor cranieni și pot leza direct nervul vag sau nervul poate fi deteriorat în timpul tratamentului chirurgical al leziunii. Cea mai frecventă cauză a paraliziei unilaterale adevărate a corzilor vocale este leziunea iatrogenă, iar a doua cea mai frecventă cauză este idiopatica. Cu toate acestea, înainte de a determina cauza paraliziei, medicul trebuie să excludă alte cauze, cum ar fi cancerul. În absența altor neuropatii craniene, este necesară o tomografie computerizată cu substanță de contrast, care se extinde de la baza craniului până la fereastra aortopulmonară (de-a lungul traiectoriei nervului laringian recurent). Dacă se detectează deficite ale altor nervi cranieni sau slăbiciune vagală ridicată, este necesar un RMN al creierului și trunchiului cerebral.

Spre deosebire de paralizia unilaterală a corzilor vocale, paralizia bilaterală provoacă stridor inspirator cu inspirație profundă. Dacă paralizia bilaterală are un debut gradual, aceasta poate fi asimptomatică în repaus, iar pacientul poate avea o voce normală. Cu toate acestea, apariția bruscă a paraliziei bilaterale a corzilor vocale cu stridor inspirator în repaus necesită tratament imediat de către un specialist într-o unitate dotată pentru a oferi terapie intensivă. Cauzele paraliziei bilaterale includ chirurgia tiroidiană, cancerul esofagian și disfuncția șuntului ventricular. Imobilitatea unilaterală sau bilaterală a corzilor vocale poate fi observată și în artrita cricoaritenoidă secundară artritei reumatoide avansate, leziunilor de intubație, stenozei glotice și subglotice și, bineînțeles, cancerului laringian. Scopul intervenției este de a deschide în siguranță căile respiratorii cu o afectare minimă a calității vocii și de a proteja căile respiratorii de aspirație. Mai multe proceduri de lateralizare a corzilor vocale sunt adesea recomandate ca mijloc de eliminare a tubului de traheostomie.

Paralizia unilaterală a corzilor vocale adevărate este uneori tranzitorie, iar rezoluția spontană poate dura până la un an. În ultimele decenii, tratamentul chirurgical pentru această paralizie cu simptome persistente sau ireversibile a evoluat . Scopul principal este de a aduce coarda vocală paralizată pe linia mediană pentru a crea o platformă stabilă pentru vibrația corzilor vocale adevărate. Alte obiective includ îmbunătățirea curățării căilor respiratorii prin facilitarea mecanismului de tuse și permiterea continuării aportului alimentar. De ani de zile, au fost raportate rezultate bune cu laringoplastia folosind injecții de teflon, spumă de gelatină, grăsime și colagen. Teflonul este singurul material injectabil permanent, dar utilizarea sa nu este recomandată deoarece, în unele cazuri, se pot forma granuloame în corzile vocale. Materialele injectabile temporare, cum ar fi colagenul sau grăsimea, oferă o restaurare excelentă a vocii și pot fi administrate sub anestezie locală sau generală. Odată ce paralizia este diagnosticată ca fiind permanentă, se poate efectua medializarea formală prin tiroplastie. Aceasta implică crearea unui mic orificiu în cartilajul tiroidian și inserarea unui implant între mușchiul tiroaritenoidian și masa internă a cartilajului. Această procedură deplasează medial adevărata coardă vocală, creând o platformă stabilă pentru vibrația mucoasei bilaterale și simetrice.

Azadarmaki R și colab. Sinkinezie unilaterală a pliurilor vocale adevărate, cu obstrucție a căilor respiratorii. Ann Otol RhinolLaryngol. 2009 august; 118(8): 587-91. [PMID: 19746758]

Bajaj Y și colab. Paralizia pliurilor vocale: rolul cordotomiei transversale bilaterale. J Laryngol Otol. Decembrie 2009;123(12):1348-51. [PMID: 19740454]

Ollivere B și colab. Disfuncția de deglutiție la pacienții cu paralizie unilaterală a pliurilor vocale: etiologie și rezultate. J Laryngol Otol. Ianuarie 2006; 120(1):38-41. [PMID: 16359143]

Sulica L și colab. Paralizia pliurilor vocale. Otolaryngol Clin North Am. 2004 Feb; 37(1):xi-xiv. [PMID: 15062695] În mâini de experți, mai multe metode de traheostomie percutanată au fost documentate ca fiind sigure în anumite cazuri. Videobronhoscopia poate reduce

incidența complicațiilor majore. Principala reducere a costurilor se realizează deoarece nu se utilizează o sală de operație. Cu traheostomia la patul pacientului (în unitatea de terapie intensivă), se obține o reducere similară a costurilor, iar unii o recomandă deoarece este puțin mai puțin costisitoare decât procedurile percutanate.

Cea mai frecventă indicație pentru traheostomia planificată este necesitatea ventilației mecanice prelungite. Nu există o regulă strictă privind numărul de zile în care un pacient trebuie să rămână intubat înainte de a recomanda conversia la traheostomie. Incidența complicațiilor majore, cum ar fi stenoza subglotică, crește odată cu durata intubației endotraheale. De îndată ce devine clar că pacientul va necesita suport ventilator prelungit, tubul endotraheal trebuie înlocuit cu o traheostomie. Indicațiile mai puțin frecvente pentru aceasta din urmă includ pneumonia de aspirație care pune viața în pericol, necesitatea îmbunătățirii igienei pulmonare pentru a corecta problemele legate de eliminarea insuficientă a secrețiilor traheobronșice și apneea în somn.

După o traheostomie, este esențială administrarea de aer umidificat pentru a preveni formarea de cruste și obstrucționarea canulei interioare a tubului de traheostomie de către secrții. Acest tub trebuie curățat de mai multe ori pe zi. Cea mai frecventă complicație a acestei proceduri este dislocarea tubului. Crearea chirurgicală a unui lambou traheal cu bază inferioară, suturat la piele în partea inferioară a gâtului, poate facilita reinserția unui tub dislocat. Este important de reținut că înghițirea necesită ridicarea laringelui, lucru pe care traheostomia îl previne. În consecință, este necesară aspirarea traheală și bronșică frecventă pentru a îndepărta saliva aspirată și secrețiile traheobronșice crescute. Îngrijirea pielii din jurul stomei este importantă pentru a preveni macerarea și infecția secundară.

Down J și colab. Traheostomie precoce vs. tardivă în terapie intensivă. Br J Hosp Med (Londra). 9 septembrie 2009;70(9):510-13. [PMID: 19749640]
Epstein SK. Complicații tardive ale traheostomiei. Respir Care. Aprilie 2005; 50(4):542-9. [PMID: 15807919]
Groves DS și colab. Traheostomie la pacienții în stare critică: indicații, moment și tehnici. Curr Opin Crit Care. 2007 Feb; 13(1):90—7. [PMID: 17198055]
Homewood J și colab. Îngrijirea traheostomiei. Br J Hosp Med (Londra). Noiembrie 2005; 66(11):M72-3. [PMID: 16308953]

TRAQUEOSTOMÍA Y CRICOTIROTOMÍA

Există două indicații principale pentru traheostomie: obstrucția căilor respiratorii la nivelul laringelui sau deasupra acestuia și insuficiența respiratorie care necesită ventilație mecanică prelungită. Cricotiroidotomia, spre deosebire de traheostomie, asigură mai rapid permeabilitatea căilor respiratorii în caz de urgență acută, cu mai puține complicații imediate, cum ar fi pneumotoraxul și hemoragia. În ultimii ani, traheostomia cu dilatare percutană a fost studiată ca procedură planificată la patul pacientului (sau în unitățile de terapie intensivă) ca alternativă la traheostomie.

CORPURI STRĂINE ÎN PORȚIUNEA SUPERIOARĂ A APARATULUI RESPIRATOR ȘI A APARATULUI DIGESTIV

CORPURI STRĂINE ÎN TRAHEE ȘI BRONHIILE

Aspirația de corp străin apare mai rar la adulți decât la copii. Persoanele în vârstă și purtătorii de proteze dentare par să prezinte un risc mai mare . Cunoașterea mai răspândită a manevrei Heimlich a redus mortalitatea. Dacă manevra Heimlich nu are succes, poate fi necesară o cricotiroidotomie. Radiografiile toracice simple pot dezvălui un corp străin radioopac. Detectarea corpilor străini radiotransparenți este facilitată de radiografiile inspiratorii și expiratorii care demonstrează captarea aerului distal de segmentul obstrucționat. Ulterior se pot dezvolta atelectazie și pneumonie.

Corpii străini traheali și bronșici trebuie îndepărtați sub anestezie generală de către un endoscopist calificat, în colaborare cu un anestezist cu experiență.

Spun medic generalist. Diagnosticul și tratamentul corpilor străini ai tractului aerodigestiv superior. Otolaryngol Clin North Am. 2008 iunie;41(3):485-96. [PMID: 18435994]

CORPURI STRĂINE ÎN ESOFAG

Corpurile străine din esofag reprezintă o urgență, dar nu pun viața în pericol, atâta timp cât căile respiratorii nu sunt compromise . Probabil există suficient timp pentru a consulta un medic cu experiență pentru tratament. Pacienții pot întâmpina dificultăți în gestionarea secrețiilor și pot elimina salivă. Un semn diagnostic util al obstrucției complete este atunci când pacientul are salivație excesivă sau nu este capabil să gestioneze secrețiile. Pacienții indică adesea nivelul exact al obstrucției. Laringoscopia indirectă arată de obicei acumularea de salivă la intrarea în esofag. Radiografiile simple pot detecta corpi străini radioopac, cum ar fi oasele de pui. Monedele tind să se alinieze coronal în esofag și sagital în trahee. Radiografiile cu deglutiție baritată ajută la stabilirea diagnosticului dacă se suspectează un corp străin.

Tratamentul unui corp străin în esofag depinde în mare măsură de natura acestuia. La copii, ingerarea altor obiecte decât alimentele este frecventă. Cu toate acestea, la adulți, corpurile străine alimentare sunt mai frecvente și există o probabilitate mare de patologie esofagiană subiacentă. Îndepărtarea și explorarea endoscopică cu un esofagoscop flexibil sau laringoscopia combinată cu esofagoscopia rigidă sunt de obicei cele mai potrivite tratamente. Dacă corpul străin nu este un obiect ascuțit sau cu vârf, cum ar fi un os, unii medici recomandă o perioadă de observație de 24 de ore în spital înainte de esofagoscopie, menționând că la 50% dintre pacienții adulți, corpul străin este eliminat spontan. Papaina (un agent de fragezire a cărnii) este cel mai bine evitată în tratamentul obstrucției meatale, deoarece poate deteriora mucoasa esofagiană și poate provoca stricturi sau perforații .

Weissberg D și colab. Corpuri străine în esofag. Ann Thorac Surg. Decembrie 2007;84(6):1854-7. [PMID: 18036898]

BOLI CARE SE MANIFESTĂ CA TUMORI LA GÂT LA ADULȚI

Diagnosticul diferențial al maselor cervicale depinde în mare măsură de localizarea acestora, de vârsta pacientului și de prezența proceselor patologice asociate. Creșterea rapidă și sensibilitatea sugerează un proces inflamator, în timp ce masele dure, nedureroase și cu creștere lentă sunt de obicei neoplazice. La adulții tineri, aproape toate masele sunt benigne (chisturi ale fisurii branhiale sau ale canalului tireoglos, limfadenită reactivă), deși trebuie întotdeauna luată în considerare malignitatea (limfom, carcinom tiroidian metastatic). Limfadenopatia este frecventă la persoanele HIV-pozitive, dar o masă în creștere sau dominantă poate fi limfom. La adulții peste 40 de ani, cea mai frecventă cauză a unei mase cervicale persistente este cancerul. Trebuie suspectate metastazele din carcinomul scuamos care apar în gură, faringe, laringe sau esofag superior, în special dacă există antecedente de consum semnificativ de tutun sau alcool.

Limfomul este deosebit de probabil la persoanele cu vârsta sub 30 de ani sau peste 70 de ani. În orice caz, o evaluare amănunțită de către un otorinolaringolog este esențială. Dacă nu se observă sau palpează nicio tumoră primară evidentă în timpul examenului fizic, următorul pas este evaluarea citologică a masei cervicale prin biopsie aspirativă cu ac fin.

LEZIUNI CONGENITALE CARE SE MANIFESTĂ CA TUMORILE LA GÂT LA ADULȚI

1. Chisturi ale fisurii branchiale

Chisturile branhiale se prezintă de obicei ca o masă chistică moale de-a lungul marginii anterioare a mușchiului sternocleidomastoidian. Aceste leziuni sunt de obicei observate în a doua sau a treia decadă de viață, adesea când se umflă brusc sau se infectează. Pentru a evita infecția recurentă și posibilitatea apariției carcinomului, acestea trebuie excizate complet, împreună cu tracturile lor fistuloase.

Chisturile fisurii branhiale primare se prezintă sus în gât, uneori chiar sub ureche. Poate fi prezentă o conexiune fistuloasă cu podeaua meatului auditiv extern. Chisturile fisurii branhiale secundare, care sunt mult mai frecvente, pot comunica cu fosa amigdaliană; iar chisturile fisurii branhiale tertiare, care de obicei comunică cu sinusul piriform, sunt mai puțin frecvente.

Acierno SP și colab. Chisturi cervicale congenitale, sinusuri și fistule. Otolaryngol Clin North Am. 2007 Feb;40(1):161-76. [PMID: 17346566]

Papadogeorgakis N și colab. Chisturi ale fisurii branhiale la adulți. Proceduri diagnostice și tratament într-o serie de 18 cazuri. Oral Maxillofac Surg. 2009 iunie;13(2):79-85. [PMID: 19308468]

2. Quistes del conducto tirogloso

Chisturile canalului tireoglos apar de-a lungul traiectului embrionar al glandei tiroide, pe măsură ce aceasta coboară de la tuberculul impar de la baza limbii până la poziția sa obișnuită în partea inferioară a gâtului. Deși pot apărea la orice vârstă, sunt frecvente înainte de vârsta de 20 de ani. Se prezintă ca o umflare a liniei mediane a gâtului, adesea chiar sub osul hioid, care se mișcă odată cu înghițirea. Se recomandă excizia chirurgicală pentru a preveni infecția recurentă. Aceasta necesită îndepărtarea întregului tract fistulos peste porțiunea internă a osului hioid, prin care trec multe fistule. Evaluarea preoperatorie include ecografia tiroidiană pentru a confirma poziția anatomică a glandei.

Lin ST și colab. Chistul canalului tireoglos: o comparație între copii și adulți. Am J Otolaryngol. 2008 Mar-Apr;29(2):83-7. [PMID: 18314017]

TUMORI INFEȚIOASE ȘI GÂT INFLAMATOR

1. Limfadenopatie cervicală reactivă

Ganglionii limfatici normali de la nivelul gâtului au aproape întotdeauna o lungime mai mică de 1 cm. Infecțiile care afectează faringele, glandele salivare și scalpul provoacă frecvent umflarea dureroasă a ganglionilor limfatici de la nivelul gâtului. Ganglionii limfatici mărițiți sunt frecvenți la persoanele cu infecție cu HIV. Cu excepția ocazionalului ganglion limfatic supurativ care necesită incizie și drenaj, tratamentul este direcționat către infecția subiacentă. Limfadenopatia (mai mare de 1,5 cm) sau un ganglion limfatic cu un centru necrotic fără legătură cu o infecție evidentă necesită o evaluare suplimentară, în special dacă pacientul are antecedente de fumat, consum de alcool sau cancer. Alte indicații frecvente pentru biopsia prin aspirație cu ac fin a unui ganglion limfatic includ persistența sau creșterea continuă a acestuia. Cauzele frecvente ale limfadenopatiei cervicale includ tumorile (carcinom cu celule scuamoase, limfom și metastaze ocazionale din alte locuri decât gâtul și capul) și infecțiile (ganglioni limfatici reactivi, micobacterii [discutate mai târziu] și boala zgârieturii de pisică). Cauzele rare ale limfadenopatiei includ boala Kikuchi (limfadenită histiocitară necrozantă) și limfadenopatia autoimună.

Ridder GJ și colab. Rolul bolii zgârieturii de pisică în limfadenopatia capului și gâtului. Clin Infect Dis. 15 septembrie 2002;35(6):643-9. [PMID: 12203159]

2. Linfadenita micobacteriana tuberculosa și no tuberculosa

Umflăturile granulomatoase ale gâtului nu sunt neobișnuite. - Diagnosticul diferențial include adenita micobacteriană, sarcoidoza și boala zgârieturii de pisică cauzată de *Bartonella henselae.* Deși adenita micobacteriană se poate extinde la nivelul pielii și se poate drena extern (așa cum este descrisă în cazul micobacteriilor atipice și denumită scrofuloză), această ultimă prezentare nu mai este frecventă. Boala granulomatoasă a gâtului se prezintă de obicei doar cu ganglioni limfatici izolați sau aglomerați. Cea mai bună metodă pentru diagnosticul inițial este de obicei biopsia aspirației cu ac fin; *se pot efectua, de asemenea,* citologie, frotiuri pentru bacili acido-rezistenți, teste de cultură și sensibilitate și reacție în lanț a polimerazei (PCR).

Limfadenita micobacteriană este în creștere la persoanele cu răspunsuri imune atât bune, cât și slabe. Identificarea *Mycobacterium tuberculosis* este de obicei confirmată printr-o combinație de frotiu și cultură utilizând aspirația cu ac fin (PAAF), dar poate fi necesară biopsia ganglionilor limfatici excizionali. Cel mai sensibil test individual este PCR-ul PAAF (sau al țesutului excizat) și este deosebit de util atunci când metodele convenționale nu au furnizat un diagnostic, dar impresia clinică este încă compatibilă cu infecția tuberculoasă.

În prezent, tratamentul recomandat pentru limfadenopatia tuberculoasă este pe termen scurt (șase luni) și constă într-o perioadă inițială de patru luni cu streptomicină, izoniazidă, rifampină și pirazinamidă, urmată de două luni cu rifampină (Tabelul 9-11). În limfadenopatia atipică (nontuberculoasă), regimul de tratament depinde de rezultatele sensibilității culturii, dar antibioticele care pot fi utile includ izoniazida și rifampicina timp de șase luni și etambutolul timp de cel puțin primele două luni, toate la doze

standard. Unii autori excizează complet ganglionii limfatici afectați înainte de chimioterapie, în funcție de localizare și de alți factori, dar acest lucru poate crea fistule cu drenaj cronic.

Koo V și colab. Citologia prin aspirație cu ac fin (CAAF) în diagnosticul limfadenitei granulomatoase. Ulster Med J. Ianuarie 2006;75(1):59-64. [PMID: 16457406]
Polesky A și colab. Limfadenita tuberculoasă periferică: epidemiologie, diagnostic , tratament și prognostic. Medicine (Baltimore). Noiembrie 2005; 84(6):350-62. [PMID: 16267410]

3. Boala Lyme

Boala Lyme, cauzată de spirocheta *Borrelia burgdorferi* și transmisă de căpușele din genul *Ixodes,* poate avea manifestări foarte diverse, dar peste 75% dintre pacienți prezintă simptome care afectează capul și gâtul. Paralizia facială, disestezia, disgeuzia și alte neuropatii craniene sunt foarte frecvente. Ocazional, există dureri de cap, durere și limfadenopatie cervicală. Pentru o analiză mai cuprinzătoare, consultați Capitolul 34.

DePietropaolo DL și colab. Diagnosticul bolii Lyme. Am Fam Physician. 15 iulie 2005;72(2):297-304. [PMID: 16050454]
Hagemann G și colab. Paralizie facială bilaterală în neuroborrelioză. Arch Neurol. 2009 Apr;66(4):534-5. [PMID: 19364942]
Ljostad U și colab. Paralizie facială periferică acută la adulți. J Neurol. 2005 iunie; 252(6):672-6. [PMID: 15778908]

METASTAZE TUMORALE

La adulții în vârstă, 80% din masele cervicale ferme, persistente și în creștere sunt de origine metastatică. Majoritatea acestora provin din carcinomul scuamos al tractului respirator superior și al tractului digestiv. O examinare completă a capului și gâtului relevă de obicei tumora primară, dar o examinare sub anestezie cu laringoscopie directă, esofagoscopie și bronhoscopie este în general necesară pentru a evalua complet neoplasmul și a exclude alte tumori primare.

Dacă examinarea inițială a capului și gâtului nu relevă tumora primară, obținerea unui diagnostic citologic este adesea utilă. O biopsie deschisă trebuie efectuată numai atunci când diagnosticul nu poate fi stabilit prin examen fizic de către un medic cu experiență în cancerul de cap și gât sau prin biopsie prin aspirație cu ac fin (PAAF) efectuată de un citopatolog cu experiență. În astfel de cazuri, RMN-ul sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET) trebuie luate în considerare înainte de biopsia deschisă, deoarece aceste metode oferă adesea informații valoroase despre un posibil loc primar presupus sau despre un alt loc pentru biopsia cu PAAF.

Cu excepția carcinomului tiroidian, metastazele de la carcinomul cu celule non-scuamoase al gâtului sunt mai puțin frecvente. Deși tumorile care nu afectează capul și gâtul rareori metastazează la mijlocul superior al gâtului, regiunea supraclaviculară este frecvent afectată de tumori pulmonare și mamare. Cu excepția carcinomului cu celule renale, neoplasmele infradiafragmatice rareori metastazează la gât.

Barzilai G și colab. Modelul metastazelor regionale din carcinomul cutanat scuamos al capului și gâtului. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 iunie;132(6):852-6. [PMID: 15944554]
Landry CS și colab. Evoluția managementului ganglionilor limfatici regionali în melanom. J Surg Oncol. 2007 15 septembrie;96(4):316-21. [PMID: 17879333]

LIMFOM

Aproximativ 10% din limfoame apar la nivelul capului și gâtului. Limfomul care apare la pacienții cu afectarea capului și gâtului devine din ce în ce mai îngrijorător.

Howlett DC și colab. Adecvarea diagnostică și acuratețea citologiei prin aspirație cu ac fin în evaluarea nodulilor cervicali: rezultate dintr-o rețea regională de cancer pe o perioadă de un an. J Laryngol Otol. 2007 iunie;121(6):571-9. [PMID: 17134537]

cu SIDA. Ganglionii limfatici multipli izolați, în special la un adult tânăr, sugerează această boală. Un examen fizic amănunțit relevă de obicei alte situsuri de afectare a ganglionilor limfatici sau a organelor. Biopsia aspirativă cu ac fin poate fi diagnostică, dar biopsia deschisă este adesea necesară pentru a stabili arhitectura și a iniția tratamentul adecvat.

Boli pulmonare

Dr. Mark S. Chesnutt și Dr.
Thomas J. Prendergast

TRASTORNOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Tulburările respiratorii au cauze diverse, deși au în comun anumite caracteristici fiziopatologice și clinice . Limitarea fluxului de aer este tipică și duce adesea la dispnee și tuse. Alte simptome sunt comune și specifice unei anumite boli. Tulburările respiratorii pot fi clasificate în cele care afectează căile respiratorii superioare (definite în general ca porțiunea proximală a arborelui respirator, inclusiv corzile vocale) și cele care afectează căile respiratorii inferioare.

Tulburări ale căilor respiratorii superioare

Obstrucția căilor respiratorii superioare poate apărea brusc sau ca o afecțiune cronică. **Obstrucția acută a căilor respiratorii superioare poate** pune viața în pericol imediat și trebuie ameliorată rapid pentru a preveni sufocarea. Printre cauzele obstrucției acute a căilor respiratorii superioare se numără traumatismele laringiene sau faringiene, aspirația unui corp străin, laringospasmul, edemul laringian cauzat de leziuni termice sau angioedem, infecțiile (epiglotită acută, angina Ludwig, abces faringian sau retrofaringian) și laringita alergică acută.

Obstrucția cronică a căilor respiratorii superioare poate rezulta din carcinomul faringelui sau laringelui, stenoza laringiană sau subglotică, granuloamele sau membranele laringiene sau paralizia bilaterală a corzilor vocale. Stenoza laringiană sau subglotică poate deveni evidentă la săptămâni sau luni după o perioadă de intubație endotraheală translaringiană. Constatările caracteristice includ stridor inspirator, retracții intercostale la inspirație, un fremitus inspirator palpabil în laringe și respirație șuierătoare localizată la nivelul gâtului sau traheei la auscultație. Buclele de flux pentru volum pot evidenția limitări de flux tipice obstrucției. Radiografiile țesuturilor moi ale gâtului prezintă adesea îngustare supraglotică sau infraglotică. Studiile prin tomografie computerizată (CT) și imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) pot dezvălui locurile precise ale obstrucției. Endoscopia flexibilă este uneori diagnostică, dar este necesară prudență pentru a evita exacerbarea edemului căilor respiratorii superioare și precipitarea îngustării critice a căilor respiratorii.

Sindromul disfuncției corzilor vocale este o tulburare caracterizată prin adducția paradoxală a corzilor vocale, rezultând obstrucție acută și cronică a căilor respiratorii superioare. Uneori provoacă dispnee și respirație șuierătoare care se manifestă ca astm indus de efort; trebuie diferențiat de astmul indus de efort prin lipsa de răspuns la tratamentul cu bronhodilatatoare, spirometrie normală imediat după un atac, teste spirometrice pentru obstrucția căilor respiratorii superioare, un test de provocare bronșică negativ sau observarea directă a adducției corzilor vocale în timpul inspirului și expirului. Tulburarea pare a fi de natură psihogenă. Bronhodilatatoarele nu oferă niciun beneficiu terapeutic. Tratamentul constă în logopedie, care utilizează exerciții de respirație, voce și relaxare a gâtului pentru a ameliora simptomele.

Mikita JA et al. Disfuncția corzilor vocale. Alergie Astm Proc. 2006 iulie-aug;27(4):411-4. [PMID: 16948360]
Sohrab S și colab. Managementul obstrucției căilor respiratorii centrale. Clin Lung Cancer. Martie 2007;8(5):305-12. [PMID: 17562229]

Tulburări ale căilor respiratorii inferioare

Obstrucția traheală poate fi intratoracică (sub incizura suprasternală) sau extratoracică. Obstrucția traheală fixă poate rezulta din stenoză traheală dobândită sau congenitală, neoplasme traheale primare sau secundare, compresie extrinsecă (tumori pulmonare, timusale sau tiroidiene; limfadenopatie; inele vasculare congenitale; anevrisme etc.), aspirație de corp străin, granuloame și papiloame traheale și traumatisme traheale.

Stenoza traheală dobândită este de obicei secundară unei traheostomii sau intubații endotraheale anterioare. Dispneea, tusea și incapacitatea de a elimina secrețiile pulmonare se dezvoltă la săptămâni sau luni după decanulare sau extubare . Manifestările fizice pot lipsi până când diametrul traheal este redus cu 50% sau mai mult; în acest moment, se recunosc respirație șuierătoare, un fremitus traheal palpabil și dificultăți de respirație. Diagnosticul este aproape întotdeauna confirmat prin radiografii simple sau tomografii computerizate ale traheei. Complicațiile includ infecții pulmonare recurente și insuficiență respiratorie care poate pune viața în pericol. Tratamentul se concentrează pe asigurarea ventilației, asigurarea unei oxigenări adecvate și evitarea procedurilor manipulative care pot crește edemul mucoasei traheale. Uneori este necesară reconstrucția chirurgicală, plasarea de stent endotraheal sau fotorezecția cu laser.

Obstrucția bronșică poate rezulta din retenția secrețiilor pulmonare, aspirație, corpi străini, carcinom bronhogen, compresia

de către mase extrinseci și tumori metastatice ale căilor respiratorii. Constatările clinice și radiografice variază în funcție de localizarea obstrucției și de gradul de îngustare a căilor respiratorii. Simptomele includ dispnee, tuse, respirație șuierătoare și, în prezența infecției, febră și frisoane. Antecedente de pneumonie recurentă în același lob sau segment sau rezoluția lentă (>3 luni) a pneumoniei pe radiografiile toracice succesive sugerează posibilitatea unei obstrucții bronșice și necesitatea bronhoscopiei.

Constatările radiografice includ **atelectazie** (colaps parenchimatos local), infiltrate post-obstructive și blocarea aerului din cauza obstrucției expiratorii unidirecționale. Tomografia computerizată arată natura și locația exactă a obstrucției bronșice centrale. Ocazional, RMN-ul definește mai bine extinderea bolii subiacente la nivelul hilului decât tomografia computerizată, dar este mai des rezervată cazurilor cu constatări echivoce la tomografia computerizată. Studiul diagnostic definitiv este bronhoscopia, în special dacă se suspectează o tumoră sau aspirație de corp străin. Recunoașterea sunetelor respiratorii tubulare la examenul fizic sau a unei bronhografii cu aer la radiografia toracică într-o zonă de atelectazie exclude obstrucția completă a căilor respiratorii. Este puțin probabil ca bronhoscopia să aibă vreun beneficiu terapeutic în aceste cazuri.

Deckert J și colab. Disfuncția corzilor vocale. Am Fam Physician. 15 ianuarie 2010; 81(2):156-9. [PMID: 20082511]
Duggan M și colab. Atelectazia pulmonară: o entitate perioperatorie patogenă. Anesthesiology. Aprilie 2005;102(4):838-54. [PMID: 15791115]
Kwon KY și colab. Sindromul lobului mijlociu: un studiu clinicopatologic pe 21 de pacienți. Hum Pathol. Martie 1995;26(3):302-7. [PMID: 7890282]

ASTM

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Simptome episodice sau cronice de obstrucție a căilor respiratorii.
- Obstrucția fluxului aerian, fie spontană, fie după tratamentul cu bronhodilatatoare.
- Simptomele se agravează noaptea sau dimineața devreme.
- Expir prelungit și respirație șuierătoare difuză la examenul fizic.
- Limitarea fluxului de aer la testele funcționale pulmonare sau un rezultat pozitiv la testul de provocare bronșică.

Informații generale

Astmul este o boală frecventă care afectează aproximativ 5% din populație. Este mai frecventă la băieți (sub 14 ani) și la femeile adulte. Este recunoscută o predispoziție genetică la astm. Prevalența, spitalizările și astmul fatal au crescut în Statele Unite în ultimii 20 de ani. În această țară, aproximativ 470.000 de spitalizări și 5.000 de decese sunt atribuite acestei afecțiuni în fiecare an. Ratele de spitalizare au fost mai mari în rândul persoanelor de culoare și al copiilor, iar ratele de deces legate de astm sunt cele mai mari în rândul persoanelor de culoare cu vârste cuprinse între 15 și 24 de ani.

Definiție și patogeneză

Astmul este o afecțiune inflamatorie cronică a căilor respiratorii . Nu există o singură caracteristică histopatologică patognomonică, dar printre manifestările comune se numără infiltrarea celulelor inflamatorii cu eozinofile, neutrofile și limfocite (în special limfocite T); hiperplazia celulelor caliciforme, uneori cu obstrucția căilor respiratorii mici cu mucus gros; depunerea de colagen sub membrana bazală; hipertrofia mușchilor netezi bronșici; edem al căilor respiratorii; activarea mastocitelor; și denudarea epiteliului căilor respiratorii. Inflamația căilor respiratorii menționată anterior este ceea ce stă la baza naturii cronice a bolii și contribuie la hiperreactivitatea căilor respiratorii și limitarea fluxului de aer.

Principalul factor predispozant identificabil pentru dezvoltarea astmului este atopia, dar obezitatea este din ce în ce mai mult recunoscută ca factor de risc. Expunerea pacienților sensibili la alergeni inhalați crește inflamația și hiperreactivitatea căilor respiratorii, precum și simptomele. Aceste simptome pot apărea imediat (reacție astmatică imediată) sau la 4 până la 6 ore după expunerea la alergen (reacție astmatică întârziată). **Alergenii comuni din aer** includ acarienii din praful de casă (găsiți în perne, saltele, tapițerie de mobilier, covoare și perdele), gândacii de bucătărie, pisicile și polenul sezonier. Reducerea substanțială a expunerii scade manifestările histopatologice și simptomele clinice.

nespecifici ai astmului includ exercițiile fizice , infecțiile căilor respiratorii superioare, rinita, sinuzita, secrețiile postnazale, aspirația, refluxul gastroesofagian, schimbările meteorologice și stresul. Expunerea la fumul de tutun exacerbează simptomele astmului și nevoia de medicamente și reduce funcția pulmonară. Concentrațiile mai mari de particule respirabile, ozon, SO_2 și NO_2 în aer precipită simptomele astmului și cresc numărul de vizite la departamentul de urgență și spitalizări . Simptomele astmului pot apărea la unele persoane selectate în urma expunerii la aspirină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau coloranți tartrazinici. Anumite alte medicamente induc, de asemenea, simptome de astm (Tabelul 9-21). Mai mulți agenți de la locul de muncă declanșează **astmul ocupațional** , care poate apărea la săptămâni sau chiar ani după expunerea și sensibilizarea inițială. Unele femei prezintă astm catamenial la momente previzibile în timpul ciclului menstrual. Bronhoconstricția indusă de exerciții fizice începe de obicei în decurs de 3 minute de la terminarea exercițiilor fizice, atinge vârful la 10 până la 15 minute și apoi se rezolvă în aproximativ 1 oră. Se consideră că acest fenomen este o consecință a încercării căilor respiratorii de a încălzi și umidifica un volum mai mare de aer expirat în timpul exercițiilor fizice. „Astmul cardiac" constă în respirație șuierătoare precipitată de insuficiența cardiacă congestivă decompensată.

Manifestări clinice

Semnele și simptomele variază considerabil de la pacient la pacient și, de asemenea, în cadrul fiecărui individ, în timp. Figura 9-1 și Tabelul 9-1 prezintă manifestările clinice generale la pacienții cu astm stabil; Tabelele

9-2 și 9-3 prezintă constatările observate în timpul exacerbărilor astmatice.

A. Semne și simptome

Astmul este caracterizat prin respirație șuierătoare episodică, dificultăți de respirație, senzație de apăsare în piept și tuse. Este adesea prezentă o producție excesivă de spută. Frecvența simptomelor de astm este foarte variabilă. Unii pacienți prezintă - atacuri scurte, izolate, în timp ce alții pot suferi simptome aproape continue. Simptomele de astm pot apărea spontan sau pot fi declanșate sau exacerbate de diverși stimuli, așa cum s-a discutat anterior. Simptomele se agravează noaptea; sunt prezente și variații circadiene ale tonusului bronhomotor și ale reactivității bronșice.

Clasificarea severității astmului la persoane cu vârsta > 12 ani

Componentele gravității		Intermitent	Ușor	Persistent Moderat	Persistent Serios
Deteriora	Simptome	< 2 zile/săptămână	> 2 zile/săptămână, dar nu zilnic	Jurnal	Pe tot parcursul zilei
	Treziri nocturne	< 2 x /lună	de 3-4 ori /lună	> 1 x /săptămână, dar nu noaptea	Adesea de 7 ori /săptămână
	Utilizarea agoniștilor p2 cu acțiune scurtă pentru controlul simptomelor (nu pentru prevenirea	< 2 zile/săptămână	> 2 zile/săptămână, dar nu zilnic și nu mai mult de o dată pe zi	Jurnal	De câteva ori pe zi
	Interferența cu activitatea normală	Nici unul	Limitare minoră	Anumite limitări	Limitare extremă
VEMS1 / CVF normal: 8-19 ani 85% 20-39 ani 80% 40-59 ani 75% 60-80 ani 70%	Funcția pulmonară	• FEVS NORMALĂ între exacerbări • FEVI >80% din valoarea așteptată • FEVI/FVC normale	• VEMS1 > 80% din valoarea așteptată • VEMS1/CVF normale	• VEMS1 >60%, dar <80% din ceea ce era așteptat • VEMS1 / CVF redus cu 5%	• VEMS < 60% din valoarea așteptată • FEV1 /FVC reduse >5 %
Risc	Exacerbări	0-1/an (vezi nota)	>2/an (vezi nota)^™		
	care necesită corticosteroizi sistemici orali	•^"Trebuie luată în considerare severitatea și intervalul scurs de la ultima exacerbare. Frecvența și severitatea pot varia în timp la pacienții din orice categorie de severitate. Riscul anual relativ de exacerbări poate fi legat de FEV1 .			
Pasul recomandat pentru inițierea tratamentului (vezi Figura 9-2 privind pașii terapeutici)		Pasul 1	Pasul 2	Pasul 3 și luați în considerare o cură scurtă de corticosteroizi sistemici orali	Pasul 4 sau 5
		În 2-6 săptămâni, evaluați nivelul de control al astmului atins și faceți ajustările corespunzătoare.			

BIE, bronhospasm indus de efort; VEMS1 , volum expirator forțat în 1 secundă; CVF, capacitate vitală forțată; ATI, unitate de terapie intensivă.

Note:

- Scopul comportamentului secvențial este de a susține, nu de a înlocui, deciziile clinice esențiale pentru a satisface nevoile fiecărui pacient.
- Nivelul de severitate se determină prin evaluarea leziunilor și a riscului. Evaluați amploarea leziunilor solicitând pacientului sau îngrijitorului amintirile despre ultimele două până la patru săptămâni și utilizând spirometria. Atribuiți severitatea celei mai severe categorii în care apare orice manifestare .
- În prezent, nu există date suficiente pentru a corela frecvența exacerbărilor cu diferite niveluri de severitate a astmului. În general, exacerbările mai frecvente și mai severe (de exemplu, care necesită îngrijiri urgente, neprogramate, spitalizare sau internare la ATI) indică o severitate mai mare a bolii de bază. În scopuri terapeutice, pacienții care au prezentat > 2 exacerbări care au necesitat corticosteroizi sistemici orali în anul precedent pot fi considerați echivalenți cu cei cu astm persistent, chiar și fără nivelurile de afectare corespunzătoare astmului persistent.

▲ **Figura 9-1.** Clasificarea severității astmului și inițierea tratamentului. (Adaptat din Programul Național de Educație și Prevenire a Astmului. Raportul Grupului de Experți 3: Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea astmului. Publicația Institutelor Naționale de Sănătate nr. 08-4051. Bethesda, MD, 2007. http://www.nNbi/nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm .)

Tabelul 9-1. Evaluarea controlului astmului.

		Clasificarea controlului astmului (> 12 ani)		
	Componente de control	Bine controlat	Nu este bine controlat	Foarte slab controlat
Deteriora	Simptome	< 2 zile/săptămână	> 2 zile/săptămână	Toată ziua
	Treziri nocturne	< 2 x /lună	1-3 x /sem	> 4 x /sem
	Interferența cu activitatea normală	Nici unul	Anumite limitări	Limitare extremă
	Utilizarea agoniștilor p2 acțiune scurtă pentru controlul simptomatic (nu pentru prevenirea endometriozei bovine)	< 2 zile/săptămână	> 2 zile/săptămână	De câteva ori pe zi
	VEMS sau fluxul maxim	> 80% din personalul așteptat/cel mai bun	60-80% din personalul așteptat/cel mai bun	< 60% din așteptările/cele mai bune rezultate personale
	Chestionare validate			
	ATAQ	0 < 0,75 1 > 20	1-2 > 1,5 16-19	3-4
	ACQ ACT			N/A < 15
	Exacerbări care necesită corticosteroizi sistemici orali	10-1/an	1 > 2/an (vezi nota)	
		Luați în considerare severitatea și intervalul de timp de la ultima exacerbare		
Risc	Pierderea progresivă a funcției pulmonare	Evaluarea necesită îngrijire ulterioară pe termen lung		
	Reacții adverse legate de tratament	Intensitatea efectelor secundare ale medicamentelor poate varia, de la niciun efect până la efecte foarte deranjante și îngrijorătoare. Nivelul de intensitate nu este legat de concentrațiile specifice de control , dar trebuie luat în considerare în evaluarea generală a riscurilor.		
Schema terapeutică recomandată (vezi etapele din figura 9-2)		• Mențineți ritmul actual. • Controale regulate la fiecare unu până la șase luni pentru a menține controlul. • Luați în considerare o reducere a dozei dacă a fost bine controlată timp de cel puțin trei luni.	• Fă un pas înainte și • Reevaluați în două până la șase săptămâni. • În caz de reacții adverse, luați în considerare alte scheme terapeutice.	• Luați în considerare o cură scurtă de corticosteroizi sistemici orali. • Urcă una sau două trepte și • Vă rugăm să reevaluați peste două săptămâni. • În caz de reacții adverse, luați în considerare alte scheme terapeutice.

ACQ de 0,76 până la 1,4 sunt nedeterminate în ceea ce privește astmul bine controlat.

BIE, bronhospasm indus de efort; ATI, unitate de terapie intensivă.

Note:

- Scopul metodei pas cu pas este de a asista, nu de a înlocui, deciziile clinice care trebuie luate pentru a satisface nevoile fiecărui pacient.
- Nivelul de control se bazează pe cea mai severă categorie de afectare sau risc. Evaluați afectarea pe baza amintirilor pacientului din ultimele două până la patru săptămâni și cu spirometrie sau măsurători ale fluxului sanguin maxim. Evaluarea simptomelor pentru perioade mai lungi ar trebui să reflecte o evaluare generală, de exemplu, prin întrebarea dacă astmul pacientului s-a îmbunătățit sau s-a agravat de la ultima vizită.
- În prezent, nu există date suficiente pentru a corela frecvența exacerbărilor cu diferite niveluri de control al astmului. În general, exacerbările mai frecvente și mai severe (de exemplu, cele care necesită îngrijiri urgente, neprogramate, spitalizare sau internare la ATI) indică un control mai slab al bolii. În scopuri terapeutice, pacienții care au prezentat > 2 exacerbări care au necesitat corticosteroizi sistemici în ultimul an pot fi considerați echivalenți cu pacienții cu astm slab controlat, chiar și fără nivelurile de afectare asociate cu astmul slab controlat.
- Chestionare validate pentru domeniul leziunilor (chestionarul nu a evaluat funcția pulmonară sau domeniul de risc). ATAQ = *Chestionar de evaluare a terapiei pentru astm*©. ACQ = *Chestionar pentru controlul astmului*© (pachetul pentru utilizatori poate fi obținut de pe www.qoltech.co.uk sau juniper@qoltech.co.uk).
  ACT = *Test de control al astmului*.
  Diferența minimă de semnificație: 1,0 pentru ATAQ; 0,5 pentru ACQ; nedeterminată pentru ACT.
- Înainte de a face următorul pas în tratament:
  —Verificați respectarea medicației, inhalatorului.
  —Dacă într-o etapă s-a utilizat un tratament alternativ, se întrerupe tratamentul și se utilizează tratamentul preferat pentru etapa respectivă.

Adaptat după Programul Național de Educație și Prevenire a Astmului. Raportul Grupului de Experți 3: Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea astmului. Institutele Naționale de Sănătate, nr. 08-4051. Bethesda, MD, 2007. www.nhlbi/nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm .

la cel mai scăzut nivel între orele 3 și 4 dimineața, iar simptomele de bronhoconstricție se intensifică.

Anumite constatări ale examenului fizic cresc probabilitatea - apariției astmului. La pacienții cu astm alergic, se observă frecvent umflarea mucoasei nazale, creșterea secrețiilor nazale și polipi nazali. Pot fi prezente și eczema, dermatita atopică sau alte manifestări ale afecțiunilor alergice ale pielii. Respirația șuierătoare în timpul respirației normale sau a unei faze de expirație forțată prelungite se corelează bine cu prezența obstrucției fluxului de aer, spre deosebire de respirația șuierătoare în timpul respirației toracice.

Cuadro 9-2. Clasificación de la gravedad de las exacerbaciones asmáticas.

Se instruye a los pacientes para usar fármacos de alivio rápido si aparecen síntomas o si el PEF desciende a menos de 80% de lo esperado o del mejor nivel personal. Si el PEF es de 50 a 79%, el paciente debe vigilar con cuidado la respuesta a los fármacos de alivio rápido y considerar la consulta con el médico. Si el PEF es menor de 50%, casi siempre es necesaria la atención médica inmediata. En la institución de atención urgente o de emergencia, los siguientes parámetros describen la gravedad y la evolución clínica probable de una exacerbación.

	Signos y síntomas	PEF (o FEV1) inicial	Evolución clínica
Leve	Disnea sólo con la actividad	PEF >70% de lo esperado o del mejor personal	• Casi siempre se atiende en casa • Alivio rápido con SABA • Posible curso corto con corticoesteroides orales
Moderada	La disnea interfiere con los límites de la actividad habitual	PEF de 40-69% de lo esperado o del mejor personal	• Por lo general requiere visita al consultorio o ED • Alivio con inhalación frecuente de SABA • Corticoesteroides sistémicos orales; algunos síntomas duran uno a dos días después de iniciar el tratamiento
Grave	Disnea en reposo; interfiere con la conversación	PEF <40% de lo esperado o del mejor personal	• Casi siempre requiere visita a la ED y probable hospitalización • Alivio parcial con inhalación frecuente de SABA • Corticoesteroides sistémicos orales; algunos síntomas duran >3 días después de iniciar el tratamiento • Los tratamientos auxiliares son útiles
Subgrupo: con peligro para la vida	Demasiado disneico para hablar; transpiración	PEF <25% de lo esperado o del mejor personal	• Requiere ED/hospitalización; posible ICU • Alivio mínimo o nulo con inhalación frecuente de SABA • Corticoesteroides intravenosos • Los tratamientos auxiliares son útiles

PEF, flujo espiratorio máximo; FEV1, volumen espiratorio forzado en 1 s; SABA, agonista p_2 de acción corta; ED, sala de urgencias; ICU, unidad de cuidados intensivos.
Adaptado a partir de National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health Pub. No. 08-4051. Bethesda, MD, 2007. www.nhlbi/nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

În timpul expirului forțat, examinarea toracică poate fi normală între exacerbări la pacienții cu astm ușor. În timpul exacerbărilor severe ale astmului, fluxul de aer poate fi prea restricționat pentru a produce respirație șuierătoare, iar singurul indiciu diagnostic la auscultație poate fi o scădere globală a sunetelor respiratorii cu expir prelungit. Umerii cocoșați și utilizarea mușchilor accesorii ai respirației sugerează un efort respirator crescut.

B. Teste funcționale pulmonare

Medicii pot identifica obstrucția fluxului de aer la examinare, dar capacitatea lor de a o evalua sau de a-i prezice reversibilitatea este limitată. Prin urmare, spirometria (VEMS [*volum expirator forțat],* CVF *[capacitate vitală forțată],* VEMS /CVF) înainte și după administrarea unui bronhodilatator cu acțiune scurtă ar trebui inclusă în evaluarea astmului . Aceste măsurători ajută la stabilirea prezenței și extinderii obstrucției fluxului de aer și a potențialului de inversare imediată. Un raport VEMS/CVF redus sugerează obstrucția fluxului de aer. Reversibilitatea semnificativă a obstrucției fluxului de aer este definită printr-o creștere cu >12% și 200 ml a VEMS sau cu >15% și 200 ml a CVF după inhalarea unui bronhodilatator cu acțiune scurtă. Un răspuns bronhodilatator pozitiv confirmă diagnosticul de astm, dar lipsa de răspuns la testele funcției pulmonare nu exclude rezultate bune într-un studiu terapeutic cu un bronhodilatator. Obstrucția severă a fluxului de aer provoacă o captare semnificativă a aerului, cu creșterea volumului rezidual și scăderea consecutivă a CVF, rezultând o configurație care sugerează un defect de ventilație restrictivă.

Testarea de provocare bronșică cu histamină inhalatorie sau metacolină este uneori utilă atunci când se suspectează astmul, iar spirometria nu este diagnostică. Provocarea bronșică nu este recomandată dacă FEV1 este mai mic de 65% din valoarea prezisă. Un test pozitiv este definit ca o scădere a FEV1 cu mai puțin de 20% la expunerea la o doză de 8 mg/ml sau mai mică. Un test negativ are o valoare predictivă negativă pentru astm de 95%. Testarea de efort poate fi utilă la pacienții cu bronhospasm indus de efort.

Gazele sanguine arteriale pot fi normale în timpul unei exacerbări ușoare a astmului, dar alcaloza respiratorie și o diferență crescută de oxigen alveolo-arterială (aa-Do2) sunt frecvente . În timpul exacerbărilor severe , se dezvoltă hipoxemia, iar $PaCO_2$ se normalizează . Combinația dintre o PaCO2 crescută și acidoza respiratorie poate prefigura insuficiența respiratorie și poate indica necesitatea ventilației mecanice.

Contoarele de debit expirator maxim (PEF) sunt dispozitive portabile concepute ca instrumente de monitorizare personală. Monitorizarea PEF permite identificarea variabilității debitului maxim, cuantificarea severității astmului și oferă pacienților și medicilor o măsură obiectivă pe care să își bazeze deciziile de tratament. Deși datele privind îmbunătățirea rezultatelor astmului prin măsurarea PEF sunt contradictorii, se recomandă confirmarea diagnosticului de astm, îmbunătățirea controlului bolii la pacienții cu percepție slabă a obstrucției fluxului de aer și identificarea cauzelor de mediu și ocupaționale ale simptomelor. Valorile PEF așteptate variază în funcție de vârstă, înălțime și sex, dar nu sunt bine standardizate. Compararea cu valorile de referință este mai puțin utilă decât compararea cu propriile valori PEF.

Tabelul 9-3. Evaluarea severității exacerbării astmului.

	Ușor	Moderat	Serios	Subgrup: stop respirator iminent
Semne				
Frecvența respiratorie	Augmentat	Augmentat	Adesea > 30/min	
Utilizarea mușchilor accesorii ; retracții suprasternale	Aproape niciunul	Adesea	Aproape întotdeauna	Mișcarea toracoabdominală paradoxală
Respirație șuierătoare	Moderat, adesea doar la sfârșitul expirației	Intens, pe toată durata expirației	În general intens; pe tot parcursul inspirării și expirării	Absența respirației șuierătoare
Puls/min	< 100	100-120	> 120	Bradicardie
Puls paradoxal	Absent < 10 mmHg	Posibil 10-25 mmHg	Este adesea prezentă > 25 mmHg (adulți)	Absența sugerează oboseala mușchilor respiratori
Simptome				
Dispnee	În timp ce mergi, te poți întinde.	În repaus (sugar: plâns mai slab și mai scurt, dificultăți de hrănire) El preferă să stea așezat.	În repaus (sugarul: se oprește din hrănit) Așezat în poziție verticală	
Vorbește în	Rugăciuni	Expresii	Cuvinte	
Alerta	Poate fi agitat	Aproape întotdeauna agitat	Aproape întotdeauna agitat	Somnolent sau confuz
Evaluare funcțională				
PEF Procentul de performanță așteptată sau procentul celor mai buni angajați	> 70%	Aproape 40-69% sau răspunsul durează < 2 ore	< 40%	< 25% Notă: Testarea PEF poate să nu fie necesară în cazul atacurilor foarte severe.
PaO2 (cu aer) și PCO2 sau AMBELE	Normal (testarea nu este aproape niciodată necesară) < 42 mmHg (testarea este aproape niciodată necesară)	> 60 mmHg (testarea este aproape niciodată necesară) < 42 mmHg (testarea este aproape niciodată necesară)	< 60 mmHg: posibilă cianoză > 42 mmHg: posibilă insuficiență - respiratorie	
Sa O2 , procent (cu aer) la nivelul mării	> 95% (testarea nu este aproape niciodată necesară) Hipercapnia (hipoventilația) apare mai ușor la copiii mici decât la adolescenți și adulți	90-95% (testarea nu este aproape niciodată necesară)	< 90%	

PEF, debit expirator maxim; Sa2 , saturație la oxigen.

Adaptat după Programul Național de Educație și Prevenire a Astmului. Raportul Grupului de Experți 3: Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea astmului. Institutele Naționale de Sănătate, nr. 08-4051. Bethesda, MD, 2007. http://www.nhlbi/nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm .

PEF-ul inițial al pacientului. PEF-ul variază pe parcursul zilei. În general, este cel mai scăzut la trezire și cel mai ridicat cu câteva ore înainte de punctul de veghe de la mijlocul zilei. PEF-ul trebuie măsurat dimineața, înainte de administrarea bronhodilatatoarelor și seara, după administrarea bronhodilatatoarelor. O modificare de 20% a valorilor PEF între dimineață și seară sau de la o zi la alta sugerează un control deficitar al astmului. Valorile PEF sub 200 L/min indică o obstrucție severă a fluxului de aer.

C. Teste suplimentare

Radiografiile toracice de rutină la pacienții astmatici sunt aproape întotdeauna normale sau arată doar hiperinflație. Alte constatări posibile includ îngroșarea pereților bronșici și scăderea umbrelor vasculare pulmonare periferice. Studiile imagistice toracice sunt indicate atunci când se suspectează pneumonie, o altă tulburare care imită astmul sau o complicație a astmului, cum ar fi pneumotoraxul.

Testele cutanate sau testele *in vitro* pentru evaluarea sensibilității la alergenii din mediu permit identificarea atopiei la persoanele cu astm persistent care ar beneficia de tratamente care vizează diateza alergică. La toți astmaticii cu simptome relevante și la subiecții cu manifestări astmatice severe sau refractare, trebuie investigată posibilitatea apariției sinusurilor sau a refluxului gastroesofagian, iar evaluările efectuate în consecință trebuie efectuate.

Evaluarea neinvazivă a inflamației subiacente a căilor respiratorii prin măsurarea eozinofiliei induse din spută sau a concentrației de oxid nitric expirat (FeNO) oferă potențialul pentru îmbunătățirea diagnosticului și a intervenției terapeutice. Deși ajustarea dozei de corticosteroizi pentru a minimiza eozinofilia din spută pare să reducă frecvența exacerbărilor în comparație cu

tratamentul clinic convențional, datele privind efectul FeNO asupra prognosticului astmului sunt contradictorii. Acesta este un domeniu interesant și în rapidă evoluție în îngrijirea astmului.

Complicații

Complicațiile astmului includ epuizare, deshidratare, infecții ale tractului respirator și sincopă/sindromul tusive. Pneumotoraxul este posibil, dar rar. În bolile severe, apar hipercapnie acută și insuficiență respiratorie hipoxică.

Diagnostic diferențial

Este prudent să se ia în considerare tulburările care mimează astmul la persoanele cu simptome atipice sau cu răspuns slab la tratament. Aceste tulburări se încadrează aproape întotdeauna într-una din cele patru categorii: tulburări ale căilor respiratorii superioare, tulburări ale căilor respiratorii inferioare, vasculită sistemică și tulburări psihiatrice. **Tulburările căilor respiratorii superioare** care imită astmul includ paralizia corzilor vocale, sindromul disfuncției corzilor vocale, aspirația de corp străin, mase laringotraheale, stenoza traheală, traheomalacia și edemul căilor respiratorii, cum ar fi în cazurile de angioedem sau leziuni prin inhalare. **Tulburările căilor respiratorii inferioare** includ boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) non-asmatică (bronșită cronică sau emfizem), bronșiectazia, micoza bronhopulmonară alergică, fibroza chistică, pneumonia eozinofilă și bronșiolita obliterantă. Unele **vasculite sistemice** cu afectare pulmonară au o componentă astmatică, cum ar fi sindromul Churg-Strauss. **Cauzele psihiatrice** includ tulburările de conversie, care au fost denumite în mod variat astm funcțional, respirație șuierătoare emoțională, disfuncție a corzilor vocale sau - diskinezie laringiană episodică. Sindromul Munchausen sau simularea explică rareori plângerile pacientului.

► Ghiduri diagnostice și terapeutice ale NAEPP 3

În 2007, *Programul Național de Educație și Prevenire a Astmului* (NAEPP), împreună cu *Inițiativa Globală pentru Astm* (GINA), o colaborare între *Institutele Naționale de Sănătate* (NIH)/ *Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui* (NHLBI) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS), a publicat al treilea Raport al Grupului de experți , care prezintă ghiduri pentru diagnosticul și tratamentul astmului (NAEPP 3). Acest raport identifică patru componente ale diagnosticului și tratamentului astmului cronic: 1) evaluarea și monitorizarea severității astmului și a controlului astmului; 2) consilierea pacientului pentru a promova îngrijirea colaborativă; 3) gestionarea factorilor de mediu și a tulburărilor înrudite care afectează astmul; și 4) medicamente pentru astm.

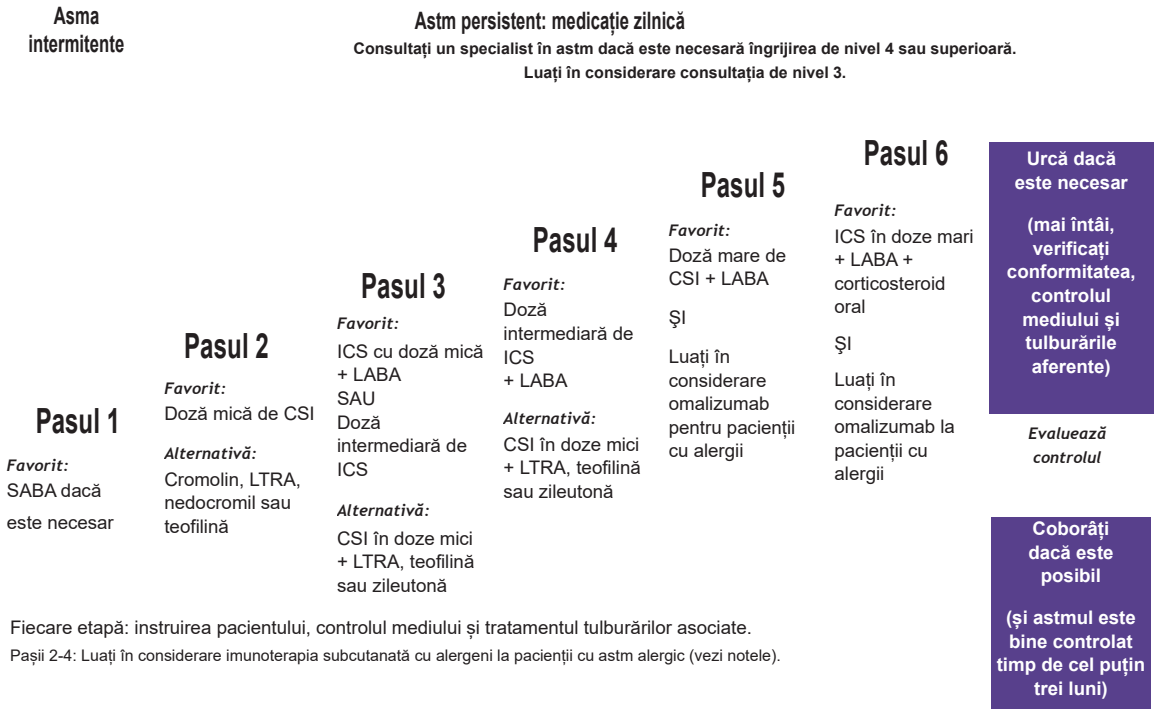
1. Evaluarea și controlul severității agresiunii . Severitatea este intensitatea intrinsecă a procesului bolii. **Controlul** este gradul în care simptomele și limitările de activitate sunt reduse la minimum prin tratament . **Reactivitatea** este ușurința cu care se obține controlul prin tratament. Ghidurile NAEPP 3 pun acum un accent mai mare pe control decât pe clasificările severității, deoarece severitatea variază în timp și în funcție de **răspunsul la tratament** . Cu toate acestea, este recomandabil să se măsoare severitatea la prezentarea inițială (Fig. 9-1) pentru a ghida inițierea tratamentului. Controlul astmului este evaluat în termeni de **efecte negative** (frecvența și intensitatea simptomelor și limitările funcționale) și **risc** (probabilitatea exacerbărilor acute sau a deteriorării cronice a funcției pulmonare). Este esențial să se înțeleagă că aceste două domenii de control pot răspunde diferit la tratament: unii pacienți pot avea o afectare minimă și pot fi totuși expuși riscului de exacerbări severe, de exemplu, în cazul unei infecții a căilor respiratorii superioare. Tabelul 9-1 prezintă evaluarea controlului astmului și este utilizat împreună cu Figura 9-2 pentru a ghida ajustările tratamentului în funcție de nivelul de control.

2. Educația pacienților pentru a promova îngrijirea colaborativă. Autogestionarea activă reduce vizitele la departamentul de urgență și spitalizările și îmbunătățește controlul perceput al astmului. Prin urmare, îngrijirea preventivă ambulatorie care include îndrumări privind autogestionarea este o parte integrantă a îngrijirii eficiente a astmului. Toți pacienții, dar în special cei cu simptome slab controlate sau antecedente de exacerbări severe, ar trebui să aibă un plan de acțiune scris pentru astm care să includă instrucțiuni pentru gestionarea zilnică și măsuri de luat ca răspuns la modificări specifice ale stării lor. Pacienții ar trebui învățați să recunoască simptomele, în special tiparele care indică un control inadecvat al astmului sau prezic necesitatea unui tratament suplimentar.

3. Controlul factorilor de mediu și al tulburărilor asociate care afectează astmul. Reducerea semnificativă a expunerii la iritanți nespecifici ai căilor respiratorii sau alergeni inhalați la persoanele atopice poate reduce simptomele și necesarul de medicamente. Tulburările asociate care afectează controlul astmului, cum ar fi rinosinuzita, refluxul gastroesofagian, obezitatea și apneea obstructivă în somn, trebuie identificate și tratate. Acest screening pentru tulburări suplimentare este crucial în evaluarea inițială a unui nou diagnostic și la persoanele cu astm dificil de controlat sau exacerbări frecvente.

4. Antiastmatice. Medicamentele pentru astm pot fi împărțite în două categorii: medicamente pentru ameliorare rapidă (**remedii**) care acționează în principal prin relaxarea directă a mușchiului neted bronșic , ceea ce promovează inversarea rapidă a obstrucției căilor respiratorii și ameliorează simptomele asociate, și medicamente pentru controlul pe termen lung (**controlere**) care acționează în principal pentru a reduce inflamația căilor respiratorii și sunt administrate zilnic, indiferent de simptome, pentru a obține și menține controlul astmului persistent.

Majoritatea medicamentelor pentru astm se administrează oral sau prin inhalare. Inhalarea medicamentelor adecvate are ca rezultat o apariție mai rapidă a efectelor pulmonare, precum și mai puține efecte sistemice în comparație cu medicația orală la aceeași doză. Inhalatoarele cu doză măsurată (MDI) eliberează...



Fiecare etapă: instruirea pacientului, controlul mediului și tratamentul tulburărilor asociate.

Pașii 2-4: Luați în considerare imunoterapia subcutanată cu alergeni la pacienții cu astm alergic (vezi notele).

Medicament cu ameliorare rapidă pentru toți pacienții

- SABA, după cum este necesar, pentru ameliorarea simptomelor. Intensitatea tratamentului depinde de severitatea simptomelor: până la trei tratamente la intervale de 20 de minute, dacă este necesar. Uneori este necesară o cură scurtă de corticosteroizi sistemici orali.
- Utilizarea SABA >2 zile pe săptămână pentru ameliorarea simptomelor (nu pentru prevenirea endometriozei bacteriane) indică aproape întotdeauna un control insuficient și necesitatea creșterii tratamentului.

Legendă: ***Ordinea alfabetică se utilizează atunci când în tratamentul preferat sau alternativ sunt incluse mai multe opțiuni terapeutice.*** BEI, bronhospasm indus de efort; ICS, corticosteroid inhalator; LABA, agonist p2 inhalator cu acțiune lungă ; LTRA , antagonist al receptorilor de leucotriene; SABA, agonist p2 inhalator cu acțiune scurtă.

Note:

- Scopul comportamentului secvențial este de a susține, nu de a înlocui, deciziile clinice necesare pentru a satisface nevoile fiecărui pacient.
- Dacă se utilizează un tratament alternativ și răspunsul este inadecvat, acesta trebuie întrerupt și trebuie utilizat tratamentul preferat înainte de ascensiune.
- Zileuton este o alternativă mai puțin dorită din cauza studiilor limitate ca adjuvant și a necesității de a monitoriza funcția hepatică. Teofilina necesită monitorizarea concentrațiilor serice.
- În etapa 6, înainte de introducerea corticosteroizilor sistemici orali, se poate lua în considerare un studiu clinic cu ICS în doze mari + LABA + LTRA, teofilină sau zileuton, deși această măsură nu a fost analizată în studii clinice.
- Tratamentele preferate din etapele 1, 2 și 3 se bazează pe nivel de dovezi A; tratamentul alternativ din etapa 3 se bazează pe nivel de dovezi A pentru LTRA, nivel de dovezi B pentru teofilină și nivel de dovezi D pentru zileuton. Tratamentul preferat din etapa 4 se bazează pe nivel de dovezi B, iar tratamentul alternativ se bazează pe nivel de dovezi B pentru LTRA și teofilină și nivel de dovezi B pentru zileuton. Tratamentul preferat din etapa 5 se bazează pe nivel de dovezi B. Tratamentul preferat din etapa 6 se bazează pe (EPR 2 1997) și nivel de dovezi B pentru omalizumab.
- Imunoterapia pentru etapele 2-4 se bazează pe dovezi de nivel B pentru acarienii din praful de casă, mătreața animalelor de companie și polen; dovezile sunt slabe sau inexistente pentru mucegaiuri și gândaci de bucătărie. Dovezile sunt mai puternice pentru imunoterapia care vizează alergenii individuali. Alergia joacă un rol mai mare în

astmul la copii decât la adulți.

- Medicii care administrează imunoterapie sau omalizumab trebuie să fie pregătiți și echipați pentru a identifica și trata potențiala anafilaxie.

▲ **Figura 9-2.** Conduită secvențială pentru tratamentul astmului. (Adaptat din Programul Național de Educație și Prevenire a Astmului. Raportul Grupului de Experți 3: Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea astmului. Publicația Institutelor Naționale de Sănătate nr. 08-4051. Betesda , MD, 2007. http://www.nhlbi/nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm .)

Sistemele cu doi propulsori care utilizează clorofluorocarburi (CFC) sunt cele mai frecvent administrate, dar din ce în ce mai mult sunt disponibile sisteme cu alți propulsori, cum ar fi hidrofluoroalcanii (HFA) și inhalatoarele cu pulbere uscată (DPI). Tehnica adecvată de inhalare cu doză măsurată (MDI) și utilizarea unui spacer îmbunătățesc administrarea medicamentului către plămâni și reduc depunerea orofaringiană. Terapia cu nebulizator este rezervată afecțiunilor acute și pacienților care nu pot utiliza MDI din cauza dificultăților de coordonare sau pentru că nu pot coopera.

► Tratament

Obiectivele terapeutice pentru astm sunt reducerea simptomelor cronice care afectează activitățile normale (cum ar fi exercițiile fizice), prevenirea exacerbărilor recurente, minimizarea necesității vizitelor la departamentul de urgență sau a spitalizărilor și menținerea funcției pulmonare aproape normale. Aceste obiective trebuie atinse concomitent cu inițierea tratamentului farmacologic cu efecte secundare minime și în conformitate cu așteptările pacientului și ale familiei acestuia. Ghidurile NAEPP3 subliniază administrarea zilnică de medicamente antiinflamatoare, inclusiv corticosteroizi inhalatori, ca piatră de temelie a tratamentului pentru astmul persistent.

A. Medicamente pentru controlul pe termen lung

Medicamentele importante pentru controlul pe termen lung includ medicamente antiinflamatoare, bronhodilatatoare cu acțiune prelungită și modificatori de leucotriene (Tabelele 9-4 și 9-5). Alte medicamente sunt menționate pe scurt mai jos.

1. Antiinflamatoare. Corticosteroizii sunt cele mai puternice și eficiente antiinflamatoare disponibile în prezent. Aceștia reduc inflamația acută și cronică, rezultând mai puține simptome de astm, îmbunătățirea fluxului de aer, scăderea hiperreactivității căilor respiratorii și mai puține exacerbări ale astmului. Aceste medicamente pot, de asemenea, potența acțiunea agoniștilor adrenergici.

Corticosteroizii inhalatori sunt medicamentele de primă linie pentru toți pacienții cu astm persistent. Persoanele cu simptome persistente sau exacerbări ale astmului care nu primesc - corticosteroizi inhalatori ar trebui să înceapă tratamentul cu aceștia. Factorii determinanți pentru selecția medicamentului și dozajul adecvat sunt starea pacientului și răspunsul la tratament. Dozele de corticosteroizi inhalatori variază în funcție de medicamentul specific și de dispozitivul de administrare. La majoritatea pacienților, administrarea de două ori pe zi oferă un control adecvat al bolii. Administrarea o dată pe zi poate fi suficientă la anumite persoane. Răspunsul maxim la corticosteroizii inhalatori poate să nu fie observat timp de câteva luni. Utilizarea unui spacer împreună cu clătirea gurii după inhalare reduce efectele secundare locale (tuse, răgușeală, candidoză orofaringiană) și absorbția sistemică. Corticosteroizii inhalatori nu se utilizează împreună cu un spacer. Tratamentul cu doze mari de corticosteroizi inhalatori provoacă uneori efecte sistemice (supresie suprarenală, osteoporoză, subțierea pielii, apariția ușoară a vânătăilor și cataractă).

Corticosteroizii sistemici (orali sau parenterali) sunt cel mai bine utilizați pentru controlul rapid al astmului în timpul exacerbărilor sau la inițierea tratamentului pe termen lung pentru astm la pacienții cu simptome severe. La pacienții cu astm persistent sever, corticosteroizii sistemici sunt frecvent necesari pentru suprimarea prelungită a simptomelor. Sunt necesare eforturi repetate pentru a reduce doza la cel mai scăzut nivel necesar pentru controlul simptomelor. Administrarea la două zile este preferabilă administrării zilnice. În cazul utilizării prelungite, trebuie inițiată suplimentarea concomitentă cu calciu și vitamina D pentru a preveni pierderea minerală osoasă indusă de corticosteroizi. De asemenea, bifosfonații oferă adesea protecție suplimentară la acești pacienți. Întreruperea rapidă a corticosteroizilor sistemici după utilizare prelungită poate precipita insuficiența suprarenală.

2. Bronhodilatatoare cu acțiune prelungită

A. INHIBITORI AI MEDIATORILOR. Cromolina sodică și nedocromilul sunt medicamente pentru controlul pe termen lung care previn simptomele astmului și îmbunătățesc funcția căilor respiratorii la persoanele cu astm ușor persistent sau simptome induse de exerciții fizice. Aceste medicamente modulează eliberarea mediatorilor mastocitelor și recrutarea eozinofilelor și inhibă răspunsurile astmatice timpurii și tardive la stimularea alergenilor și bronhospasmul indus de exerciții fizice. Pot fi eficiente atunci când sunt administrate înainte de expunere sau exerciții fizice, dar nu ameliorează simptomele astmului odată ce acestea apar. Răspunsul clinic la aceste medicamente este mai puțin previzibil decât răspunsul la corticosteroizii inhalatori. Nedocromilul ajută la reducerea dozelor de corticosteroizi inhalatori. Ambele medicamente au profiluri de siguranță excelente.

B. AGONIȘTI P2 -adrenergici **.** Agoniștii P2 cu acțiune lungă produc bronhodilatație timp de până la 12 ore după o singură doză. Salmeterolul și formoterolul sunt cei doi agoniști P2 cu acțiune lungă disponibili în Statele Unite. Aceștia se administrează prin inhalator cu pulbere uscată. Sunt indicați pentru prevenirea pe termen lung a simptomelor de astm, a simptomelor nocturne și pentru prevenirea bronhospasmului indus de efort. Agoniștii P2 cu acțiune lungă , atunci când sunt adăugați la doze zilnice mici și medii de corticosteroizi inhalatori (Tabelul 9-5), oferă un control echivalent cu cel obținut prin dublarea dozei de steroid inhalator. Efectele secundare sunt minime cu dozele actuale. Inhibitorii pompei de protoni cu acțiune lungă (P2I) nu trebuie utilizați ca monoterapie, deoarece nu au efect antiinflamator, iar tratamentul doar cu P2I a fost asociat în două studii mari cu o creștere mică, dar relevantă statistic, a riscului de atacuri de astm severe sau fatale. Acest risc crescut poate fi legat de variația genetică a receptorului adrenergic P2I, dar acest aspect nu este pe deplin înțeles și rămâne controversat. Eficacitatea corticosteroizilor inhalatori combinați cu un P2I cu acțiune îndelungată a dus la comercializarea unor medicamente combinate care eliberează ambele medicamente simultan (Tabelul 9-4). Inhalatoarele combinate care conțin formoterol și budesonidă s-au dovedit eficiente pentru întreținerea și salvarea astmului, datorită debutului rapid al acțiunii formoterolului.

C. INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI. Teofilina induce bronhodilatație moderată la astmatici; are, de asemenea, proprietăți antiinflamatorii și imunomodulatoare, stimulează eliminarea mucusului de către cili și sporește contractilitatea diafragmei. Preparatele cu eliberare prelungită ale acestui medicament sunt eficiente.

Tabelul 9-4. Medicamente **pe termen lung** pentru controlul astmului.

Droguri	Prezentare	Doza pentru adulți	Comentarii
Corticosteroizi inhalatori			(Vezi tabelul 9-5)
Corticosteroizi sistemici			(Acest lucru este valabil pentru toți cei trei corticosteroizi)
Metilprednisolon	Comprimate de 2, 4, 6, 8, 16, 32 mg	7,5-60 mg zilnic, în doză unică, dimineața sau o dată la două zile, după cum este necesar, pentru control Cură scurtă de „pusee": Pentru a obține controlul, 40-60 mg zilnic, ca doză unică sau împărțit în două doze, timp de trei până la 10 zile	• Pentru tratamentul pe termen lung al astmului persistent sever, administrați o singură doză dimineața, în fiecare zi sau o dată la două zile (tratamentul în zile alternative are ca rezultat o supresie suprarenală mai mică). Curele scurte sau „puserile" asigură controlul odată cu inițierea tratamentului sau în timpul unei perioade de deteriorare treptată. • Nu există dovezi care să ateste că reducerea treptată a dozei după ameliorarea simptomelor și a funcției pulmonare previne recidiva.
Prednisolon	Comprimate de 5 mg, 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml		
Prednison	Comprimate de 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg; 5 mg/ml, 5 mg/ml		
Agoniști β2 cu acțiune prelungită, administrați inhalator			Nu trebuie utilizat pentru ameliorarea simptomelor sau a exacerbărilor. Trebuie utilizat împreună cu corticosteroizi inhalatori.
Salmeterol	DPI 50 µg/blister	1 blister la fiecare 12 ore	• Protecția împotriva EIB poate dura o perioadă mai scurtă în cazul utilizării regulate.
Formoterol	DPI 12 µg/capsulă de unică folosință	1 capsulă la fiecare 12 ore	• Protecția împotriva EIB poate dura o perioadă mai scurtă în cazul utilizării regulate. • Fiecare capsulă este destinată unei singure utilizări; nu trebuie administrate doze suplimentare timp de cel puțin 12 ore. • Capsulele trebuie utilizate numai cu inhalatorul Aerolizer ™ și nu trebuie administrat pe cale orală.
Medicament combinat			
Fluticazonă/salmeterol	DPI 100 pagini ig/50 pagini ig, 250 p.ig/50 |ig sau 500 p.ig/50 Lig	1 inhalație de două ori pe zi; doza depinde de severitatea astmului	• DPI 100/50 sau HFA 45/21 pentru pacientul necontrolat cu doze mici sau intermediare de corticosteroizi inhalatori. • DPI 250/50 sau 115/21 pentru pacienții care nu sunt controlați cu doze intermediare până la mari de corticosteroizi inhalatori.
	HFA 45 µg/21 µg 115 µ/21 µ/g 230 µ/21 µ/g		
Budesonidă/formoterol	HFA MDI 80 ml µg / 4,5 ml µg 160 mii/4,5 mil	2 inhalații de două ori pe zi; doza depinde de severitatea astmului	• 80/4,5 pentru persoanele cu astm necontrolat cu doze mici sau intermediare de corticosteroizi inhalatori. • 160/4,5 pentru pacienții cu astm necontrolat cu doze intermediare sau mari de corticosteroizi inhalatori.
Cromolin și nedocromil			
Cromolin	MDI 0,8 mg/injecție Nebulizator 20 mg/fiolă	2 injecții de patru ori pe zi 1 fiolă de patru ori pe zi	• Uneori este necesară o perioadă de probă de patru până la șase săptămâni pentru a identifica beneficiul maxim. • Doza de MDI poate fi insuficientă pentru a modifica hiperreactivitatea.
Nedocromilo	MDI 1,75 mg/injecție	2 injecții de patru ori pe zi	• O doză înainte de exerciții fizice sau expunerea la alergen oferă o profilaxie eficientă timp de 1 până la 2 ore. Nu este la fel de eficientă pentru IBE ca SABA. • Odată ce controlul este obținut, frecvența administrării poate fi redusă.
Modificatori de leucotriene			
Antagoniști ai receptorilor de leucotriene			
Montelukast	Comprimat masticabil de 4 sau 5 mg comprimat de 10 mg	10 mg seara, la culcare	• Montelukast are o curbă doză-răspuns plată. Dozele > 10 mg nu produc un răspuns mai mare la adulți.

(continuă)

Tabelul 9-4. Medicamente **pe termen lung** pentru controlul astmului. *(Continuare)*

Droguri	Prezentare	Doza pentru adulți	Comentarii
Zafirlukast	comprimat de 10 sau 20 mg	40 mg pe zi (comprimat de 20 mg de două ori pe zi)	• În cazul zafirlukastului, administrarea în timpul meselor scade biodisponibilitatea; acesta trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după mese. • Monitorizați semnele și simptomele disfuncției hepatice.
Inhibitor de 5-lipoxigenază			
Zileuton	comprimat de 600 mg	2.400 mg pe zi (600 mg de patru ori pe zi)	• Pentru zileuton, monitorizați enzimele hepatice (ALT).
Metilxantine			
Teofilină	Lichide, comprimate cu eliberare prelungită și capsule	Doza inițială, 10 mg/kg pe zi până la un maxim de 300 mg; doza maximă obișnuită, 800 mg pe zi	• Ajustați doza pentru a obține o concentrație serică la starea de echilibru de 5-15 µg/ml (cel puțin 48 de ore cu aceeași doză). • Din cauza variabilității mari a eliminării metabolice a teofilinei între pacienți, monitorizarea de rutină a nivelurilor serice de teofilină este importantă. • Vedeți mai jos factorii care afectează concentrațiile de teofilină.
imunomodulatori			
Omalizumab	Injecție subcutanată, 150 mg/1,2 ml după reconstituire cu 1,4 ml apă sterilă pentru injecție	150-375 mg subcutanat la fiecare două până la patru săptămâni, în funcție de greutatea corporală și de nivelul seric de IgE înainte de tratament	• Nu administrați mai mult de 150 mg per loc de injectare. • Monitorizați apariția anafilaxiei la cel puțin 2 ore după primele trei injecții.

Tabelul 9-5. Doze zilnice comparative și calculate de corticosteroizi inhalatori pentru astm.

Droguri	Doză zilnică mică pentru adulți	Doză zilnică intermediară pentru adulți	Doză zilnică mare pentru adulți
Beclometazonă, HFA 40 sau 80 L g/doză	80-240 Lig	> 240-480 g	> 480 L/ g
Budesonidă, DPI 90, 180 sau 200 L g/inhalare	180-600 g	> 600-1 200 pg	> 1 200 L g
Flunisolidă 250 L g/disparo	500-1 000 L g	> 1 000-2 000 L/ g	> 2 000 L/ g
Flunisolida, HFA 80 L g/disparo	320 L/ g	> 320-640 L/ g	> 640 L/ g
Fluticasonă			
HFA/MDI: 44, 110 sau 220 L g/disparo	88-264 Lig	> 264-440 L/ g	> 440 Lg
DPI: 50, 100 sau 250 L g/inhalare	100-300 de leghe	> 300-500 L /g	> 500 L/ g
Mometazonă, DPI 200 L g/disparo	200 Lg	400 Lg	> 400 Lg
Acetonidă de triamcinolonă 75 L g/doză	300-750 L /g	> 750-1500 L/ g	> 1 500 L/ g

HFA, hidrofluoroalcan; DPI, inhalator cu pulbere uscată; MDI, inhalator cu doză măsurată.

Note:

- Factorul determinant pentru dozajul adecvat este judecata medicului în raport cu răspunsul pacientului la terapie.
- Posibile interacțiuni medicamentoase.

Unii corticosteroizi inhalatori, cum ar fi fluticazona, budesonida și mometazona, sunt metabolizați în tractul gastrointestinal și în ficat de către izoenzimele CYP3A4. Medicamentele care inhibă puternic această izoenzimă, cum ar fi ritonavirul și ketoconazolul, pot crește concentrațiile sistemice ale corticosteroizilor inhalatori prin creșterea biodisponibilității acestora după ingestie și scăderea eliminării lor sistemice. Au fost raportate unele cazuri de sindrom Cushing semnificativ clinic și insuficiență adrenală secundară.

Cu permisiunea Programului Național de Educație și Prevenire a Astmului. Raportul Grupului de Experți 3: Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea astmului. Institutele Naționale de Sănătate, nr. 08-4051. Bethesda, MD, 2007. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdin.htm .

Teofilina este utilizată pentru controlul simptomelor nocturne și ca terapie adjuvantă la pacienții cu astm persistent moderat până la sever, ale căror simptome nu sunt controlate în mod adecvat de corticosteroizii inhalatori. Atunci când este adăugată la corticosteroizi, teofilina obține uneori un control echivalent cu cel obținut cu doze mai mici de corticosteroizi.

Este important să se măsoare cu atenție și frecvent concentrațiile serice de teofilină din cauza marjei înguste de toxicitate terapeutică, a diferențelor individuale în metabolismul acesteia și a efectelor numeroșilor factori asupra absorbției și metabolismului acesteia. Printre posibilele reacții adverse ale dozelor terapeutice se numără insomnia, agravarea simptomelor de dispepsie și reflux gastroesofagian și dificultăți la urinare la pacienții vârstnici cu hipertrofie prostatică. Efectele toxice legate de doză includ greață, vărsături, tahiaritmii, dureri de cap, convulsii, hiperglicemie și hipokaliemie. Noi agenți care inhibă selectiv fosfodiesteraza-4 sunt în prezent în studii clinice.

3. Modificatori ai leucotrienelor. Leucotrienele sunt mediatori biochimici puternici care contribuie la obstrucția căilor respiratorii și la simptomele de astm prin provocarea contracției mușchilor netezi ai căilor respiratorii, creșterea permeabilității vasculare și a secreției de mucus, precum și prin atragerea și activarea celulelor inflamatorii ale căilor respiratorii. Zileuton este un inhibitor al 5-lipoxigenazei care scade producția de leucotriene, iar zafirlukast și montelukast sunt antagoniști ai receptorilor de cisteinil ai leucotrienelor. Aceștia produc îmbunătățiri moderate ale funcției pulmonare, ameliorează simptomele de astm și reduc necesitatea tratamentului de salvare cu agoniști P2 . Aceste medicamente - reprezintă o alternativă la corticosteroizii inhalatori în doze mici la pacienții cu astm persistent ușor, deși, în monoterapie, efectul lor este aproape întotdeauna inferior celui al corticosteroizilor inhalatori. Zileuton poate provoca o creștere reversibilă a nivelurilor plasmatice de aminotransferază, iar sindromul Churg-Strauss a fost diagnosticat la un număr mic de pacienți care au luat montelukast sau zafirlukast, deși se suspectează că este un efect al retragerii corticosteroizilor și nu un efect direct al medicamentului.

4. Desensibilizare. Imunoterapia pentru alergeni specifici poate fi luată în considerare la persoanele astmatice care prezintă exacerbări ale simptomelor de astm atunci când sunt expuse la alergenii la care sunt sensibile și care nu răspund la măsurile de control al mediului sau la alte forme de tratament convențional. Studiile arată o reducere a simptomelor de astm la pacienții tratați cu imunoterapie cu alergen unic. Din cauza riscului de bronhoconstricție indusă de imunoterapie, aceasta trebuie administrată numai în medii sau contexte în care aceste complicații pot fi tratate imediat.

5. Vaccinarea. Este important ca astmaticii să fie vaccinați împotriva pneumococului (Pneumovax) și să primească anual vaccinul antigripal, inclusiv vaccinul sezonier și cel epidemic A (H1N1). Vaccinurile inactivate au puține efecte secundare, dar utilizarea vaccinurilor vii atenuate administrate intranazal poate fi asociată cu o creștere a exacerbărilor astmatice la copiii mici.

6. Diverse medicamente. Agoniștii P2 cu eliberare prelungită administrați oral sunt rezervați persoanelor cu simptome deranjante de astm nocturn sau astm persistent moderat până la sever care nu răspunde la alte tratamente. Omalizumab este un anticorp recombinant care se leagă de IgE fără a activa mastocitele. În studiile clinice efectuate pe pacienți cu astm moderat până la sever și niveluri crescute de IgE, acesta reduce nevoia de corticosteroizi. Studiile clinice ale - antagoniștilor solubili ai factorului de necroză tumorală (TNF *)* nu le-au demonstrat eficacitatea.

B. Medicamente pentru ameliorare rapidă

Medicamentele importante din acest grup sunt bronhodilatatoarele cu acțiune scurtă și corticosteroizii sistemici (Tabelul 9-6).

1. Agoniști P2 -adrenergici . Agoniștii P2 inhalatori cu acțiune scurtă , cum ar fi albuterolul, levalbuterolul, bitolterolul, pirbuterolul și terbutalina, sunt cei mai eficienți bronhodilatatori în timpul exacerbărilor. Toate persoanele cu simptome acute ar trebui să ia unul dintre aceste medicamente. Nu există date convingătoare care să susțină utilizarea unui medicament față de altul. Agoniștii P2 relaxează mușchiul neted al căilor respiratorii și determină o creștere rapidă a fluxului de aer cu o scădere a simptomelor. Administrarea înainte de exerciții fizice previne eficient bronhoconstricția indusă de exerciții fizice. Medicamentele selective P2 provoacă o stimulare cardiacă mai mică decât cele cu activitate mixtă P1 și P2 , deși studiile clinice nu confirmă în mod constant această constatare.

Tratamentul cu agoniști P-adrenergici inhalatori este la fel de eficient ca tratamentul oral sau parenteral în relaxarea mușchiului neted al căilor respiratorii și ameliorarea astmului acut, pe lângă faptul că oferă avantajele unui debut rapid al acțiunii (<5 min) cu mai puține efecte secundare sistemice.

agonist P2 cu acțiune scurtă cu un inhalator cu doză măsurată (MDI) sunt de obicei suficiente pentru simptome ușoare până la moderate. Exacerbările severe necesită adesea doze mai mari: bronhodilatația echivalentă se obține cu șase până la doisprezece pufuri de albuterol la fiecare 30 până la 60 de minute utilizând un MDI cu un spacer sau cu 2,5 mg prin nebulizator. Nebulizarea umedă nu oferă o administrare mai eficientă decât MDI-urile, dar se administrează în doze mai mari. Pentru majoritatea agoniștilor P2 , doza recomandată prin nebulizare pentru astmul acut (albuterol, 2,5 mg) este de 25 până la 30 de ori mai mare decât cea asigurată prin activarea MDI (albuterol, 0,09 mg). Această diferență sugerează că dozele standard de MDI prin inhalare sunt adesea insuficiente în cazurile de exacerbare acută. Indiferent de doză, tratamentul cu nebulizator poate fi mai eficient la subiecții care nu pot coordona inhalarea medicamentului cu un MDI din cauza vârstei, agitației sau severității exacerbării.

Nu se recomandă utilizarea zilnică programată a agoniștilor P2 cu acțiune scurtă . Utilizarea crescută (mai mult de o cutie pe lună) sau lipsa efectului scontat indică un control scăzut al astmului și necesită terapie suplimentară pe termen lung.

2. Anticolinergicele. Anticolinergicele inversează bronhospasmul mediat de nervul vag, dar nu și pe cel indus de alergeni sau exerciții fizice. Acestea pot reduce hipersecreția glandelor mucoase observată în astm. Bromura de ipratropiu, un derivat cuaternar al atropinei, fără efectele secundare ale atropinei, este mai puțin eficientă decât agoniștii P2 pentru

Tabelul 9-6. Medicamente pentru ameliorarea rapidă a astmului.

Droguri	Prezentare	Doza pentru adulți	Comentarii
Agoniști p2 cu acțiune scurtă, administrați inhalator			
	MDI		
Albuterol CFC	90 g / doză, 200 doze/cutie	2 doze cu 5 minute înainte de antrenament	• Utilizarea crescută sau absența efectului scontat indică un control mai slab al astmului. • Nu este recomandat ca tratament zilnic pe termen lung. Utilizarea regulată mai mult de 2 zile/săptămână pentru controlul simptomelor (nu pentru prevenirea encefalopatiei bovine) indică necesitatea creșterii tratamentului. • Există diferențe de putere, dar toate produsele sunt în esență echivalente într-o singură utilizare. • Doza uzuală poate fi dublată în cazul exacerbărilor ușoare. • Inhalatorul trebuie amorsat prin patru activări înainte de utilizare. • Curățarea periodică a activatorului HFA, deoarece medicamentul poate obstrucționa sau bloca orificiul. • Medicamentele neselective (de exemplu, adrenalina, izoproterenolul , metaproterenolul) nu sunt recomandate din cauza capacității lor de a induce o stimulare cardiacă excesivă, în special la doze mari.
Albuterol HFA	90 g / doză, 200 doze/cutie 200 g / doză, 400 doze/doză	2 injecții la fiecare 4-6 ore, după cum este necesar	
Pirbuterol CFC	45 g / doză, 200 doze/cutie		
Levalbuterol HFA			
	Soluție pentru nebulizator		
Albuterol	0,63 mg/3 ml 1,25 mg/3 ml 2,5 mg/3 ml 5 mg/ml (0,5%)	1,25-5 mg în 3 ml de soluție salină la fiecare 4-8 ore, după cum este necesar	• Poate fi amestecat cu suspensie inhalantă de budesonidă, cromolină sau soluții de ipratropiu pentru nebulizare. Doza poate fi dublată în exacerbări severe.
Levalbuterol (R-albuterol)	0,31 mg/3 ml 0,63 mg/3 ml 1,25 mg/0,5 ml 1,25 mg/3 ml	0,63-1,25 mg la fiecare 8 ore, după cum este necesar	• Compatibil cu suspensia inhalatorie de budesonidă. Produsul este o fiolă cu doză unică, umplută în condiții sterile și fără conservanți.
Anticolinergice			
	MDI		
Ipratropium HFA	17 g / doză, 200 de doze/cutie	2-3 injecții la fiecare 6 ore	• Nu există dovezi că anticolinergicele oferă vreun beneficiu suplimentar față de agoniștii p2 în tratamentul pe termen lung pentru controlul astmului.
	Soluție pentru nebulizator		
	0,25 mg/ml (0,025%)	0,25 mg la fiecare 6 ore	
	MDI		
Ipratropiu cu albuterol	18 g /injecție de bromură de ipratropiu și 90 g /injecție de albuterol 200 de focuri/cutie	2-3 injecții la fiecare 6 ore	
	Soluție pentru nebulizator		
	0,5 mg/3 ml bromură de ipratropiu și 2,5 mg/3 ml albuterol	3 ml la fiecare 4-6 ore	• Conține EDTA pentru a preveni modificarea culorii soluției. Acest aditiv nu induce bronhospasm.
Corticosteroizi sistemici			
Metilprednisolon Prednisolon Prednison	Comprimate 2, 4, 6, 8, 16, 32 mg Comprimate 5 mg, 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml Comprimate 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg; 5 mg/ml, 5 mg/5 ml	Curs scurt despre „focarie”: 40-60 mg/zi ca doză unică sau împărțit în două doze timp de 3-10 zile	• Curele scurte sau „puserile” sunt eficiente în stabilirea controlului atunci când tratamentul este inițiat sau în timpul unei perioade de deteriorare treptată. • Tratamentul trebuie continuat până când simptomele dispar și PEF-ul este la cel puțin 80% din valoarea maximă personală. Durează aproape întotdeauna între trei și zece zile, deși poate dura mai mult. Nu există dovezi că reducerea treptată a dozei după ameliorare previne recidiva.

(continuă)

Tabelul 9-6. Medicamente pentru ameliorarea rapidă a astmului. *(Continuare)*

Droguri	Prezentare	Doza pentru adulți	Comentarii
	Injecție în rezervor		
(Metilpredni-acetat	40 mg/ml	240 mg intramuscular o dată	Poate fi utilizat în locul administrării pe termen scurt a unor doze mari de

solonă)	80 mg/ml	Corticosteroizi orali la persoanele care vărsă sau care nu respectă cu strictețe recomandările medicului

CFC, clorofluorocarbon; BEI, bronhospasm indus de efort fizic; HFA, hidrofluoroalcan; IM, intramuscular; MDI, inhalator cu doză măsurată; PEF, debit expirator maxim.
Adaptat după Programul Național de Educație și Prevenire a Astmului. Raportul Grupului de Experți 3: Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea astmului. Institutele Naționale de Sănătate, nr. 08-4051. Bethesda, MD, 2007. http://www.nhlbi.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm .

Bromura de ipratropiu ameliorează bronhospasmul acut, dar este medicamentul inhalator de elecție pentru pacienții cu intoleranță la agoniștii p2 și pentru bronhospasmul cauzat de blocantele p2. Bromura de ipratropiu reduce rata de spitalizare atunci când este adăugată la agoniști p2 cu acțiune scurtă la pacienții cu exacerbări astmatice moderate până la severe . Rolul anticolinergicelor în tratamentul pe termen lung al astmului rămâne neclar.

3. Inhibitori de fosfodiesterază. Metilxantinele nu sunt recomandate pentru tratamentul exacerbărilor astmatice. S-a demonstrat că aminofilina este mai puțin eficientă decât agoniștii p2 atunci când este administrată în monoterapie pentru astmul acut și adaugă puțin, cu excepția toxicității, efectelor bronhodilatatoare imediate obținute doar cu metaproterenol nebulizat. La pacienții cu exacerbări care utilizează preparate care conțin teofilină, nivelurile serice de teofilină trebuie măsurate pentru a exclude toxicitatea.

4. Corticosteroizi. Corticosteroizii sistemici reprezintă un tratament primar eficient pentru persoanele cu exacerbări ale astmului moderat până la sever și pentru cei care nu răspund rapid și complet la tratamentul cu un agonist p2 inhalator . Aceste medicamente accelerează rezolvarea obstrucției fluxului de aer și reduc rata de recidivă. Întârzierea administrării corticosteroizilor poate întârzia beneficiile imediate ale acestor medicamente importante. Prin urmare, multe persoane cu astm moderat până la sever ar trebui să aibă corticosteroizi orali disponibili pentru administrare timpurie la domiciliu. Doza minimă eficientă de corticosteroizi sistemici pentru pacienții cu astm nu a fost încă identificată. Doza „de încărcare" de prednison pentru pacienții ambulatori este de 0,5 până la 1 mg/kg/zi (de obicei 40 până la 60 mg) ca doză unică sau împărțită în două doze timp de trei până la 10 zile. Exacerbările severe necesită spitalizare, implicând de obicei 1 mg/kg de echivalent prednison la fiecare 6 până la 12 ore timp de 48 de ore, până când FEV1 (sau debitul expirator maxim [PEF]) revine la 50 % din valoarea prezisă (sau 50% din valoarea inițială). Doza este apoi redusă la 60 până la 80 mg/zi până când PEF atinge 70% din valoarea prezisă sau din valoarea personală optimă a pacientului. Nu s-a observat niciun avantaj clar în cazul administrării de doze mai mari de corticosteroizi în exacerbările severe. La persoanele cu afecțiuni foarte severe, administrarea intravenoasă de corticosteroizi poate fi prudentă pentru a evita îngrijorările legate de absorbția gastrointestinală afectată.

5. Antimicrobiene. Datele din numeroase studii sugerează că infecțiile virale (rinovirus) și bacteriene *(Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae)* predispun persoanele la exacerbări acute de astm și pot fi originea formei cronice severe a bolii. Cu toate acestea, utilizarea empirică a antibioticelor nu este recomandată pentru exacerbările frecvente, deoarece nu există dovezi consistente că acestea îmbunătățesc rezultatele clinice. Utilizarea lor trebuie luată în considerare dacă există o probabilitate mare de apariție a unei infecții respiratorii bacteriene acute. Prin urmare, pacienții cu febră sau spută purulentă și semne de pneumonie sau sinuzită bacteriană sunt eligibili pentru un astfel de tratament.

► Tratamentul exacerbărilor astmatice

Algoritmii de tratament al astmului NAEPP 3 încep cu o evaluare a severității inițiale a astmului pacientului. Ajustările acestui algoritm urmează o secvență pas cu pas, bazată pe o evaluare atentă a controlului astmului. Aproape toate cazurile de astm necontrolat sunt ușoare, iar pacienții obțin controlul la domiciliu cu asistență telefonică din partea medicului lor (Fig. 9-3).

Cele mai severe exacerbări necesită evaluare și tratament într-o unitate medicală de urgență sau într-un departament de urgență (Fig. 9-4).

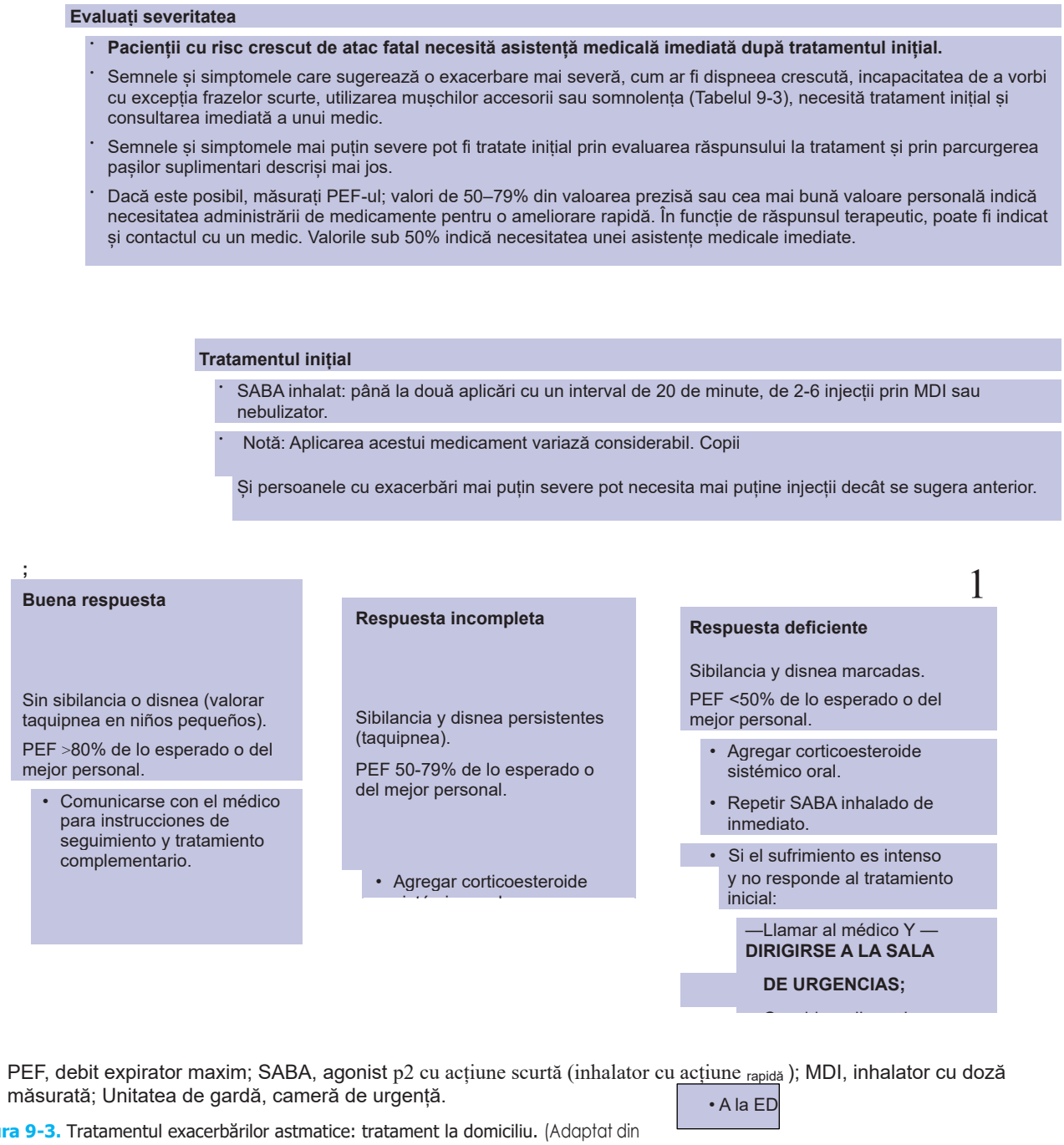
A. Exacerbări ușoare

Exacerbările ușoare ale astmului sunt caracterizate doar prin - modificări minore ale funcției căilor respiratorii (PEF >80%) și semne minime de disfuncție a căilor respiratorii (Tabelele 9-2 și 9-3). Aproape toate aceste exacerbări pot fi gestionate acasă cu asistență telefonică din partea unui medic. Mulți pacienți răspund rapid și complet la un agonist p2 cu acțiune scurtă inhalator singur . Cu toate acestea, poate fi necesară continuarea administrării unui agonist p2 cu acțiune scurtă inhalator la doze mai mari, de exemplu, la fiecare 3 până la 4 ore, timp de 24 până la 48 de ore. La persoanele care nu iau un corticosteroid inhalator, trebuie luată în considerare inițierea unuia.

La pacienții care utilizează deja un corticosteroid inhalator, este uneori necesară o cură de șapte zile cu corticosteroizi orali (0,5 până la 1,0 mg/kg/zi). Dublarea dozei de corticosteroid inhalator nu este eficientă și nu este recomandată de ghidurile NAEPP 3.

B. Exacerbări moderate

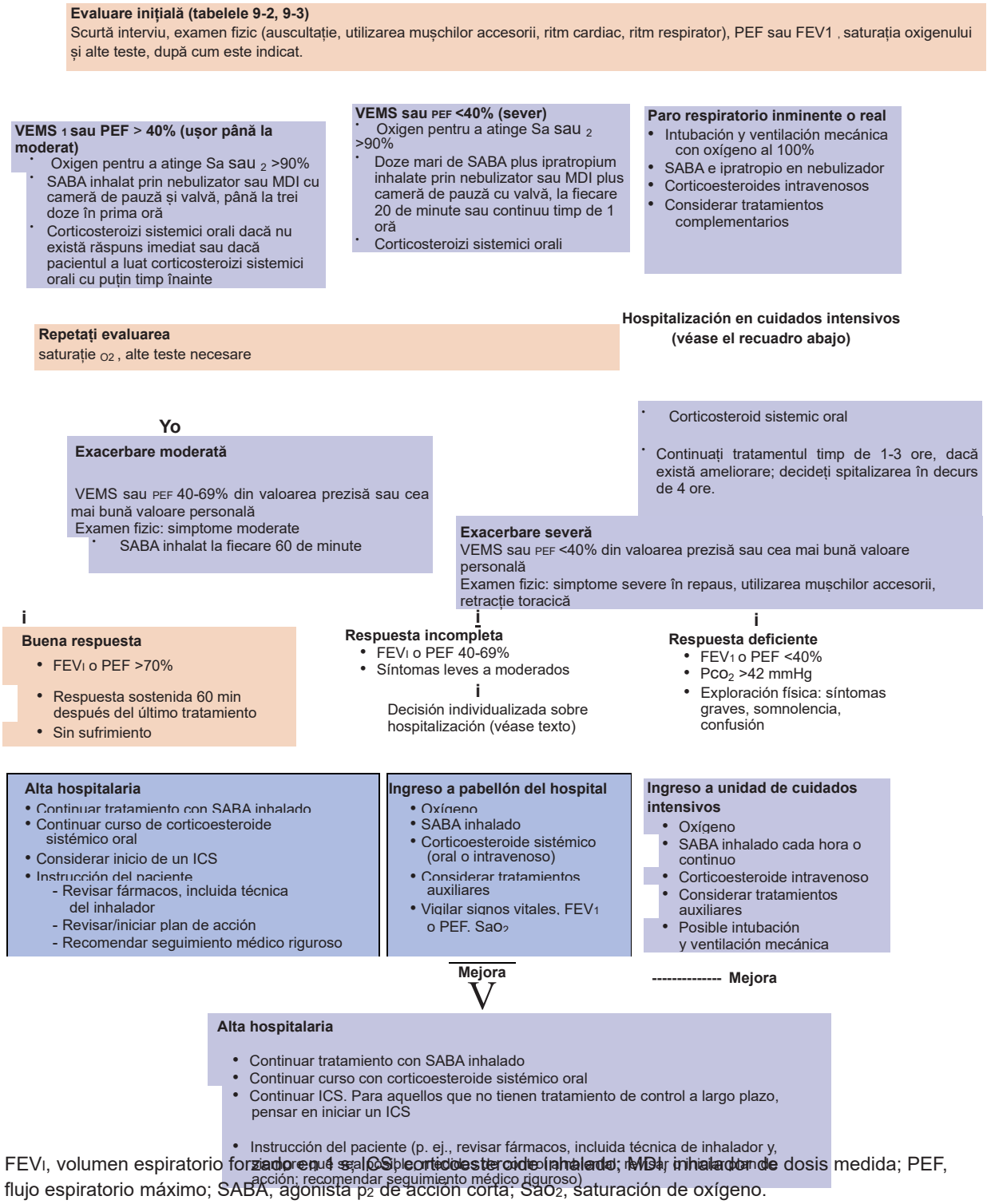
Principalele obiective ale tratamentului exacerbărilor moderate ale astmului sunt corectarea hipoxemiei, inversarea obstrucției fluxului de aer și reducerea probabilității de recurență a obstrucției. Intervenție la timp



PEF, debit expirator maxim; SABA, agonist p2 cu acțiune scurtă (inhalator cu acțiune rapidă); MDI, inhalator cu doză măsurată; Unitatea de gardă, cameră de urgență.

▲ **Figura 9-3.** Tratamentul exacerbărilor astmatice: tratament la domiciliu. (Adaptat din Programul Național de Educație și Prevenire a Astmului. Raportul Grupului de Experți 3: Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea astmului. Publicația Institutelor Naționale de Sănătate nr. 08-4051. Bethesda, MD, 2007. http://www.nNbi/nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm .)

Tonul scade severitatea și scurtează durata unei exacerbări . Este esențială corectarea hipoxemiei cu oxigen suplimentar. Obstrucția fluxului de aer este tratată prin administrarea continuă a unui agonist P2 cu acțiune scurtă și administrarea la timp a corticosteroizilor sistemici. Măsurătorile consecutive ale funcției pulmonare sunt utile pentru a cuantifica severitatea obstrucției fluxului de aer și răspunsul acesteia la tratament. Îmbunătățirea FEV1 după 30 de minute de tratament este strâns legată de o mare varietate de indici de severitate a exacerbărilor astmatice. Măsurătorile seriale ale fluxului de aer în departamentul de urgență sunt un factor important în determinarea dispoziției pacientului și reduc rata de spitalizări pentru exacerbări astmatice. Planul de îngrijire post-exacerbare este un aspect important -



FEVI, volumen espiratorio forzado en 1 s; ICS, corticoesteroide inhalado; MDI, inhalador de dosis medida; PEF, flujo espiratorio máximo; SABA, agonista β_2 de acción corta; Sao_2, saturación de oxígeno.

▲ **Figura 9-4.** Tratamiento de las exacerbaciones asmáticas: tratamiento en la sala de urgencias y el hospital. (Adaptado de National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health Pub. No. 08-4051. Bethesda, MD, 2007. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.)

Context: pacient cu risc crescut
Nicio îmbunătățire după tratamentul inițial
- Oxigen
- SABA + ipratropium în nebulizator, la fiecare oră sau continuu
- Corticosteroizi sistemici orali
- Luați în considerare tratamentele adjuvante ca parte a tratamentului general. Indiferent de severitate, pacienții ar trebui să aibă toate medicamentele necesare, instrucțiuni de utilizare a acestora și să fie capabili să se autoevalueze. De asemenea, ar trebui să fie programați pentru o consultație de urmărire și să li se ofere îndrumări cu privire la un plan de acțiune pentru gestionarea recurenței.

C. Exacerbări severe

Având în vedere natura pune viața în pericol a exacerbărilor severe de astm, trebuie inițiat un tratament prompt imediat ce este identificată o exacerbare. Toți pacienții cu o exacerbare severă trebuie să primească imediat oxigen, doze mari de agonist P2 cu acțiune scurtă, administrat inhalator, și corticosteroizi sistemici. În timpul administrării tratamentului, se poate realiza o scurtă anamneză a crizei de astm. Studiile mai detaliate, inclusiv testele de laborator, sunt de obicei de puțin folos în faza inițială de evaluare și tratament și trebuie amânate până după începerea tratamentului.

Terapia cu oxigen este de maximă importanță deoarece asfixierea este o cauză frecventă a astmului fatal.

Trebuie administrat oxigen suplimentar pentru a menține o SaO2 > 90% sau o PaO2 > 60 mmHg. Hipoventilația indusă de oxigen este foarte rară, iar corectarea hipoxemiei nu trebuie niciodată amânată din cauza îngrijorărilor legate de hipercapnie.

agonist P2 cu acțiune scurtă , **administrat inhalator** , sunt indicate și bine tolerate în cazurile de obstrucție severă a căilor respiratorii. Unele studii sugerează că tratamentul continuu este mai eficient decât administrarea intermitentă a acestor medicamente, dar nu există un consens clar, atâta timp cât se administrează doze similare. Cel puțin trei doze trebuie administrate în prima oră de tratament, utilizând un inhalator cu doză măsurată (MDI) sau un nebulizator. Ulterior, frecvența administrării variază în funcție de îmbunătățirea fluxului de aer, de simptomele asociate și de apariția efectelor secundare. Bromura de ipratropiu reduce rata spitalizărilor atunci când este adăugată la agoniști P2 cu acțiune scurtă, administrați inhalator, la pacienții cu exacerbări de astm moderate până la severe.

Corticosteroizii sistemici se administrează așa cum s-a discutat anterior. Mucoliticele (de exemplu, acetilcisteina, iodura de potasiu) pot agrava tusea sau obstrucția fluxului de aer. Medicamentele anxiolitice și hipnotice sunt contraindicate la persoanele cu astm sever, deoarece pot induce depresie respiratorie.

Cu **sulfat de magneziu administrat intravenos** (2 g intravenos timp de 20 de minute) se obține o îmbunătățire detectabilă a fluxului de aer și poate reduce ratele de spitalizare în astmul acut sever (volum expirat forțat într-o secundă mai mic de 25% din cifra anticipată, la prima consultație, sau faptul că nu se ameliorează cu tratamentul inițial) (VEMS).

Odată ce doza inițială de bronhodilatator inhalator este administrată, pacienții cu exacerbări severe trebuie **reevaluați** după trei doze de bronhodilatatoare inhalatoare (la 60 până la 90 de minute). Răspunsul la tratamentul inițial este un predictor mai precis al necesității spitalizării decât severitatea unei exacerbări atunci când aceasta apare. Decizia de spitalizare a unui pacient trebuie să se bazeze pe durata și severitatea simptomelor și a obstrucției fluxului de aer, evoluția și intensitatea exacerbărilor anterioare, utilizarea medicației în timpul exacerbării, accesul la îngrijire medicală și medicamente, sprijinul social, condițiile de la domiciliu și prezența unei boli psihiatrice. În general, externarea este adecvată dacă PEF sau FEV1 este >60% din valoarea prezisă sau cea mai bună valoare personală, iar simptomele sunt absente sau minime. Persoanele cu un răspuns rapid la terapie trebuie observate timp de 30 de minute după cea mai recentă doză de bronhodilatator pentru a evalua stabilitatea răspunsului înainte de externare.

În **unitatea de terapie intensivă,** un subset mic de pacienți nu răspund bine la tratament și prezintă semne de insuficiență respiratorie iminentă din cauza unei combinații de agravare a obstrucției fluxului de aer și oboseală a mușchilor respiratori (Tabelul 9-3). Acești pacienți se pot deteriora rapid și, în consecință, necesită monitorizare într-o unitate de terapie intensivă. Intubația unui pacient cu astm sever prezintă dificultăți tehnice și este cel mai bine efectuată selectiv, înainte de debutul stopului respirator. În timpul intubației, este necesară o monitorizare atentă pentru a menține volumul intravascular, deoarece hipotensiune arterială se dezvoltă adesea la pacienții deshidratați odată cu administrarea de sedative și inițierea ventilației cu presiune pozitivă din cauza aportului oral de lichide afectat și a creșterii pierderilor insensibile.

Obiectivele principale ale ventilației mecanice sunt de a asigura o oxigenare adecvată și de a preveni barotraumatismul. Hipoventilația controlată și hipercapnia permisivă sunt frecvent necesare pentru a reduce presiunile din căile respiratorii. Administrarea frecventă a unor doze mari de agoniști P2 cu acțiune scurtă inhalatori și de medicamente antiinflamatoare trebuie continuată , așa cum s-a indicat anterior. Rămân multe întrebări cu privire la administrarea optimă a agoniștilor P2 inhalatori la pacienții intubați, ventilați mecanic. Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili eficacitatea comparativă a inhalatoarelor medicamentoase (MDI) și a nebulizatoarelor, setările optime ale ventilatorului în timpul administrării medicamentelor, locația ideală în circuitul ventilatorului pentru introducerea sistemului de administrare și dozele maxime acceptabile de medicament. Tratamentele neconvenționale, cum ar fi combinațiile heliu-oxigen și medicamentele anestezice inhalatorii, nu au un beneficiu clar, dar pot fi adecvate la anumiți pacienți.

► Când să se facă referire

- Prezentare atipică sau diagnostic incert, în special dacă sunt necesare teste diagnostice suplimentare (test de provocare bronșică, teste alergologice cutanate, rinoscopie, posibilitatea - expunerii ocupaționale).
- Probleme conexe suplimentare, cum ar fi rinosinuzita, fumatul , alergii multiple de mediu, suspiciunea de aspergiloză bronhopulmonară alergică.
- Răspuns suboptimal la tratament.
- Pacientul nu atinge obiectivele terapeutice pentru astm după trei până la șase luni de tratament.
- Sunt necesare doze mari de corticosteroizi inhalatori pentru control.
- Pacientul a necesitat mai mult de două cure de terapie orală cu prednison în ultimele 12 luni.
- Orice exacerbare a astmului care a pus viața în pericol sau a necesitat spitalizare în ultimele 12 luni.
- Prezența aspectelor sociale sau psihologice care interferează cu tratamentul astmului.

Deckert J și colab. Disfuncție a corzilor vocale. Am Fam Physician. 15 ianuarie 2010;81(2):156-9. [PMID: 20082511]
Inițiativa Globală pentru Astm. Textul integral este disponibil online: http://www.gmas-thma.com
Mannam P și colab. Recenzie analitică: gestionarea astmului care pune viața în pericol la adulți. J Intensive Care Med. 2010 ian.-feb.; 25(1):3-15. [PMID: 20085924]

Programul Național de Educație și Prevenire a Astmului: Raportul grupului de experți III: Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea astmului. Bethesda, MD: Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui, 2007. (Publicația NIH nr . 08-4051). Textul integral este disponibil online: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm
Panettieri RA Jr. În clinică. Astm. Ann Intern Med. 2007 5 iunie;146(11):ITC6-1-ITC6-16. [PMID: 17548407]
Rey E și colab. Astmul în sarcină. BMJ. 17 martie 2007;334(7593): 582-5. [PMID: 17363831]
Tilles SA. Diagnostic diferențial al astmului la adulți. Med Clin North Am. Ianuarie 2006;90(1):61-76. [PMID: 16310524]
Wechsler ME. Gestionarea astmului în asistența medicală primară: contextualizarea noilor recomandări. MayoClin Proc. 2009 august; 84(8): 707-17. [PMID: 19648388]

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoricul fumatului.
- Tuse cronică, dispnee și producție de spută.
- Crepitări severe, intensitate scăzută a sunetelor respiratorii și expirație prelungită la examinarea fizică.
- Limitarea fluxului de aer, aproape întotdeauna progresivă, la testele funcționale pulmonare, care nu poate fi complet inversată.

► Informații generale

Americană *de Toracică definește boala pulmonară obstructivă cronică* (BPOC) ca o afecțiune patologică caracterizată prin obstrucția căilor respiratorii cauzată de bronșită cronică sau emfizem pulmonar. Această obstrucție este de obicei progresivă, uneori însoțită de hiperreactivitate a căilor respiratorii și poate fi parțial reversibilă. *Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui* estimează că 14 milioane de americani au un diagnostic de BPOC; un număr egal se consideră a fi afectați, dar nediagnosticați. Împreună, BPOC și astmul sunt în prezent a patra cauză de deces în Statele Unite, cu peste 120.000 de decese raportate în fiecare an. Mortalitatea cauzată de BPOC crește rapid, în special în rândul bărbaților în vârstă.

Majoritatea acestor pacienți prezintă caracteristici atât de - emfizem, cât și de bronșită cronică. **Bronșita cronică** este un diagnostic clinic definit prin secreția excesivă de mucus bronșic și manifestat printr-o tuse productivă zilnică timp de trei luni sau mai mult, în cel puțin doi ani consecutivi. Emfizemul **este** un diagnostic patologic care indică mărirea anormală permanentă a spațiilor aeriene distale de bronhiolele terminale, cu distrugerea pereților acestora și fără fibroză evidentă.

Este clar că cea mai importantă cauză a BPOC în Statele Unite și Europa de Vest este fumatul. Aproape toți fumătorii prezintă un declin accelerat al funcției pulmonare, care depinde de doza și durata fumatului. Aproximativ 15% dezvoltă simptome care cauzează dizabilitate progresivă în jurul celei de-a cincea și a șasea decade de viață. Se estimează că 80% dintre pacienții tratați pentru BPOC au o expunere semnificativă la fumul de tutun. Restul de 20% prezintă o combinație de expuneri la fumul de tutun, praf și substanțe chimice la locul de muncă și poluarea aerului din interior provenită de la combustibilul din biomasă utilizat pentru gătit și încălzire în clădiri slab ventilate. Bronșita cronică a fost legată de poluarea aerului exterior, infecțiile respiratorii, antecedentele familiale și alergiile, iar factorii ereditari (deficiența de α1 antiprotează [α1 antitripsină]) au fost asociați cu BPOC. Fiziopatologia emfizemului poate include liza excesivă a elastinei și a altor proteine structurale din matricea pulmonară de către elastază și diverse proteaze derivate din neutrofile, macrofage și celule mononucleare pulmonare. Atopia și tendința de a dezvolta bronhoconstricție ca răspuns la stimuli nespecifici ai căilor respiratorii pot fi factori de risc semnificativi pentru BPOC.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

De obicei, persoanele cu BPOC dezvoltă tuse excesivă, producție de spută și dispnee în a cincea sau a șasea decadă de viață. Simptomele sunt de obicei prezente timp de 10 ani sau mai mult. Inițial, dispneea apare doar în cazul eforturilor intense, dar pe măsură ce boala progresează, apare și în cazul unei activități ușoare. În cazul bolii severe, dispneea este prezentă chiar și în repaus. Pe măsură ce boala progresează, tind să apară două tipare de simptome, adesea denumite „dispnee cianotică" și „congestie cianotică" (Tabelul 9-7). Aproape toate persoanele cu BPOC prezintă dovezi patologice ale ambelor tulburări, iar evoluția lor clinică poate indica alți factori legați, cum ar fi afectarea controlului central al ventilației și al respirației legate de somn.

BPOC în stadiu avansat este caracterizată prin pneumonie, - hipertensiune pulmonară, cardiopatie pulmonară și insuficiență respiratorie cronică. O caracteristică a BPOC este exacerbarea simptomelor dincolo de variațiile cotidiene, incluzând adesea dificultăți de respirație crescute, frecvență sau severitate crescută a tusei, volum crescut al sputei sau modificări ale caracteristicilor sputei. Aceste exacerbări sunt frecvent declanșate de infecții (mai des virale decât bacteriene) sau de factori de mediu. Exacerbările BPOC necesită aproape întotdeauna o schimbare a tratamentului regulat și variază considerabil în intensitate.

B. Date de laborator

Spirometria oferă informații obiective despre funcția pulmonară și evaluează rezultatele tratamentului. Testele funcționale pulmonare efectuate la debutul BPOC relevă doar un volum de închidere anormal și un indice de flux expirator mediu redus. Ulterior, se observă scăderi ale VEMS și ale raportului volum inspirator forțat-capacitate vitală (% VEMS sau raportul VEMS/CVF) (Tabelul 9-7) . În boala severă, capacitatea vitală forțată (CVF) este semnificativ redusă. Măsurătorile volumului pulmonar arată o creștere marcată a volumului rezidual (VR), o creștere a capacității pulmonare totale (CPT) *și un* raport VR/CPT mai mare, indicând captarea aerului, în special în emfizem pulmonar.

Tabelul 9-7. Tipare de boală în BPOC avansată.

	Tipul A: dispneic acianotic (emfizem predominant)	Tipul B: cianoză congestivă (bronșită predominantă)
Interviu și examinare fizică	Principala plângere este dispneea, adesea severă și apare de obicei după vârsta de 50 de ani. Tusea este rară, cu spută mucoidă puțină și limpede. Pacienții sunt slabi, adesea cu pierdere recentă în greutate. Par inconfortabili, cu o utilizare evidentă a mușchilor accesorii ai respirației. Toracele este foarte liniștit, fără sunete adventive. Nu există edem periferic.	Principala plângere este o tuse cronică, cu producție de spută mucopurulentă și exacerbări frecvente datorate infecțiilor toracice. Se prezintă de obicei la sfârșitul anilor '40 și '50 . Dispneea este ușoară, deși pacienții pot prezenta limitări la efort. Pacienții sunt adesea supraponderali și cianotici, dar par confortabili în repaus. Edemul periferic este frecvent. Toracele este zgomotos, cu crepituri grosiere; respirația șuierătoare este adesea prezentă.
Studii de laborator	Hemoglobina este aproape întotdeauna normală (12-15 g/100 ml). Pa sau $_2$ normală până la ușor redusă (65-75 mmHg), dar Sa sau $_2$ Normal în $_{repaus}$. PaCO2 Normală până la ușor redusă (35-40 mmHg). Radiografia toracică arată hiperinflație cu diafragme aplatizate. Marcajele vasculare sunt diminuate, în special la apice.	Hemoglobina este aproape întotdeauna ridicată (15-18 g/100 ml). Pa sau $_2$ redusă (45-60 mmHg) și PaC sau $_2$ Ușor spre foarte mare (50-60 mmHg). Radiografia toracică arată marcaje interstițiale crescute („plămâni murdari"), în special la baze. Diafragmele nu sunt aplatizate.
Teste funcționale pulmonare	Obstrucție generalizată a fluxului de aer. Capacitate pulmonară totală crescută, uneori semnificativ. DL redusă . Complianță pulmonară statică crescută.	Obstrucție generalizată a fluxului de aer. Capacitatea pulmonară totală este de obicei normală, dar poate fi ușor crescută . COMPLIANTA PULMONARĂ NORMALĂ .
Evaluări speciale		
Compatibilitate V/Q	Ventilație sporită în zonele cu i//(Q) ridicat, adică ventilație ridicată a spațiului mort.	Irigații sporite în zonele cu i//(Q) scăzut.
Hemodinamică	Debitul cardiac este normal până la ușor scăzut. Presiunea arterelor pulmonare este ușor crescută și crește odată cu exercițiile fizice.	Debit cardiac normal. Presiune arterială pulmonară crescută, uneori foarte pronunțată, care se agravează la exerciții fizice .
Ventilație nocturnă	Grad ușor până la moderat de desaturare a oxigenului, care nu este de obicei legat de apneea obstructivă în somn.	Desaturație severă de oxigen, adesea legată de apneea obstructivă în somn.
Ventilația în timpul exercițiilor fizice	Ventilație minut crescută în funcție de nivelul consumului de oxigen . PaO2 tinde să $_{scadă}$, Paco2 Crește ușor.	Ventilația pe minut a fost redusă în funcție de nivelul consumului de oxigen. PaO2 poate crește ; PaCO2 poate crește . semnificativ.

D L $_{CO}$, capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon într-o singură respirație; V/Q, ventilație-irigație.

De obicei, în stadiile incipiente ale BPOC, măsurătorile gazelor sanguine arteriale sunt normale, cu excepția unui raport Aa-Do2 crescut . De fapt, acestea sunt inutile, cu excepția cazului în care 1) se suspectează hipoxemie sau hipercapnie, 2) FEV1 $_{este}$ <40% din valoarea prezisă sau 3) există semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă. Hipoxemia apare în boala avansată, în special când predomină bronșita cronică. La pacienții cu insuficiență respiratorie cronică, în special bronșită cronică, se dezvoltă acidoză respiratorie compensată, cu agravarea acidemiei în timpul exacerbărilor acute.

Examenul sputei relevă adesea *Streptococcus pneumoniae, H. influenzae* sau *Moraxella catarrhalis.* Culturile pozitive din spută se corelează slab cu exacerbările acute, iar la majoritatea pacienților cu aceste exacerbări, tehnicile de investigare arată dovezi ale unei infecții virale anterioare. ECG-ul poate evidenția tahicardie sinusală, iar în boala avansată, hipertensiunea pulmonară cronică induce modificări electrocardiografice tipice cor pulmonale. Sunt recunoscute și aritmiile supraventriculare (tahicardie atrială multifocală, flutter atrial și fibrilație atrială) și iritabilitatea ventriculară.

C. Imagistică

De obicei, radiografiile toracice ale pacienților cu bronșită cronică prezintă doar marcaje peribronșice și perivasculare nespecifice. Radiografiile simple nu sunt sensibile pentru diagnosticarea emfizemului; în aproape jumătate din cazuri, acestea prezintă hiperinflație cu aplatizarea diafragmei sau deficiență arterială periferică. Tomografia computerizată toracică (CT), în special atunci când se utilizează un algoritm de reconstrucție de înaltă rezoluție , este mai sensibilă și mai specifică decât radiografiile simple pentru diagnosticarea emfizemului. Hipertensiunea pulmonară se manifestă prin mărirea arterelor pulmonare centrale în boala avansată. Ecocardiografia Doppler este o metodă eficientă, neinvazivă, pentru estimarea presiunii arterei pulmonare atunci când se suspectează hipertensiunea pulmonară.

Diagnostic diferențial

Datele clinice, radiografice și de laborator ar trebui să permită medicului să facă distincția între BPOC și alte afecțiuni pulmonare obstructive, cum ar fi astmul bronșic, bronșiectazia, fibroza chistică, micoza bronhopulmonară și obstrucția centrală a fluxului de aer. Astmul simplu se caracterizează prin reversibilitatea totală sau aproape completă a obstrucției fluxului de aer. Bronșiectazia se distinge de BPOC prin anumite semne, cum ar fi pneumonia recurentă și hemoptizia, hiatusul digital și anomaliile radiografice. Persoanele cu deficit sever de alfa-1 antiprotează (α-antitripsină) $_{sunt}$ identificate $_{printr-}$ un istoric familial și debutul precoce al emfizemului bibazilar panacinar, cel mai adesea în a treia sau a patra decadă de viață, fiind posibile ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular. - Fibroza chistică apare la copii și adulți tineri. Foarte rar, obstrucția

mecanică a căilor respiratorii centrale imită BPOC. Buclele de flux și volum ajută la distingerea între persoanele cu obstrucție centrală a căilor respiratorii și cele cu obstrucție difuză intratoracică a căilor respiratorii tipică BPOC.

Complicații

Bronșita acută, pneumonia, tromboembolismul pulmonar și - insuficiența ventriculară stângă asociată pot agrava BPOC stabilă. Hipertensiunea pulmonară, cor pulmonale și insuficiența respiratorie cronică sunt frecvente în BPOC avansată. Pneumotoraxul spontan apare la un număr mic de persoane cu emfizem pulmonar. Hemoptizia poate rezulta din bronșita cronică sau poate indica carcinom bronhogen.

► Prevenirea

BPOC poate fi prevenită în mare măsură prin eliminarea expunerii prelungite la fumul de tutun. Fumătorii cu semne precoce de limitare a fluxului de aer pot experimenta o modificare a stării lor după renunțarea la fumat. Acest lucru încetinește scăderea FEV1 la fumătorii de vârstă mijlocie cu obstrucție ușoară a căilor respiratorii. Vaccinarea împotriva gripei sezoniere, a gripei epidemice de tip A (H1N1) și a infecției pneumococice este, de asemenea, benefică.

► Tratament

Tratamentul BPOC depinde de severitatea simptomelor și de caracterul exacerbat sau stabil al acesteia. *Societatea Americană de Torace* și *Inițiativa Globală pentru Boala Pulmonară Obstructivă* (GOLD), un comitet mixt de experți de la *Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui* și Organizația Mondială a Sănătății, au publicat standarde pentru tratamentul pacienților cu BPOC. Pentru informații despre călătorii aerieni cu boli pulmonare, consultați Capitolul 37.

A. Ambulatoriu

1. Renunțarea la fumat. Cea mai importantă intervenție la fumătorii cu BPOC este încurajarea renunțării la fumat. Solicitarea unui pacient să renunțe la fumat are succes doar în 5% din cazuri. O abordare ambulatorie (de la consilierea medicului până la un program intensiv de grup) poate îmbunătăți ratele de abstinență. Tratamentul farmacologic include terapia de substituție a nicotinei (plasture transdermic, gumă de mestecat, pastilă, inhalator sau spray nazal), bupropionă și vareniclină (un agonist parțial al receptorilor nicotinici ai acetilcolinei) (Capitolul 1). Se recomandă, de asemenea, tratamentul farmacologic combinat (două forme de terapie de substituție a nicotinei sau terapia de substituție a nicotinei și bupropionă), cu sau fără intervenții comportamentale. *Studiul privind sănătatea pulmonară* a raportat o abstinență susținută de 22% la cinci ani în grupul său de intervenție (modificare comportamentală plus gumă de mestecat cu nicotină). Vareniclina este eficientă, dar datorită utilizării sale mai răspândite, au fost observate efecte secundare considerabile asupra sistemului nervos central, inclusiv unele rapoarte conform cărora crește rata suicidului.

2. Terapia cu oxigen. Singurul tratament farmacologic dovedit care îmbunătățește evoluția BPOC este oxigenul suplimentar la pacienții cu hipoxemie în repaus. Beneficiile dovedite ale terapiei cu oxigen la domiciliu în BPOC avansată includ supraviețuirea mai lungă, reducerea nevoilor de spitalizare și îmbunătățirea calității vieții. Supraviețuirea la pacienții cu BPOC hipoxemici tratați cu terapie suplimentară cu oxigen este direct proporțională cu numărul de ore pe zi în care se administrează oxigen: la pacienții tratați cu oxigen continuu, supraviețuirea după 36 de luni este de aproximativ 65%, mult mai bună decât rata de supraviețuire de aproape 45% la cei tratați doar cu oxigen nocturn. Oxigenul prin canulă nazală trebuie administrat timp de cel puțin 15 ore pe zi, cu excepția cazului în care tratamentul se concentrează exclusiv pe exerciții fizice sau somn.

Tabelul 9-8 include cerințele *Medicare pentru utilizarea oxigenului și a echipamentului aferent la domiciliul pacientului. Analiza gazelor sanguine arteriale este preferată pulsoximetriei pentru a ghida terapia inițială cu oxigen. Persoanele hipoxemice cu hipertensiune pulmonară, cord pulmonar cronic, eritrocitoză, funcție cognitivă afectată, intoleranță la efort* , agitație nocturnă sau cefalee matinală sunt deosebit de predispuse să beneficieze de terapia cu oxigen la domiciliu .

Oxigenul la domiciliu poate fi furnizat prin sisteme de oxigen lichid (LOX *),* butelii de gaz comprimat sau concentratoare de oxigen. Majoritatea pacienților beneficiază atât de sisteme staționare, cât și de sisteme portabile. În aproape toate cazurile, un debit de 1 până la 3 l/min atinge o PaO2 mai mare de 55 mmHg. Costul lunar al terapiei cu oxigen

Tabelul 9-8. Terapie cu oxigen la domiciliu: cerințe pentru rambursarea Medicare . [1]

Grupa I (oricare dintre următoarele):

1. **Pa** sau $_2$ **< 55 mmHg sau Sa** sau $_2$ **< 88% luate în repaus și cu aer ambiental, treaz.**
2. **În timpul somnului (doar cu prescripție medicală pentru utilizarea oxigenului pe timpul nopții):**
   a. **PaO2 < 55 mmHg** $_{sau}$ SaO2 **< 88% pentru un pacient** $_{a\ cărui}$ PaO2 **treaz, în repaus, în aer ambiant, indiferent dacă > 56 mmHg** $_{sau}$ SaO2 **> 89%,**
   sau
   b. **Scăderea** PaO2 **> 10 mmHg** $_{sau}$ SaO2 **> 5%**
   cu semne sau simptome atribuite în mod rezonabil hipoxemiei (de exemplu, funcție cognitivă afectată, agitație nocturnă, insomnie).
3. **În timpul exercițiilor fizice (rețetă pentru utilizarea oxigenului doar în timpul exercițiilor fizice):**
   a. **PaO2 < 55 mmHg** $_{sau}$ SaO2 **< 88% în timpul exercițiilor fizice pentru un pacient** $_{a\ cărui}$ PaO2 **în aerul ambiant, în repaus, treaz, indiferent dacă > 56 mmHg sau SaO2 >** 89 $_{\%}$ **,**
   și
   b. **S-a demonstrat că utilizarea oxigenului suplimentar în timpul exercițiilor fizice îmbunătățește hipoxemia demonstrată în timpul exercițiilor fizice la respirația aerului înconjurător.**

Grupa a II-a:[26 27]

PaO2 = 56-59 mmHg $_{sau}$ SaO2 **= 89% dacă există dovezi ale oricăruia dintre următoarele:**

1. **Edem gravitațional sugestiv pentru insuficiență cardiacă congestivă.**
2. **P pulmonar în ECG (unda P > 3 mm în derivațiile standard II, III sau aVF).**
3. **Hematocrit > 56%.**

Serviciile de oxigen la domiciliu variază între 300 și 500 USD sau mai mult și sunt mai scumpe în cazul sistemelor de oxigen lichid. *Medicare* acoperă aproximativ 80% din costurile oxigenului la domiciliu. **Oxigenul transtraheal** este o metodă alternativă de

[26] Centrele pentru Servicii Medicare și Medicaid, 2003.

[27] La pacienții din acest grup, un al doilea test de oxigen trebuie efectuat la trei luni după stabilirea nivelului inițial de oxigen.

administrare și poate fi utilă pentru persoanele care au nevoie de fluxuri de oxigen mai mari decât cele care pot fi furnizate pe cale nazală sau pentru cele cu efecte secundare problematice ale administrării nazale, cum ar fi uscăciunea nazală sau sângerările nazale. Pentru a conserva oxigenul, sunt disponibile și canule nazale de tip canulă sau sisteme de administrare a oxigenului „suspendate" și la cerere (intermitente).

3. Bronhodilatatoare inhalatorii. Bronhodilatatoarele nu modifică declinul inexorabil al funcției pulmonare, care este o caracteristică a bolii, dar la unii pacienți ameliorează simptomele, toleranța la efort și starea generală de sănătate. Intensitatea tratamentului bronhodilatator trebuie să fie proporțională cu severitatea stării pacientului. La pacienții care nu prezintă ameliorare simptomatică, administrarea acestor medicamente trebuie întreruptă.

Bronhodilatatoarele cel mai frecvent prescrise sunt bromura de ipratropiu anticolinergică și agoniștii receptorilor P2 cu acțiune scurtă (de exemplu, albuterol, metaproterenol), administrați prin inhalator cu doză măsurată (MDI) sau ca soluție pentru nebulizator. Bromura de ipratropiu este aproape întotdeauna preferată agoniștilor receptorilor P2 cu acțiune scurtă ca medicament de primă linie, datorită duratei sale de acțiune mai lungi și absenței efectelor secundare simpatomimetice. Unele studii sugerează că ipratropiul oferă o bronhodilatație mai bună la persoanele cu BPOC. Dozele obișnuite sunt de două până la patru inhalări (36 până la 72 mcg) la fiecare 6 ore. Dozele mai mari produc un răspuns dependent de doză, fără efecte secundare suplimentare. Agoniștii receptorilor P2 cu acțiune scurtă sunt mai puțin costisitori și au un debut mai rapid al acțiunii, ceea ce oferă adesea o satisfacție mai mare a pacientului. La doze maxime, agoniștii receptorilor P2 au un efect bronhodilatator echivalent cu cel al ipratropiului, dar pot provoca tahicardie, tremor sau hipokaliemie. Se pare că nu există niciun avantaj în utilizarea programată a agoniștilor P2 cu acțiune scurtă comparativ cu administrarea la nevoie. Utilizarea concomitentă a agoniștilor P2 cu acțiune scurtă și a anticolinergicelor în doze submaximale asigură o bronhodilatație mai bună în comparație cu oricare dintre medicamente administrate singure, dar nu ameliorează dispneea.

agoniștii P2 cu acțiune lungă (de exemplu, formoterol, salmeterol) și anticolinergicele (tiotropiu) oferă o bronhodilatație echivalentă sau mai bună decât cea obținută cu ipratropiu, împreună cu îmbunătățiri similare ale stării de sănătate. Deși sunt mai scumpe decât medicamentele cu acțiune scurtă, bronhodilatatoarele cu acțiune lungă sunt recomandate persoanelor cu boală avansată. Un *studiu controlat randomizat (RCT) amplu, din 2008, privind administrarea* pe termen lung de tiotropiu ca adjuvant la terapia standard a arătat mai puține exacerbări și spitalizări și scoruri de dispnee îmbunătățite în grupul tratat cu tiotropiu. Cu toate acestea, acest medicament nu a avut niciun efect asupra declinului pe termen lung al funcției pulmonare. Într-un alt studiu controlat randomizat (RCT) care a comparat efectele tiotropiului cu cele ale salmeterol-fluticazonă în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) pe o perioadă de doi ani, nu s-a constatat nicio diferență în ceea ce privește riscul de exacerbări. Cu toate acestea, incidența pneumoniei a fost mai mare în grupul salmeterol-fluticazonă, deși scorurile de dispnee au fost mai mici și s-au observat unele beneficii în ceea ce privește mortalitatea în comparație cu tiotropium. Această ultimă constatare trebuie confirmată în studii suplimentare.

Beneficiile simptomatice ale bronhodilatatoarelor cu acțiune lungă sunt bine stabilite. Nu există un consens cu privire la existența unui beneficiu în ceea ce privește mortalitatea în cazul salmeterol-fluticazonă, în special pentru că au fost exprimate unele îndoieli și îngrijorări cu privire la siguranța atât a agoniștilor P2, cât și a anticolinergicelor cu acțiune lungă. Datele din două studii comparative randomizate ample, efectuate la astmatici, au indicat o frecvență crescută a exacerbărilor și deceselor la subiecții tratați cu salmeterol. Cu toate acestea, astfel de rezultate nu au fost observate la persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică, iar unele cercetări indică o tendință spre scăderea mortalității la pacienții tratați doar cu salmeterol, comparativ cu placebo. Rezultatele unor studii de mici dimensiuni și o meta-analiză efectuată în 2008 au indicat o frecvență crescută a evenimentelor cardiovasculare acute la pacienții care au primit atât anticolinergicele cu acțiune lungă, cât și pe termen scurt. În schimb, studiul de patru ani cu tiotropiu a arătat mai puține evenimente cardiovasculare acute în grupul care a primit medicamentul. Meta-analizele ulterioare care au inclus studiul de patru ani cu tiotropiu nu susțin constatarea unei creșteri a evenimentelor cardiovasculare acute la pacienții în cauză; Acesta este un domeniu de cercetare în curs de desfășurare, dar mulți medici consideră că beneficiile dovedite ale anticolinergicelor depășesc riscurile lor potențiale.

4. Corticosteroizi. Numeroase studii clinice ample au raportat o ușoară scădere a frecvenței exacerbărilor BPOC și o îmbunătățire a funcției auto-raportate în rândul pacienților cu BPOC tratați cu corticosteroizi inhalatori. Aceleași studii nu demonstrează niciun efect al corticosteroizilor inhalatori asupra declinului caracteristic al funcției pulmonare la pacienții cu BPOC și niciun efect al acestor medicamente asupra mortalității. În prezent, corticosteroizii inhalatori nu ar trebui considerați tratament de primă linie la persoanele cu BPOC stabilă, care beneficiază mai mult de bronhodilatatoare, renunțarea la fumat și reabilitarea pulmonară.

La persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică , terapia combinată cu un corticosteroid inhalator și un inhibitor al pompei de protoni cu acțiune lungă (P2I) reduce frecvența exacerbărilor și îmbunătățește starea funcțională în comparație cu placebo și utilizarea corticosteroizilor inhalatori, a P2I cu acțiune lungă sau a anticolinergicelor singure. La aceiași pacienți, adăugarea unui corticosteroid inhalator sau a unui P2I cu acțiune lungă la terapia cu tiotropiu nu a redus frecvența exacerbărilor, dar a redus rata de spitalizare și a îmbunătățit starea funcțională într-un studiu controlat randomizat (RCT).

În afară de exacerbările acute, BPOC aproape niciodată nu răspunde la corticosteroizii orali. Doar 10 până la 20% dintre - pacienții ambulatori stabili cu BPOC care primesc corticosteroizi orali prezintă o creștere a FEV1 mai mare de 20% comparativ cu cei care primesc placebo. Este posibil ca un subgrup de persoane cu BPOC care răspund la steroizi să aibă o probabilitate mai mare de a beneficia de corticosteroizii orali sau inhalatori pe termen lung. Deoarece nu există factori clinici predictivi pentru a identifica un astfel de respondent, se efectuează adesea studii empirice cu corticosteroizi orali. Cu toate acestea, cercetările actuale oferă îndrumări limitate pentru interpretarea beneficiilor relevante clinic și a modificărilor semnificative clinic ale spirometriei. Dacă se efectuează studii empirice privind corticosteroizii orali, FEV1 inițial ar trebui să fie stabil; adică, nu ar trebui măsurat în timpul unei exacerbări și ar trebui cuantificat în timpul terapiei maxime cu bronhodilatatoare. Valoarea FEV1 după utilizarea acestor medicamente este considerată o valoare inițială adecvată. După un tratament oral cu prednison timp de trei până la patru săptămâni, la o doză de 0,25 până la 0,5 mg/kg, utilizarea acestuia trebuie întreruptă, cu excepția cazului în care se observă o creștere de 20%

sau mai mult a FEV1 . Pacienții care se ameliorează cu agenți orali sunt de obicei trecuți la corticosteroizi inhalatori, dar datele care susțin această abordare sunt limitate. Corticosteroizii orali sau sistemici au identificat efecte secundare și este prudent să se minimizeze durata cumulativă a expunerii la astfel de medicamente orale. Unii pacienți pot deveni „dependenți de aceștia", dar experiența clinică sugerează că acestea sunt cazuri rare când alte terapii disponibile sunt utilizate la un nivel optim.

5. Teofilină . Teofilina orală este un medicament de linia a patra pentru tratamentul pacienților cu BPOC care nu obțin un control adecvat al simptomelor cu anticolinergice, agoniști P2 și corticosteroizi inhalatori. La persoanele cu BPOC, teofilina cu eliberare prelungită îmbunătățește saturația arterială a oxigenului din hemoglobină în timpul somnului și este un medicament de primă linie pentru cei cu tulburări respiratorii legate de somn. La mulți pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică stabilă, teofilina îmbunătățește dispneea, performanța la efort și funcția pulmonară. Beneficiile sale rezultă din bronhodilatație, proprietățile sale antiinflamatorii și efectele extrapulmonare, inclusiv forța diafragmatică, contractilitatea miocardică și funcția renală. Efectele toxice ale acestui medicament reprezintă o preocupare semnificativă din cauza ferestrei sale terapeutice înguste, iar administrarea pe termen lung necesită o monitorizare serială atentă a concentrațiilor serice. În ciuda potențialelor sale efecte secundare, teofilina rămâne benefică la pacienții atent selectați.

6. Antibiotice. Antibioticele sunt prescrise în mod obișnuit pacienților ambulatori cu BPOC pentru următoarele indicații: 1) tratamentul unei exacerbări acute, 2) tratamentul bronșitei acute și 3) prevenirea exacerbărilor acute ale bronșitei cronice (antibiotice profilactice). Antibioticele par să îmbunătățească ușor rezultatele în primele două situații, dar nu există dovezi convingătoare care să susțină utilizarea antibioticelor profilactice la pacienții cu BPOC. Pacienții cu o exacerbare a BPOC însoțită de dispnee și o modificare a cantității sau caracteristicilor sputei beneficiază cel mai mult de tratamentul antibiotic. Anterior, agenții obișnuiți includeau trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg la fiecare 12 ore), amoxicilină (500 mg la fiecare 8 ore) sau doxiciclină (100 mg la fiecare 12 ore) timp de șapte până la zece zile. Modelele de prescriere s-au schimbat, iar o meta-analiză recentă din 2007 a tratamentului cu antibiotice pentru bronșita acută ca complicație a BPOC a constatat că macrolidele (azitromicină, 500 mg urmată de 250 mg zilnic timp de cinci zile), fluorochinolonele (ciprofloxacină, 500 mg la fiecare 12 ore) și amoxicilina/clavulanat (875/125 mg la fiecare 12 ore) sunt mai eficiente decât tratamentele anterioare. Există puține studii controlate privind antibioticele în exacerbările severe ale BPOC, dar administrarea la timp a antibioticelor este adecvată, în special la pacienții cu factori de risc pentru un prognostic slab.

7. Reabilitare pulmonară. Programele de exerciții aerobice gradate (de exemplu, mers pe jos 20 de minute de trei ori pe săptămână sau mersul cu bicicleta) ajută la prevenirea scăderii - condiției fizice și la îmbunătățirea capacității pacienților de a desfășura activitățile zilnice. Antrenamentul mușchilor inspiratori prin inhalarea împotriva unor sarcini de rezistență progresiv crescânde scade dispneea și îmbunătățește toleranța la efort, starea de sănătate și forța mușchilor respiratori la unii pacienți, dar nu la toți. Respirația cu buze țuguiate pentru a reduce frecvența respiratorie și exercițiile de respirație abdominală pentru a ameliora oboseala mușchilor accesorii ai respirației atenuează dispneea la unele persoane. Mulți pacienți sunt supuși acestor exerciții și intervenții educaționale în cadrul unui program structurat de reabilitare. Mai multe studii au demonstrat că reabilitarea pulmonară îmbunătățește capacitatea de efort, reduce spitalizările și îmbunătățește calitatea vieții. Trimiterea la un program complet de reabilitare este recomandată pentru pacienții cu dispnee severă, calitate slabă a vieții sau internări frecvente în spital, în ciuda tratamentului medical optim.

8. Alte tratamente. La persoanele cu bronșită cronică, este posibilă creșterea eliminării secrețiilor prin hidratare sistemică adecvată, metode eficiente de antrenament al tusei sau utilizarea dispozitivelor portabile cu vibrații și drenaj postural, uneori cu percuție toracică sau vibrații. Acestea din urmă ar trebui indicate doar la persoanele cu cantități excesive de secreții reținute care nu pot fi eliminate prin tuse și alte metode. Aceste măsuri nu sunt utile în emfizemul pur. Tratamentele expectorante și mucolitice sunt considerate de puțin folos la pacienții cu bronșită cronică. Antitusivele și sedativele trebuie evitate ca măsuri de rutină.

1 antitripsina umană este disponibilă pentru terapia de substituție în emfizemul cauzat de deficit congenital de alfa- 1 antiprotează (PiZZ sau genotip complet) . Pacienții cu vârsta peste 18 ani cu obstrucție a căilor respiratorii la spirometrie și o concentrație serică de alfa- 1 antitripsină mai mică de 11 pmol/L (~50 mg/100 ml) sunt eligibili pentru terapia de substituție. Terapia de substituție nu s-a dovedit a fi benefică la heterozigoți (de exemplu, PiMZ) cu concentrații serice normale sau reduse de alfa-1 antitripsină, deși acești pacienți prezintă un risc crescut de a dezvolta emfizem, în special în cazul expunerii la fumul de tutun. Alfa- 1 antitripsina se administrează intravenos în doză de 60 mg/kg o dată pe săptămână.

Dispneea severă, în ciuda tratamentului medical optim, justifică un studiu cu terapie cu opioide. În dispneea refractară, există controverse cu privire la utilizarea sedativelor și hipnoticelor (de exemplu, diazepam, 5 mg de trei ori pe zi), dar acestea pot fi benefice pentru pacienții cu anxietate semnificativă. Ventilația transnazală cu presiune pozitivă la domiciliu pentru odihna mușchilor respiratori este o metodă promițătoare pentru îmbunătățirea funcției mușchilor respiratori și reducerea dispneei la pacienții cu BPOC severă. Unele publicații indică faptul că un sistem de ventilație transnazală pe două niveluri reduce dispneea la subiecții ambulatori cu BPOC severă, dar beneficiile pe termen lung ale acestei metode și aderența terapeutică rămân de definit.

B. Pacienți spitalizați

Tratamentul persoanelor spitalizate cu exacerbări acute ale BPOC include oxigen suplimentar, bromură de ipratropiu inhalator și agoniști P2 , pe lângă antibiotice cu spectru larg, corticosteroizi și, în cazuri selectate, fizioterapie toracică. Teofilina nu trebuie inițiată în cazurile acute, dar la pacienții care o primesc deja înainte de spitalizarea acută, concentrațiile serice trebuie monitorizate și menținute în limitele terapeutice. Terapia cu oxigen nu trebuie întreruptă de teama agravării acidemiei respiratorii; hipoxemia este mai dăunătoare decât hipercapnia. Cor pulmonale răspunde de obicei la măsuri care reduc presiunea arterei pulmonare, cum ar fi oxigenul suplimentar și corectarea acidemiei; repausul la pat, restricția de sare și diureticele pot oferi beneficii suplimentare. Aritmiile cardiace, în special tahicardia atrială multifocală, răspund la tratamentul agresiv al BPOC. În flutterul atrial, poate fi necesară cardioversia de dendritică după inițierea tratamentului de mai sus. Dacă apare insuficiență respiratorie progresivă, sunt necesare intubația traheală și ventilația mecanică. În studiile clinice efectuate pe pacienți cu BPOC și

insuficiență respiratorie hipercapnică acută, ventilația cu presiune pozitivă neinvazivă (NPPV) prin intermediul unei mască facială a redus nevoia de intubație și a scurtat durata ședерii în unitatea de terapie intensivă (UTI). Alte studii sugerează un risc mai mic de infecție nosocomială și o utilizare redusă de antibiotice la persoanele cu BPOC tratate cu NPPV. Aceste beneficii nu par să se extindă la insuficiența respiratorie hipoxemică sau la pacienții cu leziuni pulmonare acute sau *sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA).*

C. Măsuri chirurgicale pentru bolile pulmonare obstructive cronice (BPOC)

1. Transplant pulmonar. Experiența cu transplantul pulmonar secvențial, unic și bilateral, pentru BPOC severă este vastă. Calificările pentru transplantul pulmonar includ boli pulmonare severe, limitarea activităților zilnice, epuizarea tratamentului medical, starea ambulatorie, posibilitatea reabilitării pulmonare, speranța de viață redusă fără transplant, funcționarea adecvată a altor sisteme de organe și un sistem adecvat de sprijin social. Costul total mediu al transplantului pulmonar în primul an postoperator depășește 250.000 USD. Rata de supraviețuire la doi ani după transplantul pulmonar pentru BPOC este de 75%. Complicațiile includ rejecția acut, infecția oportunistă și bronșiolita obliterantă. - Post-transplant s-a observat o îmbunătățire semnificativă a funcției pulmonare și a performanței la efort.

2. Intervenție chirurgicală de reducere a volumului pulmonar. Intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar (RVP) sau pneumoplastia de reducere este o procedură chirurgicală care ameliorează dispneea și îmbunătățește toleranța la efort la pacienții cu emfizem difuz avansat și hiperinflație pulmonară. În anumite cazuri, rezecția bilaterală a 20 până la 30% din volumul pulmonar îmbunătățește modest funcția pulmonară, performanța la efort și dispneea. Durata oricărei îmbunătățiri și orice beneficiu în ceea ce privește mortalitatea rămân incerte. Pierderile de aer prelungite sunt observate postoperator la până la 50% dintre pacienți. Ratele mortalității în centrele cu cea mai mare experiență cu RVP variază de la 4 la 10%.

Studiul Național de Tratament al Emfizemului Medical Alternativ (LVRS) a comparat LVRS cu tratamentul medical într-un studiu clinic multicentric, randomizat, care a inclus 1.218 pacienți cu emfizem sever. Per total, intervenția chirurgicală a îmbunătățit capacitatea de efort, dar nu și mortalitatea, în comparație cu tratamentul medical. Persistența acestui beneficiu rămâne de determinat. Analizele de subgrupuri au sugerat că, la anumite grupuri de pacienți cu emfizem predominant al lobului superior și capacitate scăzută de efort, supraviețuirea ar putea fi îmbunătățită, în timp ce alții ar prezenta o mortalitate excesivă atunci când sunt programați aleatoriu pentru o procedură chirurgicală.

3. Bullectomia. Bullectomia este o procedură chirurgicală mai veche pentru paliația dispneei severe la persoanele cu emfizem bulos sever. De obicei, se efectuează atunci când o singură bulă ocupă cel puțin 30 până la 50% din hemitorace. În cadrul acestei proceduri, se îndepărtează o bulă emfizematoasă foarte mare, care nu prezintă ventilație sau perfuzie la scintigrafia pulmonară și care comprimă plămânul funcțional adiacent. În prezent, bulectomia poate fi efectuată cu laser CO_2 prin toracoscopie.

► Prognoză

Perspectiva pentru pacienții cu BPOC relevantă clinic este slabă. Gradul de disfuncție pulmonară la prima evaluare este un predictor puternic al supraviețuirii: supraviețuirea mediană pentru subiecții cu VEMS sever < 1 L este de aproximativ patru ani. Un indice multidimensional (indicele BODE), care include indicele de masă corporală (IMC), obstrucția căilor respiratorii (VEMS), dispneea (scorul de dispnee *al Consiliului de Cercetări Medicale*) și capacitatea de efort , este un predictor mai bun al decesului și spitalizării decât VEMS singur . Programele de îngrijire completă , renunțarea la fumat și oxigenul suplimentar încetinesc de obicei rata de declin al funcției pulmonare, dar este puțin probabil ca terapia bronhodilatatoare și alte abordări să aibă un efect redus, dacă este cazul, asupra evoluției BPOC.

Dispneea la sfârșitul vieții poate fi extrem de inconfortabilă și stresantă atât pentru pacient, cât și pentru familia acestuia. Dispneea poate fi tratată eficient cu o combinație de medicamente și intervenții mecanice. Pe măsură ce pacienții se apropie de sfârșitul vieții, o atenție meticuloasă acordată îngrijirilor paliative este esențială (Capitolul 5).

► Când să se facă referire

- BPOC debutează înainte de vârsta de 40 de ani.
- Exacerbări frecvente (două sau mai multe pe an) în ciuda - tratamentului optim.
- BPOC severă sau cu progresie rapidă.
- Simptome care nu sunt proporționale cu severitatea obstrucției căilor respiratorii.
- Nevoie de oxigenoterapie pe termen lung.
- Apariția unor boli înrudite (cum ar fi bronșiectazia, insuficiența cardiacă sau cancerul pulmonar).

► Când să se spitalizeze

- Simptome severe sau agravare acută care nu răspund la - tratamentul ambulatoriu.
- Hipoxemie acută sau în creștere, hipercapnie, edem periferic sau modificări ale stării mentale.
- Îngrijire inadecvată la domiciliu, incapacitatea de a dormi sau de a menține nutriția și hidratarea din cauza simptomelor.
- Prezența bolilor asociate cu risc crescut.

Ambrosino N și colab. Managementul clinic în BPOC extrem de severă. Respir Med. 2007 Aug;101(8):1613-24. [PMID: 17383170]
Cote CG și colab. Predictori ai mortalității în cazul bolii pulmonare obstructive cronice. Clin Chest Med. 2007 sept.;28(3):515-24. [PMID: 17720040]
Qaseem A și colab. Diagnosticul și gestionarea bolii pulmonare obstructive cronice stabile: un ghid de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor. Ann Intern Med. 2007 6 noiembrie;147(9):633-8. [PMID: 17975186]
Rabe KF și colab. Inițiativa globală pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Strategie globală pentru diagnosticul, gestionarea și prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice: rezumat GOLD. Am J Respir Crit Care Med. 15 septembrie 2007; 176(6): 532-55. [PMID: 17507545]
Tashkin DP. Utilizarea anticolinergică cu acțiune prelungită în boala pulmonară obstructivă cronică: eficacitate și siguranță. Curr Opin Pulm Med. 2010 Mar; 16(2):97-105. [PMID: 20019615]
Tashkin DP și colab. Un studiu clinic de 4 ani privind tiotropiumul în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1543-54. [PMID: 18836213]
Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Boala pulmonară obstructivă cronică. JAMA. 26 noiembrie 2008;300(20):2448. [PMID: 19033597]
Walters JA și colab. Corticosteroizi sistemici pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD001288. [PMID: 19160195]
Wedzicha JA și colab. Investigatori INSPIRE. Prevenirea exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice prin administrarea de salmeterol/propionat de fluticazonă sau bromură de tiotropiu. Am J Respir Crit Care Med. 1 ianuarie 2008;177(1):19-26. [PMID: 17916806]

Wilson JF. În clinică. Renunțarea la fumat. Ann Intern Med. 2007 6 februarie;146(3):ITC2-1-ITC2-16. [PMID: 17283345]
Zu Wallack R și colab. Îngrijirea primară a pacientului cu boală pulmonară obstructivă cronică - partea a 3-a: reabilitare pulmonară și îngrijire completă pentru pacientul cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Med. Iulie 2008;121(7 Suppl):S25-32. [PMID: 18558104]

BRONȘIECTAZIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tuse productivă cronică cu dispnee și respirație șuierătoare.
- Date radiografice privind dilatarea, ungerea și opacitățile neregulate dispersate ale căilor respiratorii.

Informații generale

Bronșiectazia este o afecțiune congenitală sau dobândită a bronhiilor mari, caracterizată prin dilatare anormală și distrugere permanentă a pereților bronșici. Poate rezulta din inflamație sau infecție recurentă a căilor respiratorii și poate fi localizată sau difuză. Fibroza chistică reprezintă aproximativ jumătate din toate cazurile de bronșiectazie. Alte cauze includ infecția pulmonară (tuberculoză, infecții fungice, abces pulmonar, pneumonie), mecanisme anormale de apărare pulmonară (imunodeficiență umorală, deficit de antiprotează [antitripsină A1] asociat cu fumatul, tulburări de clearance mucociliar, boli reumatice) și obstrucție localizată a căilor respiratorii (corp străin, tumoră, retenție de mucus în căile respiratorii). Stările de imunodeficiență care duc frecvent la bronșiectazie includ panhipogamaglobulinemia congenitală sau dobândită; imunodeficiența variabilă comună; deficiențe selective ale subclaselor IgA, IgM și IgG; și imunodeficiența dobândită datorată tratamentului citotoxic, SIDA, limfomului, mielomului multiplu, leucemiei și bolilor cronice de rinichi și ficat. Cu toate acestea, aproape toți pacienții cu bronșiectazie prezintă panhipergamaglobulinemie, ceea ce indică probabil o reacție a sistemului imunitar la o infecție cronică a tractului respirator. În prezent, bronșiectazia dobândită primar este mai puțin frecventă în Statele Unite datorită progreselor în controlul infecțiilor bronhopulmonare.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele bronșiectaziei includ tuse cronică cu spută purulentă abundentă, hemoptizie și durere toracică pleuritică. Dispneea și respirația șuierătoare sunt prezente la 75% dintre pacienți. Pierderea în greutate, anemia și alte manifestări sistemice sunt frecvente. Constatările examenului fizic sunt nespecifice, dar crepitațiile subcrepitante persistente sunt adesea auscultate la bazele plămânilor. Hiperplasia este rară în cazurile ușoare, dar frecventă în boala severă (Fig. 6-47). Sputa purulentă abundentă, cu miros urât, este caracteristică. Disfuncția pulmonară obstructivă cu hipoxemie se observă în boala moderată până la severă.

B. Imagistică

Anomaliile radiografice includ bronhii dilatate și îngroșate, care pot apărea ca „șine” sau contururi inelare pe radiografiile toracice. Ocazional, există opacități neregulate dispersate, atelectazie și consolidare focală. Studiul diagnostic de elecție este tomografia computerizată (CT) de înaltă rezoluție.

C. Aspecte microbiologice

Haemophilus influenzae este microorganismul cel mai frecvent identificat la persoanele fără fibroză chistică care au bronșiectazie. *Pseudomonas aeruginosa , Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus sunt, de asemenea, identificate frecvent.* Micobacteriile nontuberculoase sunt identificate mai rar. Persoanele cu infecție *cu Pseudomonas* prezintă o evoluție mai rapidă a bolii, cu exacerbări mai frecvente și un declin mai rapid al funcției pulmonare.

Tratament

Tratamentul exacerbărilor acute constă în administrarea de antibiotice (selectate pe baza frotiurilor și culturilor de spută), fizioterapie toracică zilnică cu drenaj postural și percuție toracică și bronhodilatatoare inhalatorii. Dispozitivele cu valvă vibratoare acționate manual sunt la fel de eficiente ca fizioterapia toracică în eliminarea secrețiilor. Decizia de a iniția terapia cu antibiotice trebuie ghidată de datele microbiologice ale sputei. Dacă o bacterie patogenă specifică nu este izolată, antibioticele orale trebuie administrate empiric timp de 10 până la 14 zile. Schemele terapeutice obișnuite includ amoxicilină sau amoxicilină-clavulanat (500 mg la fiecare 8 ore); ampicilină sau tetraciclină (250 până la 500 mg de patru ori pe zi); se utilizează trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg la fiecare 12 ore) sau ciprofloxacină (500 până la 750 mg de două ori pe zi). La acești pacienți, este important să se caute o infecție micobacteriană nontuberculoasă, deoarece aceste microorganisme sunt uneori cauza lipsei de răspuns a pacientului la tratament. La unii pacienți stabili cu bronșiectazie și spută purulentă abundentă, se poate institui terapie preventivă sau supresoare. Datele din studiile clinice care susțin această practică sunt foarte limitate. Cele mai frecvente scheme de tratament sunt macrolidele (azitromicină, 500 mg de trei ori pe săptămână; eritromicină, 500 mg la fiecare 12 ore), amoxicilină în doze mari (3 g/zi) sau cure alternante cu antibioticele menționate mai sus, administrate oral, timp de două până la patru săptămâni. La pacienții cu fibroză chistică subiacentă, aminoglicozidele inhalate reduc colonizarea cu Pseudomonas , îmbunătățesc FEV1 și scad spitalizările. În bronșiectazia cu fibroză nonchistică, adăugarea de tobramicină inhalată la ciprofloxacina orală pentru exacerbările acute *cu Pseudomonas* reduce concentrația microbiană din spută fără un beneficiu clinic aparent. Complicațiile bronșiectaziei includ hemoptizie, cor pulmonale, amiloidoză și abcese viscerale secundare la distanțe (de exemplu, creier). Bronhoscopia este uneori necesară pentru a evalua hemoptizia, a îndepărta secrețiile reținute și a exclude leziunile obstructive ale căilor respiratorii. Hemoptizia masivă poate necesita embolizarea arterei bronșice sau rezecția chirurgicală. Aceasta din urmă este altfel rezervată puținilor pacienți cu bronșiectazie localizată și funcție pulmonară adecvată la care tratamentul conservator eșuează.

Ilowite J și colab. Opțiuni de tratament farmacologic pentru bronșiectazie: accent pe agenți antimicrobieni și antiinflamatori. Drugs. 2009; 69(4):407-19. [PMID: 19323585]
Morrissey BM. Patogeneza bronșiectaziei. Clin Chest Med. iunie 2007; 28(2):289-96. [PMID: 17467548]
O'Donnell AE. Bronșiectazie. Toracic. Octombrie 2008;134(4):815-23. [PMID: 18842914]

MICOZA BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Micoza bronhopulmonară alergică (ABPA) este o afecțiune pulmonară de hipersensibilitate rezultată din alergia la antigenele fungice care formează colonii în arborele traheobronșic. Apare de obicei la astmaticii atopici cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani, ca răspuns la *antigenele Aspergillus.* Din acest motiv, afecțiunea este adesea denumită aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA). Principalele criterii de diagnostic pentru ABPA includ: 1) antecedente clinice de astm; 2) eozinofilie periferică; 3) reactivitate cutanată imediată la antigenul Aspergillus *;* 4) precipitarea anticorpilor împotriva antigenului Aspergillus *; 5) niveluri serice ridicate de IgE; 6) infiltrate pulmonare (tranzitorii sau fixe) ;* și 7) bronșiectazie centrală. Când sunt prezente primele șase dintre aceste șapte criterii principale , diagnosticul este aproape sigur. Criteriile de diagnostic secundare includ identificarea *Aspergillus* în spută, - antecedente de spută brună și reactivitate cutanată tardivă la *antigenele Aspergillus.* Tratamentul de elecție constă în doze mari de prednison (0,5 până la 1 mg/kg oral zilnic) timp de cel puțin două luni; răspunsul la boala inițială este aproape întotdeauna excelent. Prednisonul poate fi redus treptat cu prudență, în funcție de situația clinică generală. Recidivele sunt frecvente, iar tratamentul prelungit sau repetat cu corticosteroizi nu este neobișnuit. Pacienții cu boală dependentă de corticosteroizi beneficiază de itraconazol (200 mg oral o dată sau de două ori pe zi) fără toxicitate suplimentară. Bronhodilatatoarele sunt, de asemenea, utile (Tabelul 9-6). Complicațiile includ hemoptizie, bronșiectazie severă și fibroză pulmonară.

Agarwal R. Aspergiloză bronhopulmonară alergică. Chest. Martie 2009; 135(3):805-26. [PMID: 19265090]
Riscili BP și colab. Infecții pulmonare neinvazive *cu Aspergillus* . Clin Chest Med. 2009 iunie;30(2):315-35. [PMID: 19375638]

FIBROZĂ CHISTICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Tuse cronică sau recurentă; producție de spută; dificultăți de respirație și respirație șuierătoare.

► Infecții recurente sau colonizare cronică a tractului respirator de către *H. influenzae, P. aeruginosa, S. aureus* sau *Burkholderia cepacia.* Prezența bronșiectaziilor și a cicatricilor pe radiografiile toracice.

► Obstrucția fluxului de aer, detectată prin spirometrie .

► Insuficiență pancreatică, pancreatită recurentă, sindrom de obstrucție intestinală distală; boală hepatică cronică, deficiențe nutriționale sau anomalii urogenitale masculine.

► Concentrație de clorură în transpirație mai mare de 60 meq/l în două ocazii sau o mutație genetică identificată drept cauza fibrozei chistice.

► Informații generale

Fibroza chistică este cea mai frecventă cauză a bolilor pulmonare cronice severe la adulții tineri și cea mai frecventă afecțiune ereditară fatală la caucazieni din Statele Unite. Este o tulburare autosomal recesivă care afectează aproximativ 1 din 3.200 de caucazieni; 1 din 25 este purtător. Fibroza chistică rezultă din anomalii ale unui canal de clorură membranar (proteina regulatorului conductanței *transmembranare a fibrozei chistice [CFTR]),* care afectează transportul clorurii și fluxul de apă pe suprafața apicală a celulelor epiteliale. Aproape toate glandele exocrine produc mucus anormal care obstrucționează glandele și canalele. Această obstrucție are ca rezultat dilatarea glandulară și deteriorarea țesuturilor. În căile respiratorii, hidratarea inadecvată a epiteliului traheobronșic afectează funcția mucociliară. O concentrație mare de ADN în secrețiile căilor respiratorii (datorită inflamației cronice a căilor respiratorii și autolizei neutrofilelor) crește vâscozitatea sputei. Peste 1.000 de mutații au fost descrise în gena care codifică CFTR și se cunosc cel puțin 230 de mutații asociate cu anomalii clinice. Mutația AF508 cauzează aproximativ 60% din cazurile de fibroză chistică.

În Statele Unite, mai mult de o treime din cei aproape 30.000 de pacienți cu fibroză chistică sunt adulți. Datorită varietății largi de modificări observate în structura și funcția proteinei CFTR, fibroza chistică la adulți se poate prezenta cu o gamă diversă de manifestări pulmonare și non-pulmonare. Pacienții cu fibroză chistică prezintă un risc crescut de malignități gastrointestinale , osteopenie și artropatii.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Fibroza chistică trebuie suspectată la un adult tânăr cu antecedente de boli pulmonare cronice (în special bronșiectazie), pancreatită sau infertilitate. Acuzele tipice includ tuse, producție de spută, toleranță scăzută la efort și hemoptizie recurentă. Pacienții se plâng frecvent, de asemenea, de durere sau presiune facială (durere sinusală) și secreții nazale purulentă. Examenul fizic relevă senzație de hiatus digital, diametru toracic anteroposterior crescut, hiperrezonanță la percuție și crepitații apicale. Se observă, de asemenea, sensibilitate sinusală la palpare, drenaj purulent și polipi nazali. Steatoreea, diareea și durerile abdominale sunt frecvente, iar uneori sunt prezente ciroza biliară și calculi biliari. Practic, toți bărbații cu fibroză chistică au absența congenitală bilaterală a canalului deferent și azoospermie.

B. Date de laborator

Studiile gazelor sanguine arteriale relevă hipoxemie și, în boala avansată, acidoză respiratorie cronică compensată. Studiile funcției pulmonare arată un model mixt obstructiv și restrictiv. Se observă o scădere a CVF, a indicilor fluxului de aer și a capacității pulmonare totale (TLC). Captarea aerului (raport VD-TLC ridicat) și atenuarea capacității de difuzie pulmonară sunt frecvente.

C. Imagistică

În procesul patologic se observă hiperinflație precoce. Pot fi identificate manșetă peribronșică, obstrucție mucusoasă, bronșiectazii (umbre inelare și chisturi), marcaje interstițiale crescute, opacități periferice mici, rotunjite și atelectazii focale izolate sau combinate. De asemenea, este posibil pneumotoraxul. Tomografia computerizată cu secțiune subțire confirmă prezența bronșiectaziei.

D. Diagnostic

Testul cantitativ de iontoforeză sudorială cu pilocarpină relevă concentrații mari de sodiu și clorură (>60 mEq/L) în transpirația pacienților cu fibroză chistică. Pentru un diagnostic precis sunt necesare două teste efectuate în zile diferite. Unitățile medicale

trebuie să efectueze suficiente teste pentru a menține eficiența și calitatea laboratorului. Un test normal de clorură în transpirație nu exclude diagnosticul. Dacă testul este negativ în mod repetat, dar există o suspiciune clinică ridicată de fibroză chistică, trebuie efectuată genotipizare suplimentară sau alte studii de diagnostic alternative (cum ar fi măsurarea diferenței de potențial a membranei nazale, analiza spermei sau testarea funcției pancreatice). Genotiparea standard este un instrument de diagnostic limitat, deoarece detectează doar o fracțiune din mutațiile cunoscute ale fibrozei chistice, deși este disponibil un test genetic complet.

► Tratament

Identificarea precoce și tratamentul multidisciplinar cuprinzător îmbunătățesc controlul simptomelor și ratele de supraviețuire. Se recomandă insistent trimiterea la un centru regional de fibroză chistică. Programele de tratament convențional se concentrează pe următoarele domenii: eliminarea și reducerea secrețiilor căilor respiratorii inferioare, inversarea bronhoconstricției, tratamentul infecțiilor căilor respiratorii și al încărcăturii bacteriene, înlocuirea enzimelor pancreatice și sprijinul nutrițional și psihosocial (inclusiv consiliere genetică și ocupațională). *Comitetul pentru Terapii Pulmonare,* înființat de *Fundația pentru Fibroză Chistică,* a emis recomandări bazate pe dovezi privind utilizarea pe termen lung a medicamentelor pentru menținerea funcției pulmonare și reducerea exacerbărilor la pacienții cu fibroză chistică.

Eliberarea căilor respiratorii inferioare trebuie promovată prin drenaj postural, tehnici de percuție toracică sau vibrații , presiune pozitivă expiratorie (PEP) sau dispozitive de respirat cu valvă vibratoare, tuse dirijată și alte tehnici respiratorii; aceste metode necesită instruire detaliată din partea personalului cu experiență. Vâscozitatea sputei în fibroza chistică este crescută de cantitățile mari de ADN extracelular rezultate din inflamația cronică a căilor respiratorii și autoliza neutrofilelor. Deoxiribonucleaza umană recombinantă inhalatorie (rhDNază, dornază a) scindează ADN-ul extracelular din spută; atunci când este administrată pe termen lung ca o doză zilnică nebulizată de 2,5 mg, acest tratament îmbunătățește FEV1 și reduce riscul de exacerbări respiratorii legate de fibroza chistică și necesitatea administrării intravenoase de antibiotice. Reacțiile adverse frecvente includ faringita, laringita și modificările vocii. Inhalarea soluției saline hipertonice este asociată cu ușoare îmbunătățiri ale funcției pulmonare și cu mai puține exacerbări pulmonare. Efectele benefice ale soluției saline hipertonice în fibroza chistică se datorează probabil îmbunătățirii eliminării mucusului din căile respiratorii.

Antibioticele pe termen scurt sunt administrate pentru a trata infecțiile active ale tractului respirator, pe baza culturilor de spută și a rezultatelor testelor de sensibilitate. *Se observă frecvent S. aureus* (inclusiv tulpinile rezistente la meticilină) și o variantă mucoidă de Pseudomonas aeruginosa. Ocazional , se izolează *H. influenzae, Stenotrophomonas maltophilia* și *B. cepacia* (un organism extrem de rezistent la medicamente) . **Utilizarea prelungită a antibioticelor** (azitromicină, 500 mg oral de trei ori pe săptămână și spray inhalator cu tobramicină) ajută la încetinirea progresiei bolii și la reducerea exacerbărilor la pacienții cu culturi de secreții respiratorii persistent pozitive pentru *P. aeruginosa* .

La persoanele care prezintă o creștere de cel puțin 12% a FEV1 după administrarea unui **bronhodilatator inhalator,** trebuie luată în considerare utilizarea acestuia (de exemplu, albuterol, două inhalări la fiecare 4 ore, după cum este necesar). Se recomandă vaccinarea anuală împotriva infecțiilor pneumococice și gripei. Se sugerează screening și consiliere genetică pentru membrii familiei.

În prezent, **transplantul pulmonar** este singurul tratament definitiv pentru fibroza chistică avansată. Este necesar un transplant pulmonar dublu sau un transplant inimă-plămân. Unele centre de transplant oferă transplant pulmonar lobar de la donator viu unor pacienți selectați. Rata de supraviețuire la trei ani după transplantul pentru fibroza chistică este de aproximativ 55%.

► Prognoză

La persoanele cu fibroză chistică, longevitatea a crescut , iar vârsta mediană de supraviețuire este mai mare de 35 de ani. Decesul survine din cauza complicațiilor pulmonare (de exemplu, pneumonie, pneumotorax sau hemoptizie) sau ca urmare a insuficienței respiratorii cronice în stadiu terminal și a cor pulmonale.

Flume PA și colab. Ghiduri pulmonare pentru fibroza chistică: medicamente cronice pentru menținerea sănătății pulmonare. Am J Respir Crit Care Med. 15 noiembrie 2007;176(10):957-69. [PMID: 17761616]
Newton TJ. Îngrijirea respiratorie a pacientului spitalizat cu fibroză chistică . Breathe Care. Iunie 2009;54(6):769-75. [PMID: 19467163]
O'Sullivan BP și colab. Fibroză chistică. Lancet. 30 mai 2009;373(9678): 1891-904. [PMID: 9403164]

BRONCHIOLITĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Tuse și dispnee cu debut insidios.
► Obstrucție ireversibilă a căilor respiratorii la testele funcționale pulmonare.
► Semne minime la radiografia toracică.
► Expunere semnificativă sau factori de risc: vapori toxici, infecții virale, transplanturi de organe și conjunctivită.

► Informații generale

Bronșiolita este termenul general aplicat diverselor afecțiuni inflamatorii care afectează bronhiolele, căile respiratorii subțiri cu diametrul mai mic de 2 mm. Este o afecțiune frecventă la sugari și copii, cauzată de obicei de infecții cu virusul sincițial respirator (VSR) sau adenovirus. La adulți, bronșiolita este mai puțin frecventă, dar apare într-o mare varietate de situații clinice. Afecțiunile anormale asociate cu bronșiolita includ transplantul de organe, conjunctivita și pneumonita de hipersensibilitate. Leziunile prin inhalare, precum și cauzele post-infecțioase și cele induse de medicamente, sunt identificate prin legătura lor cu expunerea sau boala prezentă înainte de apariția simptomelor. Cazurile idiopatice sunt caracterizate prin dispnee sau tuse cu debut insidios și includ pneumonita organizatoare criptogenă (POC).

Strategia clinică pentru această boală subdivizează pacienții în grupuri în funcție de originea lor, dar diferite sindroame clinice pot avea caracteristici histopatologice identice. Prin urmare, nu există o schemă de clasificare unică acceptată pe scară largă și, prin urmare, există nenumărați termeni „echivalenți" sau care se suprapun pentru a descrie aceste tulburări din perspectiva clinicianului, patologului și radiologului.

Semne histopatologice

Bronșiolita acută prezintă infiltrare de către neutrofile și celule

mononucleare, în absența proliferării fibroblastelor sau a depozitelor de colagen. **Bronșiolita constrictivă** (cunoscută și sub numele de bronșiolită obliterantă) se caracterizează prin inflamație cronică în zone neregulate, fibroză concentrică a submucoasei și zonelor peribronșice și hipertrofie a mușchiului neted care obstrucționează calibrul intern al bronșiolei (obliterare).

Spre deosebire de implicarea celulară minimă în bronșiolita constrictivă, **bronșiolita proliferativă** apare atunci când apare un exudat intraluminal organizator, format din fibroblaste, macrofage cu lipide în interior (celule spumoase) și alte celule care obstrucționează interiorul bronșiolei. Semnele de mai sus sunt mai frecvente decât în forma constrictivă. Când exudatul intraluminal organizator se extinde prin bronșiolă și de acolo în spațiul alveolar, cu grupuri intraluminale notabile de fibroblaste în interiorul colagenului imatur, forma proliferativă este clasificată drept **bronșiolită** *obliterantă* **cu pneumonie organizatoare** (BOOP *;* deși astăzi este mai frecvent cunoscută sub numele de COP) (Tabelul 9-14). Bronșiolita foliculară este caracterizată prin inflamație peribronchiolară cronică și hiperplazie a foliculilor limfoizi cu centri germinativi reactivi, care apar din *țesutul limfoid asociat* bronhiilor (BALT). **Bronșiolita respiratorie** este o afecțiune a căilor respiratorii mici la fumători, caracterizată prin acumularea de macrofage alveolare pigmentate în bronhiolele respiratorii și este însoțită de fibroză interstițială și inflamație cronică ușoară. Cu toate acestea, la unii pacienți, bronșiolita respiratorie provoacă infiltrate difuze în parenchim, un sindrom cunoscut sub numele de **boală pulmonară interstițială asociată cu bronșiolita respiratorie** *(RB* -ILD) și, împreună cu *pneumonia interstițială descuamativă (DIP),* reprezintă o parte din spectrul bolilor pulmonare interstițiale datorate fumatului.

Panbronșiolita difuză este o afecțiune idiopatică a bronhiolelor respiratorii, caracterizată printr-un infiltrat mixt de celule inflamatorii în zona peribronșiolară și acumularea de macrofage încărcate cu lipide (spumoase) în planul interstițial și în spațiile alveolare.

► Manifestări clinice

Bronșiolita acută apare de obicei după o infecție virală la copii.

Bronșiolita constrictivă este mai puțin frecventă, deși este cea mai frecventă manifestare după leziuni prin inhalare. De asemenea, este observată uneori în artrita reumatoidă, reacții adverse la medicamente și rejet cronic după transplantul de inimă-plămâni, plămâni sau măduvă osoasă. Pacienții cu această formă de bronșiolită prezintă obstrucție a căilor respiratorii la spirometrie, anomalii radiografice minime și o evoluție clinică progresiv deteriorată.

Bronșiolita proliferativă însoțește o gamă largă de afecțiuni pulmonare, inclusiv infecții, pneumonie de aspirație, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA *)* , pneumonită de hipersensibilitate, conjunctivită și transplant de organe. Comparativ cu varianta constrictivă, bronșiolita proliferativă este mai predispusă la anomalii pe radiografiile toracice.

Pneumonia organizatoare criptogenă afectează bărbații și - femeile cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani și se prezintă de obicei cu tuse seacă, dispnee și simptome sistemice care pot persista săptămâni sau luni înainte ca persoana să solicite asistență medicală. Jumătate dintre cei afectați au antecedente de boli virale. Testele funcției pulmonare relevă de obicei un defect ventilator restrictiv și o oxigenare scăzută. Radiografiile toracice prezintă adesea infiltrate neregulate, opace sau alveolare bilateral, deși au fost descrise și alte configurații (Tabelul 9-14).

Bronșiolita foliculară însoțește foarte adesea bolile țesutului conjunctiv, în special artrita reumatoidă și stările imunodeficitare.

Bronșiolita respiratorie apare de obicei fără simptome sau manifestări funcționale de deficiență pulmonară.

Panbronșiolita difuză este cel mai frecvent diagnosticată în Japonia. Incidența la bărbați este de două ori mai mare decât la femei; 66% sunt nefumători, iar mulți au antecedente de pansinuzită cronică. Pacienții raportează dispnee, tuse și spută, iar examenul toracic relevă crepitații și ronghii. Testele funcționale pulmonare arată anomalii obstructive, iar radiografiile toracice relevă un model distinctiv de umbre nodulare mici, difuze, cu hiperinflație.

► Tratament

Bronșiolita constrictivă prezintă o relativă lipsă de răspuns la terapia cu corticosteroizi și este de obicei progresivă. Corticosteroizii sunt eficienți la 66% dintre persoanele cu **bronșiolită proliferativă** , iar ameliorarea poate apărea pe termen scurt. Tratamentul începe cu 1 mg de prednison/kg greutate corporală/zi, administrat oral, timp de una până la trei luni. La sfârșitul acestei perioade, doza este redusă treptat la 20 până la 40 mg/zi, în funcție de răspuns, și este redusă în continuare în următoarele trei până la șase luni, în funcție de toleranța pacientului. Recidivele apar frecvent dacă terapia cu corticosteroizi este întreruptă prematur sau redusă prea rapid. Multe persoane cu **BPOC** se recuperează după terapia cu corticosteroizi.

Drakopanagiotakis F și colab. Pneumonie organizatoare. Am J Med Sci. Ianuarie 2008;335(1):34-9. [PMID: 18195581]
Pipavath SN și colab. Imagistica bolilor căilor respiratorii mici (SAD). Radiol Clin North Am. 2009 Mar;47(2):307-16. [PMID: 19249458]
Rice A și colab. Abordarea patologului în cazul bolilor căilor respiratorii mici. Histopathology. Ianuarie 2009;54(1):117-33. [PMID: 19187181]
Williams KM și colab. Bronșiolită obliterantă după transplantul alogen de celule stem hematopoietice. JAMA. 15 iulie 2009;302(3):306-14. [PMID: 19602690]

INFECȚII PULMONARE

PNEUMONIE

Infecțiile tractului respirator inferior rămân o problemă semnificativă de sănătate, în ciuda progreselor în identificarea - microorganismelor cauzatoare și a disponibilității unor antimicrobiene puternice. În plus, persistă controverse considerabile cu privire la metodele de diagnostic și opțiunile de tratament pentru pneumonie.

Tabelul 9-9 prezintă caracteristicile pneumoniei cauzate de microorganisme specifice și tratamentul antimicrobian adecvat. Pneumoniile sunt în general clasificate ca fiind dobândite în comunitate sau dobândite în spital. Pneumoniile anaerobe și abcesele pulmonare pot apărea în ambele contexte și ar trebui luate în considerare separat.

Această secțiune include evaluarea și tratamentul gazdelor imunocapabile, precum și abordarea evaluării și tratamentului infiltratelor pulmonare la gazdele imunocompromise, definite ca pacienți cu boală cauzată de virusul imunodeficienței umane (HIV), număr absolut de neutrofile <1.000/ul, expunere actuală sau recentă la medicamente mielosupresoare sau imunodepresoare sau persoane care primesc prednison în doze mai mari de 5 mg/zi.

1. Pneumonie dobândită în comunitate

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Infecție pulmonară acută: febră sau hipotermie, tuse cu expectorație sau tuse seacă, dispnee, durere în piept, diaforeză sau frisoane .

- ► În timpul auscultării, se observă frecvent raluri transmise din bronhii sau raluri subcrepitante .
- ► Infiltrat parenchimatos la radiografia toracică.
- ► Apare în afara spitalului sau la mai puțin de 48 de ore de la internare la un subiect care nu este spitalizat sau nu a locuit într-o unitate de îngrijire pe termen lung.

► Generalități

Pneumonia dobândită în comunitate este o afecțiune frecventă, cu aproape două până la trei milioane de cazuri diagnosticate în fiecare an în Statele Unite. Este cea mai letală boală infecțioasă din această țară și a șasea cauză principală de deces. Mortalitatea este estimată la aproximativ 14% la pacienții spitalizați și la mai puțin de 1% la cei care nu necesită spitalizare. Factorii de risc importanți pentru creșterea morbidității și mortalității cauzate de pneumonia dobândită în comunitate includ vârsta înaintată, alcoolismul, bolile conexe, - starea mentală alterată, frecvența respiratorie >30 respirații pe minut, hipotensiunea arterială (definită ca tensiune arterială sistolică <90 mmHg sau tensiune arterială diastolică <60 mmHg) și creșterea nivelului de uree din sânge *(BUN)*.

La pacienții imunocompetenți, istoricul medical, examenul fizic, radiografia și examenul sputei nu sunt nici sensibile, nici specifice pentru identificarea microorganismului cauzator al pneumoniei dobândite în comunitate. Deși utile la anumite persoane, aceste metode nu disting în mod constant între cauzele bacteriene și virale sau între pneumoniile „tipice” și cele „atipice”. Prin urmare, Societatea *Americană de Toracică* și *Societatea Americană de Boli Infecțioase* recomandă tratamentul empiric bazat pe date epidemiologice .

► Definiție și fiziopatologie

Pneumonia dobândită în comunitate este de obicei diagnosticată în afara unui spital la pacienții ambulatori care nu locuiesc în adăposturi sau alte unități de îngrijire pe termen lung.

Tabelul 9-9. Caracteristicile și tratamentul unor pneumonii.

Microorganism; aspect în frotiul de spută	Starea clinică	Complicații	Studii de laborator	Tratament antimicrobian [1], [2]
Streptococcus pneumoniae (pneumococ). Diplococi gram-pozitivi.	o infecție a tractului respirator superior	Bacteriemie, meningită, endocardită, pericardită, empiem	Colorație Gram și cultură de spută, sânge, lichid pleural	Preferat: [3] peniciline G, amoxicilină. Alternativă: macrolide, cefalosporine, doxiciclină, fluorochinolone, clindamicină, vancomicină, TMP-SMZ, linezolid.
Haemophilus influenzae. Cocobacili gram-negativi pleomorfi.	o infecție a tractului respirator superior	Empiem, endocardită	Colorație Gram și cultură de spută, sânge, lichid pleural	Preferate: [3] cefotaximă, ceftriaxonă, cefuroximă, doxiciclină, azitromicină, TMP-SMZ. Alternativă: fluorochinolone, claritromicină.
Staphylococcus aureus. Coci Gram-pozitivi în grupuri.	Rezidența într-un centru de îngrijire pe termen lung, infecții nosocomiale, epidemii de gripă; fibroză chistică, bronșiectazie, consum de droguri injectabile	Empiem, cavitație	Colorație Gram și cultură de spută, sânge, lichid pleural	Pentru tulpinile sensibile la meticilină: De preferat: o penicilină rezistentă la penicilinază, cu sau fără rifampicină sau gentamicină. Alternativă: o cefalosporină; clindamicină, TMP-SMZ, vancomicină, o fluorochinolonă. Pentru tulpinile rezistente la meticilină: Vancomicină cu sau fără gentamicină sau rifampicină, linezolid.
Klebsiella pneumoniae. Bacili gram-negativi, turgescenți, încapsulați.	Alcoolism, diabet zaharat; nosocomial	Cavitație, empiem	Colorație Gram și cultură de spută, sânge, lichid pleural	De preferat: cefalosporină de generația a treia. Pentru infecții severe, se adaugă un aminoglicozid. Alternativă: aztreonam, imipenem, meropenem, o beta-lactamică cu inhibitor de beta-lactamază, o aminoglicozidă sau o fluorochinolonă.
Escherichia coli. Bacili Gram-negativi.	Nosocomială; rar, în afara spitalului	Empiem	Colorație Gram și cultură de spută, sânge, lichid pleural	La fel ca în cazul *Klebsiella pneumoniae*.
Pseudomonas aeruginosa. Bacili Gram-negativi.	Nozocomiale; fibroză chistică, bronșiectazii	Cavitație	Colorație Gram și cultură de spută, sânge	Preferat: o 0 -lactamică cu activitate împotriva *Pseudomonas* plus o aminoglicozidă. Alternativă: ciprofloxacină plus un aminoglicozid sau o beta-lactamă cu activitate împotriva *Pseudomonas*.
Anaerobe. Floră mixtă.	Aspirație, igienă dentară precară	Pneumonie necrozantă, abcese, empiem	Cultura lichidului pleural sau a materialului obținut prin aspirație transtraheală sau transtoracică	Preferat: clindamicină, beta-lactamică cu inhibitor de beta-lactamază, imipenem.
Mycoplasma pneumoniae. PMN și monocite; fără bacterii.	Tineri adulți; vara și toamna	Erupții cutanate, miringită buloasă; anemie hemolitică	PCR. Cultură. [4] Titru de fixare a complementului. [5] Titrurile serice de aglutinine reci nu sunt utile, deoarece le lipsește sensibilitatea și specificitatea.	De preferat: doxiciclină sau eritromicină. Alternativă: claritromicină; azitromicină sau o fluorochinolonă.
Specii de Legionella. Puține PMN-uri; fără bacterii.	Vara și toamna; expunere la șantiere de construcții, surse de apă, aparate de aer condiționat contaminate, infecții extraspitalicești sau nosocomiale	Empiem, cavitație, endocardită, pericardită	Studiu prin imunofluorescență directă sau PCR al sputei sau țesutului; cultură de spută sau țesut. [4] Măsurarea antigenului urinar pentru *L. pneumophila* serogrupa 1	De preferință: o macrolidă cu sau fără rifampicină; o fluorochinolonă. Alternativă: doxiciclină cu sau fără rifampicină, TMP-SMZ.

(continuă)

Tabelul 9-9. Caracteristicile și tratamentul unor pneumonii. *(Continuare)*

Microorganism; aspect în frotiul de spută	Starea clinică	Complicații	Studii de laborator	Tratament antimicrobian [1], [2]
Chlamydophila pneumoniae . Nespecific.	Clinic similar cu *M. pneumoniae*, dar simptomele prodromale durează mai mult (până la două săptămâni). Durere în gât frecventă cu răgușeală. Pneumonie ușoară la adolescenți și adulți tineri.	Reinfecția la adulții în vârstă cu BPOC sau insuficiență cardiacă preexistentă poate fi gravă sau chiar fatală.	Izolarea microorganismului este foarte dificilă . Studiile serologice includ microimunofluorescența cu antigen TWAR. PCR-ul se efectuează în laboratoare selectate.	De preferat: doxiciclină. Alternativă: eritromicină, claritromicină, azitromicină sau o fluorochinolonă.
Moiaxello cotorrhols. Diplococi Gram negativi .	Boală pulmonară preexistentă; vârstă înaintată; tratament - cu corticosteroizi sau imunosupresoare	Rareori, revărsate pleurale și - bacteriemie	Coloratie Gram și cultură de spută, sânge, lichid pleural	De preferință: o cefalosporină de a doua sau a treia - generație; o fluorochinolonă. Alternativă: TMP-SMZ, amoxicilină-acid clavulanic sau o macrolidă.
Pneumocystis jiioveci. Nespecific.	SIDA, tratament medicamentos imunosupresor sau citotoxic , cancer	Pneumotorax, - insuficiență respiratorie, SDRA, deces	Colorații cu metenamină de argint, Giemsa sau DFA ale sputei sau lichidului de lavaj bronhoalveolar	De preferat: TMP-SMZ sau isetionat de pentamidină plus prednison. Alternativă: dapsonă plus trimetoprim; clindamicină plus primaquină; trimetrexat plus acid folinic.

[1] Sensibilitățile antimicrobiene ar trebui să ghideze tratamentul. (Adaptat din: Alegerea medicamentelor antibacteriene. Med Lett Drugs Ther. 20 august 2001;43(1111-1112):69-78. [PMID: 11518876] și Bartlett JG și colab.: Ghiduri practice pentru gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulți. Clin Infect Dis. 20 august 2000;31(2):347-82. [PMID 10987697].)

[2] Pentru informații suplimentare despre tratamentul antimicrobian, consultați capitolul 30, Boli infecțioase: Tratament antimicrobian: Tabelele 30-4 (Medicamente la alegere), 30-6 și 30-7, 30-8 și 30-11 (Farmacologie și ajustarea dozei pentru disfuncția renală).

[3] Luați în considerare rezistența la penicilină atunci când alegeți tratamentul. Consultați textul.

[4] Sunt necesare mijloace selective.

[O] creștere de patru ori a titrului este diagnostică.

TMP-SMZ, trimetoprim-sulfametoxazol; PCR, reacție în lanț a polimerazei; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; SDRA, sindrom de detresă respiratorie acută.

Acestea se detectează la subiecții care anterior erau ambulatori în primele 48 de ore de la internarea lor în spital.

În condiții normale, mecanismele pulmonare de apărare (reflexul de tuse, sistemul mucociliar, răspunsurile imune) previn dezvoltarea infecțiilor tractului respirator inferior în urma aspirării secrețiilor orofaringiene care conțin bacterii sau a inhalării de aerosoli infectați. Pneumonia dobândită în comunitate apare atunci când există un defect al unuia sau mai multor mecanisme normale de apărare ale gazdei, un inocul infecțios foarte mare sau agenți patogeni extrem de virulenți care depășesc mecanismele de apărare ale gazdei.

cauza pneumoniei comunitare rămâne nedeterminată în 40% până la 60% din cazuri ; în până la 5% dintre acestea, sunt identificate două sau mai multe cauze. Bacteriile sunt de obicei identificate mai des decât virusurile. Cel mai frecvent agent patogen bacterian observat în majoritatea studiilor privind pneumonia comunitară este *Streptococcus pneumoniae,* care constituie aproape două treimi din microorganismele izolate. Alți agenți patogeni bacterieni comuni includ *Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Mycoplasma catarrhalis, Klebsiella pneumoniae,* alți bacili Gram-negativi și specii de Legionella . Cauzele virale comune ale pneumoniei comunitare includ virusul gripal, virusul sincițial respirator, adenovirusul și virusul parainfluenza. O evaluare detaliată a factorilor de risc epidemiologic favorizează diagnosticul pneumoniilor datorate următoarelor cauze: *Chlamydia psittaci* (psitacoză), *Coxiella burnetii* (febră Q), *Francisella tularensis* (tularemie), ciuperci demice *(Blastomyces, Coccidioides, Histoplasma)* și virusul Sin Nombre (sindromul pulmonar cu hantavirus).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea pacienților cu pneumonie dobândită în comunitate - prezintă un debut acut sau subacut cu febră, tuse (productivă sau uscată) și dispnee. Alte simptome frecvente includ frisoane, diaforeză, dureri în piept, pleurezie, hemoptizie, oboseală, mialgie, anorexie, cefalee și dureri abdominale.

Constatările frecvente la examenul fizic includ febră sau hipotermie, tahipnee, tahicardie și desaturație arterială ușoară a oxigenului. Mulți indivizi par foarte bolnavi. Examinarea toracică relevă modificări ale sunetelor respiratorii și crepitături. Dacă este prezentă o efuziune pleurală parapneumonică, se poate auzi o senzație de matitate la percuție.

Diagnosticul diferențial al semnelor și simptomelor bolilor tractului respirator inferior este extins și include infecții ale tractului respirator superior, tulburări cu hiperreactivitate a căilor respiratorii, insuficiență cardiacă congestivă, pneumopatie tromboembolică (POC), cancer pulmonar, vasculită pulmonară, pneumopatie tromboembolică și atelectazie.

B. Date de laborator

Există controverse cu privire la rolul coloratiei Gram și al culturilor de spută la persoanele cu pneumonie dobândită în comunitate. Aproape toate rapoartele sugerează că aceste teste au o valoare predictivă pozitivă și negativă slabă la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, unii susțin că aceste studii ar trebui efectuate în continuare pentru a identifica microorganismele cauzatoare, în speranța reducerii rezistenței microbiene la medicamente, a costurilor inutile ale medicamentelor și a efectelor secundare

evitabile ale terapiei empirice cu antibiotice. Ghidurile grupurilor de experți sugerează că trebuie încercată colorația Gram a sputei la toate persoanele cu pneumonie dobândită în comunitate și culturile de spută trebuie obținute la toți pacienții care necesită spitalizare. Sputa trebuie obținută înainte de inițierea antibioticelor, cu excepția cazurilor de suspiciune a eșecului antibioticului. Proba se obține prin tuse profundă și trebuie să fie vizibil purulentă. Cultura trebuie efectuată numai dacă proba îndeplinește criterii citologice stricte, de exemplu, mai mult de 25 de neutrofile și mai puțin de 10 celule epiteliale scuamoase per câmp de putere redusă. Aceste criterii nu se aplică culturilor *de Legionella* sau micobacteriene.

În general, pacienților care necesită spitalizare li se recomandă teste suplimentare: hemoculturi înainte de administrarea de antibiotice (cel puțin două probe obținute din centre separate), gaze sanguine arteriale, hemoleucogramă completă cu analiză diferențială și chimie clinică (inclusiv glucoză, electroliți , azot ureic din sânge, creatinină, bilirubină și enzime hepatice serice). Rezultatele acestor teste ajută la evaluarea și calcularea severității bolii și ghidează evaluarea și tratamentul. Testarea serologică pentru HIV trebuie efectuată la toate persoanele spitalizate.

C. Imagistică

O radiografie toracică confirmă diagnosticul și detectează bolile pulmonare asociate. De asemenea, ajută la evaluarea severității pneumoniei și a răspunsului acesteia la tratament în timp. Constatările radiografice sunt variabile, de la infiltrate ale spațiului aerian sau consolidare lobară cu bronhografii aeriene, până la infiltrate alveolare interstițiale difuze. Alte constatări includ adesea revărsate pleurale și cavitații. Niciun model singular de anomalii radiografice nu este patognomonic pentru cauza specifică a pneumoniei.

Progresia infiltratelor pulmonare în timpul terapiei cu antibiotice sau lipsa ameliorării radiografice în timp sunt indicatori ai unui prognostic slab și ridică, de asemenea, îngrijorări cu privire la afecțiunile pulmonare secundare sau alternative. La persoanele cu pneumonie dobândită în comunitate, rezoluția infiltratelor pulmonare poate dura șase săptămâni sau mai mult și este adesea mai rapidă la pacienții tineri, nefumători și la cei cu afectare a unui singur lob.

D. Studii speciale

Inducerea sputei și bronhoscopia cu fibre optice sunt rezervate pentru obținerea de probe de secreții ale tractului respirator inferior la pacienții care nu sunt capabili să producă sau să expectoreze spută sau la cei suspectați de pneumonie cauzată de *Pneumocystis jiroveci* sau *Mycobacterium tuberculosis.* Testarea și cuantificarea antigenelor *Legionella pneumophila* și *Streptococcus pneumoniae* în urină are cel puțin aceeași sensibilitate și specificitate ca și colorația Gram și cultura sputei. Rezultatele sunt disponibile imediat, iar metoda nu este afectată de începerea terapiei cu antibiotice. Procalcitonina este un precursor al calcitoninei eliberate ca răspuns la toxinele bacteriene și este inhibată de infecțiile virale. Numeroase studii clinice au arătat că măsurarea calcitoninei permite medicilor să reducă utilizarea antibioticelor în cazurile de pneumonie dobândită în comunitate, fără a compromite prognosticul pacientului. Dacă se suspectează astfel de entități, se pot efectua proceduri serologice, metode de reacție în lanț a polimerazei, culturi specializate și alte mijloace noi de diagnostic în cazul microorganismelor și virusurilor, *Legionella, M. pneumoniae* și *C. pneumoniae* .

La aproape toți subiecții cu revărsat pleural, se vor efectua metode precum toracenteza cu analiza lichidului pleural (colorare Gram și culturi; măsurarea concentrațiilor de glucoză, lactat dehidrogenază [LD] și proteine totale; numărătoarea leucocitelor cu numărătoare diferențială; măsurarea pH-ului) pentru a facilita diagnosticul și identificarea agentului cauzal și pentru a ajuta în căutarea empiemului sau a unei imagini parapneumonice a complicațiilor.

► Tratament

După stabilirea diagnosticului de pneumonie și obținerea probelor adecvate, tratamentul antimicrobian trebuie inițiat prompt , în special la pacienții care necesită spitalizare. Întârzierile în obținerea probelor de diagnostic sau a rezultatelor testelor nu ar trebui să împiedice administrarea timpurie a antibioticelor pacienților în stare critică. Deciziile privind spitalizarea trebuie să se bazeze pe criteriile prognostice prezentate anterior în secțiunea Generalități. Recomandările de tratament pot fi împărțite în cele pentru pacienții care pot fi tratați în regim ambulatoriu și cele pentru pacienții care necesită spitalizare.

tulpinilor de *S. pneumoniae* rezistente la penicilină . Rezistența intermediară la penicilină este definită ca o concentrație inhibitorie minimă (CMI) de 0,1 până la 1 pg/ml. Striile cu rezistență marcată necesită de obicei o CMI >2 pg/ml de penicilină. Rezistența la acest medicament este frecvent însoțită de rezistență la alte antibiotice (p-lactamaze, trimetoprim-sulfametoxazol, macrolide, altele). Prevalența rezistenței variază în funcție de grupul de pacienți, regiunea geografică și timpul. În consecință, datele privind modelele locale de rezistență ar trebui să ghideze tratamentul empiric al *infecțiilor suspectate sau confirmate cu S. pneumoniae* până când sunt disponibile rezultatele testelor de sensibilitate specifice.

A. Tratament ambulatoriu

Opțiunile empirice de antibiotice pentru pacienții cu pneumonie dobândită în comunitate care nu necesită spitalizare includ următoarele: 1) macrolide (claritromicină, 500 mg oral de două ori pe zi sau azitromicină, 500 mg ca primă doză, urmată de 250 mg o dată pe zi timp de patru zile sau 500 mg zilnic timp de trei zile); 2) doxiciclină (100 mg oral de două ori pe zi); 3) fluorochinolone (cu activitate mai mare împotriva *S. pneumoniae,* cum ar fi levofloxacina, 500 mg oral o dată pe zi sau moxifloxacina, 400 mg oral o dată pe zi). Unii experți preferă doxiciclina sau macrolidele la pacienții cu vârsta sub 50 de ani fără afecțiuni medicale preexistente și o fluorochinolonă pentru pacienții cu afecțiuni medicale preexistente sau care au peste 50 de ani. Alternativele includ eritromicina (250 până la 500 mg pe cale orală, de patru ori pe zi), amoxicilina cu clavulanat de potasiu (în special atunci când se suspectează pneumonie prin aspirație), 500 mg de trei ori pe zi sau 875 mg de două ori pe zi și unele cefalosporine de a doua și a treia generație, cum ar fi cefuroxima axetil (250 până la 500 mg de două ori pe zi), cefpodoxima proxetil (100 până la 200 mg de două ori pe zi) sau cefprozil (250 până la 500 mg de două ori pe zi), toate administrate oral.

Există date limitate pentru a ghida recomandări privind durata tratamentului. Decizia se bazează pe severitatea bolii, agentul cauzator, răspunsul la tratament , alte probleme medicale și complicații. Multe recomandări ale experților sugerează un minim de cinci zile de terapie și continuarea antibioticelor până când persoana nu mai are febră timp de 48 până la 72 de ore. Două

săptămâni de terapie reprezintă o strategie adecvată împotriva pneumoniei cauzate de *S. aureus, P. aeruginosa, Klebsiella,* anaerobi, *M. pneumoniae, C. pneumoniae* sau specii de Legionella .

B. Tratamentul pacienților spitalizați

Opțiunile empirice de antibiotice pentru pacienții cu pneumonie dobândită în comunitate care necesită spitalizare pot fi împărțite în cele pentru pacienții care pot fi tratați într-o secție generală și cele pentru cei care necesită tratament într-o unitate de terapie intensivă. Primele răspund de obicei la o beta-lactamică cu spectru larg (cum ar fi ceftriaxona sau cefotaxima), cu o macrolidă (claritromicina sau azitromicina sunt preferate dacă se suspectează o infecție *cu H. influenzae*) sau o fluorochinolonă (cu activitate mai mare împotriva *S. pneumoniae),* cum ar fi levofloxacina sau moxifloxacina. Alternativele includ o beta-lactamică în combinație cu un inhibitor de beta-lactamază (ampicilină-sulbactam sau piperacilină-tazobactam) cu o macrolidă.

Pacienții care necesită internare într-o unitate de terapie intensivă (ATI) au nevoie de o macrolidă sau o fluorochinolonă (cu activitate mai mare împotriva *S. pneumoniae*) plus o cefalosporină cu spectru larg (ceftriaxonă, cefotaximă) sau un antibiotic P-lactamic/inhibitor de P-lactamază (ampicilină-sulbactam sau piperacilină-tazobactam). Pacienții alergici la penicilină pot fi tratați cu o fluorochinolonă (cu activitate mai mare împotriva *S. pneumoniae)* cu sau fără clindamicină. La pacienții cu suspiciune de pneumonie prin aspirație , trebuie administrată o fluorochinolonă (cu activitate mai mare împotriva *S. pneumoniae)* cu sau fără clindamicină sau metronidazol sau un antibiotic P-lactamic combinat cu un inhibitor de P-lactamază. Pacienții cu boli pulmonare structurale, cum ar fi bronșiectazia sau fibroza chistică, beneficiază de tratamentul empiric cu o penicilină activă împotriva *Pseudomonas,* un carbapenem sau cefepimă plus o fluorochinolonă (inclusiv ciprofloxacină în doze mari), în așteptarea culturii din spută și a rezultatelor sensibilității. Pentru explicații detaliate ale antibioticelor specifice, vezi Capitolul 30.

Aproape toate persoanele internate într-un spital pentru tratamentul pneumoniei comunitare primesc antibiotice intravenoase. În ciuda acestei preferințe, niciun studiu nu a demonstrat rezultate mai bune atunci când pacienții spitalizați sunt tratați intravenos decât oral, dacă tolerează tratamentul intravenos și medicamentul este bine absorbit. Durata terapiei cu antibiotice este aceeași ca la pacienții ambulatori cu pneumonie comunitară.

► Prevenirea

Vaccinul pneumococic polivalent (care conține antigene polizaharidice capsulare din 23 de tulpini comune de *S. pneumoniae*) are potențialul de a preveni sau reduce severitatea aproape tuturor infecțiilor pneumococice la pacienții imunocapabili. Indicațiile pentru vaccinarea pneumococică includ vârsta >65 de ani sau orice afecțiune cronică care crește riscul de pneumonie dobândită în comunitate (Capitolul 30). Pacienții imunocompromiși și cei cu risc crescut de infecții pneumococice care pun viața în pericol trebuie să primească o doză de rapel la șase ani după prima. La persoanele imunocompetente cu vârsta de 65 de ani sau peste, se administrează o a doua doză dacă pacientul a primit prima doză cu șase ani sau mai mult înainte și avea sub 65 de ani la momentul vaccinării.

Vaccinul antigripal este eficient în prevenirea formelor severe de gripă cauzate de acest virus și are un efect pozitiv asupra pneumoniei gripale primare și a pneumoniei bacteriene secundare. Se administrează anual persoanelor cu risc de complicații ale infecției cu gripă (cu vârsta peste 65 de ani, rezidenți ai unităților de îngrijire pe termen lung, persoane cu afecțiuni pulmonare sau cardiovasculare și pacienți recent spitalizați cu tulburări metabolice cronice), precum și lucrătorilor din domeniul sănătății și altor persoane care pot transmite virusul pacienților cu risc crescut. În cazul unei epidemii de gripă A (H1N1), se recomandă un vaccin specific H1N1, pe lângă vaccinul antigripal sezonier.

Pacienții spitalizați care ar beneficia de vaccinuri pneumococice și antigripale ar trebui vaccinați pe durata șederii în spital. Imunizările pot fi administrate simultan și nu există contraindicații pentru utilizarea lor imediat după un episod de pneumonie.

► Când să se spitalizeze

- Eșecul tratamentului ambulatoriu, inclusiv incapacitatea de a menține aportul oral și medicația.
- Exacerbări ale bolii de bază care ar beneficia de spitalizare.
- Complicații ale pneumoniei (cum ar fi hipoxemia, revărsatul pleural, septicemia, encefalopatia).
- Alte nevoi medicale sau psihosociale (cum ar fi disfuncția cognitivă, bolile psihiatrice, lipsa de adăpost, dependența de droguri, lipsa resurselor ambulatorii sau starea funcțională generală cu deficiență).

Mandell LA și colab. Ghiduri consensuale ale Societății Americane de Boli Infecțioase/Societății Americane de Torace privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulți. Clin Infect Dis. 2007 1 martie;44(Supliment 2):S27-72. [PMID: 17278083]

Mizgerd JP. Infecție acută a tractului respirator inferior. N Engl J Med. 14 februarie 2008;358(7):716-27. [PMID: 18272895]

Restrepo MI și colab. Pneumonie comunitară severă. Infect Dis Clin North Am. 2009 sept.;23(3):503-20. [PMID: 19665080]

Schuetz P și colab. Grupul de studiu ProHOSP. Efectul ghidurilor bazate pe procalcitonină vs. ghidurile standard privind utilizarea antibioticelor în infecțiile tractului respirator inferior: studiul controlat randomizat ProHOSP. JAMA. 9 septembrie 2009;302(10):1059-66. [PMID: 19738090]

2. Pneumonie nosocomială sau dobândită în spital

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Apare la mai mult de 48 de ore după spitalizare sau în alte unități medicale și exclude orice infecție prezentă în momentul internării.
- ► Cel puțin două dintre următoarele: febră, tuse, leucocitoză , spută purulentă.
- ► Infiltrat parenchimatos nou sau progresiv la radiografia toracică.
- ► Mai ales frecventă la persoanele care necesită terapie intensivă sau ventilație mecanică.

► Generalități

Pneumonia nosocomială este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, în ciuda utilizării pe scară largă a măsurilor preventive, a progreselor în testarea diagnostică și a noilor antimicrobiene puternice. Pneumonia nosocomială este a doua cea mai frecventă cauză de infecție nosocomială și principala cauză de deces cauzată de o infecție nosocomială, cu rate ale mortalității cuprinse între 20% și 50%. Deși aproape toate cazurile apar la pacienți care nu se află la ATI, cei cu cel mai mare risc sunt pacienții internați în astfel de unități sau care sunt ventilați mecanic; acești pacienți au, de

asemenea, cele mai mari rate de morbiditate și mortalitate cauzate de pneumonia nosocomială.

► Definiție și fiziopatologie

Pneumonia nosocomială este definită ca pneumonie care se dezvoltă la mai mult de 48 de ore de la internarea într-un spital sau altă unitate medicală. Pneumonia asociată ventilatorului apare la pacienții care primesc ventilație mecanică la mai mult de 48 de ore de la intubație.

Cel mai important pas în fiziopatologia pneumoniei nosocomiale este invazia faringelui și, eventual, a stomacului, de către coloniile bacteriene. Formarea coloniilor în faringe este promovată de factori exogeni (instrumentarea căilor respiratorii superioare cu sonde nazogastrice și endotraheale, contaminarea cu mâini și echipamente murdare și tratamentul cu antibiotice cu spectru larg care facilitează apariția microorganismelor rezistente la medicamente) și factori legați de pacient (malnutriție, vârstă înaintată, stare mentală alterată, tulburări de deglutiție, precum și boli pulmonare și sistemice subiacente). Aspirația secrețiilor faringiene sau gastrice infectate transportă direct bacteriile către tractul respirator inferior. Mecanismele celulare și mecanice de apărare afectate din plămânii persoanelor spitalizate cresc riscul de infecție odată ce a avut loc aspirația. Intubația traheală crește riscul de infecție a tractului respirator inferior din cauza obstrucției mecanice a traheei, a mecanismelor de clearance mucociliar afectate, a traumatismelor sistemului mucociliar și a interferenței cu tusea. Aderența puternică a bacteriilor precum *Pseudomonas* la epiteliul traheal și la biofilmul care acoperă tubul endotraheal împiedică îndepărtarea acestor microorganisme din tractul respirator inferior. Mecanismele fiziopatologice mai puțin semnificative ale pneumoniei nosocomiale includ inhalarea de aerosoli contaminați și diseminarea hematogenă a agenților patogeni.

Există încă controverse cu privire la rolul stomacului în fiziopatologia pneumoniei nosocomiale. Studiile observaționale sugerează că creșterea pH-ului gastric datorată administrării de antiacide, antagoniști ai receptorilor H_2 sau alimentației enterale este asociată cu o creștere bacteriană excesivă în stomac, formarea de colonii traheobronșice și pneumonie nosocomială. Sucralfat, un medicament citoprotector care nu modifică pH-ul gastric, este asociat cu o tendință spre o incidență mai mică a pneumoniei asociate ventilatorului.

Microorganismele care cauzează cel mai frecvent pneumonie nosocomială sunt *P. aeruginosa, S. aureus, Enterobacter și K. pneumoniae,* în timp ce *Escherichia coli, Proteus, Serratia marcescens, H. influenzae* și streptococii reprezintă majoritatea cazurilor rămase. Infecțiile *cu P. aeruginosa* și *Acinetobacter* tind să provoace pneumonie la pacienții mai debilitați, la cei care primesc terapie cu antibiotice și la cei care necesită ventilație mecanică. Microorganismele anaerobe (Bacteroides, streptococi anaerobi, *Fusobacterium*) pot provoca, de asemenea, pneumonie la pacienții spitalizați; atunci când sunt izolate, acestea fac de obicei parte dintr-o floră polimicrobiană. Cauzele mai puțin frecvente ale pneumoniei nosocomiale includ micobacterii, fungi, chlamydia, virusuri, rickettsiae și protozoare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Semnele și simptomele asociate cu pneumonia nosocomială sunt nespecifice; cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, sunt prezente una sau mai multe manifestări clinice (febră, leucocitoză, spută purulentă și un infiltrat pulmonar nou sau progresiv la radiografia toracică). Alte manifestări asociate cu pneumonia nosocomială includ cele discutate pentru pneumonia dobândită în comunitate.

Diagnosticul diferențial al noilor semne și simptome ale căilor respiratorii inferioare la pacienții spitalizați include insuficiența cardiacă congestivă, atelectazia, aspirația, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), tromboembolismul pulmonar, hemoragia pulmonară și reacțiile adverse la medicamente.

B. Date de laborator

Evaluarea minimă pentru suspiciunea de pneumonie nosocomială include hemoculturi din două localizări diferite și analiza gazelor sanguine arteriale sau pulsoximetria. Hemoculturile identifică de obicei agentul patogen la până la 20% dintre pacienții cu pneumonie nosocomială; rezultatele pozitive sunt asociate cu un risc mai mare de complicații și alte localizări ale infecției. Evaluarea oxigenării ajută la definirea severității bolii și determină necesitatea unui oxigen suplimentar. Hemoleucograma completă și testele biochimice sanguine nu permit un diagnostic specific al pneumoniei nosocomiale; cu toate acestea, ele pot ajuta la definirea severității bolii și la identificarea complicațiilor. La pacienții cu revărsate pleurale, toracocenteza este necesară pentru analiza lichidului pleural (colorare, cultură; niveluri de glucoză, LDH și proteine totale; numărătoare leucocitelor cu diferențial; măsurarea pH-ului).

Analiza sputei are aceleași limitări ca și pneumonia dobândită în comunitate. Colorațiile Gram și culturile de spută nu sunt nici sensibile, nici specifice pentru diagnosticarea pneumoniei nosocomiale. Identificarea unui microorganism bacterian în cultura de spută nu dovedește că agentul este un agent patogen al tractului respirator inferior. Cu toate acestea, poate fi utilizată pentru a ajuta la identificarea modelelor de sensibilitate la antibiotice ale bacteriilor și pentru a ghida tratamentul. Când *se suspectează pneumonia cu Legionella pneumophila,* se poate efectua colorația directă cu anticorpi fluorescenți. Colorația sputei și cultura pentru micobacterii și anumiți fungi pot fi diagnostice.

C. Imagistică

Constatările radiografice sunt nespecifice și pot varia, de la infiltrate ale spațiului aerian sau consolidare lobulară cu bronhografii aeriene până la infiltrate alveolare interstițiale sau difuze. Alte constatări includ revărsate pleurale și cavitație. Progresia infiltratelor pulmonare în timpul terapiei cu antibiotice și lipsa ameliorării radiografice în timp sunt semne prognostice slabe și ridică, de asemenea, îngrijorări cu privire la afecțiuni pulmonare secundare sau alternative. Rezolvarea infiltratelor pulmonare poate dura șase săptămâni sau mai mult.

D. Studii speciale

La pacienții cu pneumonie asociată ventilatorului, aspirația endotraheală utilizând un cateter steril de aspirație și bronhoscopia cu fibră optică cu lavaj bronhoalveolar sau periaj protejat pot fi adesea utilizate pentru a colecta secreții ale căilor respiratorii inferioare pentru analiză. Culturile de aspirate endotraheale au o valoare predictivă negativă semnificativă, dar o valoare predictivă pozitivă redusă în diagnosticarea microorganismelor cauzatoare specifice la persoanele cu pneumonie dobândită în spital. Evaluarea diagnostică invazivă, utilizând cultura cantitativă a probelor obținute

prin lavaj bronhoalveolar sau periaj protejat la persoanele cu suspiciune de pneumonie asociată ventilatorului, duce la o utilizare semnificativ mai mică de antibiotice, o atenuare mai timpurie a disfuncției organice și o mortalitate mai mică la 14 zile. Măsurarea procalcitoninei este o metodă promițătoare ca resursă nepenetrantă pentru a diferenția pneumonia bacteriană de cauzele neinfecțioase ale febrei, în care apar infiltrate pulmonare la pacienții spitalizați.

► Tratament

Tratamentul pneumoniei nosocomiale, la fel ca cel al pneumoniei comunitare, este aproape întotdeauna empiric. Este necesar să se inițieze tratamentul imediat ce se suspectează pneumonia, având în vedere rata ridicată a mortalității. Schemele terapeutice inițiale trebuie să fie cu spectru larg și adaptate cazului clinic specific. Nu există un consens cu privire la cele mai bune scheme terapeutice.

Multe organizații, cum ar fi *Societatea Americană de Torace,* au propus recomandări pentru tratamentul pneumoniei nosocomiale. Terapia antibiotică empirică inițială depinde de severitatea bolii, de factorii de risc și de durata spitalizării. Tratamentul empiric al pneumoniei nosocomiale ușoare până la moderate la un pacient fără factori de risc atipici sau la un pacient cu pneumonie nosocomială severă, cu debut precoce (în decurs de cinci zile de la internare) poate consta într-o cefalosporină de a doua generație, o cefalosporină de a treia generație cu activitate împotriva *Pseudomonas* sau o combinație între o P-lactamică și un inhibitor de P-lactamază (Tabelele 30-6 până la 30-8 și 30-10).

Tratamentul empiric al pacienților cu pneumonie nosocomială severă cu debut tardiv (>5 zile după spitalizare) sau pneumonie asociată la ATI/ventilator trebuie să includă o combinație de antibiotice care vizează cele mai virulente organisme, în special *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* și *Enterobacter* . Regimul antibiotic trebuie să includă un aminoglicozid sau o fluorochinolonă, plus unul dintre următoarele: o penicilină și o cefalosporină, ambele cu activitate împotriva *Pseudomonas,* un carbapenem sau aztreonam; acesta din urmă, împreună cu un aminoglicozid singur, este insuficient atunci când *este necesară activitatea împotriva organismelor Gram-pozitive sau a Haemophilus influenzae. Se adaugă vancomicină intravenoasă dacă* se suspectează infecția cu *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)* (în special la pacienții cu comă, traumatisme craniene, diabet zaharat sau insuficiență renală sau când se află la ATI). Protecția anaerobă cu clindamicină sau o combinație de inhibitori de P-lactamază/P-lactamază poate fi adăugată la persoanele cu factori de risc pentru pneumonie anaerobă, inclusiv aspirație, intervenție chirurgicală toracoabdominală recentă sau o leziune obstructivă a căilor respiratorii. O macrolidă se adaugă atunci când pacienții prezintă risc de infecție *cu Legionella* , cum ar fi cei care primesc doze mari de corticosteroizi. După obținerea rezultatelor sputei, hemoculturii și culturii din lichidul pleural, este posibil să se treacă la un regim cu spectru mai restrâns. Durata terapiei cu antibiotice trebuie - individualizată în funcție de agentul patogen, severitatea bolii, răspunsul la tratament și comorbidități. Tratamentul pneumoniei bacteriene gram-negative trebuie continuat timp de cel puțin 8 zile. Informațiile obținute dintr-un studiu clinic amplu care a evaluat rezultatul tratamentului în pneumonia asociată ventilatorului au arătat că opt zile de antibiotice sunt la fel de bune ca 15 zile, cu excepția cazurilor de *P. aeruginosa.*

Bouadma L și colab. pentru grupul studiului PRORATA. Utilizarea procalcitoninei pentru reducerea expunerii pacienților la antibiotice în unitățile de terapie intensivă (studiul PRORATA): un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet. 22 ianuarie 2010. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20097417]

Brito V și colab. Pneumonia asociată asistenței medicale este o boală eterogenă și nu toți pacienții necesită aceeași terapie antibiotică cu spectru larg ca și pneumonia nosocomială complexă. Curr Opin Infect Dis. 2009 iunie;22(3):316-25. [PMID: 19352176]

Klompas M. Acest pacient are pneumonie asociată cu ventilația mecanică? JAMA. 11 aprilie 2007;297(14):1583-93. [PMID: 17426278]

O'Grady NP și colab. Ghiduri pentru evaluarea febrei noi la pacienții adulți în stare critică: actualizare din 2008 de la Colegiul American de Medicină de Terapie Infecțioasă și Societatea Americană de Boli Infecțioase. Crit Care Med. 2008 Apr;36(4):1330-49. [PMID: 18379262]

Sinuff T și colab. Grupul canadian de studii clinice privind terapia intensivă. Pneumonia asociată cu ventilatorul: îmbunătățirea rezultatelor prin implementarea ghidurilor. J Crit Care. Martie 2008;23(1):118-25. [PMID: 18359429]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Pneumonie asociată cu ventilația mecanică. JAMA. 20 august 2008;300(7):864. [PMID: 18714069]

Venditti M și colab. Grupul de studiu al Societății Italiene de Medicină Internă. Rezultate la pacienții spitalizați cu pneumonie dobândită în comunitate, pneumonie asociată asistenței medicale și pneumonie dobândită în spital. Ann Intern Med. 2009 ian. 6;150(1):19-26. [PMID: 19124816]

3. Pneumonie anaerobă și abces pulmonar

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Istoric de aspirație sau predispoziție la aceasta.
- ► Simptome cu debut lent, cum ar fi febra, pierderea în greutate și starea de rău.
- ► Dinți răi.
- ► Spută purulentă și fetidă (la mulți pacienți).
- ► Infiltrat în zona pulmonară inferioară cu zone izolate sau multiple de cavitație sau revărsat pleural.

► Informații generale

Cantități mici de secreții orofaringiene sunt aspirate în timpul somnului la persoanele sănătoase, dar acest lucru rareori duce la îmbolnăvire. Consecințele aspirării unor cantități mai mari de material includ astmul nocturn, pneumonita chimică, obstrucția mecanică a căilor respiratorii cauzată de particule în suspensie, bronșiectazia și infecția pleuropulmonară. Persoanele predispuse la boli induse de aspirație includ pacienții cu stare mentală alterată din cauza consumului de droguri sau alcool, convulsii, anestezie generală sau boli ale sistemului nervos central; persoanele cu deglutiție afectată din cauza bolilor esofagiene sau a tulburărilor neurologice; și persoanele cu sonde traheale sau nazogastrice, care compromit apărarea mecanică a căilor respiratorii.

Boala parodontală și igiena dentară precară, care cresc numărul de bacterii anaerobe din materialul aspirat, sunt asociate cu o probabilitate mai mare de infecție pleuropulmonară anaerobă. Aspirația conținutului orofaringian infectat duce la apariția pneumoniei în zonele pulmonare inferioare, cum ar fi segmentele posterioare ale lobilor superiori și segmentele superioare și bazale ale lobilor inferiori. Poziția corpului în timpul aspirării determină zonele pulmonare dependente. Apariția simptomelor este graduală. Până în momentul în care persoana solicită asistență medicală, pot fi evidente pneumonia necrozantă, abcesul pulmonar sau empiemul pulmonar.

Aproape toți pacienții cu pneumonie prin aspirație și necrozantă , abces pulmonar și empiem sunt infectați cu multiple specii de bacterii anaerobe. Majoritatea cazurilor rămase sunt infectate atât cu

bacterii anaerobe, cât și cu bacterii aerobe. Speciile bacteriene anaerobe care sunt izolate în mod obișnuit sunt *Prevotella melaninogenica, Peptostreptococcus, Fusobacterium nucleatum* și speciile de Bacteroides .
Duourile sunt rareori edentate; în aceste cazuri există aproape întotdeauna o leziune bronșică obstructivă.

B. Date de laborator

Sputa expectorată nu este potrivită pentru cultivarea - microorganismelor anaerobe din cauza contaminării cu flora orală. Materialul reprezentativ pentru cultură poate fi obținut doar prin aspirație transtoracică, toracenteză sau bronhoscopie cu periaj protejat. Aspirația transtoracică este rareori indicată, deoarece drenajul are loc prin bronhie, iar infecțiile pleuropulmonare anaerobe răspund bine la tratamentul empiric.

C. Imagistică

Diferitele tipuri de infecții pleuropulmonare anaerobe se disting prin aspectul lor radiologic. Un **abces pulmonar** se prezintă ca o cavitate solitară, cu pereți groși, înconjurată de o consolidare. Aproape întotdeauna există un nivel hidroaerogen. Alte cauze ale bolii pulmonare cavitare (tuberculoză, micoză, cancer, infarct, granulomatoză Wegener) trebuie excluse. **Pneumonia necrozantă** se distinge prin multiple zone de cavitație într-o zonă de consolidare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu infecție pleuropulmonară anaerobă prezintă simptome generale, cum ar fi febră, pierdere în greutate și stare generală de rău. O tuse cu spută purulentă, cu miros urât, sugerează o infecție anaerobă, deși absența unei tusei productive nu o exclude. Sănătatea dentară este adesea precară. [Paintal HS și colab. Sindroame de aspirație: 10 perle clinice pe care fiecare medic ar trebui să le cunoască. Int J Clin Pract. 2007 mai;61(5):846-52. [PMID: 17493092]]

Schiza S și colab. Tablou clinic și tratament al empiemului, abcesului pulmonar și revărsatului pleural. Curr Opin Pulm Med. Mai 2006; 12(3):205-11. [PMID: 16582676]
Shigemitsu H și colab. Pneumonii prin aspirație: subdiagnosticate și subtratate . Curr Opin Pulm Med. 2007 mai;13(3):192-8. [PMID: 17414126]

INFILTRATELE PULMONARE LA GAZDE IMUNOFREMSE

Infiltratele pulmonare la persoanele imunocompromise (cei cu HIV, un număr absolut de neutrofile mai mic de 1.000 celule/µL, expunere actuală sau recentă la medicamente mielosupresoare sau imunosupresoare sau cei care primesc în prezent mai mult de 5 mg de prednison/zi) pot rezulta din cauze infecțioase sau neinfecțioase. Infecția poate implica bacterii patogene, micobacterii, ciuperci, protozoare, helminți sau virusuri. Afecțiunile neinfecțioase, cum ar fi edemul pulmonar, hemoragia alveolară, reacțiile adverse la medicamente, boala pulmonară tromboembolică, cancerele și pneumonita de radiații, pot imita infecția.

Deși aproape orice agent patogen poate provoca pneumonie la o gazdă imunocompromisă, două metode clinice ajută medicul să restrângă diagnosticul diferențial. Prima este cunoașterea defectului imun subiacent. Defectele imune specifice sunt asociate cu anumite infecții. Defectele imunității umorale predispun la infecții bacteriene; defectele imunității celulare duc la infecții cu virusuri, fungi, micobacterii și protozoare. Neutropenia și afectarea funcției granulocitelor predispun la infecții cu *S. aureus, Aspergillus* , bacili gram-negativi și *Candida.* A doua este durata infecției, care oferă, de asemenea, indicii despre cauza pneumoniei la persoanele imunocompromise. Pneumonia fulminantă este de obicei rezultatul unei infecții bacteriene, în timp ce pneumonia insidioasă este cel mai adesea cauzată de o infecție virală, fungică, micobacteriană sau protozoară. Pneumoniile care apar în decurs de două până la patru săptămâni după transplantul de organe sunt de obicei bacteriene, în timp ce la câteva luni sau mai mult după transplant, se găsesc mai frecvent *P. jiroveci,* virusuri (de exemplu, citomegalovirus) și ciuperci (cum ar fi Aspergillus) .

Empiemul este caracterizat prin prezența lichidului pleural purulent și poate însoți oricare dintre celelalte două constatări radiografice. Ecografia permite localizarea lichidului și poate evidenția, de asemenea, septuri pleurale.

► Tratament

Penicilinele reprezintă tratamentul standard pentru infecțiile pleuropulmonare anaerobe. Cu toate acestea, un număr tot mai mare de microorganisme anaerobe produc P-lactamaze, iar până la 20% dintre pacienți nu răspund la peniciline. S-au demonstrat răspunsuri mai bune cu clindamicină (600 mg intravenos la fiecare 8 ore până la ameliorare, apoi 300 mg oral la fiecare 6 ore) sau amoxicilină și clavulanat (875 mg oral la fiecare 12 ore). O altă opțiune este penicilina (amoxicilină, 500 mg la fiecare 8 ore sau penicilină G, unu până la două milioane de unități intravenoase la fiecare 4 până la 6 ore) plus metronidazol (500 mg oral sau intravenos la fiecare 8 până la 12 ore). Terapia antibiotică trebuie continuată până la îmbunătățirea radiografiei toracice, un proces care poate dura o lună sau mai mult. Persoanele cu abcese pulmonare trebuie tratate până la demonstrarea rezoluției radiografice a cavității abcesului. Boala pleuropulmonară anaerobă necesită drenaj adecvat prin toracostomie cu tub toracic pentru tratamentul empiemului. Drenajul pleural deschis este uneori necesar datorită predispoziției acestor infecții de a produce locule în spațiul pleural.

► Manifestări clinice

Radiografia toracică este rareori utilă pentru diagnosticul diferențial . Este important să se examineze sputa expectorată pentru bacterii, fungi, micobacterii, *Legionella* și *P. jiroveci* , iar acest lucru poate evita necesitatea unor proceduri diagnostice invazive costisitoare. Inducerea sputei este adesea necesară pentru diagnostic . Sensibilitatea sputei în detectarea *P. jiroveci* depinde de experiența instituției, de numărul de probe analizate și de metodele de detectare utilizate.

Adesea, evaluarea de rutină nu identifică un microorganism cauzator. Clinicianul poate iniția o terapie antimicrobiană empirică și poate efectua proceduri invazive, cum ar fi bronhoscopia, aspirația transtoracică cu ac sau biopsia pulmonară deschisă. Managementul infecției trebuie să se bazeze pe severitatea infecției pulmonare, boala de bază, riscurile terapiei empirice și expertiza procedurilor locale și de diagnostic. Lavajul bronhoalveolar cu un bronhoscop flexibil este o metodă sigură și eficientă pentru obținerea de secreții pulmonare reprezentative pentru studii microbiologice. Acesta prezintă un risc mai mic de sângerare și alte complicații decât periajul bronșic și biopsia transbronșică. Lavajul bronhoalveolar este deosebit de potrivit pentru diagnosticarea pneumoniei cu Pneumocystis *jiroveci* la persoanele cu SIDA atunci când analiza sputei induse este negativă. Biopsia pulmonară deschisă, efectuată

în prezent cel mai frecvent folosind toracoscopia video-asistată, oferă cea mai bună oportunitate pentru diagnosticarea infiltratelor pulmonare la o gazdă cu un răspuns imun slab. Cu toate acestea, un diagnostic specific se obține doar în aproximativ două treimi din cazuri, iar informațiile colectate rareori au un impact asupra rezultatului final. Prin urmare, tratamentul empiric este de obicei preferat.

Corti M și colab. Infecții respiratorii la pacienți imunocompromiși. Curr Opin Pulm Med. 2009 mai;15(3):209-17. [PMID: 19276812]
Davis JL și colab. Infecție respiratorie care complică infecția cu HIV. Curr Opinion Infect Dis. 2008 Apr;21(2):184-90. [PMID: 18317044]
Remund KF și colab. Infecții relevante pentru transplantul pulmonar. Proc Am Thorac Soc. 15 ianuarie 2009;6(1):94-100. [PMID: 19131534]
Safadi AR și colab. Abordarea diagnostică a bolilor pulmonare la gazda imunocompromisă HIV negativă. Eur J Intern Med. 2009 mai;20(3):268-79. [PMID: 19393494]

TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Oboseală, pierdere în greutate, febră, transpirații nocturne și tuse.
- Infiltrate pulmonare la radiografia toracică, cel mai frecvent apicale.
- Reacție pozitivă la testul cutanat la tuberculină (aproape în toate cazurile).
- Bacili acido-rezistenți în frotiul sau cultura de spută pozitivi pentru *M. tuberculosis.*

► Informații generale

Tuberculoza este una dintre cele mai răspândite și mortale boli din lume. Se estimează că *Mycobacterium tuberculosis,* microorganismul care provoacă infecția și boala tuberculoasă, infectează 20 până la 43% din populația lumii. Trei milioane de oameni mor din cauza acestei boli în fiecare an la nivel mondial. În Statele Unite, se estimează că 15 milioane de oameni sunt infectați cu *M. tuberculosis* . Tuberculoza apare în mod disproporționat în populațiile care trăiesc în circumstanțe defavorizate, cum ar fi persoanele malnutrite, persoanele fără adăpost și cele care locuiesc în locuințe inadecvate și supraaglomerate. Incidența tuberculozei este mai mare la persoanele care trăiesc cu HIV.

Infecția *cu Mycobacterium tuberculosis* începe atunci când o persoană susceptibilă inhalează nuclee sub formă de picături care conțin microorganisme viabile. Bacilii tuberculoși care ajung în alveole sunt fagocitozați de macrofagele alveolare, iar dacă inoculul scapă de activitatea microbicidă a acestor celule, infecția se dezvoltă. Odată stabilită, diseminarea limfatică și hematogenă a tuberculozei are loc de obicei înainte de activarea unui răspuns imun eficient. Această etapă a infecției, tuberculoza primară **,** este adesea asimptomatică și fără manifestări radiografice. La majoritatea persoanelor cu imunitate celulară intactă, limfocitele T și macrofagele înconjoară microorganismele în granuloame care le limitează multiplicarea și diseminarea. Infecția este conținută, dar nu eradicată, deoarece microorganismele viabile pot rămâne latente în granuloame timp de ani sau chiar decenii. La aproximativ 5% dintre pacienți, răspunsul imun este inadecvat, iar gazda dezvoltă în cele din urmă **tuberculoză primară progresivă,** însoțită de simptome pulmonare și generale, care vor fi descrise în paragrafele următoare.

Persoanele cu **infecție latentă cu tuberculoză** nu au boală activă și nu pot transmite microorganismul altora. Cu toate acestea, afecțiunea se poate reactiva dacă apărarea imună a gazdei se deteriorează. Tuberculoza activă se dezvoltă la aproape 10% dintre persoanele cu infecție latentă cu tuberculoză care nu primesc tratament preventiv; jumătate din aceste cazuri apar în decurs de doi ani de la infecția primară. Până la 50% dintre persoanele infectate cu HIV dezvoltă tuberculoză activă în decurs de doi ani de la infecția primară. Mai multe afecțiuni, inclusiv gastrectomia, silicoza și diabetul zaharat, precum și tulburările care provoacă imunosupresie (de exemplu, infecția cu HIV sau tratamentul cu corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare), sunt asociate cu un risc crescut de reactivare.

În general, se acceptă faptul că 90% din cazurile de tuberculoză la adulți reprezintă activarea unei boli latente. Identificarea genetică sugerează că până la o treime din cazurile noi de tuberculoză din populațiile urbane sunt infecții primare rezultate din transmiterea de la persoană la persoană.

Procentul de pacienți cu manifestări atipice a crescut, în special la vârstnici, pacienți cu infecție cu HIV și rezidenți ai căminelor de bătrâni. Tuberculoza extrapulmonară este deosebit de frecventă la pacienții cu infecție cu HIV, care prezintă adesea limfadenită sau afectare miliară.

Mycobacterium tuberculosis rezistente la unul sau mai multe medicamente antituberculoase de primă linie au fost observate cu o frecvență tot mai mare . Factorii de risc pentru rezistența la medicamente includ imigrația din părți ale lumii cu o prevalență ridicată a tuberculozei rezistente la medicamente, contactul apropiat și prelungit cu persoane cu tuberculoză rezistentă la medicamente, tratamentul anterior nereușit și nerespectarea tratamentului de către pacient. În Statele Unite, rezistența la unul sau mai multe medicamente antituberculoase a fost observată la 15% dintre persoanele cu această infecție. Focarele de tuberculoză multirezistentă la medicamente în spitale și unități corecționale din Florida și New York au fost însoțite de rate ale mortalității de 70 până la 90% și o supraviețuire mediană de patru până la 16 săptămâni.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu tuberculoză pulmonară prezintă simptome generale cu evoluție lentă, inclusiv stare generală de rău, anorexie, pierdere în greutate, febră și transpirații nocturne. Cel mai frecvent simptom pulmonar este tusea cronică. Inițial poate fi seacă, dar în mod caracteristic devine productivă, cu spută purulentă pe măsură ce boala progresează. Sputa conține adesea sânge, dar hemoptizia semnificativă este rareori simptomul de prezentare; cu toate acestea, hemoptizia care pune viața în pericol este posibilă în boala avansată. Dispneea este rară, cu excepția cazului în care infecția este extinsă. Foarte rar pacientul este asimptomatic. La examenul fizic, pacientul pare a fi bolnav cronic și malnutrit. Examinarea toracică nu este specifică infecției tuberculoase; poate fi normală sau poate dezvălui constatări tipice, cum ar fi crepitații apicale posttusive.

B. Date de laborator

Diagnosticul definitiv depinde de recuperarea *M. tuberculosis în* culturi sau de identificarea microorganismului folosind tehnici de amplificare a ADN-ului sau ARN-ului. Se recomandă analiza a trei probe consecutive de spută matinală. Inducerea sputei poate fi recomandabilă la pacienții care nu pot produce în mod voluntar probe satisfăcătoare. Inițial, se utilizează o colorare cu fluorocrom rodamină-auramină ca metodă de screening pentru probele de spută digerate și concentrate, cu confirmare prin colorare Kinyoun sau Ziehl-Neelsen. Demonstrarea bacililor acido-rezistenți în frotiul de spută nu confirmă diagnosticul de tuberculoză, deoarece coloniile micobacteriene saprofite netuberculoase pot fi prezente în tractul respirator și rareori pot provoca pneumonie.

La pacienții care par să aibă tuberculoză în ciuda frotiurilor negative din spută, poate fi luată în considerare bronhoscopia cu fibre optice. Spălările bronșice sunt utile; cu toate acestea, biopsiile pulmonare transbronșice cresc posibilitățile de diagnostic . Probele de spută expectorate după bronhoscopie pot fi, de asemenea, utilă. O alternativă la bronhoscopie este aspirația gastrică dimineața devreme, după un post alimentar peste noapte, dar aceasta este potrivită doar pentru cultură și nu pentru colorarea frotiului, deoarece micobacteriile nontuberculoase pot fi prezente în stomac fără infecție tuberculoasă. *M. tuberculosis poate fi cultivat* din sânge la până la 15% dintre persoanele cu tuberculoză.

Culturile pe medii solide pentru identificarea *M. tuberculosis* pot dura până la 12 săptămâni. Sistemele de cultură lichidă permit detectarea creșterii micobacteriene în câteva zile, deși acest lucru depinde de numărul de microorganisme prezente în inocul. Ritmul lent de creștere a micobacteriilor a stimulat interesul pentru tehnicile de diagnostic rapid. Amplificarea acidului nucleic sau cromatografia lichidă de înaltă performanță poate identifica tipul de micobacterii în câteva ore de la procesarea sputei. Confirmarea rapidă a *M. tuberculosis* este valoroasă pentru mobilizarea resurselor de sănătate publică.

Testele de amplificare a acidului nucleic (ADN și ARN) pentru *M. tuberculosis* trebuie interpretate în contextul clinic și pe baza performanței laboratorului local. Un pacient a cărui cultură din spută este pozitivă pentru bacili acido-rezistenți, dar care are un test negativ pentru *amplificarea acidului nucleic cu M. tuberculosis,* poate avea un rezultat fals pozitiv la acest ultim test, un frotiu fals pozitiv sau o infecție micobacteriană nontuberculoasă. Suspiciunea clinică rămâne crucială pentru interpretarea acestor rezultate. Testarea sensibilității la medicamente se efectuează de rutină după ce culturile izolează *M. tuberculosis,* atunci când un regim de tratament eșuează și în cazurile în care culturile din spută rămân pozitive după două luni de tratament.

Biopsia pleurală cu ac relevă inflamație granulomatoasă la aproape 60% dintre pacienții cu revărsate pleurale cauzate de *M. tuberculosis.* Culturile de lichid pleural pentru *M. tuberculosis* sunt pozitive în mai puțin de 25% din cazurile de tuberculoză pleurală . Cultura a trei specimene de biopsie pleurală, combinată cu examinarea microscopică a unei biopsii pleurale, stabilește diagnosticul la până la 90% dintre pacienții cu tuberculoză pleurală.

C. Imagistică

Anomaliile radiografice în tuberculoza primară includ infiltrate mici, omogene, ganglioni limfatici hilari și paratraheali măriți și atelectazie segmentară. Revărsatul pleural poate fi prezent, în special la adulți, uneori ca singura anomalie radiografică. Cavitația poate fi observată în tuberculoza primară progresivă (Fig. 9-5). Complexele Ghon (focar primar calcificat) și complexele Ranke (focar primar și ganglioni limfatici hilari calcificați) sunt observate la o minoritate de pacienți și sunt manifestări reziduale ale tuberculozei primare vindecate.

Reactivarea tuberculozei este însoțită de diverse manifestări radiologice, inclusiv boală apicală fibrocavitară, noduli și infiltrate pulmonare. Segmentele apicale sau posterioare ale lobilor superiori sau segmentele superioare ale lobilor inferiori sunt locațiile obișnuite; cu toate acestea, până la 30% dintre indivizi pot avea dovezi radiografice ale bolii în alte localizări. Acest lucru este valabil mai ales la vârstnici, la care infiltratele se găsesc mai frecvent în lobii inferiori, cu sau fără revărsat pleural. Tuberculoza porțiunilor inferioare ale plămânilor poate semăna cu pneumonia sau cancerul pulmonar. În diseminarea hematogenă sau limfatică a microorganismului, se poate observa un model miliar (densități nodulare mici difuze). Rezoluția tuberculozei reactivate lasă cu manifestări radiografice caracteristice. Noduli denși se găsesc adesea în hilul pulmonar, cu sau fără calcificare, cicatrici fibronodulare în lobul superior și bronșiectazii cu pierdere de volum.

La începutul infecției cu HIV, semnele radiografice ale tuberculozei seamănă cu cele ale pacienților fără această infecție . În schimb, caracteristicile radiologice atipice predomină la pacienții cu infecție cu HIV în stadiu avansat. Acești pacienți prezintă aproape întotdeauna infiltrate în zona pulmonară.

▲ **Figura 9-5.** Tuberculoză pulmonară bilaterală avansată. (Prin amabilitatea Public Health Image Library, CDC.) revărsate pleurale monare inferioare, difuze sau miliare și afectarea ganglionilor limfatici hilari și, în special, mediastinali.

D. Studii speciale

Testul **cutanat la tuberculină** identifică persoanele infectate cu *M. tuberculosis,* dar nu face distincție între infecția activă și cea latentă. Testul poate fi utilizat pentru a evalua o persoană cu simptome de tuberculoză sau o persoană asimptomatică care poate fi infectată cu *M. tuberculosis* (de exemplu, după expunerea la un contact) sau pentru a stabili prevalența infecției cu tuberculoză într-o populație. Testarea de rutină nu este recomandată pentru persoanele cu risc scăzut de tuberculoză. Metoda preferată este testul Mantoux: 0,1 ml de derivat proteic purificat (PPD) care conține cinci unități de

tuberculină este injectat intradermic în suprafața palmară a antebrațului folosind un ac de calibru 27 într-o seringă de tuberculină. Lățimea transversală a infiltrației la locul testului cutanat trebuie măsurată în milimetri după 48 până la 72 de ore. Tabelul 9-10 rezumă criteriile stabilite de *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (CDC) pentru interpretarea testului cutanat Mantoux la tuberculină. Se aplică diferite criterii pentru a recunoaște o reacție pozitivă pe baza probabilității anterioare de infecție, pentru a maximiza performanța testului. La pacienții supuși testărilor seriale, o **conversie a testului cutanat la tuberculină** este definită ca o creștere a indurației cu >10 mm pe o perioadă de doi ani, indiferent de vârsta pacientului.

În general, durează între două și zece săptămâni după infecția cu tuberculoză pentru a se dezvolta un răspuns imun la derivatul proteic purificat (PPD). Se raportează rezultate fals pozitive și fals negative. Reacțiile fals pozitive la testul cutanat la tuberculină apar la persoanele vaccinate anterior împotriva *M. tuberculosis* cu Bacillus Calmette-Guérin (BCG) (*extract de Mycobacterium bovis)* și la pacienții infectați cu micobacterii nontuberculoase. Reacțiile fals negative la testul cutanat la tuberculină pot rezulta din tehnica de testare necorespunzătoare, infecții concomitente, malnutriție, vârstă înaintată, tulburări imunitare, malignități limforeticulare, terapie cu corticosteroizi, insuficiență renală cronică, infecție cu HIV și tuberculoză fulminantă. Unele persoane cu infecție latentă cu tuberculoză pot avea o reacție negativă la testul cutanat atunci când sunt testate la mulți ani după expunere.

Testarea serială poate crea o impresie falsă de conversie a testului cutanat. Ocazional, sensibilitatea latentă la micobacterii este restabilită prin expunerea la antigen în timpul testului cutanat inițial. Acest fenomen se numește „rapel”. Pentru a reduce posibilitatea de a interpreta greșit o reacție de rapel la tuberculină ca o infecție recentă, se utilizează o procedură de testare în doi pași. După un test cutanat negativ la tuberculină, testul este repetat la pacient una până la trei săptămâni mai târziu. Dacă al doilea test este negativ, persoana nu este infectată sau este anergică; dacă este pozitiv, este probabilă o reacție de rapel. Testarea în doi pași trebuie aleasă pentru testarea cutanată inițială la tuberculină la persoanele care sunt testate în mod regulat, cum ar fi lucrătorii din domeniul sănătății. Testele comune pentru anergie nu sunt recomandate în scopul diferențierii unui rezultat cu adevărat negativ de anergie. Standardizarea deficitară a testului de anergie și lipsa datelor privind rezultatele finale limitează evaluarea eficacității sale. Interpretarea testului

Cuadro 9-10. Clasificación de las reacciones positivas de la prueba cutánea de tuberculina.

Tamaño de la reacción	Grupo
>5 mm	1. Persona positiva al VIH. 2. Contactos recientes de individuos con tuberculosis activa. 3. Personas con alteraciones fibrosas en la radiografía de tórax que sugieren tuberculosis previa. 4. Pacientes con trasplante de órganos y otros enfermos con inmunodepresión (que reciben el equivalente de >15 mg/día de prednisona por un mes o más).
>10 mm	1. Inmigrantes recientes (<5 años) de países con prevalencia elevada de tuberculosis (p. ej., Asia, África y América Latina). 2. Toxicómanos de drogas inyectables negativos al VIH. 3. Personal de laboratorio de micobacteriología. 4. Residentes y empleados[2] de los siguientes ambientes de alto riesgo: instituciones correccionales, asilos y otras instalaciones para cuidados de largo plazo de ancianos, hospitales y otras áreas de cuidados de la salud, estancias residenciales de pacientes con sida, refugios para indigentes. 5. Personas con las siguientes enfermedades que incrementan el riesgo de tuberculosis: gastrectomía, >10% por debajo del peso corporal ideal, derivación yeyunoileal, diabetes mellitus, silicosis, insuficiencia renal crónica avanzada, algunos trastornos hematológicos (p. ej., leucemias, linfomas) y otras afecciones malignas específicas (como carcinoma de cabeza o cuello y pulmón). 6. En niños <4 años de edad o lactantes, niños y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo.
>15 mm	1. Personas sin factores de riesgo de tuberculosis.

[1]Se considera positiva una reacción de la prueba cutánea de tuberculina si el diámetro transversal del área indurada alcanza el tamaño requerido para el grupo específico. Todas las demás reacciones se consideran negativas.

[2]Para los sujetos de riesgo bajo que se estudian al ingresar a un trabajo, una reacción >15 mm de induración se considera positiva.

Fuente: Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995 Sep 8;44(RR-11):19-34. [PMID: 7565540].

Testul cutanat la tuberculină la subiecții care au fost vaccinați anterior cu BCG este același ca la cei care nu au primit acesta din urmă.

metode *in vitro* bazate pe limfocite T promit îmbunătățiri semnificative în identificarea pacienților cu *infecție* latentă cu M. tuberculosis. Avantajele potențiale ale testului *in vitro* includ variabilitatea și subiectivitatea reduse legate de administrarea și interpretarea PPD, mai puține rezultate fals pozitive din cauza vaccinării BCG anterioare și o mai bună diferențiere a răspunsurilor pozitive de micobacteriile nontuberculoase.

Persoanele cu infecție concomitentă cu HIV și tuberculoză răspund adesea mai bine atunci când infecția cu HIV este tratată simultan . În unele cazuri, este necesar un tratament antituberculos prelungit. Prin urmare, toți pacienții cu infecție tuberculoasă trebuie testați pentru HIV în termen de două luni de la diagnosticare.

► Tratament

A. Măsuri generale

Obiectivele terapeutice sunt eliminarea tuturor bacililor tuberculoși de la o persoană infectată, prevenind în același timp dezvoltarea rezistenței la medicamente relevante clinic. Principiile de bază ale tratamentului tuberculozei sunt: 1) administrarea mai multor medicamente la care microorganismele sunt sensibile; 2) adăugarea a cel puțin două medicamente antituberculoase noi la un regim terapeutic atunci când se suspectează eșecul tratamentului; 3) furnizarea celui mai sigur și mai eficient tratament în cel mai scurt timp posibil; și 4) asigurarea respectării regimului terapeutic de către pacient.

Toți pacienții cu suspiciunea sau confirmarea tuberculozei trebuie raportați prompt autorităților locale și statale de sănătate publică. Departamentele de sănătate publică efectuează investigații de caz privind sursele și contactele pacientului pentru a determina dacă alte persoane din comunitate au tuberculoză infecțioasă netratată. Pot fi identificați contactele infectate eligibile pentru tratamentul infecției tuberculoase latente și se poate stabili un plan de monitorizare a aderenței la tratament pentru fiecare persoană cu tuberculoză. Pacienții cu tuberculoză trebuie tratați de medici instruiți în această infecție. Experiența clinică este deosebit de importantă în cazurile de tuberculoză rezistentă la medicamente.

Nerespectarea tratamentului pentru tuberculoză este o cauză majoră a eșecului tratamentului, a transmiterii continue a tuberculozei și a dezvoltării rezistenței la medicamente . Respectarea tratamentului poate fi îmbunătățită prin educarea pacienților cu privire la tuberculoză și tratamentul acesteia și prin angajarea unui manager de caz care monitorizează toate aspectele îngrijirii fiecărui pacient. Terapia **observată direct** (**TDO** *),* care impune unui angajat al departamentului de sănătate să verifice personal dacă pacientul își ia medicamentele pentru tuberculoză acasă, într-o clinică, spital sau în altă parte, îmbunătățește, de asemenea, aderența la tratament. Importanța tratamentului observat direct nu poate fi supraestimată. CDC recomandă TDO pentru toate persoanele cu tuberculoză rezistentă la medicamente și pentru cele care primesc tratament intermitent (de două sau trei ori pe săptămână).

Majoritatea pacienților nu necesită spitalizare pentru tratamentul inițial al tuberculozei. Trebuie luat în considerare dacă o persoană nu este capabilă să se îngrijească singură sau dacă este probabil să expună alte persoane susceptibile la tuberculoză. Pacienții spitalizați cu boală activă necesită o cameră privată cu ventilație adecvată până când bacilii tuberculoși nu se mai găsesc în spută („frotiu negativ”) în trei teste consecutive obținute în zile separate .

Cuadro 9-11. Características de los fármacos antituberculosos.

Fármaco	Efectos secundarios más frecuentes	Pruebas para efectos secundarios	Interacciones farmacológicas	Notas
Isoniazida	Neuropatía periférica, hepatitis, exantema, efectos leves en SNC.	AST y ALT; valoración neurológica.	Fenitoína (sinérgica); disulfiram.	Bactericida para microorganismos extracelulares e intracelulares. Piridoxina, 10 mg orales todos los días para profilaxis de neuritis; 50 a 100 mg orales diarios para tratamiento.
Rifampicina	Hepatitis, fiebre, exantema, cuadro seudogripal, molestias del tubo digestivo, problemas hemorrágicos, insuficiencia renal.	CBC, plaquetas, AST y ALT.	La rifampicina inhibe el efecto de anticonceptivos orales, quinidina, corticoesteroides, warfarina, metadona, digoxina, hipoglucémiantes orales; el ácido aminosalicílico puede interferir con la absorción de la rifampicina. Interacciones notorias con los inhibidores de proteasa y la transcriptasa inversa no nucleósidos.	Bactericida para todas las poblaciones de microorganismos. Tiñe de color naranja la orina y otras secreciones corporales. Coloración de lentes de contacto.
Pirazinamida	Hiperuricemia, hepatotoxicidad, exantema, molestias del tubo digestivo, dolores articulares.	Ácido úrico, AST, ALT.	Raras.	Bactericida de microorganismos intracelulares.
Etambutol	Neuritis óptica (reversible al suspender el fármaco; rara con 15 mg/kg); exantema.	Diferenciación de los colores rojo y verde y agudeza visual (difícil de estudiar en niños menores de tres años de edad).	Raras.	Bacteriostática de microorganismos intracelulares y extracelulares. Se utiliza sobre todo para inhibir el desarrollo de mutantes resistentes. Usar con cautela en enfermedad renal o cuando no es factible el estudio oftalmológico.
Estreptomicina	Daño del octavo par craneal, nefrotoxicidad.	Función vestibular (audiogramas); BUN y creatinina.	Puede potenciar los fármacos para bloqueo neuromuscular y causar parálisis prolongada.	Bactericida para microorganismos extracelulares. Usar con cautela en pacientes de edad mayor o con enfermedad renal.

AST, aminotransferasa de aspartato; ALT, aminotransferasa de alanina; CBC, biometria hemática completa; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo.

Capitolul 33 include considerații suplimentare privind tratamentul. Caracteristicile medicamentelor antituberculoase sunt prezentate în Tabelul 9-11. Informații mai complete sunt disponibile pe site-ul web al Diviziei de Eliminare a Tuberculozei a CDC, la adresa http://www.cdc.gov/tb/ .

B. Tratamentul tuberculozei la persoanele HIV-negative

Majoritatea pacienților cu tuberculoză pulmonară netratată anterior pot fi tratați eficient cu un regim de șase sau nouă luni, deși prima este preferată. Faza inițială a unui regim de șase luni constă în două luni de administrare zilnică de izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol. Odată ce micobacteria izolată este stabilită ca fiind sensibilă la izoniazidă, administrarea de etambutol poate fi întreruptă. Dacă izolatul *de M. tuberculosis* este sensibil atât la izoniazidă, cât și la rifampiță, a doua fază a tratamentului include aceste două medicamente pentru minimum patru luni suplimentare și continuă timp de cel puțin trei luni după ce culturile din spută sunt confirmate negative pentru *M. tuberculosis* . Atunci când se utilizează DOT, medicamentele pot fi administrate intermitent utilizând unul dintre cele trei scheme de tratament: 1) izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol zilnic timp de două luni, urmate de izoniazidă și rifampicină de două sau trei ori pe săptămână timp de patru luni, dacă se demonstrează sensibilitate la aceasta din urmă; 2) izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol în fiecare zi, timp de două săptămâni; apoi aceleași medicamente se administrează de două ori pe săptămână timp de șase săptămâni, urmate de izoniazidă și rifampicină de două ori pe săptămână timp de patru luni, dacă se demonstrează sensibilitate la aceasta din urmă; 3) administrarea de trei ori pe săptămână a izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol timp de șase luni.

Persoanele care nu pot sau nu ar trebui să ia pirazinamidă (de exemplu, femeile însărcinate) trebuie să primească izoniazidă și rifampină zilnic, împreună cu etambutol, timp de patru până la opt săptămâni . Dacă se demonstrează sensibilitate la izoniazidă și rifampină sau dacă rezistența la medicament este puțin probabilă, administrarea de etambutol poate fi întreruptă, iar izoniazida și rifampina pot fi administrate de două ori pe săptămână, timp de un total de nouă luni de tratament. Dacă rezistența la medicament este o preocupare, pacienții trebuie să primească izoniazidă, rifampină și etambutol timp de nouă luni. Persoanele cu rezultate negative ale frotiului și culturii (de exemplu, tuberculoză pulmonară diagnosticată prin date clinice) și subiecții fără dovezi de sensibilitate la medicament pot fi tratați.

Cuadro 9-12. Dosis recomendadas para el tratamiento inicial de la tuberculosis.

Fármaco	Todos los días	Dos veces por semana[1]	Tres veces por semana[1]
Isoniazida	5 mg/kg Máx: 300 mg/dosis	15 mg/kg Máx: 900 mg/dosis	15 mg/kg Máx: 900 mg/dosis
Rifampicina	10 mg/kg Máx: 600 mg/dosis	10 mg/kg Máx: 600 mg/dosis	10 mg/kg Máx: 600 mg/dosis
Pirazinamida	15-30 mg/kg Máx: 2 g/dosis	50-70 mg/kg Máx: 4 g/dosis	50-70 mg/kg Máx: 3 g/dosis
Etambutol	5-25 mg/kg Máx: 2.5 g/dosis	50 mg/kg Máx: 2.5 g/dosis	25-30 mg/kg Máx: 2.5 g/dosis
Estreptomicina	15 mg/kg Máx: 1 g/dosis	25-30 mg/kg Máx: 1.5 g/dosis	25-30 mg/kg Máx: 1.5 g/dosis

[1]Todos los regímenes de dosificación intermitente deben utilizarse con tratamiento observado de manera directa.

cu șase luni de izoniazidă și rifampină combinate cu pirazinamidă în primele două luni. Acest regim are o prevalență scăzută a rezistenței la medicamente. În ghidurile anterioare, streptomicina a fost administrată interschimbabil cu etambutol. Creșterea globală a rezistenței la streptomicină a făcut ca acest medicament să fie mai puțin util pentru tratamentul empiric.

Când regimul terapeutic este administrat de două sau trei ori pe săptămână în loc de zilnic, dozele de izoniazidă, pirazinamidă și etambutol sau streptomicină trebuie crescute. Dozele inițiale recomandate pentru tuberculoză sunt enumerate în Tabelul 9-12 . Combinațiile cu doze fixe de izoniazidă și rifampină și de izoniazidă, rifampină și pirazinamidă sunt disponibile pentru a simplifica tratamentul. Formulările cu un singur comprimat îmbunătățesc aderența la regimul terapeutic, dar sunt mai scumpe decât medicamentele achiziționate individual.

C. Tratamentul tuberculozei la persoanele seropozitive

Tratamentul tuberculozei devine și mai complex la persoanele infectate cu HIV. Îngrijirea acestora necesită implicarea unor experți în tratamentul ambelor afecțiuni. CDC a publicat recomandări detaliate pentru tratamentul tuberculozei la persoanele seropozitive. Aceste documente pot fi obținute de pe site-ul web al Diviziei de Eliminare a Tuberculozei a CDC: http://www.cdc.gov/tb/.

Tratamentul de bază al pacienților HIV-pozitivi cu tuberculoză este similar cu cel descris anterior pentru pacienții fără această infecție. Considerații suplimentare la persoanele HIV-pozitive includ: 1) o durată mai lungă a tratamentului și 2) interacțiuni medicamentoase între derivații de rifamicină, cum ar fi rifampicina și rifabutina, utilizați pentru tratarea tuberculozei, și unii inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse (NNRTI) utilizați pentru tratarea HIV (vezi pagina web anterioară). Terapia direct observată (DOT) trebuie instituită la toate persoanele HIV-pozitive cu tuberculoză. Tuturor pacienților HIV-pozitivi tratați cu izoniazidă trebuie administrată piridoxina (vitamina B6), 25 până la 50 mg pe cale orală zilnic, pentru a reduce efectele secundare asupra sistemului nervos central și periferic.

D. Tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente

Pacienții cu infecție *cu M. tuberculosis rezistentă la medicamente* necesită monitorizare și tratament atent. Medicii nefamiliarizați cu tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente ar trebui să solicite sfatul unui specialist . Tuberculoza rezistentă la izoniazidă poate fi tratată cu succes cu un regim de rifampină, pirazinamidă și etambutol sau streptomicină timp de șase luni sau cu un regim de 12 luni cu rifampină și etambutol. Când rezistența la izoniazidă este confirmată în timpul unui regim de nouă luni fără pirazinamidă, administrarea de izoniazidă se întrerupe. Dacă etambutolul a făcut parte din regimul inițial, rifampina și etambutolul trebuie continuate timp de minimum 12 luni. Dacă etambutolul nu a făcut parte din regimul inițial, testarea sensibilității la medicamente se repetă și se adaugă două medicamente suplimentare la care organismul este sensibil. Tratamentul izolatelor de *M. tuberculosis* rezistente la alte medicamente decât izoniazida și tratamentul rezistenței la medicamente la subiecții infectați cu HIV necesită evaluarea unui specialist.

Tuberculoza multirezistentă la medicamente (MDRT *)* necesită un plan de tratament individualizat, zilnic, sub supravegherea directă a unui medic cu experiență în această boală. Schemele de tratament se bazează pe starea generală de sănătate a individului și pe rezultatele testelor de sensibilitate la medicamente. Aproape toate izolatele MDRT sunt rezistente cel puțin la izoniazidă și rifampicină și necesită minimum trei medicamente la care agentul patogen este sensibil. Aceste scheme de tratament sunt continuate până la confirmarea conversiei culturii, urmate de o schemă cu două medicamente timp de cel puțin încă 12 luni. Unii experți sugerează o perioadă minimă de 18 până la 24 de luni cu o schemă cu trei medicamente.

E. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare

În aproape toate cazurile, schemele terapeutice eficiente pentru tratarea tuberculozei pulmonare sunt utile și pentru tratarea bolilor extrapulmonare. Cu toate acestea, mulți experți recomandă nouă luni de terapie medicamentoasă atunci când sunt prezente boli miliare, meningeale sau osoase și articulare. Tratamentul tuberculozei scheletice este îmbunătățit prin drenaj chirurgical precoce și debridare a osului necrotic. S-a demonstrat că terapia cu corticosteroizi ajută la prevenirea compresiei cardiace cauzate de pericardita tuberculoasă și la reducerea complicațiilor neurologice cauzate de meningita tuberculoasă (Capitolul 33).

F. Tratamentul femeilor însărcinate sau care alăptează

Tuberculoza în sarcină este de obicei tratată cu izoniazidă,

rifampicină și etambutol. Etambutolul poate fi exclus dacă rezistența la izoniazidă este puțin probabilă. Tratamentul este continuat timp de nouă luni. Deoarece riscul teratogen al pirazinamidei nu a fost încă clar definit, aceasta trebuie administrată numai atunci când rezistența la alte medicamente este confirmată și sensibilitatea la pirazinamidă este probabilă. Streptomicina este contraindicată în sarcină deoarece poate provoca surditate congenitală. Femeile însărcinate care iau izoniazidă trebuie să primească piridoxină (vitamina B6) 10 până la 25 mg pe cale orală o dată pe zi, pentru a preveni neuropatia periferică.

Concentrații mici de medicamente antituberculoase se găsesc în laptele matern și nu se știe că sunt dăunătoare nou-născuților alăptați. Prin urmare, alăptarea nu este contraindicată atunci când se administrează tratament antituberculos.

G. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea chimioterapiei pentru tuberculoză la adulți, trebuie măsurate bilirubina serică, enzimele hepatice, azotul ureic din sânge și creatinina și trebuie efectuată o hemoleucogramă completă (inclusiv trombocite). Se recomandă teste de acuitate vizuală și de vedere a culorilor roșu-verde înainte de inițierea tratamentului cu etambutol, iar nivelurile serice de acid uric trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului cu pirazinamidă. Dacă streptomicina este tratamentul inițial, trebuie efectuată audiometrie.

Monitorizarea de rutină a testelor de laborator pentru toxicitatea medicamentelor nu este recomandată, cu excepția cazului în care rezultatele inițiale sunt anormale sau se suspectează o boală hepatică. Se recomandă interogarea lunară pentru a căuta semne de toxicitate medicamentoasă. Pacienții trebuie informați despre reacțiile adverse frecvente ale medicamentelor antituberculoase și instruiți să solicite asistență medicală dacă apar aceste simptome. Se recomandă urmărirea lunară a pacienților ambulatoriu, inclusiv frotiuri și culturi pentru *M. tuberculosis* până când acestea din urmă sunt negative. Dacă acest lucru se întâmplă după două luni de tratament, trebuie efectuat cel puțin un frotiu și o cultură suplimentară la sfârșitul tratamentului. La persoanele cu tuberculoză multirezistentă la medicamente (MDRT), culturile de spută trebuie efectuate lunar pe tot parcursul tratamentului . La sfârșitul tratamentului, o radiografie toracică oferă o bază utilă pentru orice imagistică viitoare.

Pacienții ale căror culturi nu devin negative sau ale căror - simptome nu se rezolvă în ciuda a trei luni de tratament trebuie evaluați pentru organisme rezistente la medicamente și nerespectarea schemei terapeutice. Terapia directă cu tratament (DOT) este necesară pentru restul tratamentului și trebuie luată în considerare adăugarea a cel puțin două medicamente neadministrate anterior, în timp ce se repetă testarea sensibilității la medicamente. Medicul trebuie să solicite sfatul unui specialist dacă se constată o nouă rezistență la medicamente, pacientul rămâne simptomatic sau dacă frotiurile sau culturile sunt încă pozitive.

Pacienții cu diagnostic clinic doar de tuberculoză pulmonară (frotiuri și culturi negative pentru *M. tuberculosis),* ale căror simptome și date radiografice nu se modifică după trei luni de tratament, au suferit în general de o altă afecțiune sau au avut anterior tuberculoză.

H. Tratamentul tuberculozei latente

În Statele Unite, tratarea infecției tuberculoase latente este esențială pentru controlul și eliminarea tuberculozei, ceea ce reduce substanțial riscul de progresie de la infecție la boală activă. Testarea țintită este utilizată pentru a identifica persoanele cu risc crescut de tuberculoză care ar beneficia de tratamentul infecției latente. Tabelul 9-10 definește grupurile cu risc crescut și oferă criteriile testului cutanat la tuberculină pentru tratarea infecției tuberculoase latente. În general, persoanele cu test cutanat pozitiv la tuberculină cu risc ridicat de expunere primesc tratament. Este esențial ca toate persoanele care îndeplinesc criteriile pentru expunere ridicată să fie supuse unei evaluări amănunțite pentru a exclude boala activă. Trebuie investigate antecedentele de tratament anterior pentru tuberculoză și orice contraindicații pentru un astfel de tratament. Toate persoanele cu risc de infecție cu HIV trebuie testate pentru HIV. Pacienții cu suspiciune de tuberculoză ar trebui să primească unul dintre schemele terapeutice multimedicamentoase recomandate pentru boala activă până când diagnosticul este confirmat sau exclus.

Este necesar să se ia în considerare inițierea tratamentului pentru infecția tuberculoasă latentă la unii contacți apropiați ai persoanelor cu tuberculoză activă, chiar dacă aceștia au un rezultat negativ al testului cutanat la tuberculină (indurație <5 mm). Aceasta include persoanele imunocompromise și pe cele care pot dezvolta rapid tuberculoză activă în urma infecției. La contacții cu o reacție negativă la testul cutanat la tuberculină în timpul evaluării inițiale, testul trebuie repetat 10 până la 12 săptămâni mai târziu.

Sunt disponibile mai multe scheme de tratament pentru infecția latentă cu tuberculoză la persoanele HIV-negative și HIV-pozitive: 1) **Izoniazidă:** O schemă de tratament de nouă luni (minim 270 de doze administrate pe parcursul a 12 luni) este considerată optimă; opțiunile de dozare includ o doză zilnică de 300 mg sau 15 mg/kg de două ori pe săptămână. Persoanele cu risc de neuropatii periferice legate de izoniazidă (diabet zaharat, uremie, malnutriție, alcoolism, infecție cu HIV, sarcină , tulburări convulsive) pot primi - suplimentare cu piridoxină (vitamina B6), 10 până la 50 mg zilnic. 2) **Rifampicină și pirazinamidă:** Se recomandă o schemă de tratament de două luni (60 de doze administrate pe parcursul a trei luni) cu rifampină zilnică (10 mg/kg până la o doză maximă de 600 mg) și pirazinamidă (15 până la 20 mg/kg până la o doză maximă de 2 g) în fiecare zi. 3) **Rifampicină:** Pacienților care nu tolerează izoniazida sau pirazinamida li se poate lua în considerare un regim de tratament cu rifampină timp de patru luni (minim 120 de doze administrate pe parcursul a șase luni). Pacienții seropozitivi care iau rifampină și primesc inhibitori de protează sau inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse necesită tratament de către experți în tuberculoză și boala HIV (vezi mai sus, Tratamentul tuberculozei la persoanele seropozitive).

Contactii persoanelor cu tuberculoză rezistentă la izoniazidă și sensibilă la rifampicină ar trebui să primească un tratament de două luni cu rifampicină și pirazinamidă sau un tratament de patru luni cu rifampicină singură, zilnic. Contactii persoanelor cu tuberculoză multirezistentă la medicamente (TB-MDR) ar trebui să primească două medicamente la care organismele infectante au fost sensibile. Contactii care au fost negativi la testul cutanat la tuberculină și HIV-negativi pot fi observați fără tratament sau tratați timp de șase luni, în timp ce contactii HIV-pozitivi sunt tratați timp de 12 luni. Toți contactii persoanelor cu TB-MDR ar trebui monitorizați timp de doi ani, indiferent de tratamentul primit.

Pacienții cu test cutanat la tuberculină pozitiv (indurație >5 mm) și leziuni fibroase la radiografia toracică, sugestive pentru tuberculoză anterioară, dar fără dovezi de boală activă sau antecedente de tratament pentru tuberculoză, trebuie să primească izoniazidă timp de nouă luni sau rifampină și pirazinamidă timp de două luni sau rifampină (cu sau fără izoniazidă) timp de patru luni. Femeile însărcinate sau care alăptează cu tuberculoză latentă trebuie să primească izoniazidă cu piridoxină (vitamina B6) zilnic sau de două ori pe săptămână.

Testele de laborator inițiale sunt indicate la pacienții cu risc de boli hepatice, la cei infectați cu HIV, la femeile însărcinate sau la femeile aflate în ultimele trei luni postpartum și la persoanele care consumă în mod regulat alcool. Pacienții tratați pentru infecție tuberculoasă latentă trebuie evaluați lunar pentru semne și simptome de tuberculoză activă și hepatită și pentru a evalua aderența la tratament. Testele de laborator de rutină în timpul tratamentului sunt indicate la pacienții cu rezultate de laborator inițiale anormale și la pacienții cu risc de boli hepatice.

BCG este un vaccin antimicobacterian dezvoltat dintr -o tulpină atenuată de *M. bovis. Milioane de persoane* din întreaga lume au fost vaccinate cu BCG. Cu toate acestea, în Statele Unite, nu este în general recomandat din cauza prevalenței scăzute a infecției cu tuberculoză, a interferenței vaccinului cu capacitatea de a detecta infecția tuberculoasă latentă utilizând testul cutanat la tuberculină și a eficacității sale variabile împotriva tuberculozei pulmonare. În SUA, vaccinarea BCG trebuie efectuată numai după consultarea personalului medical local și a experților în tratamentul tuberculozei. Vaccinarea personalului medical trebuie luată în considerare de la caz la caz în contexte în care un procent semnificativ de persoane sunt infectate cu tuberculoză utilizând tulpini rezistente la izoniazidă și rifampicină, unde transmiterea *M. tuberculosis rezistent la medicamente* și infecția ulterioară sunt probabile și unde au fost instituite precauții complete de control al infecției cu tuberculoză, dar nu au avut succes. Vaccinul BCG este contraindicat la persoanele cu răspunsuri imune afectate din cauza bolii sau a medicamentelor.

► Prognoză

Aproape toate persoanele cu tuberculoză care primesc un tratament adecvat se vindecă. Ratele de recidivă sunt mai mici de 5% cu schemele terapeutice actuale. Principala cauză a eșecului tratamentului este aderența slabă la tratament.

Societatea Americană de Toracologie; Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor; Societatea Americană de Boli Infecțioase. Controlul tuberculozei în Statele Unite. Am J Respir Crit Care Med. 1 noiembrie 2005;172(9):1169-227. [PMID: 16249321]

Blumberg H.M. și colab. Societatea Americană de Torace/Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor/Societatea Americană de Boli Infecțioase: Tratamentul tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med. 15 februarie 2003; 167(4):603-62. [PMID: 12588714]

Standarde de diagnostic și clasificare a tuberculozei la adulți și copii. Societatea Americană de Torace și Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Am J Respir Crit Care Med 2000 Apr;161(4 Partea 1): 1376-95. [PMID: 10764337]

Grant A și colab. Gestionarea tuberculozei rezistente la medicamente. BMJ. 28 august 2008; 337:a1110. [PMID: 18755763]

Boli pulmonare micobacteriene nontuberculoase

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Tuse cronică, producere de spută și oboseală; mai rar: stare generală de rău, dispnee, febră, hemoptizie și pierdere în greutate.

► Infiltrate parenchimatoase la radiografia toracică, adesea cu cavități cu pereți subțiri, care se răspândesc prin contiguitate și includ de obicei pleura supraiacentă.

► Izolarea micobacteriilor nontuberculoase într-o cultură de spută.

► Generalități

Micobacteriile, altele decât *M. tuberculosis* (micobacterii netuberculoase [NTM *],* uneori numite micobacterii „atipice") sunt omniprezente în apă și sol și au fost izolate din apa de la robinet. Numărul și prevalența speciilor de micobacterii netuberculoase (NTM) par să fie în creștere. Există o variabilitate geografică considerabilă atât în ceea ce privește speciile NTM care cauzează boli, cât și prevalența infecției. Aceste microorganisme nu sunt considerate contagioase de la o persoană la alta, au caracteristici specifice de laborator și sunt aproape întotdeauna rezistente la majoritatea medicamentelor antituberculoase. Pentru mai multe informații, consultați Capitolul 33.

► Definiție și fiziopatologie

Diagnosticul pneumoniei NTM se bazează pe o combinație de criterii clinice, radiografice și bacteriologice și pe excluderea altor boli care pot imita afecțiunea. Criteriile de diagnostic specifice sunt discutate ulterior. Datele suplimentare sunt importante pentru diagnostic, deoarece microorganismele NTM pot rezida sau coloniza tractul respirator fără a provoca boli clinice, în special la persoanele cu SIDA, iar mulți pacienți au o afecțiune pulmonară preexistentă care poate provoca anomalii pe radiografiile toracice.

În Statele Unite, cea mai frecventă cauză a pneumoniei non-melanom (NMP) la om este complexul *Mycobacterium avium* (MAC *).* Următorul agent patogen pulmonar ca frecvență este *Mycobacterium kansasii.* Alte cauze ale pneumoniei NMP includ *Mycobacterium abscessus, Mycobacterium xenopi și Mycobacterium malmoense;* lista speciilor de NMP cauzatoare mai rare este lungă. Aproape toate NMP-urile duc la o infecție pulmonară cronică, cu evoluție lentă , care imită tuberculoza, dar tinde să progreseze într-un ritm mai lent. Boala diseminată este rară la gazdele imunocompetente; cu toate acestea, boala MAC diseminată este frecventă la pacienții cu SIDA.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Infecția cu NTM la pacienții imunocompetenți se prezintă adesea într-unul din trei modele prototipice: leziuni cavitare în lobul superior al fumătorilor de sex masculin care imită *M. tuberculosis;* bronșiectazie nodulară în plămânii centrali la femeile adulte cu tuse cronică; și pneumonită de hipersensibilitate în urma expunerii la mediu. Majoritatea pacienților cu infecție cu NTM prezintă tuse cronică, producție de spută și oboseală. Simptomele mai puțin frecvente includ stare generală de rău, dispnee, febră, hemoptizie și pierdere în greutate. Evaluarea este uneori complicată de prezența simptomelor unei neuropatii concomitente (BPOC, bronșiectazie, infecție micobacteriană anterioară, fibroză chistică și pneumoconioză). La pacienții cu bronșiectazie, infecția concomitentă cu NTM și *Aspergillus* este un factor prognostic negativ. La pacienții cu HIV, au fost descrise infiltrate noi sau mai pronunțate și limfadenopatie sau revărsat pleural (sau ambele) atunci când infecția cu NTM face parte din sindromul inflamator de reconstituire imună după instituirea terapiei antiretrovirale extrem de active.

B. Date de laborator

Diagnosticul infecției cu micobacterii netuberculoase (MNT) se bazează pe recuperarea agentului patogen din cultură. Culturile de spută pozitive pentru micobacterii atipice nu confirmă, în sine, o infecție, deoarece MNT pot fi prezente sub formă de colonii

saprofite ale tractului respirator sau ca contaminanți de mediu. Spălările bronșice sunt considerate mai sensibile decât probele de spută expectorate; cu toate acestea, specificitatea lor pentru boala clinică este necunoscută.

Criteriile bacteriologice au fost propuse pe baza studiilor efectuate pe pacienți cu boală cavitară cauzată de MAC sau *M. kansasii.* Criteriile de diagnostic la persoanele imunopozitive includ următoarele: culturi pozitive a cel puțin două probe separate de spută expectorată; cultură pozitivă a cel puțin unei spălări bronșice; sau cultură pozitivă a lichidului pleural sau a oricărui alt loc care ar trebui să fie steril. Diagnosticul poate fi stabilit și dacă se demonstrează prezența NTM în cultura unei biopsii pulmonare, spălări bronșice sau spută, plus modificări histopatologice, cum ar fi inflamația granulomatoasă într-o biopsie pulmonară. Identificarea rapidă a speciilor unor NTM este posibilă utilizând sonde ADN sau cromatografie lichidă de înaltă performanță.

Criteriile de diagnostic sunt mai puțin stricte pentru pacienții cu imunosupresie severă. Pacienții infectați cu HIV pot prezenta o creștere marcată a MAC în spălările bronșice fără infecție clinică; prin urmare, pacienții infectați cu HIV evaluați pentru infecția cu MAC trebuie luați în considerare de la caz la caz.

În general, testarea sensibilității antimicrobiene nu este recomandată în culturile NTM, cu excepția următoarelor cazuri: 1) *M. kansasii* și rifampicină; 2) microorganisme cu creștere rapidă (cum ar fi *Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium chelonae, M. abscessus)* și amikacină, doxiciclină, imipenem, fluorochinolone, claritromicină, cefoxitină și o sulfonamidă.

C. Imagistică

Radiografiile toracice arată infiltrate progresive sau persistente timp de cel puțin două luni, leziuni cavitare și densități nodulare multiple. Cavitățile au de obicei pereți subțiri și au un infiltrat parenchimat înconjurător mai mic decât se observă în infecțiile *cu Mycobacterium tuberculosis (* MTB). Există de obicei dovezi de răspândire contiguă și afectare pleurală. Tomografia computerizată (CT) de înaltă rezoluție a toracelui poate evidenția mai mulți noduli mici, cu sau fără bronșiectazie multifocală. Progresia infiltratelor pulmonare în timpul tratamentului sau lipsa ameliorării radiografice în timp sunt semne prognostice slabe și ridică, de asemenea, îngrijorări cu privire la procesele pulmonare secundare sau alternative. Rezoluția infiltratelor pulmonare în MTN este lentă.

► Tratament

Diagnosticarea unei infecții cu enterocolită necrozantă (NEC) nu necesită neapărat tratament în toate cazurile, din două motive. În primul rând , unii pacienți nu dezvoltă niciodată simptome clinice, în special cei care sunt asimptomatici și prezintă puține microorganisme în probe. În al doilea rând, spectrul severității clinice a bolii este foarte larg; la pacienții cu simptome ușoare sau lent progresive, chimioterapia tradițională care utilizează o combinație de medicamente produce uneori efecte secundare mai grave decât boala în sine.

Schemele de tratament specifice și răspunsurile variază în funcție de specia NTM. Pacienții HIV-negativi cu neuropatie MAC necesită aproape întotdeauna o combinație de claritromicină sau azitromicină, rifampină sau rifabutină și etambutol (Tabelul 9-12). Streptomicina este o opțiune pentru primele două luni, în funcție de toleranța pacientului. Durata optimă a tratamentului este necunoscută, dar este aproape întotdeauna continuată timp de un an după conversia sputei. Inițial, tratamentul medical este satisfăcător în 66% din cazuri, dar recăderile sunt frecvente; aproximativ 50% dintre pacienți prezintă beneficii pe termen lung. Cei care nu răspund favorabil au aproape întotdeauna o infecție activă, dar stabilă. La persoanele cu neuropatie progresivă care nu răspund la chimioterapie, rezecția chirurgicală este o opțiune; rezultatele tratamentului chirurgical sunt destul de bune. Infecția *cu M. kansasii* răspunde bine la terapia medicamentoasă. Un regim zilnic de rifampicină, izoniazidă și etambutol timp de cel puțin 18 luni și minimum 12 luni de culturi negative este aproape întotdeauna suficient. Micobacteriile cu creștere rapidă (*M. abscessus, M. fortuitum, M. chelonae)* sunt în general rezistente la medicamentele antituberculoase comune.

► Când să se facă referire

Pacienții cu o infecție micobacteriană cu creștere rapidă trebuie îndrumați către un specialist pentru tratament.

Glassroth J. Boala pulmonară cauzată de micobacterii non-tuberculoase. Chest. Ianuarie 2008;133(1):243-51. [PMID: 18187749]

Griffith DE și colab. O declarație oficială ATS/IDSA: diagnosticul, tratamentul și prevenirea bolilor micobacteriene nontuberculoase. Am J Respir Crit Care Med. 15 februarie 2007;175(4):367-416. [PMID: 17277290]

NEOPLAMELE PULMONARE

Vezi capitolul 39 pentru o trecere în revistă a cancerului pulmonar, cancerului pulmonar secundar și mezoteliomului.

DETECTAREA CANCERULUI PULMONAR

Screeningul periodic al persoanelor asimptomatice cu risc crescut de cancer pulmonar nu are niciun beneficiu dovedit. Dovezile din cadrul *Proiectului Mayo Lung* sugerează că radiografiile toracice seriale identifică un număr semnificativ de tumori maligne precoce, dar că screeningul nu are impact asupra mortalității specifice cancerului pulmonar sau a mortalității din toate cauzele. Orice beneficii percepute ale screeningului au fost atribuite unor erori legate de timpul de pregătire, durata/timp și supradiagnostic. Până în prezent, nicio organizație consultativă majoră nu recomandă screeningul de rutină pentru cancerul pulmonar.

Disponibilitatea și achiziția rapidă a tomografiei computerizate helicoidale (LDCT) cu doze mici au readus entuziasmul pentru screening-ul cancerului pulmonar. Acest test este foarte sensibil și, în comparație cu radiografia toracică, identifică de patru până la zece ori mai multe tumori maligne pulmonare asimptomatice. Cu toate acestea, poate crește și numărul de teste fals pozitive, proceduri de diagnostic inutile și supradiagnostic. Un beneficiu al mortalității trebuie încă stabilit. *Studiul Național de Screening pentru Cancerul Pulmonar* este un studiu multicentric în curs de desfășurare, sponsorizat de NCI, pentru a determina dacă utilizarea LDCT în - screening-ul actual sau anterior pentru cancerul pulmonar la persoanele cu antecedente de fumat intens va îmbunătăți mortalitatea în această populație. Informații sunt disponibile la http://www.cancer.gov/NLST/ .

Detectarea cancerului pulmonar folosind markeri biomoleculari este încă în curs de investigare. Au fost descrise mai multe metode care evaluează tiparele compușilor organici volatili din aerul expirat sau modificările ADN-ului din condensatul respirației expirate , deși acestea nu au validare clinică.

Bach PB și colab. Screening pentru cancerul pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP (ediția a II-a). Chest. 2007 sept.;132(3 Suppl):69S-77S. [PMID: 17873161]

NODUL PULMONAR SOLITAR

Un nodul pulmonar solitar, uneori numit „leziune monetară", este o opacitate rotundă, izolată, <3 cm la radiografia toracică sau CT, mărginită de țesut pulmonar normal și neînsoțită de infiltrat, atelectazie sau limfadenopatie. Aproape toate aceste leziuni sunt asimptomatice și reprezintă o constatare neașteptată la radiografia toracică, ceea ce este important deoarece prezintă un risc semnificativ de malignitate. Frecvența malignității în seriile chirurgicale variază de la 10% la 68%, în funcție de populația de pacienți. Aproape toți nodulii benigni sunt granuloame infecțioase. **Neoplasmele benigne,** cum ar fi hamartoamele, reprezintă mai puțin de 5% din nodulii solitari.

Obiectivele evaluării sunt de a identifica și îndepărta tumorile maligne la persoanele care ar beneficia de rezecție, evitând în același timp procedurile invazive în afecțiuni benigne. Aceasta implică identificarea nodulilor cu o probabilitate suficient de mare de malignitate pentru a justifica biopsia sau rezecția sau cu o probabilitate suficient de mică de malignitate pentru a justifica observarea.

Simptomele izolate rareori stabilesc cauza, dar datele clinice și radiografice pot fi utilizate pentru a estima probabilitatea unei tumori maligne; vârsta pacientului este importantă. Nodulii malign sunt rari la persoanele sub 30 de ani. Probabilitatea apariției unei tumori maligne crește odată cu vârsta. Fumătorii prezintă un risc mai mare, iar probabilitatea apariției acestei afecțiuni crește odată cu numărul de țigări fumate zilnic. Pacienții cu o tumoră malignă anterioară prezintă un risc mai mare de a dezvolta un nodul malign solitar.

Primul și cel mai important pas în evaluarea radiologică este revizuirea radiografiilor anterioare. Compararea cu studiile anterioare permite prezicerea timpului de dublare, care este un marker important al malignității. Progresia rapidă (timpul de dublare mai mic de 30 de zile) sugerează infecție; stabilitatea prelungită (timpul de dublare mai mare de 465 de zile) indică o afecțiune benignă. Anumite caracteristici radiologice ajută la determinarea probabilității de malignitate. Creșterea dimensiunii este corelată cu malignitatea. Un studiu recent al nodulilor solitari identificați prin CT a demonstrat o rată de malignitate de 1% la cei care măsoară între 2 și 5 mm, 24% la cei care măsoară între 6 și 10 mm, 33% la cei care măsoară între 11 și 20 mm și 80% la cei care măsoară între 21 și 45 mm. Prezența unei margini uniforme, bine definite, este tipică unui proces benign. Marginile slab definite sau un aspect lobular sugerează malignitate. O tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) care prezintă margini spiculate și un halou periferic este puternic asociată cu malignitatea. Calcificarea și modelul acesteia sunt, de asemenea, indicatori utili. Leziunile benigne tind să prezinte calcificări dense într-un model central sau laminat. Leziunile maligne sunt însoțite de calcificări mai rare, adesea granulare sau excentrice. Leziunile cavitare cu pereți groși (>16 mm) sunt mai susceptibile de a fi maligne. Tomografia computerizată de înaltă calitate (HRCT) oferă o definiție mai bună a acestor caracteristici decât radiografia toracică și este mai probabil să detecteze limfadenopatia sau prezența leziunilor multiple. HRCT este indicată în orice nodul pulmonar solitar suspect.

► Tratament

Pe baza datelor clinice și radiografice, medicul trebuie să atribuie leziunii o probabilitate specifică de transformare malignă. Decizia de a solicita un test de diagnostic și modul de efectuare a acestuia depinde de interpretarea acestei probabilități în lumina situației clinice particulare a pacientului. Probabilitățile din paranteze de mai jos sunt doar orientative și nu trebuie interpretate ca fiind prescriptive.

În cazurile de noduli pulmonari solitari, o funcție de probabilitate continuă poate fi grupată în trei categorii. La pacienții cu o probabilitate scăzută (<5%) de malignitate (de exemplu, sub 30 de ani, leziuni stabile de mai mult de doi ani, model caracteristic de calcificare benignă), este adecvată așteptarea vigilentă. Tratamentul constă în studii imagistice seriate (CT sau radiografii toracice) la intervale care ar identifica creșterea sugestivă pentru malignitate. Reconstrucția tridimensională a imaginilor folosind CT de înaltă rezoluție poate oferi un test mai sensibil pentru creștere.

La pacienții cu o probabilitate mare (>60%) de malignitate, rezecția trebuie efectuată imediat după stadializare, cu condiția ca riscul chirurgical să fie acceptabil. Biopsiile rareori oferă un diagnostic specific de benignitate și nu sunt indicate.

Există încă controverse cu privire la tratamentul optim pentru persoanele cu o probabilitate intermediară de malignitate (5 până la 60%). Abordarea tradițională implică obținerea unei biopsii diagnostice prin aspirație transtoracică cu ac (TTNA) sau bronhoscopie. Aceasta din urmă stabilește diagnosticul în 10 până la 80% din proceduri, în funcție de dimensiunea și localizarea nodulului. În general, randamentul diagnostic al bronhoscopiei pentru nodulii mai mici de 2 cm și în locații periferice este scăzut, deși complicațiile sunt aproape întotdeauna rare. Modalități bronhoscopice mai noi, cum ar fi navigația electromagnetică și bronhoscopia ultrafină, sunt în curs de investigare, deși efectul lor asupra rezultatului diagnostic este încă incert. TTNA are un randament diagnostic raportat mai mare, între 50 și 97%. Cu toate acestea, randamentul este în mare măsură dependent de operator și este afectat de localizarea și dimensiunea leziunii. Complicațiile sunt mai frecvente în comparație cu bronhoscopia; pneumotoraxul apare în până la 30% din cazuri, iar o treime dintre acestea necesită plasarea unui tub toracic.

Randamentele diagnostice descurajante și rata ridicată de rezultate fals negative (până la 20-30% cu TTNA) au condus la dezvoltarea unor metode alternative. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) detectează metabolismul crescut al glucozei în leziunile maligne cu sensibilitate ridicată (85-97%) și specificitate (70-85%). Mulți algoritmi de diagnostic încorporează PET în evaluarea pacienților cu rezultate neconcludente la CT de înaltă rezoluție. Un rezultat PET pozitiv crește probabilitatea de malignitate, în timp ce un rezultat negativ exclude cancerul în majoritatea cazurilor. PET poate produce rezultate fals negative în cazul tumorilor inactive metabolic (adenocarcinoame bine diferențiate, carcinoide și tumori bronhoalveolare), iar imagistica de urmărire este aproape întotdeauna efectuată la intervale regulate pentru a confirma absența tumorii. Cu toate acestea, PET are mai multe dezavantaje: rezoluția sub 1 cm este slabă, testul este scump, iar disponibilitatea sa este limitată.

Citologia sputei este foarte specifică, dar lipsită de sensibilitate . Se utilizează în leziunile centrale și la persoanele care nu sunt eligibile pentru proceduri diagnostice invazive. Cercetătorii încearcă să îmbunătățească sensibilitatea citologiei sputei utilizând anticorpi monoclonali împotriva proteinelor care cresc în afecțiunile pulmonare maligne. Aceste teste par promițătoare, dar sunt încă în faza de cercetare.

Chirurgia toracoscopică *videoasistată (VATS)* oferă o metodă de diagnostic mai radicală. VATS este mai invazivă decât bronhoscopia sau chirurgia transtoracică (TTNA), deși este asociată cu mai puține dureri postoperatorii, spitalizări mai scurte și o revenire funcțională mai rapidă decât toracotomia tradițională. Aceste avantaje au

determinat unele centre să recomande rezecția VATS a tuturor nodulilor pulmonari solitari cu o probabilitate intermediară de transformare malignă. În unele cazuri, chirurgii îndepărtează nodulul și îl evaluează în sala de operație folosind analiza pe secțiuni congelate. Dacă nodulul este malign, se procedează cu lobectomie și prelevare de probe din ganglionii limfatici, fie toracoscopic, fie prin conversia la o toracotomie standard.

Probabilitatea de malignitate ar trebui determinată pentru toți pacienții, iar preferințele acestora ar trebui să ghideze deciziile diagnostice și terapeutice. Un pacient care dorește un diagnostic definitiv este puțin probabil să prefere o cale de acțiune care recomandă observarea. În mod similar, intervenția chirurgicală poate să nu fie acceptabilă în toate cazurile, cu excepția cazului în care prezența cancerului este definitivă. Este esențial să se stabilească preferințele pacienților, iar aceștia ar trebui să fie bine informați cu privire la riscurile și beneficiile specifice ale metodei recomandate, precum și la abordările alternative.

Gould MK și colab. Evaluarea pacienților cu noduli pulmonari: când este vorba de cancer pulmonar? Ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP (ediția a 2-a). Chest. Septembrie 2007;132(3 Suppl):108S-130S. [PMID: 17873164] Klein JS și colab. Evaluarea imagistică a nodulului pulmonar solitar. Clin Chest Med. Martie 2008;29(1):1538. [PMID: 18267182]

Mott TF și colab. Întrebări clinice. Care este cea mai bună abordare pentru un nodul pulmonar solitar identificat prin radiografie toracică? J Fam Pract. 2007 Oct;56(10):845-7. [PMID: 17908518]

Winer-Muram HT. Nodulul pulmonar solitar. Radiologie. Aprilie 2006; 239(1):34-49. [PMID: 16567482]

SÍNDROME DEL LÓBULO MEDIO DERECHO

Această afecțiune implică atelectazie recurentă sau persistentă a lobului afectat. Această prăbușire este legată de lungimea relativ mare și diametrul îngust al bronhiei lobare medii drepte și de deschiderea ovală („gură de pește") a acestui lob, în cazurile de deficit de ventilație colaterală. Bronhoscopia cu un dispozitiv cu fibră optică sau tomografia computerizată este uneori necesară pentru a exclude o tumoră obstructivă. Frecvent se identifică un corp străin sau o altă cauză benignă.

TUMORI CARCINOIDE BRONȘICE

Tumorile carcinoide și ale glandelor bronșice sunt uneori numite „adenoame bronșice". Acest termen trebuie evitat deoarece implică faptul că leziunile sunt benigne, când, de fapt, tumorile carcinoide și carcinoamele glandelor bronșice sunt neoplasme maligne de grad scăzut.

Tumorile carcinoide sunt de aproape șase ori mai frecvente decât carcinoamele glandelor bronșice și aproape toate se prezintă sub formă de excrescențe pedunculate sau sesile în bronhiile centrale. Acestea afectează ambele sexe în mod egal. Majoritatea pacienților au sub 60 de ani. Simptomele comune ale tumorilor carcinoide bronșice includ hemoptizie, tuse, respirație șuierătoare focală și pneumonie recurentă; acestea sunt rareori localizate periferic și se prezintă ca noduli pulmonari solitari asimptomatici . Sindromul carcinoid (înroșirea feței, diaree, respirație șuierătoare, hipotensiune arterială) este rar. Bronhoscopia cu fibre optice poate dezvălui o tumoră roz sau violetă într-o cale respiratorie centrală. Aceste leziuni au o stromă bine vascularizată, iar biopsia poate fi complicată de sângerări abundente. Tomografia computerizată permite localizarea leziunii și monitorizarea creșterii acesteia în timp. Scintigrafia cu octreotidă este, de asemenea, disponibilă pentru localizarea acestor neoplasme.

Tumorile carcinoide bronșice cresc lent și rareori metastazează. Complicațiile includ hemoragia și obstrucția căilor respiratorii, mai degrabă decât invazia tumorii și metastazele. În unele cazuri, este necesară îndepărtarea chirurgicală, iar prognosticul este de obicei favorabil. Aproape toate neoplasmele carcinoide bronșice sunt rezistente la radiații și chimioterapie.

Gustafsson BI și colab. Tumori neuroendocrine bronhopulmonare. Cancer. 1 iulie 2008;113(1):5-21. [PMID: 18473355]

Oberg K și colab. Grupul de lucru ESMO pentru ghiduri. Tumori neuroendocrine bronșice și timice: recomandare clinică ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire. Ann Oncol. 2008 mai;19(Supl. 2):ii102-3. [PMID: 18456740]

Thomas R și colab. Studiu clinico-patologic al tumorilor carcinoide pulmonare - o analiză retrospectivă și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Respir Med. 2008 Nov;102(11):1611-4. [PMID: 18614346]

TUMORI MEDIASTINICE

Diverse afecțiuni de dezvoltare, neoplazice, infecțioase, traumatice și cardiovasculare pot duce la prezența masei mediastinale pe radiografiile toracice. O convenție utilă împarte arbitrar mediastinul în trei compartimente (anterior, mijlociu și posterior) pentru a clasifica masele mediastinale și a facilita diagnosticul diferențial. Masele mediastinale specifice au o predilecție pentru unul sau mai multe dintre aceste compartimente; aproape toate sunt situate în **mediastinul anterior sau mijlociu** . Diagnosticul diferențial al unei mase în mediastinul anterior include timomul, teratomul, leziunile tiroidiene, limfomul și tumorile mezenchimale (lipom, fibrom). Diagnosticul diferențial pentru o **masă în mediastinul mijlociu** include limfadenopatia, mărirea arterei pulmonare , anevrismul aortei sau arterei brahiocefalice, chisturile de dezvoltare (bronhogene, enterice, pleuropericardice), venele azygos sau hemiazygos dilatate sau hernia prin foramenul Morgagni. Diagnosticul diferențial pentru o **masă mediastinală posterioară** include hernia hiatală, tumora neurogenă, meningocelul, neoplasmul esofagian, hernia prin foramenul Bochdalek, boala coloanei vertebrale toracice și hematopoieza extramedulară. Grupul de tumori neurogene include neurilemomul, neurofibromul, neurosarcomul, ganglioneuromul și feocromocitomul.

Semnele și simptomele maselor mediastinale sunt nespecifice și rezultă de obicei din efectele masei asupra structurilor înconjurătoare. Apariția treptată a durerii toracice retrosternale, a disfagiei sau a dispneei este un indicator important al unei mase mediastinale. În aproape jumătate din cazuri, nu există simptome, iar masa este detectată întâmplător la o radiografie toracică de rutină. Constatările examenului fizic variază în funcție de natura și localizarea masei.

Tomografia computerizată (CT) este utilă în management; - examinările radiologice complementare care sunt benefice includ deglutiția baritată dacă se suspectează o boală esofagiană, ecografia sau venografia Doppler a venelor brahiocefalice și a venei cave superioare și arteriografia. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este utilă; avantajele sale includ o mai bună delimitare a structurilor hilare și diferențierea dintre vase și mase. RMN-ul permite, de asemenea, imagistica în planuri multiple, în timp ce CT oferă doar imagini axiale. Când se suspectează o afecțiune neoplazică, este necesar diagnosticul histopatologic. Tratamentul și prognosticul depind de cauza care stau la baza masei mediastinale.

Date H. Strategii de diagnostic pentru tumorile și chisturile mediastinale. Thorac Surg Clin. 2009 Feb;19(1):29-35. [PMID: 19288818]

Tomaszek S și colab. Timoame: o trecere în revistă a practicii clinice actuale. Ann Thorac Surg. 2009 iunie;87(6):1973-80. [PMID: 19463649]

Whitten CR și colab. O abordare diagnostică a anomaliilor mediastinale. Radiographics. Mai-Iunie 2007;27(3):657-71. [PMID: 17495284]

BOLI PULMONARE INTERSTITIALE (boli difuze ale parenchimului pulmonar)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Dispnee progresivă cu debut insidios și tuse cronică neproductivă; semnele extrapulmonare pot însoți entități specifice.
- Tahipnee, volume pulmonare mici, crepitații uscate la ambele baze, hipotrofie digitală și insuficiență cardiacă dreaptă în cazurile avansate.
- Radiografiile toracice arată volume pulmonare mici și o distribuție neregulată a opacităților în modele „de sticlă măcinată", reticulare, nodulare, reticulonodulare sau chistice.
- Scăderea volumelor pulmonare, scăderea capacității de difuzie pulmonară și a distanței pe care o persoană o poate parcurge timp de 6 minute și hipoxemie indusă de exerciții fizice.

Informații generale

Boala pulmonară interstițială, sau pneumonia parenchimatoasă difuză, cuprinde un grup de afecțiuni care au caracteristici comune în ceea ce privește prezentarea (dispnee), manifestările fizice (crepitante inspiratorii tardive) și radiografia toracică (îngroșarea septului și modificări reticulonodulare).

Termenul „interstițial" este înșelător, deoarece procesul patologic începe de obicei cu leziuni ale epiteliului alveolar sau ale celulelor endoteliale ale capilarelor. Alveolita persistentă duce la obliterarea capilarelor alveolare și reorganizarea parenchimului pulmonar, însoțită de fibroză ireversibilă. Procesul nu afectează căile respiratorii proximale bronhiolelor respiratorii. Există cel puțin 180 de boli care se manifestă ca boală pulmonară interstițială. Tabelul 9-13 enumeră câteva diagnostice diferențiale pentru boala pulmonară interstițială. La majoritatea pacienților, nu se poate identifica o cauză specifică. La pacienții rămași, principalele cauze sunt medicamentele și diversele prafuri organice și anorganice. Istoricul pacientului poate oferi informații despre o cauză specifică, în special factorii ocupaționali și farmacologici.

Bolile țesutului conjunctiv sunt un grup de afecțiuni inflamatorii mediate imun, care includ artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, polimiozita-dermatomiozita, sindromul Sjögren și alte afecțiuni suprapuse. Prezența bolii pulmonare parenchimatoase difuze în prezența unei boli a țesutului conjunctiv sugerează cauza. În unele cazuri, boala pulmonară precede manifestările mai tipice ale bolii țesutului conjunctiv subiacente cu luni sau ani.

Cauzele identificate ale bolii pulmonare interstițiale sunt discutate în secțiunile lor. Cele mai importante forme idiopatice vor fi abordate ulterior.

Tabelul 9-13. Diagnostic diferențial al bolii pulmonare interstițiale.

Legat de droguri	
	Antiaritmice (amiodaronă)
	Antibacteriene (nitrofurantoină, sulfonamide)
	Antineoplazice (bleomicină, ciclofosfamidă, metotrexat, nitrozouree)
	Medicamente antireumatice (săruri de aur, penicilamină)
	Fenitoină
Mediu și ocupațional (expunere la inhalare)	
	Praf, substanțe anorganice (azbest, silice, metale grele, beriliu)
	Praf organic (actinomicete termofile, antigene aviare, specii de Aspergillus)
	Gaze, fumuri și vapori (clor, izocianați, paraquat, dioxid de sulf) Radiații ionizante
	Talc (utilizat în droguri injectabile)
Infecții	
	Ciuperci diseminate *(Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum)*
	Micobacterii, diseminate
	Pneumocystis jiroveci
	Virus
Tulburări pulmonare primare	
	Pneumonită criptogenă organizatoare (POC)
	Pneumonită interstițială fibrozantă idiopatică: pneumonită interstițială acută, pneumonită interstițială descuamativă, pneumonită interstițială nespecifică, pneumonită interstițială comună, boală pulmonară interstițială asociată cu bronșiolita respiratorie
	Proteinoză alveolară pulmonară
Tulburări sistemice	
	Sindromul de insuficiență respiratorie acută
	Amiloidoză
	Spondilita anchilozantă
	Boli autoimune: dermatomiozită, polimiozită, artrită reumatoidă, scleroză sistemică (sclerodermie), lupus eritematos sistemic
	Pneumonie eozinofilă cronică
	Sindromul Goodpasture
	Hemosideroza pulmonară idiopatică
	Enteropatie inflamatorie
	Histiocitoza cu celule Langerhans (granulom eozinofil)
	Răspândirea limfangitică a cancerului (carcinomatoză limfangitică)
	Limfangioleiomiomatoză
	Edem pulmonar
	Hipertensiune venoasă pulmonară cronică
	Sarcoidoză
	Granulomatoza Wegener

PNEUMONII INTERSTIȚIALE IDIOPATICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Factor important în identificarea afecțiunilor fibrotice specifice.
- Uneori este necesară o biopsie pentru a diagnostica o boală idiopatică.
- Un diagnostic precis identifică persoanele care sunt foarte susceptibile de a beneficia de terapie.

Informații generale

Cea mai frecventă entitate la pacienții cu boală pulmonară interstițială este pneumonia interstițială idiopatică. Din punct de vedere istoric , diagnosticul acesteia s-a bazat pe criterii clinice și radiografice, și doar la un număr mic de pacienți s-a obținut chirurgical un fragment de biopsie pulmonară. La obținerea

probelor, elementul comun al fibrozei a permis gruparea mai multor caracteristici histologice în categoria pneumoniei interstițiale idiopatice, care sunt acceptate ca fiind caracteristice unor afecțiuni cu evoluții histologice naturale diferite și răspunsuri diverse la terapii (Tabelul 9-14). Prin urmare, în evaluarea pacienților cu boală pulmonară interstițială, clinicianul trebuie să identifice afecțiuni specifice.

Pacienții cu pneumonie interstițială fibrozantă idiopatică pot prezenta oricare dintre modelele histologice descrise în Tabelul 9-14. Primul pas în evaluare este identificarea pacienților a căror afecțiune este cu adevărat idiopatică. După cum se arată în Tabelul 9-13, aproape toate cauzele identificabile ale bolii pulmonare interstițiale sunt infecțioase, legate de medicamente, de mediu sau ocupaționale. Bolile pulmonare interstițiale asociate cu alte afecțiuni (sindroame pulmonare-renale, colagenopatii) pot fi identificate printr-un istoric medical atent. Pe lângă pneumonia interstițială acută, tablourile clinice ale pneumoniei interstițiale idiopatice sunt suficient de similare pentru a exclude un diagnostic specific. Ocazional, diagnosticul se stabilește pe radiografii toracice și studii CT de înaltă rezoluție. În cele din urmă, mulți pacienți cu boală aparent idiopatică necesită biopsie pulmonară chirurgicală pentru a stabili un diagnostic definitiv. Importanța unui diagnostic precis este dublă. În primul rând, permite medicului să ofere informații precise despre cauza și progresia bolii. În al doilea rând, un diagnostic precis ajută la diferențierea persoanelor care sunt mai predispuse să beneficieze de tratament. O biopsie pulmonară chirurgicală poate preveni ca pacienții tratați pentru pneumonie interstițială neinflamatoare să primească tratamente potențial dăunătoare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

La anumite persoane, diagnosticul de prejudiciu pulmonar urin (PIU) poate fi stabilit exclusiv pe baza datelor clinice (Fig. 9-14). PIU poate fi diagnosticată cu o certitudine de 90% la pacienții cu vârsta peste 65 de ani care prezintă: 1) boală idiopatică pe baza istoricului pacientului și a crepitanților inspiratori la examenul fizic; 2) teste funcționale pulmonare restrictive; 3) constatări radiografice caracteristice fibrozei progresive pe parcursul mai multor ani; și 4) fibroză difuză în placă cu aspect de fagure de miere la bazele pleurale la tomografia computerizată de înaltă rezoluție. Acești pacienți nu necesită biopsie pulmonară chirurgicală.

B. Studii speciale

Trei tehnici de diagnostic sunt utilizate frecvent: lavajul bronhoalveolar, biopsia transbronșică și biopsia pulmonară chirurgicală, aceasta din urmă utilizând o metodă deschisă sau prin chirurgie toracoscopică video - *asistată (VATS).*

Lavajul bronhoalveolar oferă un diagnostic specific în cazurile de infecție, în special cu *P. jiroveci* sau micobacterii, sau dacă studiul citologic indică prezența celulelor.

Tabelul 9-14. Pneumonii interstițiale fibrozante idiopatice.

Nume și prezentare clinică	Histopatologie	Model radiografic	Răspunsul la tratament și prognosticul
interstițială comună (PIU *)* Vârstă 55-60 de ani, ușoară predominanță la bărbați. Tuse seacă insidioasă și dispnee timp de luni până la ani. Hipodromul este prezent la momentul diagnosticului în 25 până la 50% din cazuri. Crepitante fine, difuze, inspiratorii tardivi se aud la auscultația pulmonară. Defect ventilator restrictiv și capacitate redusă de difuzie se constată la testele funcționale pulmonare. ANA și FR sunt pozitive în aproximativ 25% din cazuri fără colagenopatie dovedită.	Fibroza este distribuită în plăci, temporar și eterogen, cu un model în formă de fagure și țesut pulmonar normal . Există o pierdere a pneumocitelor de tip I și proliferarea celulelor alveolare de tip II. Sunt prezente „focare de fibroblaste", constând din fibroblaste și miofibroblaste cu proliferare activă. Inflamația este de obicei ușoară și implică limfocite mici; acumularea de macrofage intraalveolare este prezentă, dar nu este o caracteristică proeminentă.	Volum pulmonar scăzut. Opacități liniare sau reticulare bibazilare și subpleurale crescute. Boala unilaterală este rară. CT-ul de înaltă rezoluție arată modificări minime cu opacități de tip sticlă mată și aspect variabil de fagure de miere. Pot exista zone de plămân normal adiacente zonelor de fibroză avansată. Între 2% și 10% prezintă radiografii toracice normale și studii CT de înaltă rezoluție la momentul diagnosticului.	Niciun studiu randomizat nu a demonstrat o supraviețuire îmbunătățită în comparație cu pacienții netratați. Boala progresează inexorabil. Răspunsul la corticosteroizi și medicamente citotoxice este de cel mult 15%, iar acest lucru poate reprezenta o clasificare greșită bazată pe histopatologie. Supraviețuirea mediană este de aproximativ trei ani, în funcție de stadiul la momentul diagnosticului. Interesul actual se concentrează pe medicamentele antifibrotice.
Boala pulmonară interstițială asociată cu bronșiolita respiratorie (RB-ILD *)* Vârstă 40-45 de ani. Tablou similar cu bronșiolita pulmonară non-uterină (NIU), deși la persoane mai tinere. Rezultate similare la testele funcționale pulmonare, dar anomalii mai puțin severe. Pacienții cu bronșiolită respiratorie au întotdeauna antecedente de fumat cronic.	Un număr mai mare de macrofage sunt dispersate uniform în spațiile alveolare. Focarele de fibroblaste sunt rare, fibroza este minimă, iar modelul în formă de fagure este minim. În boala pulmonară interstițială asociată cu bronșiolita respiratorie, acumularea de macrofage este localizată în spațiile aeriene peribronchiolare; în DIP [1] , este difuză. Structura alveolară este păstrată.	Este posibil să nu difere de UIP. Se prezintă mai frecvent cu un model nodular sau reticulonodular. Fagure de miere este rar. CT-ul de înaltă rezoluție este mai probabil să dezvăluie opacități difuze de tip sticlă mată și emfizem lobilor superiori.	Remisiunea spontană apare la până la 20% dintre pacienți, deci prognosticul este neclar. Renunțarea la fumat este esențială. Prognosticul este cu siguranță mai bun decât cel al UIP: supraviețuirea mediană mai mare de 10 ani. Se consideră că corticosteroizii sunt eficienți, dar nu există studii clinice randomizate care să susțină această presupunere.
Pneumonia interstițială acută (PIA *)* Clinic cunoscut sub numele de sindrom Hamman-Rich. Are o gamă largă de vârstă, cu mulți pacienți tineri. Se prezintă cu un debut acut de dispnee, urmat de dezvoltarea rapidă a insuficienței respiratorii. Jumătate dintre pacienți raportează un sindrom viral înainte de pneumonie. Evoluția clinică este imposibil de distins de SDRA idiopatică.	Modificările patologice reflectă un răspuns acut la leziune, care apare în câteva zile sau săptămâni. Seamănă cu faza de organizare a leziunilor alveolare difuze. Sunt prezente fibroză și depunere minimă de colagen. Poate părea similară cu insuficiența alveolară non-alveolară (NIU), dar este mai omogenă și nu are un model în formă de fagure de miere, deși acesta se poate dezvolta dacă procesul persistă mai mult de o lună la un pacient ventilat mecanic.	Consolidare bilaterală difuză a spațiilor de aer cu zone de atenuare în sticlă mată pe studiu CT de înaltă rezoluție.	Îngrijirea suportivă (ventilația mecanică) este esențială, dar efectul tratamentelor specifice este neclar. Mortalitatea inițială este ridicată; 50 până la 90% mor în decurs de două luni de la diagnosticare. Nu este progresivă dacă pacientul supraviețuiește. Funcția pulmonară se poate normaliza sau deteriora permanent.
(NSIP *)* Vârstă 45-55 de ani. Ușoară predominanță la femei. Similar cu UIP, dar debutul tusei și dispneei se manifestă în câteva luni, nu în ani.	Nespecific deoarece histopatologia nu se încadrează în categorii bine stabilite. Grade variabile de inflamație și fibroză, distribuție asemănătoare plăcilor, dar uniformă în timp, sugerând un răspuns la o singură leziune. Aproape toate prezintă inflamație limfocitară și a plasmocitelor fără fibroză. Fagure de miere prezent, dar rar. Unii recomandă împărțirea acestuia în subtipuri celulare și fibroase.	Este posibil să nu difere de UIP. Zonele bilaterale de atenuare în sticlă mată și fibroză la CT de înaltă rezoluție sunt cele mai frecvente constatări. Formarea în fagure de miere este rară.	Se consideră că tratamentul este eficient, dar nu au fost publicate studii clinice prospective . Prognosticul general este bun, dar depinde de extinderea fibrozei la momentul diagnosticării. Supraviețuirea mediană este mai mare de 10 ani.
Pneumonie organizatoare criptogenă (POC, fostă pneumonie organizatoare cu bronșiolită obliterantă [POO *])* De obicei, pacienții au vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani, dar există o variație largă. Debutul este brusc, adesea la câteva săptămâni până la câteva luni după o boală asemănătoare gripei. Dificultățile de respirație și tusea seacă sunt proeminente, deși simptomele constituționale precum oboseala, febra și pierderea în greutate sunt frecvente. Testele funcționale pulmonare arată de obicei restricție, dar până la 25% prezintă obstrucție asociată .	Acestea sunt incluse în pneumoniile interstițiale idiopatice pe baza datelor clinice. Exploziile de țesut conjunctiv lax (corpi Masson) și celulele inflamatorii umplu alveolele și bronhiolele distale.	Volume pulmonare normale. Radiografia toracică evidențiază de obicei afecțiuni interstițiale și parenchimatoase cu infiltrate alveolare periferice discrete și infiltrate de tip „glass-glass". Opacitățile nodulare sunt frecvente. CT-ul de înaltă rezoluție evidențiază consolidare subpleurală și îngroșare și dilatare a pereților bronșici.	Răspuns rapid la corticosteroizi la două treimi dintre pacienți. Prognosticul pe termen lung este aproape întotdeauna bun la cei care răspund la tratament. Recidivele sunt frecvente.

include pneumonia interstițială descuamativă (PID).
ANA, anticorpi antinucleari; FR, factor reumatoid; UIP, pneumonie interstițială comună; SDRA, sindrom de detresă respiratorie acută.

canceros. Constatările pot sugera și uneori confirma prezența pneumoniei eozinofile, a histiocitozei cu celule Langerhans și a proteinozei alveolare. Analiza constituenților celulari ai lichidului de lavaj poate sugera o boală specifică, deși nu confirmă diagnosticul.

Biopsia transbronșică, în care proba este obținută prin intermediul unui bronhoscop flexibil, se efectuează cu ușurință la aproape toți pacienții. Riscurile de pneumotorax (5%) și hemoragie (1 până la 10%) sunt mici. Cu toate acestea, probele sunt mici, erorile de eșantionare sunt frecvente, iar diagnosticul este uneori complicat de artefacte de strivire. Acest tip de biopsie permite uneori diagnosticul definitiv al sarcoidozei, răspândirii limfangitice a carcinomului, proteinozei alveolare pulmonare, tuberculozei miliare și histiocitozei cu celule Langerhans. Este important de menționat că diagnosticul de pneumonie interstițială comună (PIU) nu poate fi confirmat prin biopsie transbronșică, deoarece diagnosticul histologic necesită un „profil al modificărilor" și nu o singură constatare patognomonică. Acest tip de biopsie poate exclude PIU prin confirmarea prezenței unei alte afecțiuni specifice. Acest tip de biopsie nu poate confirma diagnosticul specific de pneumonie interstițială idiopatică și, în aceste cazuri, este de obicei necesară intervenția chirurgicală pentru a obține un fragment de plămân pentru biopsie.

Biopsia pulmonară chirurgicală este metoda standard pentru diagnosticarea bolii pulmonare interstițiale. Cu două sau trei fragmente obținute din mai multe locuri din același plămân, inclusiv țesut aparent normal, se poate stabili un diagnostic specific și se pot obține date prognostice privind extinderea fibrozei în comparație cu inflamația activă. În general, toți pacienții sub 60 de ani fără un diagnostic specific ar trebui să fie supuși acestei biopsii chirurgicale. La pacienții vârstnici și cei mai bolnavi, este important să se cântărească riscurile și beneficiile cu extremă precauție din trei motive: 1) complicațiile acestei metode pot fi semnificative; 2) este posibil să nu se ajungă la un diagnostic definitiv nici măcar prin îndepărtarea chirurgicală a țesutului pulmonar; și 3) dacă se stabilește un diagnostic specific, uneori tratamentul eficient nu este disponibil. La unii pacienți, terapia empirică sau nicio terapie poate fi preferabilă, iar biopsia pulmonară chirurgicală poate să nu fie efectuată.

► Tratament

Există controverse în jurul tratamentului pneumoniei interstițiale fibrozante idiopatice . Niciun studiu clinic randomizat controlat nu a demonstrat că vreun tratament îmbunătățește supraviețuirea sau calitatea vieții în comparație cu lipsa tratamentului. Experiența clinică sugerează că pacienții cu pneumonie interstițială descuamativă (PDI sau boală pulmonară interstițială asociată bronșiolitei respiratorii), pneumonie interstițială nespecifică sau POC (Tabelul 9-14) răspund frecvent la corticosteroizi și trebuie administrat un tratament, de obicei prednison, 1 până la 2 mg/kg/zi timp de minimum două luni. Același regim nu este aproape niciodată eficient la pacienții cu PNI. Deoarece acest tratament este asociat cu o morbiditate considerabilă, comunitatea pneumologică nu recomandă utilizarea de rutină a corticosteroizilor la persoanele cu PNI. Există mai multe studii clinice în curs de desfășurare cu tratamente antifibrotice, cum ar fi pirfenidonă și interferon gamma-1b, precum și investigații mai mici cu sildenafil, talidomidă și modificatori biologici.

Collard HR și colab. Exacerbări acute ale fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med. 1 octombrie 2007;176(7):636-43. [PMID: 17585107]

Noth I și colab. Progrese recente în fibroza pulmonară idiopatică. Chest. 2007 august;132(2):637-50. [PMID: 17699135]

Ryu JH și colab. Diagnosticul bolilor pulmonare interstițiale. Mayo Clin Proc. 2007 august; 82(8): 976-86. [PMID: 17673067]

Travis WD și colab. Pneumonie interstițială nespecifică idiopatică: raport al unui proiect al Societății Americane de Torace. Am J Respir Crit Care Med. 15 iunie 2008;177(12):1338-47. [PMID: 18388353]

SARCOIDOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Simptome legate de plămâni, piele, ochi, nervi periferici, ficat, rinichi, inimă și alte țesuturi.
- Demonstrarea granuloamelor necazoaseante într-o probă de biopsie.
- Excluderea altor afecțiuni granulomatoase.

► Generalități

Sarcoidoza este o boală sistemică de cauză necunoscută care, la aproape 90% dintre pacienți, este caracterizată prin inflamația granulomatoasă a plămânilor. Incidența este mai mare la afro-americanii și la caucazienii de origine nord-europeană; printre afro-americani, femeile sunt mai frecvent afectate. Boala începe de obicei în a treia sau a patra decadă de viață.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții se pot prezenta cu stare generală de rău, febră și dificultăți de respirație cu debut treptat. Simptomele de afectare a pielii (eritem, lupus perniosalpingic), irită, neuropatie periferică, artrită (Capitolul 20) sau cardiomiopatie pot determina pacientul să solicite asistență medicală (Fig. 9-6). Unele persoane sunt asimptomatice și solicită asistență medicală din cauza unor anomalii (de obicei limfadenopatie hilară bilaterală și paratraheală dreaptă) pe radiografiile toracice. Constatările examenului fizic sunt atipice pentru bolile pulmonare interstițiale; crepitațiile se aud rareori la examenul toracic. Alte constatări includ frecvent mărirea glandelor parotide, hepatosplenomegalie și limfadenopatie.

B. Date de laborator

Studiile de laborator pot evidenția leucopenie, o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor și hipercalcemie (aproape 5% dintre pacienți) sau hipercalciurie (20%). Nivelurile enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sunt crescute la 40% până la 80% dintre persoanele cu boală activă. Această constatare nu este nici suficient de sensibilă, nici suficient de specifică pentru a fi relevantă din punct de vedere diagnostic. Studiile fiziologice arată uneori dovezi de obstrucție a fluxului de aer, dar anomaliile restrictive cu scăderea volumelor pulmonare și a capacității de difuzie sunt mai frecvente. Anergia este prezentă la test în 70% din cazuri.

▲ **Figura 9-6.** Atac cutanat în sarcoidoză (lupus pernio) care afectează ala nazală. (Cu permisiunea lui Richard P. Usatine, MD, și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Culoare al Medicinei de Familie*, McGraw-Hill, 2009.)

cutanată. ECG-ul poate evidenția anomalii de conducere și aritmii.

C. Imagistică

Constatările radiografice sunt variabile și includ doar limfadenopatie hilară bilaterală (stadiul radiografic I), limfadenopatie hilară și afectare parenchimatoasă (stadiul radiografic II) sau doar invazie parenchimatoasă (stadiul radiografic III). Afectarea parenchimatoasă se observă de obicei la radiografie sub formă de infiltrate reticulare difuze, dar pot fi prezente și infiltrate focale, umbre acinare, noduli și, rareori, cavitații. Revărsatul pleural este identificat la mai puțin de 10% dintre pacienți.

D. Studii speciale

Diagnosticul sarcoidozei necesită demonstrarea histologică a granuloamelor necazoase în biopsiile unui pacient cu alte manifestări tipice înrudite. Este esențial să se excludă alte boli granulomatoase (de exemplu, berilioză, tuberculoză , infecții fungice) și limfom. Biopsia locurilor ușor accesibile (de exemplu, ganglioni limfatici palpabili, leziuni cutanate sau glandele salivare) este probabil pozitivă. Biopsia pulmonară transbronșică are, de asemenea, un randament ridicat (75 până la 90%), în special la persoanele cu dovezi radiologice de afectare parenchimatoasă. Unii clinicieni consideră că biopsia este inutilă atunci când sunt prezente constatări radiografice în stadiul I într-un cadru clinic care susține puternic diagnosticul de sarcoidoză (de exemplu, o tânără femeie de culoare cu eritem nodos). Biopsia este esențială ori de câte ori datele clinice și radiografice sugerează posibilitatea unui diagnostic alternativ, cum ar fi limfomul. În sarcoidoză, lichidul de lavaj bronhoalveolar este de obicei caracterizat printr-o creștere a limfocitelor și un raport ridicat de celule CD4/CD8. Lavajul bronhoalveolar nu stabilește un diagnostic, dar ajută la monitorizarea activității sarcoidozei la anumite persoane. Pacienții necesită o evaluare oftalmologică completă.

► Tratament

Indicațiile pentru tratamentul cu corticosteroizi orali (prednison, 0,5 până la 1,0 mg/kg/zi) includ simptome sistemice debilitante , hipercalcemie, irită, uveită, artrită, afectarea sistemului nervos central, invazie cardiacă, hepatită granulomatoasă, leziuni cutanate pe lângă eritem nodos și leziuni pulmonare progresive. Tratamentul pe termen lung, timp de luni până la ani, este adesea necesar. Concentrațiile serice ale ECA scad de obicei odată cu ameliorarea clinică. S-au încercat administrarea de imunosupresoare și ciclosporină, în special atunci când terapia cu corticosteroizi este epuizată, dar experiența cu aceste medicamente este limitată.

► Prognoză

Prognosticul este mai bun la pacienții cu limfadenopatie hilară; afectarea radiografică a parenchimului pulmonar este asociată cu un prognostic mai slab. Eritemul nodos are un prognostic bun. Aproximativ 20% dintre pacienții cu afectare pulmonară suferă leziuni pulmonare ireversibile, caracterizate prin fibroză progresivă, bronșiectazie și cavitație. Acest stadiu avansat este frecvent complicat de pneumotorax, hemoptizie, formarea de micetoame în cavitățile pulmonare și insuficiență respiratorie. Sarcoidoza miocardică apare la aproape 5% dintre pacienți, ducând uneori la cardiomiopatie restrictivă, aritmii cardiace și tulburări de conducere. Aproximativ 5% dintre pacienți decedează din cauza insuficienței pulmonare.

Pacienții necesită o monitorizare pe termen lung, care include cel puțin un examen fizic, teste funcționale pulmonare, analize biochimice ale sângelui, evaluare oftalmologică, radiografie toracică și ECG anual.

Dempsey OJ și colab. Sarcoidoză. BMJ. 28 august 2009;339:b3206. [PMID: 19717499]
Iannuzzi MC et al. Sarcoidoza. N Engl J Med. 22 noiembrie 2007; 357(21): 2153-65. [PMID: 18032765]
Judson MA. Sarcoidoza: prezentare clinică, diagnostic și abordare a tratamentului. Am J Med Sci. 2008 ian;335(1):26-33. [PMID: 18195580]
Mihailovic-Vucinic V și colab. Sarcoidoză pulmonară. Clin Chest Med. 2008 sept.;29(3):459-73. [PMID: 18539238]

PROTEINOZA ALVEOLARĂ PULMONARĂ

Proteinoza alveolară pulmonară este o boală foarte rară în care fosfolipidele se acumulează în spațiile alveolare. Afecțiunea poate fi primară (idiopatică) sau secundară (apărând în imunodeficiență; afecțiuni maligne hematologice; inhalarea de pulberi minerale; sau în urma unor infecții pulmonare precum tuberculoza și infecțiile virale). Simptomul de prezentare obișnuit este dispneea progresivă, iar radiografia toracică arată infiltrate alveolare bilaterale sugestive pentru edem pulmonar. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea constatărilor caracteristice din lavajul bronhoalveolar (aspect lăptos și material lipoproteinac pozitiv pentru PAS).

legat de caracteristicile clinice și radiologice tipice. În unele cazuri este necesară biopsia pulmonară transbronșică sau chirurgicală (care evidențiază fosfolipide intraalveolare amorfe).

Evoluția bolii variază; unii pacienți prezintă remisie spontană, în timp ce alții dezvoltă insuficiență respiratorie progresivă. Este posibilă infecția pulmonară cu nocardia sau fungi. Tratamentul pentru proteinoza alveolară constă în lavaj periodic al întregului plămân.

Frazier AA și colab. Din arhivele AFIP: proteinoză alveolară pulmonară. Radiographics. Mai-Iunie 2008;28(3):883-99. [PMID: 18480490]
Juvet SC și colab. Boală pulmonară rară II: proteinoză pulmonară și alveolară. Can Respir J. 2008 mai-iunie;15(4):203-10. [PMID: 18551202]

Sindroame pulmonare eozinofile

Sindroamele pulmonare eozinofilice sunt un grup divers de afecțiuni caracterizate de obicei prin infiltrate eozinofilice ale plămânilor, dispnee și tuse. Mulți pacienți prezintă simptome generale , cum ar fi febra. Cauzele frecvente includ expunerea la medicamente (nitrofurantoină, fenitoină, ampicilină, acetaminofen, ranitidină) sau infecția cu helminți (de exemplu, *Ascaris,* anchilostom, *Strongyloides)* sau viermi filari (de exemplu, *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi,* eozinofilie pulmonară tropicală). **Sindromul Löffler** se referă la infiltrate pulmonare eozinofilice acute ca răspuns la trecerea transpulmonară a larvelor de helminți. Eozinofilia pulmonară poate fi, de asemenea, o manifestare a altor boli, cum ar fi ABPA, sindromul Churg-Strauss, sindroamele hipereozinofilice sistemice, granulomul eozinofilic al plămânului (al cărui nume corect este histiocitoza pulmonară cu celule Langerhans), neoplasmele și multe boli pulmonare interstițiale. Dacă se identifică o cauză extrinsecă, tratamentul constă în eliminarea medicamentului cauzator sau tratarea infecției parazitare.

O treime din cazuri sunt idiopatice, iar două sindroame sunt - frecvente. **Pneumonia eozinofilică cronică** este identificată în principal la femei și este caracterizată prin febră, transpirații nocturne , pierdere în greutate și dispnee. Jumătate din cazuri se prezintă cu astm. Radiografiile toracice arată infiltrate periferice, „negativul fotografic" al edemului pulmonar. Lavajul bronhoalveolar tipic arată eozinofilie; eozinofilia din sângele periferic este prezentă în peste 80% din cazuri. Tratamentul cu prednison oral (1 mg/kg/zi timp de una până la două săptămâni, urmat de reducere treptată a dozelor pe parcursul a mai multor luni) produce aproape întotdeauna o ameliorare dramatică, dar majoritatea pacienților necesită cel puțin 10 până la 15 mg de prednison o dată la două zile timp de un an sau mai mult (uneori pe termen nelimitat) pentru a preveni recidiva. Pneumonia eozinofilică acută este o boală febrilă acută caracterizată prin tuse și dispnee, uneori cu progresie rapidă spre insuficiență respiratorie. Radiografia toracică este anormală, dar nespecifică. Lavajul bronhoalveolar evidențiază adesea eozinofilie, dar eozinofilia din sângele periferic este rareori întâlnită la debutul simptomelor. Răspunsul la corticosteroizi este aproape întotdeauna robust.

Alam M și colab. Pneumonia eozinofilică cronică: o analiză. South Med J. Ianuarie 2007;100(1):49-53. [PMID: 17269525]
Wechsler ME. Sindroame eozinofilice pulmonare. Immunol Allergy Clin North Am. 2007 august; 27(3): 477-92. [PMID: 17868860]

TULBURĂRI DE CIRCULAȚIE PULMONARĂ

Tromboembolism pulmonar venos

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Predispoziție la tromboză venoasă, de obicei a extremităților inferioare.

► Unul sau mai multe dintre următoarele: dispnee, durere toracică, hemoptizie, sincopă.

► Tahipnee și diferență alveoloarterială lărgită P SAU 2 .

► Defecte caracteristice la scintigrafia pulmonară de ventilație și perfuzie, studiul tomografiei computerizate (CT) helicoidale a toracelui sau la arteriografia pulmonară .

► Informații generale

Embolia pulmonară, adesea denumită *embolie pulmonară* (EP), este o complicație frecventă, gravă și potențial fatală a formării trombilor în circulația venoasă profundă. Embolia pulmonară este a treia cauză de deces la pacienții spitalizați. În ciuda acestei prevalențe, aproape niciunul dintre aceste cazuri nu este identificat înainte de deces, iar mai puțin de 10% dintre pacienții cu embolii fatale primesc tratament specific pentru această afecțiune. Managementul eficient necesită o abordare sistematică și vigilentă a diagnosticului și conștientizarea factorilor de risc, astfel încât să se poată oferi un tratament preventiv adecvat.

Multe substanțe pot provoca embolii în circulația pulmonară, inclusiv aerul (în timpul procedurilor neurochirurgicale sau din catetere venoase centrale), lichidul amniotic (în travaliul activ), grăsimea (fracturi ale oaselor lungi), corpii străini (talc la consumatorii de droguri injectabile), ouăle de paraziți (schistosomioză), embolii septici (endocardită infecțioasă acută) și celulele tumorale (adenocarcinom renal). Cel mai frecvent embol este un tromb, care se poate desprinde de orice parte a circulației venoase sau de inimă, deși cel mai frecvent provine din venele profunde ale extremităților inferioare. Trombii limitați la gambă rareori provoacă embolii pulmonare. Cu toate acestea, aproximativ 20% dintre trombii din venele gambă se propagă proximal în venele poplitee și iliofemurale, unde se pot rupe și emboliza în circulația pulmonară. Emboliile pulmonare se formează la 50 până la 60% dintre persoanele cu tromboză venoasă profundă (TVP) proximală; jumătate din aceste evenimente embolice sunt asimptomatice. Între 50 și 70% dintre pacienții cu emboli pulmonare simptomatice prezintă și TVP la nivelul extremităților inferioare la evaluare.

Embolia pulmonară și TVP sunt două manifestări ale aceleiași boli. Factorii de risc pentru embolia pulmonară sunt aceiași ca și cei pentru formarea trombilor în circulația venoasă: staza venoasă, lezarea peretelui vasului și hipercoagulabilitatea (triada Virchow). Staza venoasă crește odată cu imobilitatea (repaus la pat, în special post-mortem).

Complicații chirurgicale, obezitate, accident vascular cerebral), hipervâscozitate (policitemie) și presiuni venoase centrale crescute (debit cardiac scăzut, sarcină). Vasele de sânge pot fi afectate de tromboze anterioare, intervenții chirurgicale ortopedice sau traume. Hipercoagulabilitatea poate fi cauzată de medicamente (contraceptive orale, terapie de substituție hormonală) sau boli (tumoare malignă, intervenții chirurgicale) sau poate rezulta din defecte moștenite. Cea mai frecventă cauză moștenită în populațiile caucaziene este rezistența la proteina C activată, cunoscută și sub numele de factor V Leiden. Această trăsătură apare la aproximativ 3% dintre bărbații americani sănătoși și la 20 până la 40% dintre pacienții cu tromboză venoasă idiopatică. Alți factori de risc majori pentru hipercoagulabilitate includ următorii: deficitul sau disfuncția proteinelor C și S și a antitrombinei III; mutația genei protrombinei; și prezența anticorpilor antifosfolipidici (anticoagulant lupic și anticorp anticardiolipină).

Prolapsul pre-expunere (EP) are multiple efecte fiziologice. Obstrucția fizică a patului vascular și vasoconstricția prin reflexe neurohumorale cresc rezistența vasculară pulmonară. Trombii masivi pot provoca insuficiență ventriculară dreaptă. Obstrucția vasculară crește spațiul mort fiziologic (ventilație irosită) și duce la hipoxemie din cauza șuntului dreapta-stânga, scăderea debitului cardiac și epuizarea surfactantului, ceea ce provoacă atelectazie. Bronhoconstricția reflexă contribuie la respirație șuierătoare și la creșterea efortului respirator.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Diagnosticul clinic al emboliei pulmonare este foarte dificil din două motive. În primul rând, datele clinice depind atât de dimensiunea emboliei, cât și de statusul cardiopulmonar preexistent al pacientului. În al doilea rând, semnele și simptomele comune ale emboliei pulmonare nu sunt specifice acestei afecțiuni (Tabelul 9-15).

În realitate, niciun semn sau simptom singular sau nicio combinație de constatări clinice nu este specifică emboliei pulmonare. Unele constatări sunt destul de sensibile: dispneea și durerea inspiratorie sunt prezente la 75% până la 85% și, respectiv, 65% până la 75% dintre pacienți. Singurul semn găsit în mod fiabil la mai mult de jumătate dintre pacienți este tahipneea. O practică clinică obișnuită este utilizarea combinațiilor de constatări clinice pentru a identifica pacienții cu risc scăzut de embolie pulmonară. De exemplu, 97% dintre persoanele din studiul original *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnostic* (PIOPED I) cu embolie pulmonară demonstrată prin angiografie au prezentat una sau mai multe dintre aceste constatări: dispnee, durere toracică la respirație sau tahipnee. Wells și colab. au publicat și validat o regulă de decizie simplă care cuantifică și împarte această evaluare a riscului clinic, permițând pacienților cu o probabilitate scăzută de embolie pulmonară să fie îndrumați către un algoritm de diagnostic mai simplu (vezi mai jos, Abordarea cuprinzătoare a diagnosticului emboliei pulmonare).

B. Date de laborator

La 70% dintre pacienții cu embolie pulmonară, **electrocardiograma (ECG**) este anormală. Cu toate acestea, cele mai frecvente anomalii sunt tahicardia sinusală și modificările nespecifice ale segmentului ST și ale undei T, fiecare observată la aproape 40% dintre pacienți. În studiul PIOPED I, doar 5% sau mai puțin dintre pacienți au prezentat P pulmonale, hipertrofie ventriculară dreaptă, deviație a axei la dreapta și bloc de ramură dreaptă.

Gazele sanguine arteriale relevă alcaloză respiratorie acută datorată hiperventilației. PO2 arterială și diferența de oxigen alveolo-arterială (aa-Do2) sunt aproape întotdeauna anormale la subiecții cu embolie pulmonară, comparativ cu grupul de control sănătos de vârstă similară. Cu toate acestea, gazele sanguine arteriale nu sunt diagnostice: la persoanele care s-au prezentat pentru evaluare în studiul PIOPED I, nici PO2, nici Aa-Do2 nu au făcut distincția între cei cu și fără embolii pulmonare. Hipoxia profundă cu o radiografie toracică normală și fără boli pulmonare preexistente sugerează puternic embolie pulmonară.

În prezența unui tromb, concentrațiile plasmatice de **D- dimer** , un produs de degradare al fibrinei reticulate, cresc. Folosind un prag al D-dimerului ÎNTRE 300 și 500 ng/ml, testul imunoenzimatic cantitativ (ELISA) a demonstrat o sensibilitate pentru tromboembolismul venos de 95 până la 97% și o specificitate de 45%. În consecință, un D -DIMER <500 ng/ml în testul ELISA constituie o dovadă puternică împotriva tromboembolismului venos , cu un raport de șanse de 0,11 până la 0,13. Nu au fost stabilite valori prag de diagnostic adecvate pentru pacienții cu NIVELURI CRESCUTE DE D-DIMER.

Concentrațiile serice de troponină I, troponină T și peptidă P-natriuretică (BNP) plasmatică sunt aproape întotdeauna mai mari la persoanele cu PE comparativ cu cele fără embolie; prezența și magnitudinea creșterii nu ajută la stabilirea diagnosticului, dar sunt legate de rezultate adverse, inclusiv deces, ventilație mecanică și spitalizare prelungită.

C. Imagistică și studii speciale

1. Radiografie toracică. O radiografie toracică este esențială pentru a exclude alte boli pulmonare comune și pentru a permite interpretarea scintigrafiei de ventilație/perfuzie (V / Q), dar nu stabilește diagnosticul de la sine. În studiul PIOPED I, radiografia toracică a fost normală la doar 12% dintre pacienții cu embolie pulmonară confirmată. Cele mai frecvente constatări au fost atelectazia, infiltratele parenchimatoase și revărsatele pleurale; cu toate acestea, prevalența acestora a fost aceeași la persoanele spitalizate fără embolie pulmonară. Rareori, se observă o arteră pulmonară centrală proeminentă cu oligoemie locală (semnul Westermark) sau zone de opacitate crescută a bazei pleurale reprezentând hemoragie intraparenchimatoasă (cocoașa Hampton). Paradoxal, o radiografie toracică normală poate fi foarte utilă în cazurile de hipoxemie.

2. Tomografie computerizată. Angiografia pulmonară CT helicoidală a înlocuit scintigrafia V / Q ca studiu diagnostic inițial în Statele Unite pentru suspiciunea de EP. Angiografia pulmonară CT helicoidală necesită administrarea intravenoasă de substanță de contrast radiografică, dar este în rest neinvazivă. Un studiu de înaltă calitate este foarte sensibil pentru detectarea trombilor în arterele pulmonare proximale, dar mai puțin sensibil pentru identificarea lor în arterele distale, unde aceștia pot fi rătați în până la 75% din defectele subsegmentare comparativ cu angiografia pulmonară. Atunci când se compară angiografia pulmonară CT helicoidală cu scintigrafia *V* / Q ca test inițial pentru EP, detectarea...

Trombii sunt comparabili, deși CT permite mai multe diagnostice predictivă negativă a unei tomografii computerizate helicoidale

Cuadro 9-15. Frecuencia de signos y síntomas específicos en pacientes con riesgo de tromboembolia pulmonar.

	UPET[1] PE+ (n = 327)	PIOPED I[2] PE+ (n = 117)	PIOPED I[2] PE- (n = 248)
Signos			
Frecuencia respiratoria >16 UPET, >20 PIOPED I	92%	70%	68%
Crepitaciones (estertores)	58%	51%	40%[3]
Frecuencia cardiaca >100/min	44%	30%	24%
Cuarto ruido cardiaco (S_4)	nr	24%	13%[3]
Componente pulmonar del segundo ruido cardiaco acentuado (S_2P)	53%	23%	13%[3]
T >37.5°C UPET, >38.5°C PIOPED	43%	7%	12%
Signo de Homans	nr	4%	2%
Roce pleural	nr	3%	2%
Tercer ruido cardiaco (S_3)	nr	3%	4%
Cianosis	19%	1%	2%
Síntomas			
Disnea	84%	73%	72%
Dolor torácico respiratorio fásico	74%	66%	59%
Tos	53%	37%	36%
Dolor en la pierna	nr	26%	24%
Hemoptisis	30%	13%	8%
Palpitaciones	nr	10%	18%
Sibilancias	nr	9%	11%
Dolor anginoso	14%	4%	6%

[1]Datos del Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial, publicados en Bell WR, et al. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. Am J Med. 1977 Mar;62(3):355-60. [PMID: 842555]

[2]Datos de pacientes incluidos en el estudio PIOPED I, publicados en Stein PD et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. Chest 1991 Sep;100(3):598-603. [PMID: 1909617] *3P* <0.05 al comparar a pacientes del estudio PIOPED I.

PE+, diagnóstico de embolia pulmonar confirmado; PE-, diagnóstico de embolia pulmonar descartado; nr, no informado.

pulmonare alternative.

Caracteristicile angiografiei pulmonare prin CT helicoidal variază considerabil în funcție de studiu și instituție . Factorii care influențează rezultatele includ dimensiunea și cooperarea pacientului, tipul și calitatea echipamentului, protocolul imagistic și experiența radiologului care interpretează. Studiile timpurii care au comparat CT helicoidal cu un singur detector cu angiografia standard au raportat o sensibilitate de 53% până la 60% și o specificitate de 81% până la 97% pentru diagnosticarea emboliei pulmonare (EP). Studiul PIOPED II din 2006 a utilizat CT helicoidal cu detector multiplu (patru în linie) și a exclus 6% dintre subiecții ale căror studii au fost neconcludente; a raportat o sensibilitate de 83% și o specificitate de 96%.

O rată fals-negativă de 15-20% este ridicată pentru un test de screening și ridică semne de întrebare cu privire la siguranța întreruperii anticoagulării la persoanele cu o tomografie computerizată helicoidală negativă. Datele cercetării oferă două răspunsuri complementare. Noțiunea PIOPED I conform căreia evaluarea clinică a probabilității pre-test îmbunătățește performanța scintigrafiei *V* / Q a fost confirmată prin angiografie pulmonară CT helicoidală în PIOPED II, în care valorile predictive pozitive și negative au fost mai mari la pacienții cu evaluări clinice concordante, dar mai mici la cei cu evaluări echivoce: valoarea normale la persoanele cu o probabilitate pre-test mare a fost de doar 60%. În consecință, o tomografie computerizată helicoidală normală singură nu exclude preeclampsia la pacienții cu risc crescut și este indicat tratament empiric sau studii suplimentare.

Un studiu prospectiv amplu, numit *Studiul Christopher,* a încorporat o evaluare clinică pretest obiectivă, validată, în algoritmii de diagnostic utilizând măsurarea D-dimerului . În acest studiu, pacienții cu o probabilitate pretest ridicată și un rezultat negativ al angiografiei CT helicoidale care nu primeau anticoagulante au avut o incidență scăzută (<2%) la trei luni după embolia pulmonară. Această rată scăzută a complicațiilor susține afirmația că multe rezultate fals negative din studii reprezintă trombi mici, distali, fără semnificație clinică; de asemenea, confirmă că monitorizarea fără tratament este adecvată pentru majoritatea pacienților cu un rezultat negativ al angiografiei pulmonare CT helicoidale de înaltă calitate (vezi Abordarea cuprinzătoare a diagnosticării emboliei pulmonare, mai jos). Raportul dintre rezultatele fals pozitive ale angiografiei pulmonare CT helicoidale și supratratamentul emboliei pulmonare rămâne insuficient studiat.

3. Scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie. Scintigrafia de perfuzie se efectuează prin injectarea de albumină microagregată cu un trasor radioizotopic în sistemul venos, determinând embolizarea particulelor în capilarele pulmonare. Pentru o

scintigrafie de ventilație, pacientul inhalează gaz radioactiv sau aerosol, iar distribuția radioactivității în plămâni este înregistrată. Un defect al scintigrafiei de perfuzie reprezintă scăderea fluxului sanguin către acea regiune a plămânului, semn care nu este specific emboliei pulmonare. Defectele identificate prin scintigrafia de perfuzie sunt interpretate împreună cu datele scintigrafiei de ventilație, atribuind astfel probabilități mari, mici și medii (nedeterminate) ca embolia pulmonară să fie cauza anomaliilor. Criteriile pentru interpretarea combinată a scintigrafiei de ventilație și perfuzie (adesea denumită un singur test, scintigrafia *V* / Q) sunt complexe, confuze și nu au fost complet standardizate. O scintigrafie cu perfuzie normală exclude un diagnostic de embolie pulmonară (EP) semnificativă clinic (valoare predictivă negativă de 91% în studiul PIOPED I [Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnostic I]). O scintigrafie V / Q cu probabilitate mare este în general definită ca una cu două sau mai multe defecte de perfuzie segmentare în prezența unei ventilații normale și, în acest caz, este suficientă pentru a diagnostica embolia pulmonară în aproape toate situațiile (valoare predictivă pozitivă de 88% la pacienții cu PIOPED I). Scintigrafia de acest tip este cea mai utilă atunci când este normală sau indică o probabilitate mare de embolie pulmonară. Valorile obținute sunt fiabile (acordul interobservator este mai bun pentru scanările cu probabilitate normală sau mare) și au putere predictivă. Ratele de șanse pentru scanările normale și cu probabilitate mare sunt de 0,10 și, respectiv, 18, indicând modificări semnificative și adesea concludente ale probabilităților pre- și post-studiu.

Cu toate acestea, 75% din scanările V / Q la pacienții cu PIOPED I nu au confirmat diagnosticul; adică, probabilitatea lor a fost scăzută sau intermediară. După studiul angiografic, acești pacienți au prezentat o incidență generală a emboliei pulmonare de 14%, respectiv 30%.

Una dintre cele mai importante descoperiri ale studiului PIOPED I a fost că evaluarea probabilității clinice pre-test ar putea fi utilizată pentru interpretarea scanărilor *V* / Q . La pacienții cu scanări *V* / Q cu probabilitate scăzută și o probabilitate scăzută (20% sau mai puțin) de tromboembolism (EP) pre-test, diagnosticul a putut fi confirmat doar în 4%. Pacienții din acest grup pot fi monitorizați în mod rezonabil, fără tratament sau angiografie. Alți pacienți cu scanări *V* / Q non-diagnostice vor necesita teste suplimentare pentru a identifica prezența tromboembolismului venos.

4. Studii privind tromboza venoasă. Șaptezeci la sută dintre pacienții cu embolie pulmonară prezintă TVP la evaluare, iar aproape jumătate dintre aceștia prezintă embolie pulmonară la angiografie. Istoricul și examenul fizic nu sunt nici sensibile, nici specifice pentru embolia pulmonară, iar rezultatele scanării *V* / Q sunt adesea echivoce; prin urmare, detectarea TVP la un pacient cu suspiciune de embolie pulmonară stabilește necesitatea tratamentului și poate evita teste suplimentare.

În general, tehnicile de diagnostic disponibile includ ecografia venoasă, pletismografia cu impedanță și venografia cu substanță de contrast. În aproape toate centrele, ecografia venoasă este testul de elecție pentru detectarea tromboflebitei venoase proximale (TEV). Incapacitatea de a comprima vena femurală comună sau popliteală la persoanele simptomatice diagnostichează un prim episod de TEV (valoare predictivă pozitivă de 97%). Compresibilitatea completă a ambelor situsuri exclude TEV proximal (valoare predictivă negativă de 98%). Testul este mai puțin precis în cazul trombilor distali, trombilor recurenți sau la pacienții asimptomatici. Pletismografia cu impedanță se bazează pe modificările impedanței electrice dintre venele permeabile și cele obstrucționate pentru a stabili prezența trombilor. Precizia sa este comparabilă cu cea a ecografiei, dar nu la fel de mare ca aceasta. Atât ecografia, cât și pletismografia cu impedanță sunt utile în examinarea serială a subiecților cu suspiciune clinică ridicată de tromboembolism venos, dar cu constatări negative la nivelul membrelor inferioare. La pacienții cu suspiciune de TVP pentru prima dată și ecografie sau pletismografie de impedanță negative, studii multiple au confirmat siguranța întreruperii anticoagulării, în timp ce două studii secvențiale sunt efectuate în zilele 1-3 și 7-10. În mod similar, pacienții cu scanări *V* / Q nediagnostice și ecografie venoasă inițială negativă sau pletismografie de impedanță pot fi monitorizați fără tratament, cu studii seriate ale membrelor inferioare timp de două săptămâni. Când evaluările seriate sunt negative pentru TVP proximală, riscul de tromboembolism venos ulterior în următoarele șase luni este mai mic de 2%.

Venografia cu substanță de contrast este încă standardul de aur pentru diagnosticarea trombozei venoase (TEV). Un defect de umplere intraluminală este diagnosticul trombozei venoase. Cu toate acestea, venografia are dezavantaje semnificative și a fost în mare parte înlocuită de ecografia venoasă ca procedură diagnostică de elecție. Venografia este adesea utilă în situații complexe în care există o discrepanță între suspiciunea clinică și testele neinvazive.

5. Arteriografia pulmonară. Arteriografia pulmonară rămâne standardul de aur pentru diagnosticarea emboliei pulmonare (EP). Un defect de umplere intraluminală în mai multe proiecții stabilește un diagnostic definitiv. Constatările secundare sugestive pentru tromboembolism pulmonar includ întreruperea bruscă a fluxului arterial, asimetria fluxului sanguin (în special oligoemia segmentară) sau o fază arterială prelungită cu umplere lentă. În studiul PIOPED I, arteriografia pulmonară a fost efectuată la 755 de pacienți. Un diagnostic definitiv a fost stabilit la 97%; la 3%, studiile au fost nediagnostice. Patru pacienți (0,8%) cu arteriograme negative au avut ulterior tromboembolii pulmonare la autopsie. Arteriografia serială a demonstrat o rezoluție minimă a trombului în termen de șapte zile de la prezentare. În consecință, o angioarteriografie negativă în termen de șapte zile de la prezentare exclude diagnosticul.

Arteriografia pulmonară este o procedură sigură, dar invazivă, cu date bine definite privind morbiditatea și mortalitatea. Complicațiile minore sunt recunoscute în aproximativ 5% din cazuri. Aproape toate sunt reacții alergice la agentul de contrast, disfuncție renală tranzitorie sau anomalii legate de inserarea cateterului percutanat; au fost raportate perforații cardiace și aritmii, dar sunt rare. Printre pacienții cu PIOPED I care au fost supuși arteriografiei, au existat cinci decese (0,7%) direct legate de procedură.

Utilitatea arteriografiei pulmonare în diagnosticul emboliei pulmonare rămâne controversată. Este în general acceptat faptul că arteriografia este indicată la orice pacient cu diagnostic incert atunci când există o probabilitate clinică mare de embolie pulmonară înainte de test sau când diagnosticul de embolie pulmonară trebuie stabilit cu certitudine, de exemplu, când anticoagularea este contraindicată sau când este planificată plasarea unui filtru în vena cavă inferioară.

6. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). IRM are o sensibilitate și o specificitate echivalente cu cele ale

venografiei cu substanță de contrast în diagnosticul TVP. Are o sensibilitate mai mare în acest diagnostic în comparație cu ecografia venoasă, fără pierderi de specificitate. Acest test este neinvaziv și evită utilizarea unui mediu de contrast cu potențial nefrotoxic. Cu toate acestea , este încă scump și nu este disponibil pe scară largă. Artefactele introduse de mișcarea respiratorie și cardiacă au limitat utilizarea IRM în diagnosticul emboliei pulmonare. Tehnicile mai noi au îmbunătățit sensibilitatea și specificitatea la valori comparabile cu CT-ul helicoidal, dar IRM este încă în primul rând un instrument de cercetare pentru embolia pulmonară.

► Metodă completă de diagnosticare embolie pulmonară

O abordare cuprinzătoare a diagnosticării EP utilizează - probabilitatea clinică a tromboembolismului venos derivată dintr-o regulă de predicție clinică (Tabelul 9-16), împreună cu rezultatele testelor de diagnostic, pentru a ajunge la unul dintre cele trei puncte de decizie: stabilirea tromboembolismului venos (EP sau TVP) ca diagnostic, excluderea tromboembolismului venos cu suficientă încredere pentru a continua tratamentul pacientului fără anticoagulare sau trimiterea pacientului pentru o evaluare ulterioară. Un algoritm de diagnostic ideal ar trebui să procedeze într-un mod pas cu pas și eficient din punct de vedere al costurilor pentru a ajunge la aceste puncte de decizie cu un risc minim pentru pacient. Multe centre clinice din SUA utilizează angiografia rapidă cu D-dimeri și tomografia computerizată helicoidală a plămânului pe baza unui algoritm de diagnostic (Fig. 9-7). Algoritmii bazați pe V / Q (Tabelul 9-17) rămân utili la mulți pacienți , în special la cei care nu pot fi supuși angiografiei pulmonare/tomografiei computerizate (de exemplu, cei cu neuropatie cronică avansată). În studiul Christopher, realizat cu rigurozitate, incidența tromboembolismului venos a fost de doar 1,3%, iar embolia pulmonară fatală a apărut la doar 0,5% dintre pacienții monitorizați timp de trei luni fără terapie anticoagulantă, după evaluări clinice obiective și validate, tehnici cantitative rapide cu D-dimeri și CT pulmonar negativ/angiografie helicoidală . Incidența EP după o evaluare negativă a

Tabelul 9-16. Regula de predicție clinică pentru embolia pulmonară (EP).

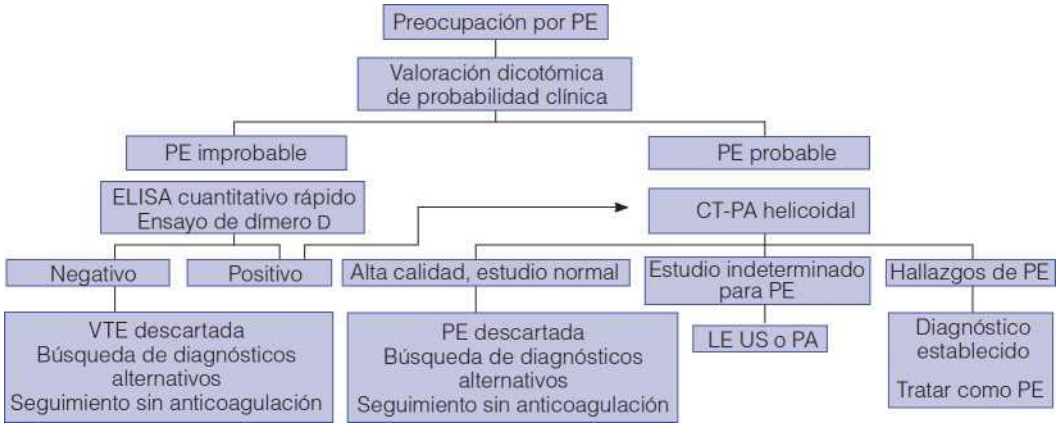
Variabilă	Calificare
Semne și simptome clinice ale trombozei venoase profunde (TVP, *tromboză venoasă profundă)* (umflarea și durerea la nivelul piciorului la palparea venelor profunde)	3.0
Diagnostic alternativ mai puțin probabil decât EP	3.0
Ritm cardiac > 100 bătăi/min	1,5
Imobilizare mai mult de trei zile sau intervenție chirurgicală în ultimele patru săptămâni	1,5
EP sau TVP anterioară	1,5
Hemoptizie	1.0
Cancer (cu tratament în ultimele șase luni sau îngrijiri paliative)	1.0
Evaluarea probabilității clinice a trei concentrații	**Punctuație**
Ridicat	> 6.0
Moderat	2,0 până la 6,0
Scăzut	< 2,0
Evaluarea dihotomică a probabilității clinice	**Punctuație**
Probabilitate de PE	> 4.0
PE improbabil	< o = 4,0

Date preluate din Wells PS și colab. Derivarea unui model clinic simplu pentru a clasifica probabilitatea pacienților de embolie pulmonară: creșterea utilității modelelor cu D-dimerul SimpliRED. Thromb Haemost. 2000 Mar;83(3):416-420. [PMID 10744147]

Cele trei tehnici sunt similare cu cea observată după angiografia pulmonară negativă.

► Prevenirea

Tromboembolismul venos nu provoacă simptome clinice până când nu se prezintă cu morbiditate sau mortalitate considerabilă.



▲ **Figura 9-7.** Algoritm de diagnostic pentru embolia pulmonară bazat pe angiografie pulmonară CU D- DIMER și CT helicoidal. CT-PA, angiografie pulmonară cu tomografie computerizată helicoidală; PE, embolie pulmonară; ELISA, test imunosorbent legat de enzime; TEV,

tromboembolism venos; Ecografie a membrelor inferioare, ecografie venoasă a extremităților inferioare pentru tromboză venoasă profundă; PA, angiografie pulmonară. (Reprodus cu permisiunea lui van Belle A și colab. Eficacitatea gestionării suspiciunii de embolie pulmonară utilizând un algoritm care combină probabilitatea clinică, testarea D-dimerului și tomografia computerizată. JAMA 2006 11 ian.;295(2):172-9.)

Tabelul 9-17. Algoritm de diagnostic pentru embolia pulmonară (EP) bazat pe scintigrafia ventilație-perfuzie.

Problemă clinică legată de ejaculare pulmonară:

1. **Analizați folosind o evaluare clinică a probabilității în trei etape (Tabelul 9-16)**
2. **Obțineți o scanare V/Q**
3. **Comparați rezultatele cu tabelul următor.**

	Suspiciunea clinică de EP bazată pe evaluarea probabilității clinice		
	RIDICAT	**MODERAT**	**SCĂZUT**
Probabilitate mare	**STOP. Diagnostic stabilit. Tratați ca ejaculare precoce.**	**STOP. Diagnostic stabilit. Tratați ca ejaculare precoce.**	**Diagnostic probabil (56% în PIOPED I, dar la un număr mic de pacienți). Tratament ca ecografie pulmonară sau evaluare suplimentară cu ecografie cu extremități liniare de picior sau tomografie computerizată-patoanaliză.**
Nedeterminat	**Diagnostic foarte probabil (66% în PIOPED I). Tratament ca ecografie pulmonară sau evaluare suplimentară cu ecografie cu extremități liniare de picior sau tomografie computerizată-patoanaliză.**	**Diagnostic incert. Evaluare suplimentară cu ecografie LE sau CT-PA.**	**Diagnostic incert. Evaluare suplimentară cu ecografie LE sau CT-PA.**
Probabilitate scăzută	**Diagnostic incert. Evaluare suplimentară cu ecografie LE sau CT-PA.**	**Diagnostic incert. Evaluare suplimentară cu ecografie LE sau CT-PA.**	**RIDICAT. Diagnostic exclus; monitorizare fără anticoagulare. Luați în considerare diagnostice alternative.**
Normal	**RIDICAT. Diagnostic exclus; monitorizare fără anticoagulare. Luați în considerare diagnostice alternative.**	**RIDICAT. Diagnostic exclus; monitorizare fără anticoagulare. Luați în considerare diagnostice alternative.**	**RIDICAT. Diagnostic exclus; monitorizare fără anticoagulare. Luați în considerare diagnostice alternative.**

Sursa: Investigatorii PIOPED. Valoarea scanării de ventilație/perfuzie în embolia pulmonară acută: rezultatele investigației prospective a Diagnosticul emboliei pulmonare (PIOPED). JAMA. 23-30 mai 1990;263(20):2753-9. [PMID 2332918]
PE, embolie pulmonară; Ecografie LE, ecografie venoasă a extremităților inferioare pentru TVP; CT-PA, angiografie pulmonară CT helicoidală.

Tromboembolismul venos este o afecțiune frecventă, clar legată de factori de risc identificabili. De exemplu, incidența raportată a tromboembolismului venos proximal (TEV), a emboliei pulmonare și a emboliei pulmonare fatale la pacienții netratați supuși unei intervenții chirurgicale pentru fractură de șold este de 10-20%, 4-10% și, respectiv, 0,2-5%. Există dovezi solide ale eficacității tratamentului profilactic în aceste situații clinice și în altele, dar utilizarea acestuia rămâne limitată. Doar aproximativ jumătate dintre pacienții care au decedat în timpul intervenției chirurgicale din cauza emboliei pulmonare au primit vreo formă de tratament preventiv. O analiză a măsurilor de prevenire a tromboembolismului venos este prezentată în Capitolul 14.

► Tratament

A. Anticoagulare

Anticoagularea nu este un tratament definitiv, ci mai degrabă o formă de prevenție secundară. Heparina se leagă de antitrombină și accelerează capacitatea acesteia de a dezactiva trombina și factorii Xa și IXa. În acest fel, întârzie formarea ulterioară a trombilor și permite mecanismelor fibrinolitice endogene să descompună cheagul. Regimul standard de heparină, urmat de șase luni de warfarină orală, reduce riscul de tromboză venoasă recurentă și deces prin embolie pulmonară cu 80 până la 90%. Heparinele cu greutate moleculară mică sunt la fel de eficiente ca produsele similare nefracționate în tratamentul tromboembolismului venos (Tabelele 14-15, 14-20 și 14-21).

Durata optimă a terapiei anticoagulante pentru tromboembolismul venos nu este cunoscută. Anticoagularea continuă pare să ofere efecte protectoare în timpul primului episod de tromboembolism venos (rata de recurență este de două ori mai mare după șase săptămâni de tratament față de șase luni) și în timpul tromboembolismului recurent (riscul de recurență este de opt ori mai mare după șase luni față de patru ani de tratament). Aceste studii nu fac distincție între pacienții cu factori de risc reversibili, cum ar fi intervenția chirurgicală sau imobilitatea tranzitorie, și pacienții cu hipercoagulare ireversibilă, cum ar fi factorul V Leiden, deficitul de inhibitori, sindromul antifosfolipidic sau cancerul. Un studiu controlat randomizat (RCT) privind administrarea de warfarină în doze reduse (INR 1,5-2,0) comparativ cu lipsa tratamentului după șase luni de terapie standard la pacienții cu tromboembolism venos idiopatic a trebuit să fie oprit prematur. Unele dintre efectele protectoare ale anticoagulării continue includ mai puține TVP, precum și o tendință către o mortalitate mai mică, în ciuda unui număr mai mare de episoade de sângerare în grupul care a primit warfarină. Reducerea riscului a fost consistentă în ambele grupuri, cu și fără tromboză ereditară.

Pentru mulți pacienți, tromboza venoasă este o afecțiune recurentă, iar tratamentul continuu are ca rezultat o rată de recurență mai mică, în detrimentul unui risc mai mare de sângerare. Prin urmare, pentru a determina durata optimă a tratamentului, este important să se ia în considerare mai mulți factori de risc potențial reversibili, vârsta individului, probabilitatea și potențialele consecințe ale sângerării și preferințele fiecărui pacient cu privire la

tratamentul continuu. Se recomandă continuarea tratamentului timp de șase luni după primul episod atunci când este prezent un factor de risc reversibil, 12 luni după primul episod de tromboză idiopatică și între șase și 12 luni, până la o perioadă nedeterminată, la persoanele cu factori de risc ireversibili sau tromboză recurentă. S-a sugerat că testarea D-dimerului POATE fi utilă în identificarea persoanelor care ar beneficia de anticoagulare continuă după trei luni de tratament. Acesta este un subiect aflat în curs de cercetare activă.

Principala complicație a anticoagulării este sângerarea . Printre factorii de risc pentru sângerare se numără intensitatea efectului anticoagulant; durata tratamentului; administrarea concomitentă a anumitor medicamente, cum ar fi acidul acetilsalicilic, care interferează cu funcția plachetară; și caracteristicile pacientului, în special vârsta înaintată, sângerările gastrointestinale anterioare și prezența unei boli renale cronice concomitente.

Rata raportată de sângerare majoră după administrarea intravenoasă de heparină nefracționată este de 0 până la 7%; rata sângerărilor fatale este de 0 până la 2%. Rata în cazul heparinei cu greutate moleculară mică (HGMM) este similară din punct de vedere statistic. Nu există informații care să compare rata sângerării în cazul diferitelor doze de heparină. Riscul administrării subterapeutice de heparină în primele 24 până la 48 de ore după diagnosticare este considerabil. Se pare că acesta depășește riscul concentrațiilor subterapeutice de heparină pe termen scurt. Rata sângerării în timpul terapiei cu warfarină este de 3 până la 4% per pacient pe an. Rata variază în funcție de INR-ul țintă și este mult mai mare atunci când INR-ul este mai mare de 4,0. Nu există niciun beneficiu antitrombotic suplimentar în tromboembolismul venos cu un INR țintă mai mare de 2,0 până la 3,0 (Capitolul 14).

B. Tratament trombolitic

Streptokinaza, urokinaza și activatorul tisular recombinant al plasminogenului (rt-PA; alteplaza) cresc concentrațiile de plasmină și, în consecință, lizează direct trombii intravasculari. La pacienții cu embolie pulmonară stabilită, terapia trombolitică, comparativ cu terapia standard cu heparină, accelerează rezoluția emboliei în primele 24 de ore. Rezultatele sunt similare indiferent dacă se utilizează angiografia, scintigrafia V / Q , ecocardiografia sau măsurarea directă a presiunilor arterelor pulmonare. Cu toate acestea, la o săptămână și o lună după diagnosticare, aceste medicamente nu prezintă nicio diferență în ceea ce privește prognosticul în comparație cu heparina și warfarina. Nu s-a demonstrat că terapia trombolitică îmbunătățește mortalitatea. Au fost observate îmbunătățiri modeste ale funcției pulmonare, inclusiv îmbunătățirea capacității de difuzie la o singură respirație și o incidență mai mică a hipertensiunii pulmonare induse de efort. Siguranța și semnificația clinică a acestor rezultate rămân neclare. Principalele dezavantaje ale acestui tratament comparativ cu heparina sunt costul său și o creștere semnificativă a complicațiilor hemoragice majore. Incidența hemoragiei intracraniene la pacienții cu tromboembolism pulmonar tratați cu alteplază este de 2,1% față de 0,2% la pacienții tratați cu heparină.

Dovezile actuale susțin terapia trombolitică pentru embolia pulmonară la pacienții cu risc crescut de deces, la care rezoluția mai rapidă a trombului poate salva vieți. Acești pacienți prezintă aproape întotdeauna instabilitate hemodinamică, în ciuda administrării de heparină. Contraindicațiile absolute pentru terapia trombolitică sunt hemorizarea internă activă și accidentul vascular cerebral în ultimele două luni. Cele mai importante contraindicații sunt hipertensiunea arterială necontrolată și intervențiile chirurgicale sau traumatismele în ultimele șase săptămâni. Rolul trombolizei la persoanele stabile hemodinamic cu dovezi ecocardiografice de insuficiență cardiacă dreaptă este neclar; aplicarea sa variază considerabil în practică.

C. Măsuri suplimentare

La persoanele cu contraindicație semnificativă pentru anticoagulare și un risc ridicat de a dezvolta TVP proximală sau embolie pulmonară, poate fi indicată întreruperea fluxului în vena cavă inferioară. Plasarea unui filtru în vena cavă inferioară este, de asemenea, recomandată în cazurile de tromboembolism recurent în ciuda anticoagulării adecvate, embolie cronică recurentă cu afectarea patului vascular pulmonar (de exemplu, hipertensiune pulmonară) și embolectomie pulmonară chirurgicală concomitentă sau tromboendarterectomie pulmonară. Metoda preferată de întrerupere a fluxului în vena cavă inferioară este plasarea percutană transjugulară a unui filtru mecanic. Aceste dispozitive reduc incidența emboliei pulmonare pe termen scurt la pacienții cu TVP proximală a extremităților inferioare. Cu toate acestea, ele sunt asociate cu un risc de două ori crescut de TVP recurentă în primii doi ani de la plasare.

În cazuri rare de pacienți în stare foarte critică la care terapia trombolitică este contraindicată sau nu reușește, se poate încerca îndepărtarea mecanică sau chirurgicală a trombului. Embolectomia pulmonară este o procedură urgentă, de ultimă instanță, cu o rată a mortalității foarte ridicată. În prezent, se efectuează doar în câteva centre specializate. Utilizarea diferitelor dispozitive de cateter pentru fragmentarea și îndepărtarea trombilor transvenos a fost raportată la un număr mic de pacienți. Nu a fost încă efectuat un studiu care să compare rezultatele terapiei trombolitice cu administrarea de heparină sau intervenția chirurgicală.

► Prognoză

Se estimează că tromboembolismul pulmonar cauzează peste 50.000 de decese în fiecare an; în aproape toate aceste cazuri, tromboembolismul pulmonar fie nu este recunoscut înainte de deces, fie decesul survine înainte de a putea fi inițiată terapia specifică. Aceste date evidențiază importanța tratamentului profilactic la persoanele cu risc crescut (Capitolul 14). Prognosticul pacienților cu tromboembolism pulmonar care sunt diagnosticați și tratați corespunzător este de obicei bun, dar depinde mai mult de afecțiunea de bază decât de tromboembolismul pulmonar în sine. Decesul cauzat de tromboembolism recurent este rar, apărând în mai puțin de 3% din cazuri. La aproape toți supraviețuitorii, defectele de perfuzie se rezolvă. Aproximativ 1% dintre pacienți dezvoltă hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică. Unii pacienți selectați beneficiază de endarterectomie pulmonară.

Dong BR și colab. Terapia trombolitică pentru embolia pulmonară. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD004437. [PMID: 19588357]

Kearon C și colab. Terapia antitrombotică pentru boala tromboembolică venoasă: Ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American de Medicină Chest (ediția a 8-a). Chest. Iunie 2008; 133 (6 Suppl): 454S- 545S. [PMID: 18574272]

Konstantinides S. Practică clinică. Embolie pulmonară acută. N Engl J Med. 25 decembrie 2008;359(26):2804-13. [PMID: 19109575]

Tapson VF. Embolie pulmonară acută. N Engl J Med. 2008 6 martie;358(10):1037-52. [PMID: 18322285]

van Belle A și colab. Investigatorii studiului Christopher. Eficacitatea gestionării suspiciunii de embolie pulmonară utilizând un algoritm care combină probabilitatea clinică, testarea D-dimerului și tomografia computerizată. JAMA. 11 ianuarie 2006;295(2):172-9. [PMID: 16403929]

HIPERTENSIUNE PULMONARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Dificultăți de respirație, oboseală, durere în piept și sincopă la efort.

► Divizare îngustă a celui de-al doilea sunet cardiac cu o componentă pulmonară puternică; hipertrofie ventriculară dreaptă și insuficiență cardiacă în boala avansată .

► Hipoxemie și creșterea spațiului mort funcțional la testele funcționale pulmonare.

► Test electrocardiografic pentru stresul sau hipertrofia ventriculară dreaptă și creșterea atriului drept.

► Artere pulmonare centrale mărite la radiografia toracică.

► Informații generale

Circulația pulmonară este unică datorită fluxului sanguin ridicat, presiunii scăzute (de obicei 25/8 mmHg, cu o presiune medie de 12) și rezistenței scăzute (aproape întotdeauna 200 până la 250 dine/s/cm^{-5}) . Aceasta poate suporta creșteri mari ale fluxului sanguin în timpul exercițiilor fizice, cu doar creșteri moderate ale presiunii, datorită capacității sale de a extinde și de a dilata vasele de sânge pulmonare. În multe condiții patologice, contracția mușchilor netezi ai pereților arteriolelor de rezistență pulmonară devine un factor relevant. Hipertensiunea pulmonară apare atunci când presiunea arterei pulmonare crește la un nivel inadecvat pentru un debit cardiac dat. Odată instalată, hipertensiunea pulmonară se autoperpetuează. Aceasta provoacă anomalii structurale secundare ale vaselor pulmonare, cum ar fi hipertrofia mușchilor netezi și proliferarea intimală, care pot duce în cele din urmă la modificări aterosclerotice și tromboză *in situ* , rezultând o îngustare suplimentară a patului arterial.

Tabelul 9-18 prezintă câteva mecanisme care cauzează **hipertensiune pulmonară secundară** și exemple de afecțiuni clinice corespunzătoare.

Vasoconstricția arteriolară pulmonară secundară hipoxemiei cronice complică orice boală pulmonară cronică și crește efectele pierderii vaselor de sânge pulmonare (așa cum se observă în afecțiuni precum emfizemul pulmonar și fibroza pulmonară) și obstrucției patului vascular pulmonar (ca în boala tromboembolică pulmonară cronică).

Tabelul 9-18. Mecanismele hipertensiunii pulmonare și exemple de afecțiuni clinice corespunzătoare.

Reducerea ariei secțiunii transversale a patului arterial pulmonar
Vasoconstricție
Hipoxemie de orice cauză (boală pulmonară cronică, respirație legată de somn etc.)
Acidoză
Pierderea vaselor de sânge
Rezecție pulmonară
Emfizem
Vasculită
Boala pulmonară interstițială
Colagenopatii
Îngustarea plexogenă a vaselor
Embolie pulmonară (tromboembolie, embolie tumorală etc.)
Tromboză *in situ*
Schistosomiază
Anemia falciformă
Stenoză vasculară
Alterări structurale secundare cauzate de hipertensiunea pulmonară
Presiune venoasă pulmonară crescută
Pericardită constrictivă
Insuficiență ventriculară stângă sau adaptabilitate redusă
Stenoza mitrală
Mixom al atriului stâng
Pneumopatie veno-ocluzivă
Boli mediastinale care comprimă venele pulmonare
Creșterea fluxului sanguin pulmonar
Șunturi intracardiace congenitale stânga-dreapta
Vâscozitate crescută a sângelui
Policitemie
Diverse
Hipertensiunea pulmonară în corelație cu ciroza hepatică și hipertensiunea portală
Infecția cu HIV

Creșterile susținute ale presiunii venoase pulmonare datorate - insuficienței ventriculare stângi (sistolice, diastolice sau ambele), stenozei mitrale și bolii ocluzive venoase pulmonare pot provoca hipertensiune pulmonară postcapilară. Creșterea fluxului sanguin pulmonar din cauza șunturilor intracardiace și creșterea vâscozității sângelui din cauza policitemiei pot duce, de asemenea, la hipertensiune pulmonară. De asemenea, este asociată cu ciroza hepatică și hipertensiunea portală.

Hipertensiunea pulmonară idiopatică (denumită anterior hipertensiune **pulmonară primară**) (Capitolul 10) este hipertensiunea arterială pulmonară care apare în absența afecțiunilor cardiopulmonare identificate anterior sau a oricărei boli semnificative a țesutului conjunctiv. Apare în cazul cirozei hepatice și hipertensiunii portale, infecției cu HIV, consumului de medicamente anorectice și sporadic la femeile tinere și de vârstă mijlocie, unele dintre ele având o variantă familială . Această afecțiune este cunoscută și sub numele de **arteriopatie pulmonară plexogenă ,** referindu-se la leziunea histopatologică plexiformă caracteristică observată în arterele pulmonare cu pereți musculari. Fără tratament, se caracterizează prin dispnee progresivă, deteriorare rapidă și, inevitabil, deces.

Boala veno-ocluzivă pulmonară este o cauză rară de hipertensiune pulmonară postcapilară și apare la copii și adulți tineri . Cauza este necunoscută, dar au fost descrise asocieri cu diverse afecțiuni, inclusiv infecții virale, transplant de măduvă osoasă, chimioterapie și malignitate. Boala este caracterizată prin ocluzie venoasă fibrotică progresivă a venelor și venulelor pulmonare, împreună cu modificări hipertensive secundare ale arteriolelor pulmonare și arterelor pulmonare musculare. Sunt prezente zone nodulare de congestie pulmonară, edem, hemoragie și hemosideroză. Radiografia toracică relevă marcaje interstițiale simetrice și proeminente, linii Kerley B și dilatarea arterei pulmonare cu un atriu și ventricul stâng de dimensiuni normale. Diagnosticul înainte de deces este adesea dificil, dar uneori este stabilit prin biopsie pulmonară deschisă. Nu există un tratament eficient, iar majoritatea pacienților decedează în decurs de doi ani din cauza hipertensiunii pulmonare progresive.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hipertensiunea pulmonară secundară este dificil de recunoscut clinic în stadiile incipiente, când semnele și simptomele sunt în

principal cele ale bolii de bază. Hipertensiunea pulmonară poate provoca sau contribui la dispnee, manifestându-se inițial la efort și ulterior în repaus. Pot exista dureri toracice retrosternale surde, care imită angina pectorală. Sunt prezente și oboseala și sincopa la efort, probabil ca urmare a debitului cardiac redus, legate de presiunile crescute din artera pulmonară sau bradicardie.

Semnele hipertensiunii pulmonare includ divizarea îngustă și accentuarea componentei pulmonare a celui de-al doilea zgomot cardiac și un clic sistolic de ejecție. În cazurile avansate, sunt prezente insuficiență valvulară tricuspidă și pulmonară, semne de insuficiență ventriculară dreaptă și cor pulmonale.

B. Date de laborator

În multe cazuri de hipertensiune pulmonară se identifică policitemia, care este asociată cu hipoxemie cronică. Anomaliile electrocardiografice includ deviația axială dreaptă, hipertrofia ventriculară dreaptă, supraîncărcarea ventriculară dreaptă sau mărirea atriului drept.

C. Imagistică și studii speciale

Radiografiile toracice și tomografia computerizată de înaltă rezoluție pot ajuta la stabilirea diagnosticului de hipertensiune pulmonară și la identificarea cauzei. În afecțiunile cronice se observă dilatarea arterelor pulmonare principale și a arterelor lobare drepte și stângi, precum și mărirea căilor de ejecție pulmonare; în boala avansată, există o mărire a ventriculului drept și a atriului. Întreruperea periferică a arterelor pulmonare mari este caracteristică hipertensiunii pulmonare asociate cu emfizem pulmonar sever.

Ecocardiografia este utilă în evaluarea persoanelor cu suspiciune de stenoză mitrală, mixom atrial stâng și boli valvulare pulmonare; poate releva, de asemenea, hipertrofie ventriculară dreaptă și mișcare paradoxală a septului interventricular . Ecografia Doppler este o metodă sigură și neinvazivă pentru determinarea presiunii sistolice în artera pulmonară. Cu toate acestea, măsurători hemodinamice precise pot fi obținute numai prin cateterizare cardiacă dreaptă, ceea ce este util atunci când se iau în considerare hipertensiunea pulmonară postcapilară, șuntul intracardiac sau boala tromboembolică în diagnosticul diferențial.

Nu este posibil să se diagnosticheze hipertensiunea pulmonară pe baza testelor funcționale pulmonare de rutină. Unele rezultate pot ajuta la identificarea cauzei; de exemplu, o reducere a patului capilar pulmonar poate reduce capacitatea de difuzie la o singură respirație.

Următoarele studii ajută la excluderea cauzelor hipertensiunii pulmonare secundare: testele funcționale hepatice, testarea HIV, studiile serologice pentru colagenopatii, polisomnografia, scintigrafia V / Q , angiografia pulmonară și biopsia pulmonară chirurgicală. Scintigrafia *V* / Q este deosebit de utilă pentru identificarea pacienților cu hipertensiune pulmonară cauzată de tromboembolism pulmonar recurent, o afecțiune adesea dificil de identificat clinic.

► Tratament

Capitolul 10 descrie tratamentul hipertensiunii pulmonare primare. Tratamentul hipertensiunii pulmonare secundare se concentrează în principal pe afecțiunea de bază. Recunoașterea precoce a hipertensiunii pulmonare este crucială pentru a întrerupe ciclul auto-perpetuant care duce la o progresie clinică rapidă. Cu toate acestea, majoritatea persoanelor care prezintă semne și simptome de hipertensiune pulmonară au deja un stadiu foarte avansat al bolii. Dacă se detectează hipoxemie sau acidoză, trebuie inițiate imediat măsuri corective. Administrarea suplimentară de oxigen timp de cel puțin 15 ore zilnic s-a dovedit a întârzia progresia hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC hipoxemic.

În hipertensiunea pulmonară primară , este indicată anticoagularea permanentă, dar în hipertensiunea pulmonară secundară, aceasta trebuie administrată numai pacienților cu risc crescut de tromboembolism. Terapia vasodilatatoare cu diverse medicamente (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu, hidralazină, izoproterenol, diazoxid, nitroglicerină) a demonstrat rezultate descurajante în hipertensiunea pulmonară secundară. Pacienții care pot beneficia de terapia vasodilatatoare pulmonară pe termen lung sunt cei care răspund favorabil la expunerea la vasodilatatoare în timpul cateterismului cardiac drept. În mod evident, această terapie trebuie utilizată numai dacă se demonstrează beneficiul hemodinamic; complicațiile sale includ hipotensiunea sistemică, hipoxemie și chiar deces.

Perfuzia intravenoasă continuă prelungită (prin intermediul unei pompe portabile) de prostaciclină (PGI2 ; epoprostenol), un vasodilatator pulmonar puternic, s-a dovedit a conferi beneficii hemodinamice și simptomatice la pacienți selectați cu hipertensiune pulmonară idiopatică primară. Acesta este primul tratament care a demonstrat o supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Dezavantajele perfuziei continue de prostaciclină includ dificultăți în titrarea dozei, probleme tehnice cu sistemele portabile de administrare și costul ridicat al medicamentului. Agenții experimentali mai recenți în studiile clinice includ analogi de prostaciclină administrați subcutanat (treprostinil), inhalatori (iloprost) și orali (beraprost), antagoniști ai receptorilor de endotelină (bosentan) și inhibitori de fosfodiesterază (sildenafil). Unele dintre aceste medicamente îmbunătățesc funcția pulmonară, dar până în prezent nu există dovezi ale unor rezultate îmbunătățite. Terapia combinată este în curs de investigare activă.

La pacienții cu policitemie marcată (hematocrit >60%), trebuie efectuate flebotomii repetate în încercarea de a reduce vâscozitatea sângelui. Cor pulmonale care complică hipertensiunea pulmonară se rezolvă prin tratamentul bolii pulmonare subiacente și cu diuretice, restricție de sare și, la persoanele potrivite, oxigen suplimentar. Există încă controverse cu privire la utilizarea digitalicelor în cor pulmonale. Tromboendarterectomia pulmonară este adesea benefică pentru pacienții selectați cu hipertensiune pulmonară secundară obstrucției trombotice cronice a arterelor pulmonare majore.

La persoanele cu hipertensiune pulmonară idiopatică (primară) în stadiu terminal, se poate efectua un transplant pulmonar simplu sau dublu. Rata de supraviețuire la doi ani este de 50%.

► Prognoză

Prognosticul hipertensiunii pulmonare secundare depinde de evoluția bolii subiacente. Prognosticul este favorabil atunci când hipertensiunea pulmonară este identificată în stadii incipiente, iar problemele subiacente pot fi ușor inversate. Pacienții cu hipertensiune pulmonară din cauza unei obstrucții fixe a patului vascular pulmonar nu răspund de obicei bine la tratament; în aceste cazuri, dezvoltarea cor pulmonale semnifică un prognostic rezervat.

Badesch DB și colab. Diagnosticul și evaluarea hipertensiunii pulmonare și arteriale . J Am Coll Cardiol. 30 iunie 2009;54(1 Suppl):S55-66. [PMID: 19555859]

Barst RJ şi colab. Algoritm de tratament actualizat bazat pe dovezi în hipertensiunea arterială pulmonară. J Am Coll Cardiol. 30 iunie 2009;54(1 Suppl): S78-84. [PMID: 19555861]
Ghofrani HA şi colab. Incertitudini în diagnosticul şi tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Circulation. 9 septembrie 2008;118(11):1195-201. [PMID: 18779455]
Zeller JL şi colab. Pagina pacientului JAMA. Hipertensiune pulmonară. JAMA. 23 ianuarie 2008;299(3):372. [PMID: 18212322]

VASCULITĂ PULMONARĂ

Granulomatoza Wegener este o boală idiopatică caracterizată printr-o combinaţie de glomerulonefrită, vasculită granulomatoasă necrozantă a căilor respiratorii superioare şi inferioare şi grade variabile de vasculită a vaselor mici. Simptomele comune de prezentare includ sinuzită cronică, artralgie, febră, erupţie cutanată şi pierdere în greutate. Mai rar, apar simptome pulmonare specifice. Infiltratele pulmonare nodulare, adesea cu cavitaţie, sunt cel mai frecvent semn al bolii pulmonare la radiografia toracică. Stenoza traheală şi boala endobronşică sunt observate ocazional. Diagnosticul se bazează cel mai adesea pe teste serologice şi biopsie a plămânului, ţesutului sinusal sau rinichiului care demonstrează vasculită granulomatoasă necrozantă. Vezi Capitolul 20.

Angiita granulomatoasă alergică **(sindromul Churg-Strauss)** este o vasculită idiopatică multisistemică a arterelor de dimensiuni mici şi medii, care apare la pacienţii cu astm. Cel mai frecvent afectează pielea şi plămânii, dar poate implica şi alte organe, cum ar fi inima, tractul gastrointestinal, ficatul şi nervii periferici. Eozinofilia periferică mai mare de 1.500 celule/µL sau mai mare de 10% din leucocitele periferice este norma. Anomaliile radiografice toracice variază de la infiltrate tranzitorii la noduli multipli. Boala poate face parte dintr-un spectru care include poliarterita nodoasă. Diagnosticul necesită demonstrarea caracteristicilor histologice, inclusiv granuloame epitelioide şi granuloame fibrinoide necrozante eozinofile.

► Tratament

Tratamentul vasculitei pulmonare necesită aproape întotdeauna corticosteroizi şi ciclofosfamidă. Prednisonul oral (iniţial 1 mg/kg greutate corporală ideală zilnic, redus treptat până la terapie la fiecare două zile timp de trei până la şase luni) este corticosteroidul de elecţie; în granulomatoza Wegener, unii medici utilizează doar ciclofosfamidă. Pentru vasculita fulminantă, tratamentul poate fi iniţiat cu metilprednisolon intravenos (până la 1 g intravenos zilnic) timp de câteva zile. Ciclofosfamida (iniţial 1 până la 2 mg/kg greutate corporală ideală zilnic, cu titrare a dozei pentru a evita neutropenia) se administrează oral în fiecare zi până la obţinerea remisiunii complete şi apoi se reduce treptat; este adesea înlocuită cu metotrexat sau azatioprină pentru terapia de întreţinere.

► Prognoză

La persoanele cu aceste sindroame vasculitice, ratele de supravieţuire la cinci ani s-au îmbunătăţit prin terapia combinată . Remisiile complete sunt realizabile la peste 90% dintre subiecţii cu granulomatoză Wegener. Adăugarea trimetoprim-sulfametoxazol (800 mg sulfametoxazol administrat oral de două ori pe zi) la tratamentul standard poate ajuta la prevenirea recăderilor.

Alberts WM. Manifestări pulmonare ale sindromului Churg-Strauss şi ale sindroamelor de vasculită idiopatică a vaselor mici înrudite. Curr Opin Pulm Med. 2007 sept.;13(5):445-50. [PMID: 17940492]
Grau RG. Sindromul Churg-Strauss: actualizare 2005-2008. Curr Rheumatol Rep. Decembrie 2008;10(6):453-8. [PMID: 19007535]
Seo P. Granulomatoza Wegener: gestionarea mai mult decât a inflamaţiei. Curr Opin Rheumatol. Ianuarie 2008;20(1):10-6. [PMID: 18281851]

SINDROMURI DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ

Hemoragia alveolară difuză poate apărea în diverse afecţiuni imune şi non-imune. Manifestările caracteristice includ hemoptizie, infiltrate alveolare la radiografia toracică, anemie, dispnee şi uneori febră. Rezolvarea rapidă a infiltratelor pulmonare difuze în decurs de două zile indică o hemoragie alveolară difuză. Hemoragia pulmonară poate fi însoţită de o capacitate crescută de difuzie a monoxidului de carbon ($DiCO_2$) .

Cauzele **hemoragiei alveolare imune** au fost clasificate în boala antimembrană bazală (sindromul Goodpasture), vasculită şi colagenopatii (lupus eritematos sistemic, granulomatoză Wegener, vasculită necrozantă sistemică şi altele) şi capilarită pulmonară asociată cu glomerulonefrită idiopatică cu progresie rapidă. **Cauzele non-imune** ale hemoragiei difuze includ coagulopatia, stenoza mitrală, infecţia pulmonară necrozantă, medicamentele (penicilamina), toxinele (anhidrida trimelitică) şi hemosideroza pulmonară idiopatică.

Sindromul Goodpasture este caracterizat prin hemoragie alveolară recurentă şi glomerulonefrită idiopatică cu progresie rapidă. Boala este mediată de anticorpi împotriva membranei bazale glomerulare. Acest sindrom apare în principal la bărbaţi în a patra şi a cincea decadă de viaţă. Simptomul de prezentare obişnuit este hemoptizia, dar hemoragia pulmonară poate fi ocultă. Caracteristicile tipice includ tuse, dispnee, hipoxemie şi infiltrate alveolare bilaterale difuze. Anemia feriprivă şi hematuria microscopică sunt adesea prezente. Diagnosticul se bazează pe depozitele liniare caracteristice de IgG în glomeruli sau alveoli la imunofluorescenţă şi pe prezenţa anticorpilor serici împotriva membranei bazale glomerulare. Combinaţiile de imunosupresoare (iniţial metilprednisolon, 30 mg/kg intravenos timp de 20 de minute la fiecare a treia zi timp de trei doze, urmate de prednison oral, în fiecare zi, 1 mg/kg/zi; cu ciclofosfamidă, 2 mg/kg/zi oral) şi plasmafereză au oferit rezultate excelente.

Hemosideroza pulmonară idiopatică este o boală a copiilor sau adulţilor tineri, caracterizată prin hemoragii pulmonare recurente. Spre deosebire de sindromul Goodpasture, nu există afectare renală sau anticorpi împotriva membranei bazale glomerulare, dar deficitul de fier este tipic. Tratamentul episoadelor de sângerare acută cu corticosteroizi poate fi util. Episoadele recurente de hemoragie pulmonară pot duce la fibroză interstiţială şi insuficienţă pulmonară.

Ioachimescu OC şi colab. Hemoragia alveolară difuză: diagnosticarea acesteia şi identificarea cauzei. Cleve Clin J Med. 2008 Apr;75(4):258, 260, 264-5. [PMID: 18491433]

TULBURĂRI PULMONARE DE MEDIU ŞI PROFESIONALE

INHALAREA FUMULUI

Inhalarea produselor de ardere poate provoca complicaţii respiratorii

semnificative. Până la o treime dintre pacienții internați în unitățile de arsuri prezintă leziuni pulmonare cauzate de inhalarea fumului. Morbiditatea și mortalitatea cauzate de inhalarea fumului sunt mai mari decât cele atribuite arsurilor în sine. Rata mortalității pentru persoanele cu arsuri grave care au inhalat fum este mai mare de 50%.

Toate persoanele la care se suspectează inhalarea substanțială de fum trebuie evaluate pentru trei consecințe: oxigenare tisulară afectată, leziuni termice ale căilor respiratorii superioare și leziuni chimice ale plămânilor. Oxigenarea tisulară afectată, rezultată din inhalarea de monoxid de carbon sau cianură, reprezintă o amenințare imediată la adresa vieții. Tratamentul subiecților cu intoxicație cu cianură și monoxid de carbon este discutat în Capitolul 38. Clinicianul trebuie să recunoască faptul că pacienții cu intoxicație cu monoxid de carbon prezintă o presiune parțială normală a oxigenului în sângele arterial (PaO_2), dar au o saturație a hemoglobinei (SaO_2) scăzută *măsurată* (adică necuantificată prin pulsoximetrie). Tratamentul imediat cu oxigen 100% este esențial și trebuie continuat până când concentrația de carboxihemoglobină scade la mai puțin de 10% și acidoza metabolică asociată se rezolvă.

Inhalarea gazelor fierbinți provoacă leziuni termice la nivelul suprafețelor mucoase ale căilor respiratorii superioare. Complicațiile devin evidente aproximativ 18 până la 24 de ore mai târziu. Acestea includ edeme, afectarea capacității de a elimina secrețiile orale și obstrucția căilor respiratorii superioare, ceea ce duce la stridor respirator. În cazurile severe, se dezvoltă insuficiență respiratorie. Tratamentul prompt (Capitolul 37) constă în utilizarea unei măști faciale cu umiditate ridicată și oxigen suplimentar, aspirație ușoară pentru a elimina secrețiile orale, ridicarea capului la 30° pentru a facilita eliminarea secrețiilor și epinefrină topică pentru a reduce edemul mucoasei orofaringiene. Amestecurile gazoase heliu-oxigen reduc adesea detresa respiratorie cauzată de stenoza căilor respiratorii superioare. Monitorizarea atentă cu analiza gazelor sanguine arteriale, urmată de pulsoximetrie, este importantă. Examinarea căilor respiratorii superioare cu un laringoscop cu fibră optică sau un bronhoscop este superioară examenului fizic de rutină. Intubația endotraheală este frecvent necesară pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii și este probabil necesară la pacienții cu arsuri faciale severe sau edem orofaringian sau laringian. Traheostomia trebuie evitată pe cât posibil din cauza riscului crescut de pneumonie și deces prin sepsis.

Leziunile pulmonare chimice rezultă din inhalarea gazelor toxice și a produselor de ardere, cum ar fi aldehidele și acizii organici. Sediul leziunii pulmonare depinde de solubilitatea gazelor inhalate, de durata expunerii și de dimensiunea particulelor inhalate care transportă gazele nocive către unitățile pulmonare distale. Broncoreea și bronhospasmul precoce se observă foarte curând după expunere, împreună cu dispnee, tahipnee și tahicardie. Ulterior, se pot dezvolta respirație dificilă și cianoză. Examenul fizic în acest stadiu relevă respirație șuierătoare difuză și crepitături grosiere. Edemul bronșiolar și alveolar (de exemplu, SDRA) este posibil în decurs de una până la două zile de la expunere. De asemenea, exfolierea mucoasei bronșice poate apărea două până la trei zile mai târziu, ducând la obstrucția căilor respiratorii, atelectazie și agravarea hipoxemiei. Coloniile bacteriene și pneumonia apar adesea la aproximativ cinci până la șapte zile de la expunere.

Tratamentul pentru inhalarea fumului constă în administrarea suplimentară de oxigen, bronhodilatatoare, aspirarea resturilor mucoase și a secrețiilor mucopurulente printr-un tub endotraheal permanent, fizioterapie toracică pentru a ajuta la eliminarea secrețiilor și umidificarea adecvată a gazelor inspirate. Presiunea pozitivă la sfârșitul expirației (PEEP) a fost recomandată pentru tratarea edemului bronșic. Resuscitarea fluidelor adecvată și monitorizarea atentă pentru infecțiile bacteriene secundare cu colorație Gram zilnică a sputei completează protocolul de tratament.

Utilizarea regulată a corticosteroizilor în tratarea leziunilor pulmonare chimice cauzate de inhalarea fumului s-a dovedit a fi ineficientă și poate chiar dăunătoare. Utilizarea de rutină sau profilactică a antibioticelor nu este recomandată.

Pacienții care supraviețuiesc trebuie monitorizați pentru dezvoltarea tardivă a bronșiolitei obliterante.

Mlcak RP și colab. Managementul respirator al leziunilor prin inhalare. Burns. 2007 Feb;33(1):2-13. [PMID: 17223484]

Sindroame de aspirație PULMONAR

Aspirația de materiale străine în arborele traheobronșic se datorează mai multor tulburări care afectează deglutiția normală, în special modificări ale stării de conștiență și disfuncției esofagiene.

1. Aspirarea materialului inert

Aspirarea materialului inert poate provoca asfixiere dacă cantitatea aspirată este masivă și mecanismul tusei este afectat, caz în care este necesară aspirația traheobronșică imediată. Majoritatea pacienților nu suferă sechele semnificative din cauza aspirării materialului inert.

2. Inhalarea de substanțe toxice

Aspirarea materialelor toxice în plămâni poate provoca pneumonie evidentă clinic. **Pneumonita cu hidrocarburi** rezultă din aspirarea distilatelor de petrol ingerate, cum ar fi benzina, kerosenul, lacul de mobilă și alte produse de uz casnic cu hidrocarburi. Leziunile pulmonare rezultă în principal din vărsături și aspirație secundară. Tratamentul este de susținere.

Plămânul trebuie protejat de aspirația repetată prin inserarea unui tub endotraheal cu manșetă, dacă este necesar. **Pneumonia lipidică** este un sindrom cronic asociat cu aspirația repetată de materiale uleioase, cum ar fi uleiul mineral, uleiul de ficat de cod și picăturile nazale uleioase; apare frecvent la pacienții vârstnici cu dificultăți de înghițire. Constatările caracteristice includ infiltrate asemănătoare plăcilor în zonele pulmonare inferioare și macrofage încărcate cu lipide în sputa expectorată.

3. Înec

Obstrucția acută a căilor respiratorii superioare cauzată de alimente este legată de dificultăți la înghițire, vârstă înaintată, probleme dentare care afectează masticația și consumul de alcool și sedative. În multe cazuri, manevra Heimlich este salvatoare.

4. Retenția unui corp străin aspirat

Retenția unui corp străin aspirat în arborele traheobronșic poate provoca afecțiuni acute și cronice, inclusiv atelectazie, hiperinflație post-obstructivă, pneumonie acută și recurentă, bronșiectazie și abces pulmonar. Ocazional, adulții care au aspirat un corp străin sunt diagnosticați greșit cu astm, BPOC sau cancer pulmonar. O radiografie toracică sugerează locul corpului străin. În unele cazuri, radiografia toracică la expirație arată hiperinflație regională datorată unui efect de valvă. Bronhoscopia este adesea necesară pentru a stabili diagnosticul și a încerca îndepărtarea corpului străin.

5. Aspirația cronică a conținutului gastric

Aspirația cronică a conținutului gastric poate rezulta din afecțiuni primare ale laringelui sau esofagului, cum ar fi acalazia, strictura esofagiană, scleroza sistemică (sclerodermia), carcinomul esofagian, esofagita și boala de reflux gastroesofagian (BRGE). În BRGE, relaxarea tonusului sfincterului esofagian inferior permite conținutului gastric să reflueze în esofag și predispune la aspirația pulmonară cronică, în special noaptea. Fumatul, consumul de alcool și utilizarea teofilinei sunt cunoscute pentru relaxarea sfincterului esofagian inferior. Tulburările pulmonare asociate cu BRGE și aspirația cronică includ astmul bronșic, fibroza pulmonară și bronșiectazia. Chiar și în absența aspirației, acidul din esofag poate declanșa bronhospasmul prin mecanisme reflexe.

Diagnosticul și tratamentul refluxului gastroesofagian și al aspirației cronice sunt foarte dificile. Capitolul 15 prezintă discuții despre strategiile de evaluare, prevenire și tratament al manifestărilor de reflux extraesofagian.

6. Aspirația acută a conținutului gastric (sindromul Mendelson)

Aspirația acută a conținutului gastric este aproape întotdeauna catastrofală . Răspunsul pulmonar depinde de caracteristicile și cantitatea conținutului gastric aspirat. Cu cât materialul este mai acid, cu atât este mai mare gradul de pneumonită chimică. Aspirația acidului gastric pur (pH <2,5) provoacă descuamarea extinsă a epiteliului bronșic, bronșiolită, hemoragie și edem pulmonar. Aspirația gastrică acută este una dintre cele mai frecvente cauze ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). Tabloul clinic include debutul brusc al insuficienței respiratorii, cu tuse, respirație șuierătoare, febră și tahipnee. La bazele plămânilor se aud raluri subcrepitante. Hipoxemia poate fi observată imediat după producerea aspirației. Anomalii radiografice, constând în infiltrate alveolare dispersate în zonele pulmonare inferioare, apar în câteva ore.

Dacă se aspiră particule alimentare împreună cu acidul gastric, se pot observa caracteristici radiologice ale obstrucției bronșice. Febra și leucocitoza sunt adesea prezente chiar și în absența suprainfecției.

Tratamentul aspirației acute a conținutului gastric constă în administrare suplimentară de oxigen, măsuri de conservare a căilor respiratorii și măsuri standard pentru tratamentul insuficienței respiratorii acute. Nu există dovezi care să susțină administrarea de rutină a corticosteroizilor profilactici sau a antibioticelor după aspirația gastrică. Infecția pulmonară secundară, care apare la aproape un sfert dintre pacienți, este de obicei observată la două până la trei zile după aspirație. Tratamentul acestei complicații depinde de flora arborelui traheobronșic observată. Hipotensiunea arterială secundară leziunilor membranei alveolocapilare și pierderii de volum intravascular este frecventă și se tratează cu administrarea judicioasă de fluide intravenoase.

Boyd M și colab. Aspirația de corp străin traheobronșic la adulți. South Med J. 2009 Feb;102(2):171-4. [PMID: 19139679]

Paintal HS și colab. Sindroame de aspirație: 10 sfaturi clinice pe care orice medic ar trebui să le cunoască. Int J Clin Pract. 2007 mai;61(5): 846-52. [PMID: 17493092]

BOLI PULMONARE PROFESIONALE

Multe boli pulmonare acute și cronice sunt direct legate de inhalarea substanțelor nocive prezente la locul de muncă. Tulburările cauzate de substanțe chimice pot fi clasificate după cum urmează: 1) pneumoconioză; 2) pneumonită de hipersensibilitate; 3) tulburări obstructive ale căilor respiratorii; 4) leziuni pulmonare toxice; 5) cancer pulmonar; 6) boli pleurale; și 7) diverse afecțiuni.

1. Pneumoconioză

Pneumoconiozele sunt boli pulmonare fibroase cronice rezultate din inhalarea prafului de cărbune și a altor tipuri de praf inert, anorganic sau silicat (Tabelul 9-19). Pneumoconiozele inhalatorii cauzate de prafurile inerte se pot prezenta asimptomatice, cu infiltrate nodulare difuze pe radiografiile toracice. Pneumoconiozele relevante clinic includ pneumoconioza minerelor de cărbune, silicoza și azbestoza. Tratamentul pentru fiecare dintre ele este de susținere.

A. Pneumoconioza muncitorilor din industria cărbunelui

În pneumoconioza muncitorilor din industria cărbunelui, fagocitoza prafului de cărbune inhalat de către macrofagele alveolare duce la

Tabelul 9-19. Pneumoconioze selectate.

Boală	Agent	Ocupații
Pulberi metalice		
Sideroză	Fier metalic sau oxid de fier	Minerit, sudură, turnătorie
Stanoză	Staniu, oxid de staniu	Minerit, prelucrarea staniului, topitorie
Baritoză	Săruri de bariu	Fabricarea sticlei și a insecticidelor
Praf de cărbune		
Pneumoconioza muncitorilor din industria cărbunelui	Praf de cărbune	Mineritul cărbunelui
Pulberi anorganice		
Silicoză	Silice liberă (dioxid de siliciu)	Exploatarea rocilor, cariere , tăierea pietrei, săparea de tuneluri, sablare, olărit, pământ de diatomee
Pulberi de silicat		
Azbestoză	Azbest	Minerit, izolații, construcții, construcții navale
Talcoză	Silicat de magneziu	Minerit, izolații, construcții, construcții navale
Pneumoconioza cu caolin	Nisip, mică, silicat de aluminiu	Mineritul de argilă din China; prelucrarea ceramicii și a cimentului
Aluminoză	Pulbere de aluminiu	Corin don manufacturing

Formarea de macule de praf de cărbune, de obicei cu diametrul de 2 până la 5 mm, apare pe radiografiile toracice sub formă de opacități mici, difuze, proeminente în special în partea superioară a plămânilor. Pneumoconioza simplă la cărbuneri este asimptomatică; anomaliile funcției pulmonare nu sunt pronunțate. Fumatul nu crește prevalența pneumoconiozei la cărbuneri, dar poate avea un efect negativ aditiv asupra funcției ventilatorii. În varianta complicată (**fibroză masivă progresivă**), există aglomerare și contracție a zonelor pulmonare superioare, cu caracteristici radiografice

asemănătoare silicozei complicate. **Sindromul Caplan** este o afecțiune rară caracterizată prin prezența nodulilor reumatoizi necrobiotici (cu diametrul de 1 până la 5 cm) la periferia plămânilor la cărbuneri cu poliartrită reumatoidă.

B. Silicoză

În silicoză, inhalarea extinsă sau prelungită a silicei libere (dioxid de siliciu) din particulele de materie la limita respirabilă (0,3 până la 5 µm) duce la formarea unor opacități mici, rotunde (noduli silicotici) în plămâni. Calcificarea ganglionilor limfatici hilari periferici (calcificarea în formă de coajă de ou) este o constatare radiografică rară care sugerează puternic silicoza. Silicoza simplă este de obicei asimptomatică și nu afectează testele funcționale pulmonare de rutină; în silicoza complicată, densități mari, conglomerate, apar în plămânii superiori și sunt însoțite de dispnee și disfuncție pulmonară obstructivă și restrictivă. Incidența tuberculozei pulmonare este crescută la persoanele cu silicoză. Un test cutanat la tuberculină și o radiografie toracică trebuie solicitate pentru toți pacienții cu silicoză. Dacă se suspectează o tuberculoză pulmonară veche, vindecată, tratamentul pentru această afecțiune trebuie instituit cu medicamente multiple (nu regimul terapeutic preventiv cu un singur medicament).

C. Azbestoză

Azbestoza este o fibroză interstițială nodulară care apare la lucrătorii expuși la fibre de azbest (muncitori din șantierele navale și construcții, montatori de țevi, izolatori) timp de mulți ani (de obicei 10 până la 20 de ani). Persoanele cu azbestoză solicită asistență medicală la cel puțin 15 ani de la expunere, prezentând următoarele semne și simptome: dispnee progresivă, crepitații inspiratorii și, în unele cazuri, hipodromizare digitală și cianoză. Caracteristicile radiografice ale azbestozei includ striații liniare la bazele plămânilor, opacități de diferite forme și dimensiuni și forme de fagure de miere în cazurile avansate. Prezența calcificărilor pleurale poate fi un indicator al diagnosticului. Tomografia computerizată (CT) de înaltă rezoluție este cea mai bună metodă de imagistică pentru azbestoză datorită capacității sale de a detecta fibroza parenchimatoasă și de a defini prezența plăcilor pleurale coexistente. Fumatul la lucrătorii care lucrează cu azbest crește prevalența anomaliilor radiografice pleurale și parenchimatoase și, în special, incidența cancerului pulmonar. De asemenea, poate interfera cu eliminarea fibrelor scurte de azbest din plămâni. Testele funcționale pulmonare arată disfuncție restrictivă și capacitate redusă de difuzie. Prezența corpilor feruginoși în țesuturi sugerează o expunere semnificativă la azbest; cu toate acestea, sunt necesare și alte caracteristici histologice pentru diagnostic. Nu există un tratament specific.

Cohen RA și colab. Boală pulmonară cauzată de expunerea la praf de mină de cărbune și praf de silice. Semin Respir Crit Care Med. Decembrie 2008;29(6):651-61. [PMID: 19221963]

O'Reilly KM și colab. Boli pulmonare asociate cu azbestul. Am Fam Physician. 1 martie 2007;75(5):683-8. [PMID: 17375514]

2. Neumonită de hipersensibilitate

Pneumonita de hipersensibilitate (alveolita alergică extrinsecă) este o boală pulmonară alergică, non-astmatică și non-atopică. Se manifestă predominant ca o boală profesională (Tabelul 9-20), în care expunerea la antigene organice inhalate culminează cu o boală acută. Diagnosticul prompt este esențial deoarece simptomele sunt de obicei reversibile dacă antigenul patogen este eliminat din mediul individului la începutul evoluției afecțiunii. Expunerea neîntreruptă poate duce la o boală progresivă. Tabloul histopatologic al pneumonitei acute de hipersensibilitate este caracterizat prin infiltrate de limfocite și plasmocite în spațiul interstițial și în spațiile cu aer, precum și prin granuloame non-cazeoase.

► Manifestări clinice

A. Boală acută

Afecțiunea este caracterizată prin stare generală de rău, frisoane, febră, tuse, dispnee și greață care încep brusc la 4 până la 8 ore după expunerea la antigenul dăunător; această situație poate apărea după ce persoana a părăsit locul de muncă și chiar noaptea, imitând astfel dispneea paroxistică.

Tabelul 9-20. Cauzele pneumonitei de hipersensibilitate.

Boală	Antigen	Origine
Plămânii fermierilor	*Micropolyspore foeni, Thermooctinomyces vulgoris*	Fân mucegăit
Plămânul „umidificatoarelor ”	Actinomicete termofile	Umidificatoare, sisteme de încălzire sau aparate de aer condiționat contaminate
Plămânul crescătorilor de păsări („boala crescătorilor de porumbei”)	Proteine aviare	Ser și excremente de păsări
Bagasoză	*Thermooctinomyces socchori* și *T. vulgoris*	Fibră mucegăită de trestie de zahăr (bagasă)
Sequoia	*Grophium, Aureobosidium* și alte ciuperci	Rumeguș de pin roșu mucegăit
Boala gândacului de scoarță de arțar	*Cryptostromo (Coniosporium) cortico-cole*	arțar putred
Boala fungică a recoltatorului	La fel ca plămânii fermierilor	Îngrășământ mucegăit
Suberoză	*Penicillium frequentons*	Pudră de plută mucegăită
Plămânii lucrătorilor cu detergenți	Enzimă din *Bocillus subtilis*	Aditivi enzimatici

Se observă simptome nocturne. Se aud crepitături la ambele baze pulmonare , împreună cu tahipnee, tahicardie și uneori cianoză. Radiografiile toracice relevă noduli mici și denși, care lasă apexurile și bazele plămânilor neafectate. Testele funcționale pulmonare arată disfuncție restrictivă și capacitate de difuzie scăzută. Testele de laborator indică o creștere a numărului de leucocite cu o deplasare spre stânga a modelului Arneth, hipoxemie și prezența anticorpilor precipitanți împotriva agentului cauzal în ser. Sunt disponibile kituri de anticorpi pentru pneumonie de hipersensibilitate pentru antigenele cauzale comune; cu toate acestea, rezultatele pozitive întăresc posibilitatea diagnosticului, dar nu îl confirmă definitiv.

B. Boală subacută

Sindromul de pneumonită de hipersensibilitate subacută (15% din cazuri) este caracterizat prin debutul insidios al tusei cronice și dispneei, anorexiei și pierderii în greutate lent progresive. Expunerea cronică duce la insuficiență respiratorie progresivă și

fibroză pulmonară la imagistica toracică. În unele cazuri, este necesară o biopsie pulmonară pentru a stabili diagnosticul de pneumonie de hipersensibilitate subacută și cronică. Cu toate acestea, chiar și cu o biopsie pulmonară, pneumonita cronică de hipersensibilitate poate fi uneori dificil de diagnosticat deoarece modelele histopatologice se suprapun cu cele ale diferitelor pneumonii interstițiale idiopatice.

► Tratament

Tratamentul pneumonitei acute de hipersensibilitate constă în identificarea agentului cauzal și evitarea contactului ulterior. În cazurile severe sau prelungite, se pot administra corticosteroizi orali (prednison, 0,5 mg/kg/zi, în doză unică matinală, timp de două săptămâni, redusă treptat pe parcursul a patru până la șase săptămâni). Adesea, pacientului îi este imposibil să își schimbe ocupația.

Girard M și colab. Pneumonită de hipersensibilitate. Alergie. Martie 2009; 64(3): 322-34. [PMID: 19210361]
Lacasse Y și colab. Mituri și controverse în pneumonita de hipersensibilitate. Semin Respir Crit Care Med. Decembrie 2008;29(6):631-42. [PMID: 19221961]

3. Tulburări obstructive ale căilor respiratorii

Bolile pulmonare ocupaționale care se manifestă ca tulburări obstructive ale căilor respiratorii includ astmul ocupațional, bronșita industrială și bisinoza.

A. Astmul la locul de muncă

Se estimează că 2 până la 5% din toate cazurile de astm sunt legate de muncă. La locul de muncă sunt prezenți mai mulți factori declanșatori, inclusiv praf de cereale sau lemn, tutun, polen, enzime, gumă arabică, coloranți sintetici, izocianați (în special diizocianat de toluen), rășini (materiale de sudură), substanțe chimice anorganice (săruri de nichel, platină și crom), anhidridele trimelitice și ftalice, formaldehidă și diverși agenți farmaceutici. Diagnosticarea astmului ocupațional se bazează pe un indice ridicat de suspiciune, un istoric medical amănunțit, teste spirometrice înainte și după expunerea la agentul declanșator și măsurători ale debitului maxim la locul de muncă. În unele cazuri, se recomandă testarea de provocare bronșică. Tratamentul constă în evitarea expunerii ulterioare la agentul declanșator și administrarea de bronhodilatatoare, dar simptomele pot persista ani de zile după întreruperea expunerii la locul de muncă.

B. Bronșită industrială

Bronșita industrială este o formă cronică de bronșită întâlnită la minerii de cărbune și la alte persoane expuse la praf de bumbac, in sau cânepă. Invaliditatea cronică cauzată de bronșita industrială este rară.

C. Bisinoză

Bisinoza este o afecțiune la lucrătorii din industria textilă, asemănătoare astmului, secundară inhalării prafului de bumbac. - Fiziopatologia sa nu este pe deplin înțeleasă. Senzația de apăsare în piept, tusea și dificultățile de respirație se agravează în mod caracteristic lunea sau în prima zi de întoarcere la muncă, iar simptomele dispar mai târziu în cursul săptămânii. Expunerea repetată duce la bronșită cronică.

4. Leziuni pulmonare toxice

Leziunile pulmonare toxice cauzate de inhalarea gazelor iritante au fost descrise în secțiunea despre inhalarea fumului. **Boala lucrătorului din silozuri** este un edem pulmonar toxic acut, cu permeabilitate ridicată, cauzat de inhalarea dioxidului de azot observat în silozurile nou umplute; o complicație tardivă frecventă este bronșiolita obliterantă, care poate fi prevenită prin tratamentul prompt al reacției acute cu corticosteroizi. Expunerea extinsă la gazul de siloz poate fi fatală. Inhalarea diacetilului, o componentă a aromei de unt, a fost asociată cu bronșiolita obliterantă la persoanele care lucrează în producția de popcorn pentru microunde.

5. Cancer pulmonar

Au fost identificați mulți agenți cancerigeni pulmonari industriali , inclusiv azbestul, gazul radon, arsenicul, fierul, cromul, nichelul, fumurile de gudron de cărbune, vaporii de petrol, uleiul de izopropil, gazul iperită și cerneala tipografică. Fumatul acționează ca un co-carcinogen alături de azbest și gazul radon și provoacă carcinom bronhogen. Azbestul singur dă naștere la mezoteliom malign. Aproape toate tipurile histologice de cancer pulmonar au fost legate de acești agenți cancerigeni. Eterul clorometilic provoacă în mod specific carcinom pulmonar cu celule mici.

6. Boli pleurale

Bolile profesionale ale pleurei pot rezulta din expunerea la azbest (vezi mai sus) sau talc. Inhalarea talcului duce la formarea de plăci pleurale similare cu cele cauzate de azbest. La unii lucrători se observă revărsat pleural benign de azbest, care poate provoca ocluzia cronică a unghiului costofrenic pe radiografiile toracice.

7. Alte boli pulmonare profesionale

Agenții ocupaționali provoacă și alte afecțiuni pulmonare , inclusiv **berilioză** , o afecțiune pulmonară acută sau cronică legată de expunerea la beriliu, care este absorbit prin plămâni sau piele și diseminat sistemic în tot organismul. Berilioza acută este o traheobronșită ulcerativă toxică și o pneumonită chimică, rezultate în urma expunerii severe și intense la beriliu. Berilioza cronică, o boală sistemică care seamănă foarte mult cu sarcoidoza, este mai frecventă. Se consideră că beriliul cronic este o alveolită mediată de proliferarea limfocitelor T helper specifice beriliului în plămân. În prezent, expunerea la beriliu are loc în timpul lucrului cu mașini și în manipularea produselor și aliajelor de beriliu. Minerii de beriliu nu prezintă risc de berilioză. Beriliul nu mai este utilizat în producția de lămpi fluorescente, care reprezenta o sursă de expunere înainte de 1950.

Dykewicz MS. Astmul ocupațional: concepte actuale în patogeneză, diagnostic și management. J Allergy Clin Immunol. 2009 Mar; 123(3):519-28. [PMID: 19281900]
Smith AM și colab. Managementul astmului profesional. J Allergy Clin Immunol. 2009 Mar;123(3):551-7. [PMID: 19281902]

BOLI PULMONARE INDUSE DE MEDICAMENTE

Tabelul 9-21 prezintă un rezumat al tiparelor tipice de răspuns pulmonar la medicamentele care cauzează boli respiratorii induse de medicamente. Leziunile pulmonare induse de medicamente rezultă din reacții alergice sau idiosincratice, supradozaj sau efecte secundare nedorite. La majoritatea pacienților, mecanismul leziunii pulmonare este necunoscut.

Adesea este dificil să se diagnosticheze cu exactitate bolile pulmonare induse de medicamente, deoarece rezultatele analizelor de laborator nu sunt utile, iar constatările radiologice sunt nespecifice. Un indice ridicat de suspiciune și un istoric detaliat al utilizării medicamentelor sunt cruciale pentru stabilirea diagnosticului. Răspunsul clinic la întreruperea administrării agentului suspectat este, de asemenea, util. Episoadele acute de boli pulmonare induse de medicamente se remită de obicei în 24 până la 48 de ore de la oprirea administrării agentului, dar sindroamele cronice pot necesita mai mult timp pentru a se rezolva. Testarea expunerii pentru confirmarea diagnosticului implică riscuri și este rareori efectuată.

Tratamentul pneumoniei induse de medicamente constă în întreruperea imediată a agentului cauzator și tratarea adecvată a simptomelor pulmonare.

Inhalarea de **cocaină crack** poate duce la o varietate de sindroame pulmonare acute, inclusiv infiltrare pulmonară cu eozinofilie, pneumotorax și pneumomediastin, bronșiolită obliterantă și insuficiență respiratorie acută legată de afectarea alveolară difuză și hemoragie alveolară. Corticosteroizii au fost administrați cu succes variabil pentru a trata aceasta din urmă.

Babu KS și colab. Boli ale căilor respiratorii induse de medicamente. Clin Chest Med. Martie 2004; 25(1):113-22. [PMID: 15062603]
Huggins JT și colab. Boală pleurală indusă de medicamente. Clin Chest Med. 2004 Mar;25(1):141-53. [PMID: 15062606]

LEZIUNI PULMONARE CU RADIAȚII

Plămânul este un organ extrem de radiosensibil care poate fi afectat de radioterapia cu fascicul extern. Gradul de leziune pulmonară

Tabelul 9-21. Manifestări pulmonare ale toxicităților medicamentoase.

Astm	**Edem pulmonar**
Blocanți 0	Non-cardiogen
Acid acetilsalicilic	Acid acetilsalicilic
Medicamente antiinflamatoare [illegible]	Clordiazepoxid
Histamină	Cocaină
Metacolină	Etilclorovinol
Acetilcisteină	Heroină
Pentamidină aerosolizată	Cardiogen
Orice medicament nebulizat	Blocanți 0
Tuse cronică	**Revărsat pleural**
Inhibitori ai enzimei de conversie-receptorul de angiotensină	Bromocriptină
	Nitrofurantoină
Infiltrarea pulmonară	Orice medicament care induce
Fără eozinofilie	lupus eritematos sistemic
Amitriptilină	Metisergidă
Azatioprină	Agenți antineoplazici
Amiodaronă	**Lărgirea mediastinală**
Cu eozinofilie	Fenitoină
Sulfonamide	Corticosteroizi
Triptofan- L	Metotrexat
Nitrofurantoină	**Insuficiență respiratorie**
Penicilină	Blocarea neuromusculară
Metotrexat	Aminoglicozide
Cocaină crack	Succinilcolină
Lupus eritematos sistemic	Galamina
indusă de medicamente	Dimetiltubocurarină
Hidralazină	(metocurină)
Procainamidă	Depresia sistemului nervos
Izoniazidă	central
Clorpromazină	Sedative
Fenitoină	Hipnoză
Pneumonită/fibroză interstițială	Opioide Alcool
Nitrofurantoină	
Bleomicină	Antidepresive triciclice
Busulfan Ciclofosfamidă Metizergidă	Oxigen
Fenitoină	

este determinată de volumul plămânului iradiat, doză, indicele de expunere și factorii de potențare (de exemplu, chimioterapie concomitentă , radioterapie anterioară în aceeași zonă și întreruperea simultană a terapiei cu corticosteroizi). Leziunile pulmonare simptomatice cauzate de radiații apar la aproximativ 10% dintre pacienții tratați pentru carcinom mamar, 5% până la 15% dintre pacienții tratați pentru carcinom pulmonar și 5% până la 35% dintre persoanele tratate pentru limfom. Sunt evidente două faze ale răspunsului pulmonar la radiații: acută (pneumonită prin radiații) și cronică (fibroză prin radiații).

1. Pneumonită de radiații

Pneumonita iradiată se dezvoltă de obicei la două până la trei luni (interval: una până la șase luni) după finalizarea radioterapiei și se caracterizează prin debutul treptat al dispneei, tusei seacă rezistentă la tratament, senzației de presiune sau durere în piept, slăbiciunii și febrei. Fiziopatologia pneumonitei acute iradiate este necunoscută, dar se consideră că sunt implicate mecanisme de hipersensibilitate. Constatările histopatologice dominante sunt pneumonita interstițială limfocitară care progresează spre alveolită exudativă. În zona afectată se pot auzi crepitături inspiratorii. În cazul bolii severe, se recunosc insuficiența respiratorie și cianoza, tipice sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). Leucocitoza și o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor sunt frecvente. Studiile funcției pulmonare relevă volume pulmonare reduse, scăderea complianței pulmonare, hipoxemie, capacitate de difuzie redusă și ventilație voluntară maximă atenuată. Radiografia toracică, care se corelează slab cu prezența simptomelor, relevă un infiltrat alveolar sau nodular limitat la zona iradiată. Bronhografiile aeriene sunt frecvent observate. Marginile bine definite ale infiltratului ajută de obicei la diferențierea pneumonitei iradiate de alte afecțiuni, cum ar fi pneumonia infecțioasă, răspândirea limfangitică a carcinomului și recurența tumorii. Nu s-a demonstrat eficacitatea unui tratament specific în pneumonita iradiată, dar prednisonul (1 mg/kg/zi, oral) se administrează de obicei imediat, timp de aproximativ o săptămână. Doza este apoi redusă, menținută la 20 până la 40 mg/zi timp de câteva săptămâni, apoi redusă treptat. Pneumonita iradiată se poate ameliora în decurs de două până la trei săptămâni de la debutul simptomelor, pe măsură ce faza exudativă se rezolvă. Când este prezentă insuficiența respiratorie acută, aceasta este tratată cu terapie de susținere. Decesul cauzat de SDRA este rar în pneumonita iradiată.

2. Fibroză pulmonară cauzată de radiații

Fibroza pulmonară cauzată de iradiere apare la aproape toți pacienții care primesc un tratament complet de radioterapie pentru cancer pulmonar sau mamar. Pacienții care dezvoltă pneumonită cauzată de iradiere dezvoltă fibroză pulmonară după o perioadă intermediară (șase până la douăsprezece luni) de bunăstare. Aproape toți pacienții sunt asimptomatici, deși poate apărea dispnee cu progresie lentă.

Fibroza iradiată poate apărea cu sau fără pneumonită iradiată prealabilă. Cor pulmonale și insuficiența respiratorie cronică sunt rare. Constatările radiografice includ obliterarea contururilor pulmonare normale, fibroză interstițială și pleurală densă, volume pulmonare scăzute, contractarea diafragmei și delimitarea clară a zonei iradiate. Niciun tratament specific nu s-a dovedit eficient, iar corticosteroizii nu sunt utili.

3. Alte complicații ale radioterapiei

Alte complicații ale radioterapiei toracice includ revărsatul pericardic, pericardita constrictivă, fistula traheoesofagiană, candidoza esofagiană, dermatita de radiații și fracturile costale. Rareori, pot apărea revărsaturi pleurale mici, pneumonită de radiații în afara zonei iradiate, pneumotorax spontan și obstrucție completă a căilor respiratorii centrale.

Camus P și colab. Boala pulmonară interstițială indusă de medicamente și radiații. Respirație. Iulie-august 2004;71(4):301-26. [PMID: 15316202]

Ghafoori P și colab. Leziuni pulmonare induse de radiații. Evaluare, gestionare și prevenire. Oncology (Williston Park). Ianuarie 2008;22(1):37-47. [PMID: 18251282]

BOLI PLEURALE

PLEURITĂ

Durerea cauzată de inflamația pleurală acută se datorează iritației pleurei parietale. Această durere este localizată, ascuțită și trecătoare; se agravează odată cu tusea, strănutul, respirația profundă sau mișcarea. Când porțiunea centrală a pleurei parietale diafragmatice este iritată, durerea poate iradia la umărul ipsilateral. Există numeroase cauze ale pleuritei. Circumstanțele în care se dezvoltă durerea pleuritică ajută la restrângerea diagnosticului diferențial.

La persoanele tinere, altfel sănătoase, pleurita se datorează de obicei infecțiilor respiratorii virale sau pneumoniei. Prezența revărsatului pleural sau a îngroșării acestuia, sau a aerului în spațiul pleural, necesită măsuri diagnostice și terapeutice mai ample. O fractură simplă a unei coaste poate provoca pleurezie severă.

Tratamentul pleuritei implică tratarea bolii subiacente. Analgezicele și medicamentele antiinflamatoare (de exemplu, indometacin, 25 mg oral de două sau trei ori pe zi) sunt utile pentru ameliorarea durerii. Se poate administra codeină (30 până la 60 mg oral la fiecare 8 ore) pentru a controla tusea asociată cu durerea toracică pleuritică dacă retenția secrețiilor căilor respiratorii nu este o complicație probabilă. Blocurile nervoase intercostale sunt uneori utile, dar beneficiul este aproape întotdeauna tranzitoriu.

REVĂRSAT PLEURAL

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Poate fi asimptomatică; durerea toracică apare frecvent în cazuri de pleurită, traumatisme sau infecții; dispneea se observă adesea în cazul revărsaturilor mari.

► Mat la percuție și diminuarea sunetelor respiratorii din cauza efuziunii.

► Examen radiologic al revărsatului pleural.

► Constatări diagnostice în toracocenteză.

► Informații generale

Există o mișcare constantă de lichid din capilarele pleurale parietale în spațiul pleural cu o rată de 0,01 ml/kg greutate corporală/oră. Lichidul pleural este absorbit prin limfaticele pleurale și parietale. Homeostazia rezultată lasă 5 până la 15 ml de lichid în spațiul pleural normal. O efuziune pleurală este o acumulare anormală de lichid în spațiul pleural. Revărsatele pleurale pot fi clasificate prin diagnostic diferențial (Tabelul 9-22) sau fiziopatologie subiacentă. Majoritatea revărsatelor pleurale rezultă din cinci procese fiziopatologice: creșterea producției de lichid din capilarele normale din cauza creșterii presiunii hidrostatice sau a scăderii presiunii oncotice (transudat); creșterea producției de lichid din cauza permeabilității capilare anormale (exudat); scăderea eliminării limfatice a lichidului din spațiul pleural (exudat); infecție în spațiul pleural (empiem); și hemoragie în spațiul pleural (hemotorax).

Tabelul 9-22. Cauzele transudatelor și exudatelor pleurale.

Transudatele	Exudatele
Insuficiență cardiacă congestivă (> 90% din cazuri)	Pneumonie (revărsat parapneumonic)
Ciroză cu ascită	Cancer
Sindromul nefrotic	Embolie pulmonară
Dializa peritoneală	Infecție bacteriană
Mixedem	Tuberculoză
Atelectazia acută	Boala țesutului conjunctiv
Pericardită constrictivă	Infecție virală
Obstrucția venei cave superior	Infecție fungică
Embolie pulmonară	Infecția cu rickettsii
	Infecție parazitară
	Azbest
	Sindromul Meigs
	Boala pancreatică
	Uremia
	Atelectazia cronică
	Plămân prins
	Chilotorax
	Sarcoidoză
	Reacție farmacologică
	Sindromul post-infarct miocardic

Ori de câte ori este prezent un revărsat pleural nou și nu este evidentă nicio cauză clinică, trebuie efectuată o toracenteză diagnostică. În unele situații, observarea este adecvată (de exemplu, revărsate pleurale bilaterale simetrice în cazurile de insuficiență cardiacă congestivă), dar o prezentare atipică sau eșecul revărsatului de a se rezolva conform așteptărilor justifică o toracenteză. Obținerea unei probe de lichid pleural permite observarea caracteristicilor acestuia, precum și analize chimice și microbiologice pentru a identifica procesele fiziopatologice discutate.

În aproape 25% din cazuri, un diagnostic definitiv se stabilește prin citologie pozitivă sau prin identificarea unui microorganism cauzal specific. În 50 până la 60% din cazuri, identificarea fiziopatologiei în contextul clinic adecvat restrânge semnificativ diagnosticul diferențial și duce la un diagnostic preliminar.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu revărsate pleurale raportează cel mai frecvent dispnee, tuse sau durere toracică de tip respirator fazic. Simptomele sunt mai frecvente la pacienții cu boli cardiopulmonare. Revărsatele pleurale mici sunt mai puțin susceptibile de a provoca simptome decât cele mari. Manifestările fizice sunt aproape niciodată prezente în cazul revărsatelor mici. Revărsatele mai mari se pot prezenta cu matitate la percuție și scăderea sau absența sunetelor respiratorii deasupra revărsatului. Atelectazia prin compresie poate provoca sunete respiratorii bronșice și egofonie chiar deasupra revărsatului.

O efuziune masivă cu presiune intrapleurală crescută poate provoca deviație traheală contralaterală și umflarea spațiilor intercostale. O frecare pleurală indică infarct sau pleurită.

B. Date de laborator

Aspectul lichidului pleural la inspecția vizuală ajută la identificarea diferitelor tipuri de revărsat pleural. Lichidul purulent reprezintă empiem, o infecție a spațiului pleural. Lichidul pleural alb lăptos trebuie centrifugat. Un supernatant limpede deasupra unui grup de leucocite indică empiem, în timp ce un supernatant persistent tulbure sugerează un revărsat chilos. Analiza supernatantului arată chilomicroni și o concentrație mare de trigliceride (>100 mg/100 mL), adesea din cauza unei perturbații traumatice a canalului toracic. Revărsatul pleural hemoragic este un amestec de sânge și lichid pleural. Lichidul pleural sanguinolent rezultă din 10.000 de eritrocite/ml; 100.000/ml are ca rezultat lichid pleural sanguinolent. Hemotoraxul reprezintă prezența sângelui franc în spațiul pleural și este de obicei o consecință a unui traumatism sau a instrumentației toracice. Este definit ca un raport hematocrit din lichidul pleural/hematocrit din sângele periferic >0,5.

Probele de lichid pleural trebuie trimise pentru măsurarea proteinelor, glucozei și LDH, pe lângă numărul de leucocite și proba diferențială. Măsurătorile compușilor chimici sunt utilizate pentru a clasifica revărsatele în transudate sau exudate. Această clasificare este importantă deoarece diagnosticul diferențial pentru fiecare entitate este foarte diferit (Tabelul 9-22). Un exudat pleural este un revărsat care are *una sau mai multe* dintre următoarele caracteristici de laborator: 1) raportul proteină/proteină serică în lichidul pleural >0,5; 2) raportul LDH/LDH seric în lichidul pleural >0,6; și 3) LDH în lichidul pleural cu două treimi mai mare decât limita superioară a LDH seric normal.

Transudatele nu prezintă aceste caracteristici; se prezintă cu integritate capilară normală și sugerează *absența unei* afecțiuni pleurale locale. Constatările distinctive de laborator includ glucoză egală cu glucoza serică, pH între 7,40 și 7,55 și mai puțin de 1.000 de leucocite/μL cu predominanță a celulelor mononucleare. Cauzele includ creșterea presiunii hidrostatice (insuficiența cardiacă congestivă cauzează 90% din transudate), scăderea presiunii oncotice (hipoalbuminemie, ciroză) și creșterea presiunii pleurale negative (atelectazie acută). Exudatele se formează ca urmare a unei afecțiuni însoțite de creșterea permeabilității capilare sau reducerea drenajului limfatic. Cele mai frecvente cauze ale revărsatului exudativ sunt pneumonia bacteriană și cancerul, dar există multe alte cauze cu constatări de laborator caracteristice, care sunt rezumate în Tabelul 9-23.

În evaluarea revărsătelor parapneumonice, pH-ul lichidului pleural este util. Un pH mai mic de 7,30 sugerează necesitatea drenării spațiului pleural. O concentrație mare de amilază în lichidul pleural indică pancreatită, pseudochist pancreatic, adenocarcinom pulmonar sau pancreatic sau ruptură esofagiană.

Când se suspectează revărsat pleural tuberculos, este indicată toracocenteza cu cultură și biopsie pleurală. Cultura lichidului pleural are o sensibilitate de 44%, iar combinația dintre biopsia pleurală închisă și cultură și examenul histopatologic pentru granuloame are o sensibilitate de 70 până la 90% pentru diagnosticul tuberculozei pleurale.

În toate cazurile de revărsat pleural la pacienții cu suspiciune de malignitate subiacentă, specimenele de lichid pleural trebuie trimise pentru citologie. Rezultatele diagnostice depind de natura și extinderea malignității subiacente. Sensibilitatea este de 50% până la 65%. Un studiu citologic negativ la un pacient cu o probabilitate mare anterioară de malignitate trebuie urmat de toracocenteză repetată. Dacă această examinare este negativă, toracoscopia (efectuată de un pneumolog sau VATS) este preferată biopsiei pleurale închise. Sensibilitatea toracoscopiei este de 92% până la 96%.

C. Imagistică

Plămânul este mai puțin dens decât apa și plutește în lichidul pleural care se acumulează în regiunile inferioare. Lichidul subpulmonar poate apărea ca o deplasare spre exterior a apexului diafragmatic, cu o pantă bruscă spre unghiul costofrenic sau ca o separare mai mare de 2 cm între bula de aer gastric și plămân. Pe o radiografie toracică standard, în poziție verticală, trebuie să se acumuleze aproximativ 75 până la 100 ml de lichid pleural în unghiul costofrenic posterior pentru a fi vizibil pe imaginea laterală, iar în unghiul costofrenic lateral trebuie să fie prezenți 175 până la 200 ml pentru a fi delimitat pe imaginea frontală. Studiile de tomografie computerizată (CT) toracică pot identifica lichid de până la 10 ml. Cel puțin 1 cm de lichid este necesar pe imaginea în decubit dorsal pentru a permite toracocenteza oarbă. Ecografia este utilă pentru a ghida această procedură în cazurile de revărsate mai mici.

Lichidul pleural poate fi prins (sechestrat) de aderențe pleurale și, în consecință, poate forma colecții neobișnuite de-a lungul peretelui toracic lateral sau în fisurile pulmonare. Colecțiile de lichid rotunde sau ovale din fisuri, care seamănă cu mase intraparenchimatoase, se numesc pseudotumori. Revărsatul pleural masiv care provoacă opacifierea întregului hemitorace este cel mai adesea cauzat de cancer, dar poate fi observat în tuberculoză și alte boli.

► Tratament

A. Revărsat pleural transudativ

Revărsatele pleurale transudative se dezvoltă de obicei fără afecțiune pleurală. Tratamentul este direcționat către afecțiunea subiacentă. Toracocenteza terapeutică pentru dispneea severă oferă de obicei doar beneficii tranzitorii. Pleurodeza și toracostomia cu tub toracic sunt rareori indicate.

B. Revărsat pleural malign

Se știe că 40 până la 80% din revărsatele pleurale exudative sunt maligne (canceroase), în timp ce peste 90% din revărsatele maligne de acest tip sunt exudative. În medie, 15% dintre pacienții care decedează din cauza cancerului au revărsate pleurale maligne. Practic toate tipurile de cancer pot provoca revărsate, dar cancerul pulmonar (33%) și cancerul de sân sunt printre cele mai frecvente. În 5 până la 10% din revărsatele maligne, tumora primară nu este identificată (vezi Capitolul 39).

Termenul „revărsat pleural paramalign” se aplică unei afecțiuni

în care diagnosticul de cancer nu este confirmat după încercări repetate de identificare a celulelor tumorale din pleură sau lichidul pleural, dar există o legătură suspectată cu cancerul ocult. De exemplu, sindromul venei cave superioare cu creșterea presiunilor venoase sistemice care provoacă un revărsat transudativ ar putea fi considerat „paramalign".

C. Revărsat pleural parapneumonic

Revărsatele pleurale parapneumonice sunt exudate care însoțesc aproape 40% din pneumoniile bacteriene. Acestea sunt împărțite

Cuadro 9-23. Características de los derrames pleurales exudativos de importancia.

Causa o tipo de derrame	Aspecto macroscópico	Recuento de leucocitos (células/ml)	Recuento de eritrocitos (células/ml)	Glucosa	Comentarios
Maligno	Turbio a sanguinolento; en ocasiones seroso	1 000 a <100 000 M	100 a varios cientos de miles	Igual a las concentraciones séricas; <60 mg/100 ml en 15% de los casos	Rara vez eosinofilia; resultados positivos en la exploración citológica
Derrame paraneumónico no complicado	Transparente a turbio	5 000-25 000 P	<5 000	Igual a las concentraciones séricas	No se requiere toracostomía con sonda
Empiema	Turbio a purulento	25 000-100 000 P	<5 000	Menor a las concentraciones séricas; a menudo muy baja	Drenaje necesario; el olor pútrido sugiere infección anaerobia
Tuberculosis	Seroso a serosanguinolento	5 000-10 000 M	<10 000	Igual a las concentraciones séricas; en ocasiones <60 mg/100 ml	Proteínas >4.0 g/100 ml y puede ser mayor de 5 g/100 ml; la presencia de eosinófilos (>10%) o células mesoteliales (>5%) hace que el diagnóstico sea poco probable
Derrame reumatoide	Turbio; amarillo verdoso	1 000-20 000 M o P	<1 000	<40 mg/100 ml	Empiema secundario frecuente; son característicos LDH alta, complemento bajo, factor reumatoide alto, cristales de colesterol
Infarto pulmonar	Seroso a francamente sanguinolento	1 000-50 000 M o P	100 a >100 000	Igual a las concentraciones séricas	Hallazgos variables; sin características patognomónicas
Rotura del esófago	Turbio a purulento; rojo pardo	<5 000 a >50 000 P	1 000-10 000	Por lo general baja	Concentración elevada de amilasa (origen salival); neumotórax en 25% de los casos; derrame por lo general del lado izquierdo; pH <6.0 sugiere de manera sólida el diagnóstico
Pancreatitis	Turbio a serosanguinolento	1 000-50 000 P	1 000-10 000	Igual a las concentraciones séricas	Por lo general del lado izquierdo; concentración alta de amilasa

M, predominio de células mononucleares; P, predominio de leucocitos polimorfonucleares; LDH, deshidrogenase de lactato.

sunt clasificate în trei categorii: simple sau necomplicate, complicate și empiem . Revărsatele parapneumonice necomplicate sunt exudate sterile, cu curgere liberă, care ating o dimensiune moderată și se rezolvă rapid cu terapia antibiotică pentru pneumonie. Acestea nu necesită drenaj. Empiema este o infecție manifestă a spațiului pleural, indicată printr-o colorație Gram pozitivă sau o cultură. Trebuie întotdeauna drenată prin toracostomie cu tub toracic pentru a facilita îndepărtarea infecției și a reduce probabilitatea incluziunilor fibrotice în plămân, care pot duce la leziuni pulmonare permanente.

Revărsatele parapneumonice complicate prezintă cele mai dificile decizii terapeutice. Acestea tind să fie mai mari decât revărsatele parapneumonice simple și prezintă mai multe dovezi ale stimulilor inflamatori, cum ar fi concentrații scăzute de glucoză, pH scăzut sau semne de septare. Inflamația indică aproape întotdeauna o invazie bacteriană continuă a spațiului pleural, chiar dacă culturile bacteriene sunt rareori pozitive. Morbiditatea asociată cu revărsatele complicate provine din tendința lor de a forma o „capă" pleurală fibropurulentă, care captează plămânul altfel funcțional și duce la afectare permanentă. Toracostomia cu tub toracic este indicată atunci când glucoza din lichidul pleural este <60 mg/100 ml sau pH-ul este <7,2. Aceste praguri nu au fost încă validate prospectiv și nu trebuie interpretate rigid. Clinicianul ar trebui să ia în considerare drenarea unui revărsat pleural dacă pH-ul lichidului este între 7,2 și 7,3 sau LDH este >1.000 unități/ml. În aceste cazuri, numărul de celule și nivelurile de proteine din lichidul pleural au o valoare diagnostică redusă.

Drenajul empiemului sau al revărsaturilor parapneumonice prin toracostomie cu tub toracic este frecvent complicat de septarea care împiedică drenajul adecvat. Injecția intrapleurală de fibrinolitice (streptokinază, 250.000 unități sau urokinază, 100.000 unități, în 50 până la 100 ml de soluție salină normală o dată sau de două ori pe zi) este adesea utilizată pentru a îmbunătăți drenajul, deși există date mixte cu privire la dacă această intervenție îmbunătățește rezultatele.

D. Hemotorax

Un hemotorax de volum mic, stabil sau care se ameliorează pe radiografiile toracice, poate fi gestionat prin observație atentă . În toate celelalte cazuri, hemotoraxul este tratat prin inserarea imediată a unui tub de toracostomie cu diametru mare pentru: 1) drenarea sângelui și a cheagurilor existente; 2) cuantificarea volumului hemoragiei; 3) reducerea riscului de fibrotorax; și 4) permite

apoziția suprafețelor pleurale în încercarea de a reduce sângerarea. Toracotomia poate fi indicată pentru a controla hemoragia, a îndepărta cheagurile și a trata complicații precum formarea fistulelor bronhopleurale.

Froudarakis ME. Investigații diagnostice ale revărsaturilor pleurale. Respirație. 2008;75(1):4-13. [PMID: 18185024]
Heffner JE și colab. Progrese recente în diagnosticul și gestionarea revărsaturilor pleurale maligne. Mayo Clin Proc. 2008 Feb;83(2):235-50. [PMID: 18241636]
Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Revărsat pleural. JAMA. 21 ianuarie 2009;301(3):344. [PMID: 19155463]
Sahn SA. Valoarea analizei lichidului pleural. Am J Med Sci. Ianuarie 2008;335(1):7-15. [PMID: 18195577]

PNEUMOTORAX SPONTAN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Debut acut al durerii toracice unilaterale și al dispneei.
- Constatări minime la examenul fizic în cazurile ușoare; expansiune toracică unilaterală, fremitus tactil scăzut, hiperrezonanță, zgomote respiratorii reduse, deplasare mediastinală, cianoză și hipotensiune arterială în pneumotoraxul în tensiune.
- Prezența aerului pleural la radiografia toracică.

► Informații generale

Pneumotoraxul, sau acumularea de aer în spațiul pleural, este clasificat ca spontan (primar sau secundar) sau traumatic. Pneumotoraxul spontan primar apare fără o afecțiune pulmonară subiacentă, în timp ce pneumotoraxul spontan secundar este o complicație a unei boli pulmonare preexistente. Pneumotoraxul traumatic rezultă în urma unui traumatism penetrant sau contondent, în timp ce pneumotoraxul iatrogen este aproape întotdeauna o consecință a unor proceduri precum toracocenteza, biopsia pleurală, plasarea unui cateter în vena subclaviculară sau jugulară internă, biopsia pulmonară percutanată, bronhoscopia cu biopsie transbronșică și ventilația mecanică cu presiune pozitivă. În cazurile de traumatism penetrant, infecție pulmonară, resuscitare cardiopulmonară sau ventilație mecanică cu presiune pozitivă, uneori se dezvoltă pneumotoraxul sub tensiune. În această afecțiune, presiunea aerului din spațiul pleural depășește presiunea ambiantă pe tot parcursul ciclului respirator. Un mecanism de supapă de sens permite aerului să intre în spațiul pleural în timpul inspirului și îl împiedică să scape în timpul expirului.

Pneumotoraxul primar afectează în principal băieții înalți și slabi și băieții cu vârste cuprinse între 10 și 30 de ani. Se crede că apare din cauza rupturii veziculelor subpleurale apicale ca răspuns la presiunile intrapleurale negative crescute. Antecedentele familiale și fumatul pot fi, de asemenea, factori de risc importanți.

Pneumotoraxul secundar apare ca o complicație a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), astmului, fibrozei chistice, tuberculozei, *pneumoniei cu Pneumocystis,* menstruației - (pneumotoraxului catamenial) și a unei game largi de boli pulmonare interstițiale, inclusiv sarcoidoza, limfangioleiomiomatoza, histiocitoza cu celule Langerhans și scleroza tuberoasă. Pentamidina aerosolizată și antecedentele de pneumonie *cu Pneumocystis* sunt considerate factori de risc pentru dezvoltarea pneumotoraxului. Jumătate dintre pacienții cu această afecțiune în cazurile de pneumonie *cu Pneumocystis recurentă prezintă un pneumotorax contralateral. Rata mortalității pneumotoraxului în* pneumonia *cu Pneumocystis* este ridicată.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

La aproape toți pacienții, dispneea și durerea toracică variabilă, de la minimă la foarte severă, sunt identificate pe partea afectată. Simptomele încep în repaus și se remită de obicei în 24 de ore, chiar dacă pneumotoraxul persistă. Alternativ, se poate manifesta prin insuficiență respiratorie care pune viața în pericol dacă este prezentă BPOC sau astm bronșic subiacent.

Când pneumotoraxul este mic (mai puțin de 15% dintr-un hemitorax), examenul fizic nu prezintă semne evidente, cu excepția unei tahicardii. Dacă este mare, se observă adesea scăderea zgomotelor respiratorii, reducerea fremitusului tactil și diminuarea mișcărilor toracice. Pneumotoraxul în tensiune trebuie suspectat atunci când există tahicardie severă, hipotensiune arterială și deplasare mediastinală sau traheală.

B. Date de laborator

Analiza gazelor sanguine arteriale este rareori necesară, dar în majoritatea cazurilor relevă hipoxemie și alcaloză respiratorie acută. Pneumotoraxul primar stâng poate induce modificări ale axei QRS și ale undei T precordiale pe ECG și poate fi interpretat greșit ca infarct miocardic acut.

C. Imagistică

Demonstrarea unei linii pleurale viscerale pe radiografia toracică este diagnostică și poate fi observată doar pe o imagine expiratorie . Câțiva indivizi prezintă un revărsat pleural secundar care prezintă un nivel caracteristic de aer și lichid pe radiografia toracică. La pacienții în decubit dorsal, pneumotoraxul pe radiografia toracică convențională poate apărea ca un șanț costofrenic cu radiotransparență anormală (semnul „șanțului adânc"). La persoanele cu pneumotorax în tensiune, radiografiile toracice arată o cantitate mare de aer în hemitoraxul afectat și deplasare mediastinală contralaterală.

Diagnostic diferențial

Când pacientul este un fumător tânăr, înalt și slab, diagnosticul de pneumotorax spontan primar este aproape întotdeauna evident și poate fi confirmat cu o radiografie toracică. În pneumotoraxul secundar, este adesea dificil să se distingă un pneumotorax loculat de o vezică biliară emfizematoasă. În unele cazuri, pneumotoraxul poate imita infarctul miocardic, embolia pulmonară sau pneumonia.

Complicații

Pneumotoraxul în tensiune poate pune viața în pericol. Pneumomediastinul și emfizemul subcutanat sunt complicații frecvente ale pneumotoraxului spontan. Dacă este prezent pneumomediastinul, trebuie luată în considerare ruptura esofagiană sau bronșică.

► Tratament

Tratamentul depinde de severitatea pneumotoraxului și de natura - afecțiunii subiacente. La un pacient de încredere cu un pneumotorax primar spontan, mic, stabil (<15% dintr-un hemitorax), observarea singură poate fi adecvată. Multe pneumotoraxuri mici se remită spontan pe măsură ce aerul este absorbit din spațiul pleural; oxigenul

suplimentar poate crește rata de resorbție. În pneumotoraxurile primare spontane mari sau progresive, aerul pleural poate fi drenat prin aspirație simplă cu un cateter cu diametru mic (de exemplu, un angiocateter de calibru 16 sau un cateter de drenaj mai mare). Plasarea unui tub toracic cu diametru mic (7 până la 14 Fr) atașat la o valvă Heimlich unidirecțională protejează împotriva dezvoltării pneumotoraxului sub tensiune și poate permite observarea la domiciliu. Tusea și durerea toracică trebuie tratate simptomatic, iar pacientul trebuie monitorizat prin radiografii toracice seriale la fiecare 24 de ore.

La persoanele cu pneumotorax secundar, mare sau în tensiune, cu simptome severe sau la cei care dezvoltă pneumotorax în timpul ventilației mecanice, trebuie introdus un tub toracic (toracostomie cu tub). Acest tub este plasat sub un sistem de drenaj cu apă, iar aspirația se aplică până când plămânul se dilată . Tubul este de obicei îndepărtat odată ce scurgerea de aer încetează.

Toți pacienții care fumează trebuie sfătuiți să renunțe și avertizați că riscul de recurență este de 50%. Expunerea viitoare la altitudini mari , zborurile cu aeronave nepresurizate și scufundările trebuie evitate.

Indicațiile pentru toracoscopie sau toracotomie deschisă sunt pneumotoraxul spontan recurent, orice apariție a pneumotoraxului bilateral și eșecul toracostomiei cu tub în primul episod (lipsa reexpansiunii pulmonare sau scurgere persistentă de aer). Chirurgia permite îndepărtarea veziculelor care cauzează pneumotoraxul și pleurodeza prin abraziune mecanică și insuflație de talc.

Gestionarea pneumotoraxului la pacienții cu pneumonie cu *Pneumocystis* este dificilă din cauza tendinței de recurență și a lipsei unui consens cu privire la cea mai bună abordare. S-a propus utilizarea unui mic tub toracic conectat la o valvă Heimlich pentru a permite externarea pacientului din spital . Unii medici recomandă inserarea acestuia la o etapă timpurie a bolii.

► Prognoză

În medie, pneumotoraxul spontan recidivează la 30% dintre pacienți după observație sau toracostomie cu tub toracic pentru primul episod. Recidivele după tratamentul chirurgical sunt mai puțin frecvente. Odată ce regimul terapeutic are succes, complicațiile sunt mai puțin frecvente.

Chan SS. Rolul aspirației simple în gestionarea pneumotoraxului spontan primar. J Emerg Med. 2008 Feb;34(2):131-8. [PMID: 17961959]
Kelly AM. Tratamentul pneumotoraxului spontan primar. Curr Opin Pulm Med. Iulie 2009;15(4):376-9. [PMID: 19373088]
Noppen M și colab. Pneumotorax. Respirație. 2008;76(2):121-7. [PMID: 18708734]

TULBURĂRI DE CONTROL AL VENTILAȚIEI

Principalele influențe asupra controlului ventilației sunt PCO2 arterial , pH-ul și PO2, precum și pH-ul țesutului trunchiului cerebral. Aceste variabile sunt monitorizate de chemoreceptori periferici și centrali. În condiții normale, sistemul de control ventilației menține pH-ul arterial și PCO2 în limite înguste; PO2 arterială este controlată mai slab.

Controlul anormal al ventilației poate fi observat într-o varietate de afecțiuni, de la tulburări rare, cum ar fi hipoventilația alveolară primară (blestemul lui Ondine), afecțiuni neuromusculare, mixedem, inaniție și rezecția corpului carotidian, până la afecțiuni mai frecvente, cum ar fi astmul, BPOC, obezitatea, insuficiența cardiacă congestivă și tulburările respiratorii legate de somn. Unele dintre aceste anomalii sunt discutate în această secțiune.

Annane D și colab. Ventilație mecanică nocturnă pentru hipoventilația cronică la pacienții cu afecțiuni neuromusculare și ale peretelui toracic. Cochrane Database Syst Rev. 2007 17 octombrie;(4):CD001941. [PMID: 17943762]
Ward Pvt. Controlul ventilației la om: constrângeri și limitări. Exp Physiol. 2007 Mar;92(2):357-66. [PMID: 17234715]

HIPOVENTILAȚIE ALVEOLARĂ PRIMARĂ

Hipoventilația alveolară primară („blestemul lui Ondine") este un sindrom rar, de cauză necunoscută, caracterizat prin ventilație alveolară insuficientă, în ciuda funcției neurologice normale și a căilor respiratorii, plămânilor, peretelui toracic și mușchilor respiratori. Hipoventilația este cel mai pronunțată în timpul somnului. Persoanele cu această tulburare sunt de obicei bărbați non-obezi, cu vârsta cuprinsă între 30 și 40 de ani, care prezintă letargie, cefalee și somnolență. Nu există dispnee. Examinarea fizică poate releva cianoză și semne de hipertensiune arterială și hipertensiune cardiopulmonară. Hipoxemia și hipercapnia sunt prezente și se ameliorează odată cu hiperventilația voluntară. Eritrocitoza este frecventă. Tratamentul cu stimulente de ventilație este aproape niciodată satisfăcător. La unii pacienți, creșterea ventilației prin metode mecanice (stimularea nervului frenic, pat balansoar, ventilatoare mecanice) a fost utilă. Menținerea unei oxigenări adecvate cu oxigen suplimentar este esențială, dar oxigenoterapia nocturnă trebuie prescrisă numai dacă polisomnografia nocturnă diagnostică și-a demonstrat eficacitatea și siguranța. Hipoventilația alveolară primară seamănă (dar trebuie diferențiată de) **hipoventilația alveolară centrală** , în care afectarea impulsului ventilator, cu acidemie respiratorie cronică și hipoxemie, rezultă dintr-o anomalie a trunchiului cerebral (de exemplu, poliomielită bulbară, infarct , meningită, encefalită, traumă).

SINDROMUL DE OBEZITATE ȘI HIPOVENTILAȚIE (sindromul Pickwick)

În sindromul de hipoventilație alveolară cauzat de obezitate, hipoventilația alveolară pare să rezulte dintr-o combinație între scăderea impulsului ventilator și creșterea sarcinii mecanice impuse toracelui de către obezitate. Hiperventilația voluntară normalizează nivelurile de PCO2 și PO2 , o corecție care nu se observă în afecțiunile pulmonare care cauzează insuficiență respiratorie cronică, cum ar fi BPOC. Majoritatea pacienților cu sindrom de hipoventilație al obezității suferă, de asemenea, de apnee obstructivă în somn (vezi mai jos), care trebuie tratată agresiv atunci când este identificată ca o afecțiune concomitentă. Tratamentul sindromului de hipoventilație al obezității constă în principal în pierderea în greutate, care îmbunătățește hipercapnia și hipoxemia, precum și răspunsurile ventilatorie la hipoxie și hipercapnie. Ventilația nepreventivă (NPV) este benefică la unele persoane. Stimulentele respiratorii pot fi utile și includ teofilina, acetazolamidă și acetat de medroxiprogesteron, 10 până la 20 mg la fiecare 8 ore, administrate oral. Obiectivele tratamentului sunt de a îmbunătăți hipoxemia, hipercapnia, eritrocitoza și cor pulmonale.

Berger KI și colab. Sindromul de hipoventilație a obezității. Semin Respir Crit Care Med. 2009 iunie;30(3):253-61. [PMID: 19452386]
Mokhlesi B și colab. Evaluarea și gestionarea pacienților cu sindrom de obezitate-hipoventilație. Proc Am Thorac Soc. 2008 15 februarie;5(2): 218-25. [PMID: 18250215] Apneea centrală pură în somn este rară; poate fi o constatare izolată sau poate apărea la persoanele cu

hipoventilație alveolară primară sau leziuni ale trunchiului cerebral. Apneele obstructive și mixte în somn sunt mai frecvente și pot fi asociate cu aritmii cardiace care pun viața în pericol, hipoxemie severă în timpul somnului, somnolență diurnă, hipertensiune pulmonară, cor pulmonale, hipertensiune sistemică și eritrocitoză secundară.

Evaluarea diagnostică definitivă pentru suspiciunea de apnee în somn ar trebui să includă un examen otorinolaringologic și o polisomnografie pe tot parcursul nopții (monitorizarea mai multor factori fiziologici în timpul somnului). O evaluare completă include electroencefalografie, electrooculografie, electromiografie, electrocardiografie, pulsoximetrie și măsurarea efortului respirator și a fluxului de aer. Screening-ul poate fi efectuat acasă folosind pulsoximetrie nocturnă; atunci când este normal, aceasta are o valoare predictivă negativă ridicată pentru excluderea apneei semnificative în somn.

SINDROMURI DE HIPERVENTILAȚIE

Hiperventilația este o creștere a ventilației alveolare care duce la hipocapnie. Poate fi cauzată de o varietate de afecțiuni, inclusiv sarcina, hipoxemie, boli pulmonare obstructive și infiltrative, sepsis, disfuncție hepatică, febră și durere. Termenul „hiperventilație neurogenă centrală" descrie un model susținut, monoton de respirație rapidă și profundă, observat la persoanele în comă cu leziuni ale trunchiului cerebral din diverse cauze. Hiperventilația funcțională poate fi acută sau cronică. Hiperventilația **acută** se prezintă cu hiperpnee, parestezii, spasm carpopedal, tetanie și anxietate. **Hiperventilația cronică** se poate manifesta cu diverse - simptome nespecifice, inclusiv oboseală, dispnee, anxietate, palpitații și amețeli. Diagnosticul sindromului de hiperventilație cronică se pune dacă aceste simptome sunt reproduse în timpul hiperventilației voluntare. Odată ce cauzele organice ale hiperventilației au fost excluse, tratamentul pentru forma acută implică reinhalarea gazului expirat dintr-o pungă de hârtie ținută în fața feței pentru a reduce alcalemia respiratorie și simptomele asociate. Anxioliticele pot fi, de asemenea, utile.

Foster GT și colab. Alcaloză respiratorie. Breathe Care. Aprilie 2001;46(4): 384-91. [PMID: 11262557]
Laffey JG și colab. Hipocapnie. N Engl J Med. 2002 4 iulie;347(1): 43-53. [PMID: 12097540]

TULBURĂRI RESPIRATORII LEGATE DE SOMN

Ventilația anormală în timpul somnului se manifestă ca apnee (întrerupere a respirației timp de cel puțin 10 secunde) sau hipopnee (scăderea fluxului de aer cu o scădere a saturației hemoglobinei de cel puțin 4%). Episoadele de apnee sunt **clasificate ca centrale** , dacă nu există efort ventilator în timpul episodului apneic; **obstructive** , când efortul ventilator persistă pe tot parcursul episodului, dar nu are loc fluxul de aer din cauza obstrucției tranzitorii a căilor respiratorii superioare ; și **mixte,** dacă absența efortului ventilator precede obstrucția căilor respiratorii superioare în timpul episodului.

APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Somnolență sau oboseală în timpul zilei.
- Un istoric de sforăit intens cu fenomene apneice observate.
- Polisomnografie pe tot parcursul nopții care demonstrează episoade apneice cu hipoxemie.

► Generalități

Obstrucția căilor respiratorii legate de somn apare atunci când pierderea tonusului muscular faringian normal permite faringelui să colapseze pasiv în timpul inspirului . Pacienții cu căi respiratorii superioare înguste anatomic (de exemplu, micrognație, macroglosie, obezitate, hipertrofie amigdaliană) sunt predispuși la dezvoltarea apneei obstructive în somn. Utilizarea alcoolului sau a sedativelor înainte de culcare sau obstrucția nazală de orice fel, inclusiv o răceală, pot precipita sau agrava afecțiunea. Hipotiroidismul și fumatul sunt factori de risc suplimentari pentru apneea obstructivă în somn. Înainte de stabilirea diagnosticului sunt necesare un istoric medical complet și excluderea tulburărilor convulsive, a narcolepsiei și a depresiei.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Aproape toate persoanele cu apnee obstructivă sau mixtă în somn sunt bărbați obezi, de vârstă mijlocie. Hipertensiunea sistemică este frecventă. Pacienții se pot plânge de somnolență excesivă în timpul zilei, letargie și dureri de cap matinale, oboseală în timpul zilei, tulburări cognitive, creștere recentă în greutate și impotență. Partenerii de pat raportează adesea sforăit puternic, ciclic, întreruperi ale respirației, apnee observate, neliniște și mișcări ale membrelor și spasme în timpul somnului. De asemenea, pot fi observate modificări de personalitate, judecată deficitară, probleme de muncă, depresie și declin intelectual (tulburări de memorie, incapacitate de concentrare).

Examenul fizic este aproape întotdeauna normal sau relevă - hipertensiune sistemică și pulmonară cu cord pulmonale. Pacientul poate părea somnolent sau chiar poate adormi în timpul evaluării. Se observă adesea o orofaringe îngustată cu pliuri excesive de țesuturi moi, amigdale mărite, o uvulă pendulară sau o limbă proeminentă. Pot fi prezente obstrucție nazală datorată unui sept deviat, flux nazal deficitar și vorbire nazală. Un aspect de „gât de taur" este frecvent.

B. Date de laborator

Eritrocitoza este frecventă. Trebuie efectuate teste pentru concentrația hemoglobinei și funcția tiroidiană. Observarea - pacientului în timpul somnului relevă sforăit extins, întrerupt de episoade de efort respirator din ce în ce mai puternice, care nu produc flux de aer. Prima respirație după episodul apneic este însoțită de sforăit puternic. **Polisomnografia** relevă episoade apneice care durează până la 60 de secunde. Saturația de oxigen scade frecvent la niveluri foarte scăzute. Pot apărea bradiaritmii, bradicardie sinusală, stop sinusal sau bloc atrioventricular. Odată ce fluxul de aer este restabilit, se pot observa tahiaritmii, inclusiv - tahicardie supraventriculară paroxistică, fibrilație atrială și tahicardie ventriculară.

► Tratament

Primele măsuri terapeutice sunt **pierderea în greutate** și abstinența strictă de la alcool și medicamente hipnotice. Pierderea în greutate poate fi curativă, dar majoritatea persoanelor nu reușesc să piardă cele 10 până la 20% necesare din greutatea corporală. În multe cazuri, se utilizează **presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP**) pe timp de noapte. Polisomnografia este adesea necesară pentru a determina nivelul CPAP (de obicei 5 până la 15 cmH_2O) necesar pentru a suprima apneele obstructive. Din păcate , doar aproximativ *75* % dintre subiecți încă utilizează CPAP nazal după un an. Tratamentul farmacologic al apneei obstructive în somn este descurajant. Oxigenul suplimentar poate reduce severitatea desaturării nocturne, dar poate și prelungi apneele; nu ar trebui prescris în mod regulat. Polisomnografia este necesară pentru a evalua efectele terapiei cu oxigen. Dispozitivele mecanice introduse în gură în timp ce se culcă pentru a menține maxilarul înainte și a preveni ocluzia faringiană au o eficacitate moderată în ameliorarea apneei; cu toate acestea, adaptabilitatea pacientului nu este optimă.

Uvulopalatofaringoplastia (**UPPP**) , o procedură care implică îndepărtarea țesutului moale faringian și amputarea a aproximativ 15 mm din marginea liberă a palatului moale și a uvulei, este utilă în aproximativ 50% din cazuri. Este mai eficientă în eliminarea sforăitului decât a episoadelor de apnee. UPPP poate **fi acum** efectuată cu laser ca procedură ambulatorie. Dacă există o deformare anatomică semnificativă a septului nazal, se efectuează o **septoplastie nazală** . **Traheostomia** rezolvă obstrucția căilor respiratorii superioare și consecințele acesteia fiziologice și este tratamentul definitiv pentru apneea obstructivă în somn. Cu toate acestea, este asociată cu multiple efecte secundare, cum ar fi formarea de granuloame, dificultăți de vorbire și infecția stomei și a căilor respiratorii.

În plus, îngrijirea traheostomiei pe termen lung poate fi dificilă, în special la persoanele obeze. Această tehnică și alte metode chirurgicale maxilo-faciale sunt rezervate pacienților cu aritmii care le pun viața în pericol sau cu dizabilități severe care nu au răspuns la tratamentul conservator.

Unii pacienți cu apnee în somn prezintă bradicardie nocturnă. Un studiu pilot efectuat pe 15 pacienți cu apnee centrală sau obstructivă în somn a arătat o oarecare îmbunătățire a saturației de oxigen prin stimulare atrială. Acest studiu unic ar trebui considerat preliminar.

Ballard RD. Managementul pacienților cu apnee obstructivă în somn. J Fam Pract. 2008 Aug;57(8 Suppl):S24-30. [PMID: 18687236]
Eckert DJ și colab. Apneea centrală în somn: Fiziopatologie și tratament. Chest. 2007 Feb;131(2):595-607. [PMID: 17296668]
Kakkar RK și colab. Tratamentul cu presiune pozitivă a căilor respiratorii pentru apneea obstructivă în somn. Chest. 2007 sept.;132(3):1057-72. [PMID: 17873201]
Patil SP și colab. Apneea obstructivă în somn la adulți: fiziopatologie și diagnostic . Chest. Iulie 2007;132(1):325-37. [PMID: 17625094]

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Insuficiența respiratorie este definită ca disfuncție respiratorie care provoacă anomalii de oxigenare sau ventilație (eliminare de CO_2) suficient de severe pentru a amenința funcția organelor vitale. Criteriile gazelor sanguine arteriale pentru insuficiența respiratorie nu sunt absolute, dar pot fi stabilite arbitrar ca o PaO_2 $_{\text{mai mică}}$ de 60 mmHg sau o $PaCO_2$ $_{\text{mai mare}}$ de 50 mmHg. Insuficiența respiratorie acută poate apărea într-o varietate de afecțiuni pulmonare și non-pulmonare (Tabelul 9-24). O trecere în revistă completă a tratamentului acestei afecțiuni depășește scopul acestui capitol. În această secțiune sunt trecute în revistă doar câteva principii terapeutice generale selectate.

► Manifestări clinice

Semnele și simptomele insuficienței respiratorii acute sunt cele ale afecțiunii subiacente combinate cu cele ale hipoxemiei sau hipercapniei. Principalul simptom al hipoxemiei este dispneea, deși hipoxemia profundă poate apărea fără disconfort. Semnele acestei tulburări includ cianoză, agitație, confuzie, anxietate, delir, tahipnee, bradicardie sau tahicardie, hipertensiune arterială, aritmii cardiace și tremor. Simptomele cardinale ale hipercapniei sunt dispneea și cefaleea, iar semnele includ hiperemie periferică și conjunctivală, hipertensiune arterială, tahicardie, tahipnee, afectarea stării de conștiență, edem papilar și asterixis. Semnele și simptomele insuficienței respiratorii acute sunt insensibile și nespecifice; prin urmare, clinicianul trebuie să mențină un indice ridicat de suspiciune și să efectueze analize ale gazelor sanguine arteriale dacă se suspectează insuficiență respiratorie.

► Tratament

Tratamentul persoanelor cu insuficiență respiratorie acută constă în: 1) tratament specific direcționat către afecțiunea subiacentă; 2) îngrijiri respiratorii de susținere care vizează menținerea unui schimb gazos adecvat; și 3) îngrijiri generale de susținere. Doar ultimele două sunt descrise mai jos.

Tabelul 9-24. Câteva cauze ale insuficienței respiratorii acute la adulți.

Tulburări ale tractului respirator
- Astm
- Exacerbarea acută a bronșitei cronice sau a emfizemului
- Obstrucția faringelui, laringelui, traheei, bronhiei principale sau bronhiei lobare prin edem, mucus, masă sau corp străin

Edem pulmonar

Creșterea presiunii hidrostatice Disfuncție ventriculară stângă (de exemplu, ischemie miocardică , insuficiență cardiacă) Regurgitare mitrală Obstrucție a fluxului de ejecție atrial stâng (de exemplu, stenoză mitrală) Stări de supraîncărcare volumică
- Creșterea permeabilității capilarelor pulmonare
- Sindromul de insuficiență respiratorie acută
- Leziuni pulmonare acute

Cauză neclară
- Neurogenic
- Presiune negativă (obstrucția căilor respiratorii inspiratorii)
- Reexpansiune legată de tocolitice

Afecțiuni ale parenchimului pulmonar
- Pneumonie Boli pulmonare interstițiale plămân
- Sindroame de hemoragie alveolară difuză
- Aspirație
- Contuzie pulmonară

Tulburări vasculare pulmonare
- Tromboembolism
- Embolie gazoasă
- Embolie cu lichid amniotic

Afecțiuni ale peretelui toracic, diafragmei și pleurei
- Fractură de coaste
- Piept instabil
- Pneumotorax
- Revărsat pleural
- Ascite masive
- Distensie abdominală și sindrom de compartiment abdominal

Trastornos neuromusculares y relacionados
- Enfermedades neuromusculares primarias Síndrome de Guillain-Barré Miastenia grave Poliomielitis Polimiositis
- Inducida por fármacos o toxinas Botulismo Organofosforados Bloqueadores neuromusculares Aminoglucósidos
- Lesión de la médula espinal
- Lesión o disfunción del nervio frénico
- Alteraciones electrolíticas: hipopotasiemia, hipofosfatemia
- Mixedema

Trastornos del sistema nervioso central
- Fármacos: sedantes, hipnóticos, opioides, anestésicos
- Trastornos del centro respiratorio del tallo encefálico: traumatismo, tumor, afecciones vasculares, hipotiroidismo
- Hipertensión intracraneal
- Infecciones del sistema nervioso central

Aumento de la producción de CO_2
- Fiebre
- Infección
- Hiperalimentación con exceso de ingreso calórico y carbohidratos
- Hipertiroidismo
- Convulsiones
- Escalofrío
- Fármacos

A. Suport respirator

Suportul respirator are atât aspecte neventilatorii, cât și ventilatorii.

1. Aspecte non-ventilatorii. Principalul obiectiv terapeutic în insuficiența respiratorie hipoxemică acută este de a asigura o oxigenare adecvată a organelor vitale. Concentrația de oxigen inspirată trebuie să fie cea mai mică valoare care produce o saturație a hemoglobinei arteriale >90% (Po2 > 60 mmHg). Nu s-a demonstrat că tensiunile arteriale mai mari ale oxigenului sunt benefice . Restaurarea normoxiei poate provoca rareori hipoventilație la subiecții cu hipercapnie cronică; cu toate acestea, *terapia cu oxigen nu trebuie restricționată de teama de a provoca acidemie respiratorie progresivă.* Hipoxemia la pacienții cu boală obstructivă a căilor respiratorii este de obicei ușor de corectat după administrarea unui flux scăzut de oxigen prin canulă nazală (1 până la 3 L/min) sau mască Venturi (24 până la 40%). La persoanele cu SDRA, pneumonie și alte boli ale parenchimului pulmonar, sunt necesare concentrații mai mari de oxigen pentru a corecta hipoxemia.

2. Aspecte ventilatorii. Suportul ventilatoriu constă în menținerea permeabilității căilor respiratorii și asigurarea unei ventilații alveolare adecvate. Ventilația mecanică poate fi asigurată prin intermediul unei măști faciale (neinvazivă) sau prin intubație traheală.

A. VENTILAȚIE NEINVAZIVĂ CU PRESIUNE POZITIVĂ (NPPV). NPPV administrată prin intermediul unei mască facială completă sau a unei mască nazale a devenit tratamentul de primă linie pentru pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și insuficiență respiratorie hipercapnică care pot proteja și menține permeabilitatea căilor respiratorii, își pot controla secrețiile și pot tolera masca. La pacienții cu insuficiență ventilatorie, mai multe studii au demonstrat eficacitatea acestui tratament în reducerea ratelor de intubație și a șederilor la ATI. Pacienții cu leziuni pulmonare acute sau sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) sau cei cu afectare severă a oxigenării nu beneficiază și ar trebui intubați dacă necesită ventilație mecanică. În majoritatea cazurilor, se preferă ventilația cu presiune pozitivă pe două niveluri.

B. INTUBAȚIA TRAHEALĂ. Indicațiile pentru intubația traheală includ: 1) hipoxemie în ciuda administrării suplimentare de oxigen; 2) obstrucția căilor respiratorii superioare; 3) protecția afectată a căilor respiratorii; 4) incapacitatea de a elimina secrețiile; 5) acidoză respiratorie; 6) oboseală generală progresivă, tahipnee, utilizarea mușchilor respiratori accesorii sau stare mentală alterată; și 7) apnee. În general, intubația orotraheală este preferată intubației nazotraheale în situații urgente sau critice, deoarece este mai ușoară, mai rapidă și mai puțin traumatică. Poziția vârfului sondei endotraheale în arcul aortic trebuie verificată cu o radiografie toracică imediat după intubație, iar auscultația este necesară pentru a confirma că ambii plămâni sunt umflați. Trebuie utilizate doar sonde traheale cu manșete de volum mare și presiune scăzută, umplute cu aer. Presiunea de umflare a manșetei trebuie menținută sub 20 mmHg, dacă este posibil, pentru a minimiza leziunile mucoasei traheale.

C. VENTILAȚIE MECANICĂ. Indicațiile pentru ventilație mecanică includ: 1) apnee; 2) hipercapnie acută care nu se vindecă rapid cu tratament specific adecvat; 3) hipoxemie severă; și 4) oboseală progresivă a pacientului în ciuda tratamentului adecvat.

Sunt disponibile mai multe moduri de ventilație cu presiune pozitivă. Ventilația mecanică controlată (CMV, cunoscută și sub denumirea de asistență și control sau AC) și ventilația obligatorie intermitentă sincronizată (SIMV) sunt moduri de ventilație în care ventilatorul administrează un număr minim de respirații la un volum curent specificat în fiecare minut. Atât în CMV, cât și în SIMV, pacientul poate declanșa ventilatorul pentru a administra respirații suplimentare. În CMV, ventilatorul răspunde la respirațiile inițiate de pacient peste rata setată și administrează respirații suplimentare cu volum curent complet. În SIMV, respirațiile suplimentare nu sunt suportate de ventilator decât dacă se adaugă suport prin presiune. În prezent, există mai multe metode alternative de ventilație mecanică, cele mai răspândite fiind ventilația cu presiune pozitivă (PSV), ventilația controlată prin presiune (PCV) și presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP).

PEEP ajută la îmbunătățirea oxigenării la pacienții cu boli parenchimatoase pulmonare difuze, cum ar fi sindromul de detresă respiratorie acută. Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afectare parenchimatoasă localizată, hiperinflație sau necesități foarte mari de presiune a căilor respiratorii în timpul ventilației mecanice.

D. Complicații ale ventilației mecanice. Există mai multe complicații posibile ale ventilației mecanice. Migrarea vârfului tubului endotraheal într-o bronhie principală poate provoca atelectazia plămânului contralateral și supradistensia plămânului intubat. **Barotrauma** (alternativ numită volutraumă), care se manifestă ca emfizem subcutanat, pneumomediastin, chisturi gazoase subpleurale, pneumotorax sau embolie gazoasă sistemică, poate apărea la persoanele ai căror plămâni sunt supradistensiați de volumele curente excesive, în special la cele cu hiperinflație din cauza obstrucției fluxului de aer. Un alt pericol potențial este lezarea subtilă a parenchimului pulmonar din cauza supradistensiei alveolelor. Măsurile pentru a evita barotrauma includ hipoventilația deliberată prin utilizarea unor volume curente mecanice scăzute și a unor frecvențe respiratorii scăzute, rezultând o hipercapnie permisivă.

Alcaloza respiratorie acută cauzată de ventilația excesivă este frecventă. La pacienții tratați cu PEEP, la cei cu obstrucție severă a fluxului de aer și la cei cu pierdere de volum intravascular, se poate dezvolta hipotensiune arterială indusă de presiunea intratoracică ridicată, care reduce întoarcerea venoasă sistemică către inimă. O altă complicație importantă a ventilației mecanice este pneumonia asociată ventilatorului.

B. Îngrijire generală de susținere

Menținerea unei nutriții adecvate este vitală; nutriția parenterală trebuie utilizată numai atunci când metodele convenționale de alimentație enterală nu sunt posibile. La pacienții cu rezervă ventilatorie redusă, supraalimentarea, în special cu formule bogate în carbohidrați, trebuie evitată, deoarece poate crește producția de CO_2 și poate agrava sau induce hipercapnie. Cu toate acestea, o nutriție adecvată nu este asigurată foarte des. Hipokaliemia și hipofosfatemia pot exacerba hipoventilația din cauza slăbiciunii musculare respiratorii. Se administrează adesea hipnotice sedative și analgezice opioide. Acestea trebuie titrate cu atenție pentru a evita suprasedarea, care duce la intubație prelungită. Paralizia temporară cu un agent blocant neuromuscular nedepolarizant este uneori utilizată pentru a facilita ventilația mecanică și a reduce consumul de oxigen. O posibilă complicație a acestor medicamente este slăbiciunea musculară prelungită din cauza miopatiei acute. Aceasta este mai frecventă la pacienții cu disfuncție renală și la cei care primesc corticosteroizi concomitent.

Sprijinul psihologic și emoțional pentru pacient și familie, îngrijirea pielii pentru prevenirea ulcerelor de presiune și prevenirea infecțiilor nosocomiale și a complicațiilor tuburilor traheale sunt aspecte vitale ale îngrijirii generale a persoanelor cu insuficiență respiratorie acută.

De asemenea, este necesar să se prevină complicațiile asociate cu boli grave. Gastrita și ulcerele de stres pot fi prevenite prin administrarea de sucralfat, antagoniști ai receptorilor histaminei H_2 sau inhibitori ai pompei de protoni. Există o oarecare îngrijorare că ultimele două medicamente, care cresc pH-ul gastric, pot promova creșterea excesivă a bacteriilor gram-negative în stomac, predispunând la formarea de colonii faringiene și, în cele din urmă, la pneumonie nosocomială; din acest motiv, mulți medici preferă sucralfatul. Riscul de retinopatie diabetică și embolie pulmonară poate fi redus prin administrarea subcutanată de heparină (5.000 de unități la fiecare 12 ore), utilizarea de heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) sau plasarea unui dispozitiv de compresie secvențială pe un membru.

► Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul insuficienței respiratorii acute variază și depind de boala de bază. Prognosticul insuficienței respiratorii acute cauzate de o supradoză de sedative sau narcotice fără complicații este excelent. Aceeași afecțiune la persoanele cu BPOC care nu necesită intubație și ventilație mecanică are un prognostic imediat bun. Pe de altă parte, SDRA asociată cu sepsisul are un prognostic foarte slab, cu rate ale mortalității de aproape 90%. În general, adulții care necesită ventilație mecanică pentru toate cauzele de insuficiență respiratorie acută au rate de supraviețuire de 62% până la întărcare, 43% până la externare din spital și 30% la un an după externarea din spital.

Ambrosino N și colab. Ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă în unitățile de îngrijire acută: unde ne aflăm? Eur Respir J. 2008 Apr;31(4):874-86. [PMID: 18378782]

Keenan SP și colab. Ventilație neinvazivă pentru pacienții care prezintă insuficiență respiratorie acută: studii randomizate controlate. Breathe Care. Ianuarie 2009;54(1):116-26. [PMID: 19111111]

Nava S și colab. Ventilație neinvazivă în insuficiența respiratorie acută. Lancet. 18 iulie 2009;374(9685):250-9. [PMID: 19616722]

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Debutul acut al insuficienței respiratorii.
- Infiltrate pulmonare radiografice bilaterale.
- Absența presiunii crescute în atriul stâng (dacă este măsurată, presiunea capilară pulmonară în pană < 18 mmHg).
- Relația dintre presiunea parțială a oxigenului din sângele arterial (Pa_{O_2}) și concentrația fracțională de oxigen inspirat (FI_{O_2}) < 200, indiferent de PEEP.

► Generalități

Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) indică insuficiență respiratorie hipoxemică acută în urma unei leziuni sistemice sau pulmonare, fără dovezi de insuficiență cardiacă . SDRA este cea mai severă formă de leziune pulmonară acută și se caracterizează prin infiltrate pulmonare bilaterale dispersate pe radiografia toracică, presiune capilară pulmonară normală (<18 mmHg) și un raport PaO2/FiO2 < 200. SDRA poate apărea în urma unei game largi de evenimente clinice (Tabelul 9-25). Factorii de risc comuni includ sepsis, aspirația conținutului gastric, șocul, infecția, contuzia pulmonară, traumatismele non-toracice, inhalarea de toxine, situația aproape de înec și transfuziile multiple de sânge. Aproximativ o treime dintre pacienții cu SDRA prezintă sepsis la debut. Citokinele proinflamatorii eliberate din celulele inflamatorii stimulate par a fi esențiale în leziunile pulmonare. Deși mecanismul leziunilor pulmonare variază în funcție de cauză, în SDRA, deteriorarea celulelor endoteliale capilare și a celulelor epiteliale alveolare este frecventă, indiferent de cauză. Deteriorarea acestor celule crește permeabilitatea vasculară și scade producția și activitatea surfactantului; Astfel de anomalii duc la edem pulmonar interstițial și alveolar, colaps alveolar și hipoxemie.

► Manifestări clinice

SDRA se distinge prin debutul rapid al dispneei profunde, care apare de obicei la 12 până la 48 de ore după evenimentul inițial. Examenul fizic relevă dispnee, tahipnee, retracții intercostale și crepitații. Radiografia toracică arată infiltrate bilaterale difuze sau asemănătoare plăcilor care devin rapid confluente; în mod caracteristic, unghiurile costofrenice nu sunt afectate.

Tabelul 9-25. Tulburări care însoțesc sindromul de insuficiență respiratorie acută.

	Anomalii pulmonare
Aspirarea conținutului gastric	
Embolie cauzată de tromb, grăsime, gaze sau lichid amniotic	
Anomalías sistémicas	Tuberculoză miliară
Traumatismo	Pneumonie difuză (de exemplu, SARS)
Septicemia	Pneumonie eozinofilă acută
Pancreatitis	Pneumonită organizatoare criptogenă
Choque	Obstrucția căilor respiratorii superioare
Múltiples transfusiones	Cocaină pură fumată
Coagulación intravascular diseminada	Înec neconsumat
Quemaduras	Inhalarea gazelor toxice
Fármacos y sobredosis farmacológicas	Dioxid de azot
Opioides	Clor
Ácido acetilsalicílico	dioxid de sulf
Fenotiazinas	Amoniac
Antidepresivos tricíclicos	Fum
Amiodarona	Toxicitatea oxigenului
Antineoplásicos	Contuzie pulmonară
Nitrofurantoína	Expunerea la radiații
Protamina	Expunerea la altitudini mari
Púrpura trombocitopénica trombótica	perfuziei pulmonare
Derivación cardiopulmonar	
Lesión de la cabeza	
Paraquat	

SDRA, sindrom de detresă respiratorie acută; SARS, sindrom de detresă respiratorie severă.

În aproximativ 80% din cazuri, sunt prezente bronhografii aeriene. Angorjarea venoasă în zona pulmonară superioară este mai puțin frecventă. Dimensiunea inimii este normală, iar revărsatele pleurale sunt fie absente, fie mici. Se observă hipoxemie marcată, rezistentă la terapia suplimentară cu oxigen. Mulți pacienți cu SDRA prezintă insuficiență multiplă de organe, afectând în special rinichii, ficatul, intestinele, sistemul nervos central și sistemul cardiovascular.

Diagnostic diferențial

SDRA este un sindrom fiziologic și radiologic, mai degrabă decât o boală specifică, așadar conceptul de diagnostic diferențial nu se aplică strict. Cu toate acestea, este necesar să se excludă edemul pulmonar cu permeabilitate normală („cardiogen" sau hidrostatic), deoarece există un tratament specific disponibil pentru această afecțiune. La anumite persoane la care se suspectează disfuncție cardiacă, poate fi necesară măsurarea presiunii capilare pulmonare de tip pană utilizând un cateter ghidat prin flux în artera pulmonară. Utilizarea de rutină a unui cateter Swan-Ganz nu este recomandată în SDRA.

► Prevenirea

Nu au fost încă identificate măsuri eficiente pentru prevenirea SDRA; în mod specific, utilizarea profilactică a PEEP la persoanele cu risc pentru această tulburare nu s-a dovedit încă benefică. Metilprednisolonul intravenos nu previne SDRA atunci când este administrat precoce la pacienții cu sepsis sau șoc septic.

► Tratament

Tratamentul SDRA trebuie să includă identificarea și tratamentul specific al afecțiunilor precipitante și secundare subiacente (de exemplu, sepsis). În acest caz, este necesară o îngrijire de susținere meticuloasă pentru a compensa disfuncția respiratorie severă care însoțește SDRA și pentru a preveni complicațiile (vezi mai sus).

Tratamentul hipoxemiei observate în SDRA necesită de obicei intubație traheală și ventilație mecanică cu presiune pozitivă. Trebuie utilizată cea mai mică PEEP posibilă (utilizată pentru a încorpora alveolele atelectatice) și oxigen suplimentar pentru a menține PaO2 peste 60 mmHg sau SaO2 peste 90%. Trebuie depuse toate eforturile pentru a reduce FiO2 sub 60% cât mai curând posibil pentru a evita toxicitatea oxigenului. PEEP poate fi crescută după cum este necesar , cu condiția ca debitul cardiac și administrarea de oxigen să nu fie reduse, iar presiunile căilor respiratorii să nu fie crescute excesiv. Poziționarea în decubit ventral îmbunătățește tranzitoriu oxigenarea la pacienții selectați și ajută la încorporarea alveolelor atelectatice; cu toate acestea, trebuie acordată o mare atenție în timpul acestei manevre pentru a preveni dislocarea cateterelor și tuburilor.

Există diverse măsuri pentru ventilația mecanică. Un studiu multicentric efectuat pe 800 de pacienți a demonstrat că un protocol care utilizează ventilație cu cicluri de volum și un volum curent redus (6 ml/kg greutate corporală ideală) a redus mortalitatea absolută cu 10% comparativ cu tratamentul cu volume curente regulate (definite ca 12 ml/kg greutate corporală ideală); acest studiu a raportat cea mai mică rată de mortalitate (31%) dintre toate intervențiile de până acum pentru SDRA.

Strategiile pentru monitorizarea hemodinamică serială și terapia cu fluide la persoanele cu leziuni pulmonare acute au fost studiate pe larg. Un studiu prospectiv randomizat care a comparat monitorizarea hemodinamică ghidată de datele obținute de la un cateter al arterei pulmonare cu monitorizarea hemodinamică ghidată de un cateter venos central utilizând un protocol explicit a

demonstrat că este mai bine să nu se utilizeze în mod curent un cateter al arterei pulmonare pentru tratamentul leziunilor pulmonare acute. Un studiu clinic prospectiv, randomizat ulterior, privind aportul restrictiv de lichide și diureza, după cum este necesar pentru a obține o presiune venoasă centrală sub 4 mmHg sau o presiune de ocluzie a arterei pulmonare mai mică de 8 mmHg (grupul cu strategie conservatoare), comparativ cu un protocol de chimioterapie care vizează atingerea unei presiuni venoase centrale de 10 până la 14 mmHg sau a unei presiuni de ocluzie a arterei pulmonare de 14 până la 18 mmHg (grupul cu strategie liberală), a indicat că subiecții din grupul conservator au avut o îmbunătățire mai rapidă a funcției pulmonare și au fost anexați la un număr semnificativ mai mic de zile de ventilație mecanică și de terapie intensivă, fără nicio modificare a mortalității la 60 de zile sau nicio scădere a insuficienței extrapulmonare de organe la 28 de zile.

La pacienții anemici, administrarea de oxigen poate fi crescută după asigurarea unor concentrații de hemoglobină de cel puțin 7 g/100 ml; este puțin probabil ca pacienții să beneficieze de valori mai mari. Creșterea aportului de oxigen la concentrații supranormale prin utilizarea de inotrope și niveluri ridicate de hemoglobină nu este utilă clinic și poate fi dăunătoare. Măsurile de reducere a consumului de oxigen includ utilizarea adecvată a sedativelor, analgezicelor și antipireticelor.

Un număr mare de intervenții terapeutice inovatoare au fost investigate sau sunt în prezent în curs de studiu pentru a îmbunătăți rezultatele la pacienții cu SDRA. Din păcate, până în prezent, niciuna nu a demonstrat în mod constant vreun beneficiu în studiile clinice. Corticosteroizii sistemici au fost investigați pe larg, cu rezultate variabile și inconsistente. Deși studii recente sugerează o oarecare îmbunătățire atunci când sunt administrați în decurs de două săptămâni de la debutul SDRA, corticosteroizii nu sunt recomandați pentru utilizare de rutină.

► Evoluție și prognostic

Mortalitatea asociată cu SDRA este de 30 până la 40%. Dacă este însoțită de sepsis, rata mortalității poate ajunge la 90%. Principalele cauze de deces sunt boala primară și complicațiile secundare, cum ar fi insuficiența multiplă de organe sau sepsisul. Supraviețuirea mediană este de aproximativ două săptămâni. Mulți pacienți care decedează din cauza SDRA și a complicațiilor acesteia decedează după întreruperea sprijinului (vezi secțiunea despre întreruperea sprijinului din Capitolul 5). Majoritatea supraviețuitorilor SDRA păstrează unele simptome pulmonare (tuse, dispnee, producția de spută), care tind să se amelioreze în timp. La unii indivizi persistă anomalii ușoare ale oxigenării, capacității de difuzie și mecanicii pulmonare.

Deja M și colab. Terapia bazată pe dovezi a sindromului de detresă respiratorie acută severă: o abordare ghidată de algoritmi. J Int Med Res. 2008 Mar-Apr;36(2):211-21. [PMID: 18380929]

Petrucci N și colab. Strategia de ventilație pulmonară protectoare pentru - sindromul de detresă respiratorie acută. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 iulie;(3):CD003844. [PMID: 17636739]

Wheeler AP și colab. Leziuni pulmonare acute și sindromul de detresă respiratorie acută: o analiză clinică. Lancet. 5 mai 2007;369(9572): 1553-64. [PMID: 17482987]

Wheeler AP și colab. Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui. Rețeaua de studii clinice pentru sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). Cateter pulmonar-arterial versus cateter venos central pentru ghidarea tratamentului leziunilor pulmonare acute. N Engl J Med. 25 mai 2006;354(21):2213-24. [PMID: 16714768]

Wiedemann HP. O perspectivă asupra studiului privind tratamentul cu fluide și catetere (FACTT). Restricția de fluide este superioară în cazul leziunilor pulmonare acute și al sindromului de detresă respiratorie acută. Cleve Clin J Med. 2008 ian;75(1):42-8. [PMID: 18236729]

Wiedemann HP și colab. Rețeaua de studii clinice pentru sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) al Institutului Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui. Comparație între două strategii de gestionare a fluidelor în leziunile pulmonare acute. N Engl J Med. 15 iunie 2006;354(24):2564-75. [PMID: 16714767]

Cardiopatías

Thomas *M.* Bashore, MD
Christopher B. Granger, MD
Patrick Hranitzky, MD
Manesh R. Patel, MD

10

CLASIFICARE FUNCȚIONALĂ DE BOLI DE INIMĂ

În tratamentul pacienților cu boli de inimă, este important să se cuantifice și să se monitorizeze severitatea simptomelor. Un sistem de clasificare utilizat în mod regulat este cel al *Asociației Inimii din New York* (NYHA), prezentat mai jos. Cu toate acestea, atunci când se monitorizează fiecare pacient în parte, este mai bine să se documenteze activitățile specifice care produc simptome , cum ar fi mersul pe jos pe o anumită distanță, urcatul scărilor sau desfășurarea activităților zilnice, de exemplu, folosirea aspiratorului sau cumpărăturile.

Clasa I: Nu există limitări ale activității fizice; activitatea obișnuită nu provoacă oboseală excesivă, dispnee sau durere anginoasă.

Clasa II: Ușoară limitare a activității fizice; activitatea obișnuită provoacă simptome.

Clasa III: Limitare marcată a activității fizice; confort în repaus, dar o activitate mai redusă decât de obicei induce simptome.

Clasa IV: Incapacitatea de a efectua orice activitate fizică fără a simți disconfort; simptomele pot apărea chiar și în repaus.

Au fost propuse și alte clasificări, dar cele de mai sus sunt larg acceptate și pot fi aplicate clinic bolilor de inimă și simptomelor de angină pectorală. Unii experți folosesc Clasa **V** pentru a descrie simptome care sunt atipice și pot apărea în repaus sau la efort.

Un grup special al *Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii* (ACC/AHA) a propus clasificarea pacienților cu insuficiență cardiacă în patru etape:

Stadiul A: Persoanele care prezintă un risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă (ICC *)* , dar fără boli cardiace structurale (de exemplu, hipertensiune arterială, *boală coronariană [CAD])* sau simptome.

Stadiul B: Persoanele cu boală cardiacă structurală asociată cu ICC, fără simptome.

Stadiul C: Persoanele cu boli cardiace structurale și simptome actuale sau trecute.

Stadiul D: Persoane cu ICC rezistentă la tratament care necesită un dispozitiv sau o intervenție specială.

Bonow RO și colab. Măsurători ale performanței clinice ACC/AHA pentru adulții cu insuficiență cardiacă cronică: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind măsurile de performanță (Comitetul de redactare pentru dezvoltarea măsurilor de performanță clinică în insuficiența cardiacă), aprobat de Societatea Americană pentru Insuficiență Cardiacă. J Am Coll Cardiol. 20 septembrie 2005;46(6): 1144-78. [PMID: 16168305]

CARDIOPATOLOGIE CONGENITĂ

Defectele cardiace congenitale reprezintă doar aproximativ 2% din afecțiunile cardiace care apar la vârsta adultă. Pe măsură ce tehnicile chirurgicale și medicale se îmbunătățesc, tot mai mulți copii ajung la vârsta adultă și se estimează că până la un milion dintre aceștia supraviețuiesc în prezent cu un defect cardiac congenital. De fapt, există mai mulți adulți decât copii cu cardiopatii congenitale. ACC/AHA a publicat o serie de ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale.

Bédard E și colab. Cardiopatia congenitală la adulți: o prezentare generală din 2008. Br Med Bull. 2008;85:151-80. [PMID: 18334519]

Khairy P și colab. Cardiopatia congenitală la adulți: spre evaluarea prospectivă a riscului unei afecțiuni multisistemice. Circulation. 6 mai 2008;117(18):2311-2. [PMID: 18458179]

Warnes CA și colab. ACC/AHA 2008 Ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale. Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulation. 2 decembrie 2008;118(23):e714-833. [PMID: 18997169]

STENOZĂ PULMONARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Pacient asimptomatic, cu excepția cazului în care prezintă leziuni cel puțin moderate.

- ► Cazurile severe se pot manifesta cu insuficiență ventriculară dreaptă.
- ► P2 este tardiv și moale sau absent. Există adesea un clic de expulzie, care scade odată cu inspirația; este singurul semn auscultator din partea dreaptă care scade odată cu inspirația , toate celelalte cresc.
- ► Datele ecocardiografice și ale studiilor Doppler sunt diagnostice.
- ► Pacienții cu gradienți de vârf la nivelul valvei pulmonare > 60 mmHg sau cu o medie de 40 mmHg la ecocardiografie și studiul Doppler trebuie supuși intervenției, indiferent de simptome.
- ► O valvă pulmonară displazică necesită aproape întotdeauna tratament chirurgical, în timp ce stenoza valvei pulmonare bombată poate fi de obicei tratată prin valvuloplastie cu balon.

► Informații generale

Stenoza valvei pulmonare sau a tractului de ejecție al ventriculului drept crește *rezistența ventriculului drept (VD),* crește presiunea VD și limitează fluxul sanguin pulmonar. Stenoza pulmonară este adesea congenitală și este însoțită de alte leziuni cardiace. În stenoza valvei pulmonare, fluxul sanguin pulmonar este direcționat preferențial către plămânul stâng. Majoritatea pacienților cu stenoză pulmonară au o valvă bombată, deși la unii, în special la cei cu sindrom Noonan, valva este displazică. Fenotipul sindromului Noonan include statură mică, gât palmat, malocluzie, înclinarea opusă a ochiului, dizabilitate intelectuală și hipogonadism. Spre deosebire de cei cu o valvă bombată, pacienții cu o valvă displazică nu prezintă dilatarea arterei pulmonare principale (AP) sau fuziunea comisurilor. Dacă nu există șunturi, saturația arterială a oxigenului este normală. Stenoza infundibulară poate fi atât de severă încât stenoza ventriculară (VS) se împarte într-o cameră de joasă presiune și o cameră de înaltă presiune (VS cu două camere). Stenoza pulmonară periferică poate însoți stenoza valvei pulmonare și poate face parte din diverse sindroame clinice, cum ar fi sindromul rubeolei congenitale. Unii pacienți care au fost supuși procedurii Ross (transferul valvei pulmonare în poziția aortică cu o homografă de valvă pulmonară plasată în poziția pulmonară) dezvoltă stenoză pulmonară postoperatorie (non-congenitală) cauzată de un răspuns imun la nivelul homografei.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea datelor mai vechi s-au bazat pe gradienți obținuți prin cateterism cardiac; în prezent, practica clinică utilizează gradienți obținuți prin ecocardiografie și ecografie Doppler. Stenoza pulmonară ușoară este definită ca un gradient maxim <30 mmHg la ecocardiografie și ecografie Doppler; stenoza pulmonară moderată se prezintă cu un gradient maxim între 30 și 60 mmHg, iar stenoza pulmonară severă implică un gradient maxim >60 mmHg sau un gradient mediu >40 mmHg. Cazurile ușoare de stenoză pulmonară sunt asimptomatice; stenoza moderată sau severă provoacă dispnee de efort, sincopă, durere toracică și, în cele din urmă, insuficiență ventriculară dreaptă.

La examinare, este adesea prezentă o ridicare parasternală palpabilă din cauza hipertrofiei ventriculare drepte (HVD) , iar tractul de ejecție pulmonar poate fi palpabil dacă este mărit. Un suflu sistolic puternic, de frecvență înaltă, și uneori un thrill proeminent se aud în al doilea și al treilea spațiu intercostal stâng în planul parasternal. Suflul iradiază spre umărul stâng și crește odată cu inspirația. În stenoza pulmonară ușoară până la moderată, un clic puternic de ejecție precede suflul; acest sunet diminuează odată cu inspirația, deoarece umplerea crescută a VD deschide prematur valva în timpul sistolei atriale. Acesta este singurul semn auscultator pe partea dreaptă care scade odată cu inspirația. În consecință, excursia valvei în timpul inspirației este redusă, iar intensitatea clicului este atenuată. În cazuri severe, suflul maschează al doilea sunet cardiac; componenta pulmonară poate fi diminuată, întârziată sau absentă. Când există disfuncție diastolică a stenozei ventriculare (VS), se recunoaște un galop S4 pe partea dreaptă , împreună cu o undă *A proeminentă* în pulsul venos sau o undă *CV dacă este prezentă regurgitare tricuspidiană.* Galopurile S4 pe partea dreaptă se aud cel mai bine în zona subclaviculară dreaptă (unde galopul pe partea stângă ar fi cu siguranță rar). Regurgitarea valvei pulmonare este relativ mai puțin frecventă în stenoza pulmonară și poate fi foarte dificil de detectat, deoarece gradientul dintre presiunea diastolică redusă a arterei pulmonare și presiunea diastolică crescută a VS poate fi foarte mic (regurgitație pulmonară de presiune scăzută).

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

Se observă o deviație a axului drept sau hipertrofie ventriculară dreaptă; undele P asemănătoare vârfurilor oferă dovezi ale - supraîncărcării atriale drepte. Dimensiunea inimii poate apărea normală pe radiografiile toracice sau poate fi prezentă o proeminență a ventriculului drept și a atriului drept sau o mărire cardiacă marcată, în funcție de severitate. Dilatarea post-stenotică a arterelor pulmonare principale și stângi este frecventă. Dilatarea se datorează în principal anomaliilor intrinseci ale peretelui vascular. Vascularizația pulmonară este aproape întotdeauna normală. Examinarea atentă a radiografiei toracice relevă o perfuzie vasculară crescută la baza stângă comparativ cu dreapta (semnul Chen) datorită diferenței de flux menționate anterior. Calciul poate fi prezent și în artera pulmonară principală sau în valva pulmonară.

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia și ecografia Doppler sunt instrumentele de diagnostic de elecție; acestea pot evidenția o valvă bombată și o pot diferenția de una displazică; permit evaluarea gradientului de-a lungul valvei; pot oferi informații despre obstrucția subvalvulară; și arată prezența sau absența regurgitării valvei tricuspide sau pulmonare. Cateterismul cardiac nu este de obicei necesar pentru diagnostic; este utilizat numai atunci când informațiile sunt incerte sau în pregătirea unei intervenții percutanate sau a unei intervenții chirurgicale. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și tomografia computerizată (CT) nu oferă informații suplimentare, cu excepția cazului în care există îngrijorări cu privire la leziuni cardiace conexe sau anomalii arteriale pulmonare periferice.

► Prognostic și tratament

Pacienții cu stenoză pulmonară ușoară au o durată de viață normală fără intervenție. Stenoza moderată poate fi asimptomatică în copilărie și adolescență, dar simptomele pot apărea pe măsură ce indivizii îmbătrânesc. La mulți pacienți, gradul de stenoză se agravează în timp , ceea ce face ca monitorizarea serială să fie

importantă. Stenoza severă este asociată cu moartea subită și poate provoca insuficiență ventriculară dreaptă la pacienții din a treia sau a patra decadă de viață (20 până la 39 de ani). Sarcina și exercițiile fizice tind să fie bine tolerate, cu excepția cazurilor de stenoză severă.

Indicațiile de intervenție din clasa I includ toți pacienții simptomatici și pe cei cu un gradient maxim de repaus mai mare de 60 mmHg sau un gradient mediu mai mare de 40 mmHg, indiferent de simptome. Valvuloplastia percutanată cu balon este foarte eficientă la pacienții cu valvă bombată și este tratamentul de elecție. Comisurotomia chirurgicală sau înlocuirea valvei pulmonare (fie cu o bioproteză, fie cu o homografă) sunt alternative atunci când regurgitarea pulmonară este severă sau valva este displazică. Conform celor mai recente recomandări, profilaxia endocarditei nu este necesară decât dacă există antecedente de endocardită valvulară pulmonară (care este foarte rară).

► Când să se facă referire

Toți pacienții simptomatici și asimptomatici cu un gradient maxim >60 mmHg sau un gradient mediu >40 mmHg trebuie trimiși la un cardiolog cu interes și cunoștințe specializate în cardiopatiile congenitale la adulți.

Bashore TM. Cardiopatie congenitală la adulți: leziuni ale tractului de ejecție al ventriculului drept. Circulation. 10 aprilie 2007;115(14):1933-47. [PMID: 17420363]

Khambadkone S și colab. Implantarea percutanată a valvei pulmonare la om: rezultate la 59 de pacienți consecutivi. Circulation. 23 august 2005; 112(8):1189-97. [PMID: 16103239]

Warnes CA și colab. ACC/AHA 2008 Ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale. Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulation. 2 decembrie 2008;118(23):e714-833. [PMID: 18997169]

Wilson W și colab. Prevenirea endocarditei infecțioase: ghiduri de la Asociația Americană a Inimii: un ghid de la Comitetul pentru Febră Reumatică, Endocardită și Boala Kawasaki al Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Boli Cardiovasculare la Tineri și Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul pentru Chirurgie Cardiovasculară și Anestezie și Grupul de Lucru Interdisciplinar pentru Cercetarea Calității Îngrijirii și a Rezultatelor. Circulation. 9 octombrie 2007;116(15): 1736-54. [PMID: 17446442]

COARCTAȚIA AORTEI

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Tabloul clinic obișnuit este hipertensiunea sistemică.

► Un gradient > 20 mmHg la ecocardiografie sau la studiul Doppler este semnificativ.

► Valvă aortică bicuspidă asociată (în 50% din cazuri).

► Unii pacienți au un gât membranos (cariotip XO, sindrom Turner).

► Absența sau slăbiciunea pulsului femural. Întârzierea pulsului palpabil între arterele femurală și brahială.

► Presiunea sistolică este mai mare la nivelul extremităților superioare decât la nivelul extremităților inferioare; presiunile diastolice sunt similare.

► Electrocardiograma arată hipertrofie ventriculară stângă; radiografia toracică relevă crestături costale; ecocardiografia și studiul Doppler sunt diagnostice.

► Informații generale

Coarctația de aortă este o stenoză localizată a arcului aortic, imediat distal de originea arterei subclaviculare stângi. Formarea sa pare a fi legată de materialul ductal accesor care se contractă la scurt timp după naștere. Prin urmare, aceasta nu este aproape niciodată prezentă la făt. Circulația colaterală se dezvoltă în jurul coarctației prin intermediul arterelor intercostale și al ramurilor arterelor subclaviculare și poate duce la un gradient transcoarctațional mai mic dacă permite fluxului sanguin să ocolească obstrucția. Coarctația este o cauză a hipertensiunii arteriale secundare și trebuie luată în considerare la pacienții tineri cu hipertensiune arterială. Cu toate acestea, sistemul renină-angiotensină este resetat și contribuie la hipertensiune arterială. Tensiunea arterială crescută poate să nu se normalizeze în mai mult de 50% din cazuri, iar incidența anevrismelor cerebrale saculare este crescută.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Dacă insuficiența cardiacă nu se dezvoltă în copilărie, simptomele sunt aproape niciodată prezente până când hipertensiunea arterială provoacă insuficiență ventriculară stângă (VS) sau hemoragie cerebrală. Se observă pulsații arteriale puternice la nivelul gâtului și al incizurii suprasternale. Există hipertensiune arterială la nivelul brațelor, dar tensiunea arterială este normală sau scăzută la nivelul picioarelor. Această diferență este exagerată la exerciții fizice. Pulsațiile femurale sunt slabe și întârziate în comparație cu pulsul brahial sau radial. Unii pacienți au coarctație severă, dar cu vase colaterale mari, aceștia pot avea gradienți relativ mici datorită fluxului sanguin ridicat prin colaterale către porțiunea de aortă distală de coarctație. Un murmur continu este probabil să fie auzit în partea medială superioară a spatelui sau peste partea anterioară stângă a toracelui atunci când colateralele au flux sanguin abundent. Un gradient semnificativ este >20 mmHg. Coarctația poate produce sufluri sistolice de ejecție.

Poate fi prezentă regurgitație aortică la bază, adesea auzită în spate. Aceasta ar putea fi o regurgitație aortică asociată sau o stenoză cauzată de o valvă aortică bicuspidă.

B. ECG și radiografie toracică

De obicei, ECG-ul arată hipertrofie *ventriculară stângă (HVS)*. Radiografia toracică arată ondulații costale datorate arterelor intercostale colaterale mărite; dilatarea arterei subclaviculare stângi și dilatarea aortei posterioare stenozei; și mărirea ventriculului stâng. Regiunea de coarctație și dilatare post-stenotică din aorta descendentă poate produce un semn „3” peste umbra aortei pe radiografia toracică posteroanterioră (indentarea din „3” reprezintă zona de coarctație).

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia și ecografia Doppler sunt în general diagnostice și pot oferi informații suplimentare despre o valvă aortică bicuspidă. Atât RMN-ul, cât și tomografia computerizată pot oferi imagini excelente ale anatomiei locale a coarctației. RMN-ul, precum și ecocardiografia și ecografia Doppler, permit, de asemenea, calcularea gradientului de-a lungul leziunii. Cateterizarea cardiacă oferă informații definitive despre gradient și este esențială dacă se ia în considerare plasarea unei endoproteze percutanate.

► Prognostic și tratament

Insuficiența cardiacă este frecventă în copilărie și la pacienții vârstnici netratați; este mai puțin frecventă la sfârșitul copilăriei și la adulții tineri. Intervenția trebuie luată în considerare la pacienții cu un gradient demonstrat >20 mmHg, în special dacă există dovezi ale vaselor de sânge colaterale. Majoritatea pacienților netratați cu forma adultă de coarctație decedează înainte de vârsta de 50 de ani din cauza complicațiilor hipertensiunii arteriale, rupturii de aortă, endarteritei infecțioase sau hemoragiei cerebrale. Disecția de aortă apare, de asemenea, mai frecvent. Coarctația de orice magnitudine este slab tolerată în sarcină din cauza incapacității de a susține fluxul sanguin placentar.

Rezecția locului de coarctație are o rată a mortalității de 1 până la 4% și include un risc de leziuni ale măduvei spinării. Procedura percutanată de elecție este plasarea unei endoproteze atunci când caracteristicile anatomice permit acest lucru. Recent, s-a demonstrat că endoprotezele acoperite autoexpandabile sau cu balon expandabil au un potențial avantaj față de endoprotezele metalice neacoperite. În caz contrar, trebuie efectuată rezecția chirurgicală (aproape întotdeauna anastomoză termino-terminală). Aproximativ 25% dintre pacienții supuși corecției chirurgicale rămân hipertensivi la ani de la operație din cauza modificărilor permanente ale sistemului renină-angiotensină.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu coarctație și un gradient detectabil trebuie trimiși la un cardiolog specializat în cardiopatiile congenitale la adulți.

Golden AB și colab. Coarctația aortei: stentarea la copii și adulți. Catheter Cardiovasc Interv. 2007 1 februarie;69(2):289-99. [PMID: 17191237] Kenny S și colab. Stenturi acoperite autoexpandabile și expandabile cu balon în tratamentul coarctației aortice cu sau fără formarea de anevrism. Catheter Cardiovasc Interv. 2008 1 iulie;72(1):65-71. [PMID: 18412235]

Warnes CA și colab. ACC/AHA 2008 Ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale. Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulation. 2 decembrie 2008;118(23):e714-833. [PMID: 18997169]

COMUNICARE INTERAURICULARĂ ȘI PERSISTENȚA FORAMENULUI OVAL

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Acestea sunt adesea asimptomatice și sunt descoperite în timpul unui examen fizic de rutină.
► Comunicările interatriale sunt închise prin intermediul unui dispozitiv percutanat sau prin intervenție chirurgicală atunci când există dovezi de supraîncărcare volumică a ventriculului drept, în ciuda simptomelor.
► Ecocardiografia și studiile Doppler sunt diagnostice.
► Persistența foramenului oval este observată la 25% din populație, dar poate duce la embolii paradoxale și evenimente cerebrovasculare. Suspiciunea trebuie să fie ridicată la persoanele cu accident vascular cerebral criptogen înainte de vârsta de 55 de ani.

► Informații generale

defect septal atrial (DSA) (80% din cazuri) este un *ostium secundum persistent* în septul median; mai rar, persistă *ostium primum* (situat sub sept). La mulți pacienți cu un defect *de ostium primum* , există fisuri în valva mitrală sau tricuspidă, ca parte a defectului canalului atrioventricular. O a treia formă de defect septal atrial (DSA) este **defectul sinusului venos** , o gaură aproape întotdeauna situată în partea superioară a septului interatrial din cauza eșecului fuziunii corecte a venei cave superioare embrionare sau a venei cave inferioare cu atriul. Defectul sinusului venos datorat unei anomalii a venei cave inferioare este foarte rar. Defectul sinusului venos datorat unei anomalii a venei cave superioare este de obicei însoțit de drenajul anomal al venei pulmonare superioare drepte în vena cavă superioară. Un tip foarte rar de defect septal atrial este defectul **sinusului coronarian** , care este în esență un sinus coronarian fără acoperiș. În toate cazurile, sângele normal oxigenat din atriul stâng, curgând la o presiune mai mare, trece în atriul drept, crescând debitul ventricular drept și circulația pulmonară. La copii, gradul de șuntare prin aceste defecte poate fi destul de considerabil (aproape 3:1). Pe măsură ce presiunea diastolică a ventriculului drept crește din cauza supraîncărcării cronice de volum, presiunea atrială dreaptă poate crește, scăzând gradul de șuntare stânga-dreapta. În cele din urmă, dacă presiunea atrială dreaptă depășește presiunea atrială stângă, șuntul poate deveni predominant dreapta-stânga și se dezvoltă cianoză.

La majoritatea pacienților cu defect septal atrial, presiunile pulmonare sunt moderat crescute din cauza fluxului sanguin pulmonar ridicat, dar hipertensiunea pulmonară severă cu cianoză (fiziologia Eisenmenger) este de fapt rară, apărând doar la aproximativ 15% dintre pacienți. În timp, se poate dezvolta șunt ventricular și aproape toate șunturile trebuie corectate, cu excepția cazului în care sunt foarte mici (șunt dreapta-stânga <1,5:1). La adulți, un șunt dreapta-stânga substanțial poate începe să se inverseze, astfel încât măsurarea șuntului stânga-dreapta absolut (Qp/Qs, unde Qp este fluxul pulmonar și Qs este fluxul sistemic) la momentul evaluării poate subestima ceea ce era cu câțiva ani în urmă. În plus, la majoritatea pacienților, distensibilitatea ventriculului stâng scade de obicei mai mult în timp decât cea a ventriculului drept, iar evoluția naturală a șunturilor interatriale mici este de a crește pe măsură ce pacientul îmbătrânește (cu excepția cazului în care se dezvoltă insuficiență ventriculară dreaptă), deoarece odată cu vârsta, distensibilitatea atriului stâng se agravează mai mult decât cea a atriului drept.

Defectele septale atriale predispun la fibrilație atrială din cauza măririi atriale drepte, iar emboliile paradoxale pot curge de la dreapta la stânga. Interesant este că emboliile paradoxale pot fi mai frecvente la pacienții cu *foramen ovale permeabil (PFO)* decât la cei cu defect septal atrial adevărat, deoarece valva lui Eustachio din atriul drept deviază fluxul de la vena cavă inferioară către sept, iar fluxul semnificativ de la stânga la dreapta tipic unui defect septal atrial este adesea absent în cazul unui foramen ovale permeabil simplu. Un **anevrism al septului interatrial** nu este un anevrism adevărat, ci mai degrabă o redundanță a *septului primum* (sau uneori atât a *septului primum,* cât și a *celui secundum).* Când apare cu un foramen ovale persistent, șuntul dreapta-stânga este mai mare, deoarece septul interatrial oscilează înainte și înapoi, deschizând uneori persistența foramenului ovale, iar acest lucru explică de ce șuntul dreapta-stânga este mai mare la pacienții cu anevrism septal interatrial și foramen ovale persistent decât la cei care au doar un foramen ovale persistent.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu defecte septale atriale mici sau moderate sau foramen ovale permeabil rămân asimptomatici, cu excepția cazului în care apar complicații. Șunturile mari pot duce la dispnee de efort sau insuficiență cardiacă, cel mai adesea în a patra decadă de viață sau

mai târziu. Pulsațiile proeminente ale stenozei ventriculare și ale arterei pulmonare sunt ușor de observat și palpat. Un suflu sistolic moderat de ejecție poate fi auzit în al doilea și al treilea spațiu intercostal din regiunea parasternală, datorită creșterii fluxului sanguin prin valva pulmonară. Există o divizare marcată a S2 , care nu variază în funcție de respirație, deoarece șuntul stânga-dreapta scade pe măsură ce presiunea atrială dreaptă crește odată cu inspirația. În șunturile stânga-dreapta foarte mari, se poate auzi un murmur tricuspidian din cauza fluxului sanguin mare prin valva tricuspidă.

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

Deviația axului drept sau hipertrofia ventriculară dreaptă pot fi prezente în funcție de gradul de supraîncărcare a volumului ventricular drept. În aproape toate cazurile de defect septal atrial, există un bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet, iar deviația axului superior se observă în defectele canalului AV, care se prezintă de obicei și cu bloc cardiac complet. În cazul defectelor sinusului venos, axa P este deviată spre stânga cu +15° din cauza activării atriale anormale cu pierderea țesutului atrial drept superior în jurul nodului sinoatrial. Radiografia toracică arată artere pulmonare mărite, vascularizație pulmonară crescută, un atriu drept și un ventricul drept mărite și un mic protuber aortic în toate șunturile cardiace pretricuspidiene stânga-dreapta.

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia arată dovezi de supraîncărcare volumetrică atrială și ventriculară dreaptă. Defectul septal atrial este de obicei recunoscut, deși defectele sinusului venos pot să nu fie clar vizibile. Multe persoane cu foramen ovale permeabil au și un anevrism septal atrial. Ecocardiografia cu bule saline agitate arată un șunt dreapta-stânga, iar studiile de flux Doppler cu unde pulsate și color pot arăta un șunt în ambele direcții. Ecocardiografia transesofagiană este utilă atunci când calitatea ecocardiografiei transtoracice este suboptimală; de asemenea, îmbunătățește sensibilitatea pentru șunturile mici și permite o mai bună evaluare a anatomiei foramenului ovale permeabil. Studiile de flux radionuclidic cuantifică șuntul stânga-dreapta, iar bolusul de contrast este observat în câmpurile pulmonare, demonstrând recircularea precoce. Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică pot arăta, de asemenea, anatomia septului atrial și a leziunilor asociate. Cateterizarea cardiacă este adesea recomandabilă, în special dacă există vene pulmonare anormale asociate. Permite determinarea dimensiunii și localizării șuntului și măsurarea presiunii pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare. Cateterismul cardiac este necesar dacă este planificată închiderea percutanată.

► Prognostic și tratament

Pacienții cu șunturi atriale mici pot duce o viață normală fără intervenție. Șunturile mari cauzează dizabilitate în jurul vârstei de 40 de ani. Deoarece șunturile stânga-dreapta tind să crească odată cu modificările complianței ventriculului stâng legate de vârstă, aproape toți medicii consideră că toate șunturile mai mari de 1,5:1 ar trebui închise. Rezistența vasculară pulmonară crescută și hipertensiunea arterială secundară afectării vasculare pulmonare în copilărie sau la începutul vieții adulte sunt rareori observate în defectele *de tip secundum , dar sunt mai frecvente în defectele de tip primum* . După vârsta de 40 de ani, se pot dezvolta aritmii cardiace (în special fibrilația atrială) și insuficiența cardiacă datorate supraîncărcării cronice de volum a inimii drepte. Pe măsură ce complianța ventriculului drept se pierde și șuntul stânga-dreapta începe să se inverseze, embolizarea arterială sistemică paradoxală devine o preocupare din ce în ce mai mare.

Foramina ovale persistente nu sunt însoțite de șunt semnificativ și, în consecință, pacienții sunt asimptomatici, iar dimensiunea inimii lor este normală. Cu toate acestea, aceste foramine sunt sursa aproape tuturor emboliilor paradoxale și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale accidentelor vasculare cerebrale criptogene la persoanele sub 55 de ani.

Intervenția include orice procedură, de la simpla închidere cu sutură a orificiului până la un plasture Dacron sau un plasture pericardic. Atunci când sunt prezente conexiuni venoase pulmonare anormale, acestea sunt deviate către atriul stâng prin defectul sinusului venos. În defectele septale atriale *de tip ostium secundum* , închiderea percutanată cu diverse dispozitive este în prezent preferată reparării chirurgicale. Dispozitivele de închidere percutanată seamănă adesea cu niște umbrele duble care, atunci când sunt desfășurate, închid septul între umbrelele Dacron, deși acum sunt disponibile multe modele, inclusiv un dispozitiv „asemănător spiralei" cu o conexiune Dacron, în care câteva spire ale spiralei sunt plasate pe fiecare parte a septului.

Pacienții cu foramen ovale permeabil (FOP) și simptome legate de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (AIT) (în special dacă au sub 55 de ani) sau care prezintă hipoxemie (în special la ridicarea în picioare, numită ortodeoxie platipnee), ar trebui probabil să fie supuși închiderii FOP dacă nu se găsește nicio altă cauză evidentă a simptomelor lor. Cefaleele migrenoase pot fi mai frecvente la persoanele cu FOP, sugerând că o substanță necunoscută, metabolizată în mod normal în plămâni, intră în circulația sistemică prin această deschidere. Cu toate acestea, un studiu randomizat al unui dispozitiv de închidere a FOP nu a arătat niciun beneficiu. La persoanele cu accident vascular cerebral criptogen sau AIT, nu este sigur dacă închiderea FOP prin intervenție chirurgicală deschisă sau o tehnică percutanată oferă vreun avantaj față de anticoagularea cu warfarină sau aspirină. Deși încă nu există informații care să indice că închiderea foramenului ovale este superioară tratamentului medical, studiile clinice randomizate în curs vor ajuta la clarificarea acestei întrebări.

► Când să se facă referire

- Toți pacienții cu un defect septal atrial nou descoperit la ecocardiografie sau la studiul Doppler trebuie evaluați de un cardiolog cu experiență în cardiopatii congenitale la adulți pentru a se asigura că nu există alte afecțiuni structurale.
- Când dimensiunile atriului drept și ale ventriculului drept rămân normale, trebuie efectuate ecocardiograme seriate (anuale).
- Când volumul atriului sau ventriculului drept crește, este justificată consultarea unui cardiolog pentru efectuarea unei închideri percutanate.

Kim MS și colab. Închiderea transcateter a defectelor intracardiace la adulți. J Interv Cardiol. Decembrie 2007;20(6):524-45. [PMID: 18042058]
Kizer JR. Foramen oval permeabil și accident vascular cerebral criptogen. Am J Med. Decembrie 2007;120(12):e13. [PMID: 18060903]
Warnes CA și colab. ACC/AHA 2008 Ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale. Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulation. 2 decembrie 2008;118(23):e714-833. [PMID: 18997169]

DEFECTUL SEPTAL INTERVENTRICULAR

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Un defect septal ventricular restrictiv este mic și provoacă un suflu mai intens în comparație cu unul nerestrictiv.
► Defectele mici pot fi asimptomatice.
► Defectele mai mari cauzează hipertensiune pulmonară -

(fiziologia Eisenmenger) dacă nu sunt reparate.
► Ecocardiografia și studiile Doppler sunt diagnostice.

► Informații generale

Defectele septale ventriculare nou apărute sunt mai puțin frecvente la adulți. Defectele septale ventriculare congenitale apar în diverse locuri de-a lungul septului interventricular . În general, sunt descrise patru varietăți: în **tipul A** , defectul septal este situat sub valvele semilunare ; în **tipul B** , defectul septal este membranos cu trei - variații; în **tipul C** , deschiderea defectului septal este situată sub valva tricuspidă și face adesea parte dintr-un defect septal atrioventricular; iar **tipul D** este de natură musculară. Defectele septale membranoase și musculare se pot închide spontan în copilărie, pe măsură ce septul crește și se hipertrofiază. Un șunt stânga-dreapta este prezent, cu excepția cazului în care există hipertensiune ventriculară dreaptă asociată. Cu cât defectul este mai mic, cu atât gradientul ventricular stânga-dreapta este mai mare și cu atât suflul este mai intens. Manifestarea la adulți depinde de dimensiunea șuntului și de prezența sau absența stenozei pulmonare sau subpulmonare, care protejează plămânul de presiunea și volumul sistemic. Plămânii neprotejați cu șunturi mari duc invariabil la vasculopatie pulmonară și hipertensiune pulmonară severă (fiziologia Eisenmenger).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Caracteristicile clinice depind de dimensiunea defectului și de prezența sau absența obstrucției la ejecția ventriculului drept sau a rezistenței vasculare pulmonare crescute. Șunturile mici sunt asociate cu sufluri holosistolice puternice și proeminente în al treilea și al patrulea spațiu intercostal stâng de-a lungul sternului. Șunturile mai mari pot crea o supraîncărcare a volumului și presiunii ventriculare drepte. Dacă se dezvoltă hipertensiune pulmonară, poate apărea insuficiență pulmonară de înaltă presiune. Este adesea prezent un thrill sistolic. Insuficiența ventriculară dreaptă poate deveni din ce în ce mai evidentă spre sfârșitul bolii, iar șuntul poate începe să se inverseze pe măsură ce presiunile sistolice din ventriculul drept și stâng se egalizează odată cu debutul hipertensiunii pulmonare. Poate apărea apoi cianoză a șuntului dreapta-stânga.

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

ECG-ul poate fi normal sau poate prezenta hipertrofie dreaptă, stângă sau biventriculară, în funcție de dimensiunea defectului și de rezistența vasculară pulmonară. În cazul șunturilor mari, ventriculele drept și stâng, atriul stâng și arterele pulmonare sunt mărite, iar radiografia toracică arată o vascularizație pulmonară crescută. Dacă rezistența vasculară pulmonară crește (hipertensiune pulmonară), se observă o arteră pulmonară mărită cu dispariția patului vascular pulmonar distal. În cazuri rare de defecte septale ventriculare foarte mari, o cuspidă aortică poate prolapsa în defect, reducând șuntul prin acesta, dar provocând regurgitație aortică acută.

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia indică de obicei dimensiunea camerelor supraîncărcate și permite o definire ușoară a anatomiei defectului. Ecografia Doppler oferă o evaluare calitativă a magnitudinii șuntului prin specificarea gradientului ventricular stânga-dreapta și, dacă este prezentă regurgitarea tricuspidiană, cuantifică presiunea sistolică a ventriculului drept. Fluxul Doppler color ajută la vizualizarea defectului de șunt și a oricărei regurgitări valvulare. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (IRM) și tomografia computerizată (CT) demonstrează adesea defectul și identifică orice alte anomalii anatomice. IRM oferă, de obicei, și date cantitative despre șunt. Studiile fluxului radionuclidic sunt uneori utilizate pentru a cuantifica dimensiunea relativă a șuntului stânga-dreapta. Cateterismul cardiac este în general rezervat pacienților cu șunt cel puțin moderat pentru a determina rezistența vasculară pulmonară și gradul de hipertensiune pulmonară. O rezistență vasculară pulmonară >7,0 unități absolute sau un raport între rezistența vasculară pulmonară și rezistența vasculară generală >0,67 indică faptul că nu este operabil.

► Prognostic și tratament

Persoanele cu suflul tipic ca singură anomalie au o speranță de viață normală, cu excepția riscului de endocardită infecțioasă. Endocardita este mai frecventă în cazul șunturilor mici, din cauza vitezei mari a leziunii jetului, care deteriorează valva septală a valvei tricuspide sau peretele liber al ventriculului drept. Profilaxia antibiotică este încă recomandată. În cazul șunturilor mari, insuficiența cardiacă congestivă se poate dezvolta la o vârstă fragedă, iar fără intervenție chirurgicală, supraviețuirea după vârsta de 40 de ani este rară.

Cele mai recente principii pentru tratamentul persoanelor cu defect septal ventricular sunt următoarele:

1. **Tratament medical (recomandare clasa 2b):** Vasodilatatoarele pulmonare sunt adecvate pentru adulții cu defect septal ventricular și hipertensiune pulmonară pronunțată.
2. **Tratament chirurgical (recomandare clasa 1):** Închiderea este indicată atunci când indicele de șunt stânga-dreapta este >2,0 sau există o supraîncărcare volumică ventriculară stângă semnificativă clinic. Închiderea este, de asemenea, recomandată atunci când există antecedente de endocardită infecțioasă.
3. **Tratament chirurgical (recomandare clasa 2b):** Închiderea este rezonabilă atunci când raportul șuntului stânga-dreapta este >1,5, iar presiunea arterei pulmonare și rezistența vasculară pulmonară sunt mai mici de 66% din presiunea sistemică și rezistența vasculară sistemică. Închiderea este, de asemenea, recomandată atunci când raportul șuntului este >1,5 și există dovezi de insuficiență cardiacă.

Șunturile mici (raport flux pulmonar-sistemic <1,5) la pacienții asimptomatici nu necesită corecție chirurgicală sau alte intervenții. Defectele care cauzează șunturi mari trebuie reparate pentru a preveni hipertensiunea pulmonară sau insuficiența cardiacă tardivă. Prezența stenozei infundibulare a ventriculului drept distal sau a stenozei valvei pulmonare protejează circuitul pulmonar, astfel încât unii pacienți, chiar și cu un defect septal ventricular mare, pot fi supuși unei intervenții chirurgicale chiar și la vârsta adultă.

Repararea chirurgicală a unui defect septal ventricular (DSV) este, în general, o procedură cu risc scăzut, cu excepția cazului în care este prezentă o fiziologie Eisenmenger semnificativă. Mai multe dispozitive noi de închidere percutanată sunt în prezent în curs de evaluare pentru închiderea nechirurgicală a DSV-urilor. Dispozitivele pentru DSV-uri musculare sunt aprobate, iar cele pentru DSV-uri membranoase sunt deja implantate cu rezultate încurajatoare. Dispozitivul este, de asemenea, aprobat pentru închiderea unui DSV asociat cu infarct miocardic acut, deși rezultatele la această populație de pacienți cu risc foarte ridicat nu au fost încă foarte bune.

► Când să se facă referire

Pacienții cu defect septal ventricular trebuie îndrumați de la bun început către un cardiolog cu experiență în cardiopatii congenitale la adulți pentru a determina dacă necesită urmărire pe termen lung.

Fu YC și colab. Închiderea transcateter a defectelor septale ventriculare perimembranoase utilizând noul ocluzor VSD membranos Amplatzer: rezultatele studiului clinic american de fază I. J Am Coll Cardiol. 17 ianuarie 2006;47(2):319-25. [PMID: 16412854]

Warnes CA și colab. ACC/AHA 2008 Ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale. Un raport al Grupului de lucru al Colegiului

American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulation. 2 decembrie 2008;118(23):e714-833. [PMID: 18997169]

TETRALOGIA LUI FALLOT

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Există patru caracteristici distinctive:
- Defectul septal ventricular.
- Hipertrofia ventriculară dreaptă.
- Obstrucția fluxului de ejecție al ventriculului drept din cauza stenozei infundibulare.
- Transpoziție aortică (< 50%); arcul aortic pe partea dreaptă se observă în 25% din cazuri.

► Ecocardiografia și studiile Doppler pot subestima insuficiența pulmonară severă. Se recomandă prudență dacă este prezentă mărirea ventriculului drept.

► Aritmiile sunt frecvente și se recomandă monitorizarea periodică prin Holter.

► Dacă amplitudinea complexului QRS este > 180 ms, atunci pacientul poate prezenta aritmii severe și moarte subită.

► Informații generale

Pacienții cu tetralogie Fallot prezintă un defect septal ventricular, stenoză infundibulară a ventriculului drept (VD) , hipertrofie ventriculară dreaptă și o aortă dilatată (care depășește septul la aproximativ 50% dintre pacienți). Uneori este prezentă și stenoza valvei pulmonare, de obicei din cauza unei valve pulmonare bicuspide. Aorta este adesea semnificativ mărită și poate apărea regurgitare aortică. Dacă mai mult de 50% din aortă se întinde pe calea de ejecție a VD, situația nu este diferită de cea a unui VD cu dublă ieșire. Două anomalii vasculare sunt frecvent prezente: un arc aortic drept (la 25%) și o arteră coronară descendentă anterioară stângă anormală care ia naștere din cuspida dreaptă. Aceasta din urmă este importantă deoarece corecția chirurgicală trebuie să evite transcrierea acestui vas și provocarea unui infarct miocardic anterior.

Aproape toți pacienții adulți au fost deja supuși unei intervenții . Dacă există o obstrucție marcată a fluxului sanguin al tractului de ejecție ventriculară în copilărie, procedura chirurgicală inițială este un șunt Blalock-Taussig (sau similar) pentru a îmbunătăți fluxul sanguin pulmonar. Această intervenție permite sângelui să ajungă la plămâni cu perfuzie redusă, fie prin inserarea directă a uneia dintre arterele subclaviculare în artera pulmonară (**șunt Blalock tipic**), fie prin crearea unui conduct între ele (**șunt Blalock modificat)** . Alte tipuri de șunturi sistemico-pulmonare care nu mai sunt utilizate includ o fereastră între artera pulmonară dreaptă și aortă (**șunt Waterston-Cooley**) sau o fereastră între artera pulmonară stângă și aorta descendentă (**șunt Potts**). La adulți, pulsul la nivelul extremității superioare de pe partea utilizată pentru procedura Blalock poate fi diminuat. Repararea completă a tetralogiei Fallot include un plasture peste defectul septal ventricular și, de obicei, un plasture mai mare peste tractul de ejecție al ventriculului drept, precum și suprimarea **șuntului** Blalock. Frecvent, zona de ejecție a ventriculului drept se extinde peste valva pulmonară în artera pulmonară (zonă transanulară), lăsând pacientul cu insuficiență pulmonară extinsă. În timp, principala problemă hemodinamică este supraîncărcarea volumică din cauza insuficienței pulmonare severe. Aritmiile ventriculare provin, de asemenea, de la marginea zonei de ejecție și tind să se coreleze cu dimensiunea ventriculului drept.

► Manifestări clinice

Aproape toți pacienții sunt relativ asimptomatici, cu excepția cazului în care apare insuficiență ventriculară dreaptă sau aritmiile devin o problemă. Pacienții își pot continua activitățile zilnice și, cu excepția profilaxiei endocarditei, nu necesită tratament specific.

A. Semne și simptome

Examinarea fizică trebuie să includă verificarea ambelor brațe pentru orice pierdere a pulsului în urma unei proceduri anterioare de șunt în copilărie. Pulsările venoase jugulare (VPJ *)* prezintă o undă *A crescută* din cauza complianței slabe a ventriculului drept sau o undă *CV* din cauza regurgitării tricuspidiene. Arcul aortic drept nu este afectat. Precordiul poate fi activ, adesea cu un murmur pulmonar persistent la ejecție. Un P2 poate fi sau nu prezent. Uneori se aude un galop pe partea dreaptă. Este posibil și un defectu septal ventricular rezidual sau o regurgitare aortică. Ocazional, locul de inserție al unui șunt Blalock sau al altui șunt anterior poate duce la o zonă stenotică în artera pulmonară, producând un murmur continuu.

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

ECG-ul arată hipertrofie ventriculară dreaptă și deviație a axului la dreapta; în tetralogia Fallot reparată, există aproape întotdeauna un model de bloc de ramură dreaptă. Radiografia toracică arată o inimă tipică în formă de cizmă, cu proeminență ventriculară dreaptă și o concavitate în tractul de ejecție al ventriculului drept. Aceasta poate fi mai puțin pronunțată după reparare. Aorta poate fi mărită și poziționată pe partea dreaptă. Este foarte important să se examineze anual amplitudinea QRS. Diverse date indică faptul că indivizii cu o amplitudine QRS mai mare de 180 ms prezintă un risc mai mare de moarte subită. Lățimea QRS corespunde dimensiunii ventriculului drept, iar la mulți pacienți, amplitudinea QRS scade de fapt după repararea insuficienței pulmonare.

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia și studiile Doppler stabilesc diagnosticul prin demonstrarea unui defectu septal ventricular nerestricționat (defect mare), a stenozei infundibulare a ventriculului drept și a unei aorte mărite. La persoanele cu tetralogie Fallot reparată, ecocardiografia și studiile Doppler oferă, de asemenea, informații despre gradul de regurgitație pulmonară, funcția ventriculară dreaptă și stângă și prezența regurgitării aortice.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (IRM) și tomografia computerizată (CT) permit evaluarea cantitativă atât a regurgitării pulmonare, cât și a volumelor ventriculare drepte. Aceste studii pot identifica, de asemenea, stenoza naturală a unei ramuri a arterei pulmonare sau stenoza la locul distal al unui șunt Blalock anterior sau al altui bypass. Cateterismul cardiac este uneori necesar pentru a evalua gradul de regurgitație pulmonară, deoarece studiile neinvazive se bazează pe gradienți de viteză. Angiografia pulmonară demonstrează gradul de regurgitație pulmonară, iar angiografia ventriculară dreaptă ajută la evaluarea oricăror anevrisme postoperatorii de-a lungul căii de ejecție.

► Prognostic și tratament

Câțiva pacienți cu stenoză pulmonară suficient de mare ajung la vârsta adultă fără intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, aproape toți pacienții sunt supuși unei intervenții chirurgicale de reparare a tetralogiei Fallot, inclusiv închiderea defectului septal ventricular, rezecția mușchiului infundibular și inserarea unui plasture în tractul de ejecție. Mulți au un plasture transanular, ceea ce duce la insuficiență pulmonară. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se asigura că volumul ventricular drept nu crește. Insuficiența pulmonară de presiune scăzută este dificil de diagnosticat, cu excepția cazului în care se efectuează cateterismul cardiac, deoarece presiunile diastolice ale ventriculului drept tind să fie ridicate, iar presiunea diastolică a arterei pulmonare este scăzută. Aceasta

înseamnă că există un gradient mic între artera pulmonară și ventriculul drept în timpul diastolei, astfel încât poate exista un murmur slab sau o mică turbulență în fluxul Doppler color. Dacă ventriculul drept începe să se mărească, trebuie presupusă insuficiența pulmonară până la proba contrarie.

Dacă este prezentă o arteră coronară anormală, poate fi necesar un conduct extracardiac în jurul acesteia, de la VD la artera pulmonară. La o urmărire de 20 de ani, reoperația este necesară la aproximativ 10 până la 15% dintre pacienți, nu numai pentru insuficiența pulmonară severă, ci și pentru stenoza infundibulară reziduală. Valva pulmonară este de obicei înlocuită cu o homografă pulmonară, deși este potrivită și o valvă bioprotetică porcină. Uneori, în timpul reoperației, se efectuează crioablația țesutului care cauzează aritmia. Stenoza unei ramuri pulmonare poate fi deschisă percutanat folosind o proteză. Toți pacienții necesită profilaxie pentru endocardită. Majoritatea adulților stabili hemodinamic își pot relua multe dintre activități și aproape toate femeile pot duce o sarcină la termen cu succes.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu tetralogie Fallot trebuie trimiși la un cardiolog cu experiență în cardiopatiile congenitale la adulți.

Bashore TM. Cardiopatie congenitală la adulți: Leziuni ale tractului de ejecție al ventriculului drept. Circulation. 10 aprilie 2007;115(14):1933-47. [PMID: 17420363]

DUCTUS ARTERIOS PERMEABIL

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Este rar la adulți.

► Adulții cu un canal arterial permeabil de dimensiuni mici sau moderate sunt aproape întotdeauna asimptomatici , cel puțin până la vârsta mijlocie.

► Presiune pulsală lărgită; S_2 intens .

► Suflu continuu în zona plămânului stâng; freamătul este frecvent.

► Ecocardiografia și studiile Doppler sunt utile, dar leziunea se observă cel mai bine prin imagistică prin rezonanță magnetică, tomografie computerizată sau angiografie cu substanță de contrast.

► Generalități

Canalul arterial embrionar permite devierea sângelui din artera pulmonară către aortă *in utero.* În condiții normale, canalul arterial se închide imediat după naștere, astfel încât sângele pulmonar curge în arterele pulmonare . Eșecul închiderii duce la un șunt persistent care leagă artera pulmonară stângă de aortă, aproape întotdeauna în apropierea originii arterei subclaviculare stângi. Înainte de naștere, canalul este menținut deschis de prostaglandinele circulante; la nou-născuți, un canal persistent se închide prin administrarea unui inhibitor de prostaglandine, cum ar fi indometacinul. Efectul șuntului persistent stânga-dreapta asupra circulației pulmonare depinde de dimensiunea canalului. Dacă acesta este suficient de mare, se poate dezvolta hipertensiune pulmonară (fiziologia Eisenmenger). Un canal mic este bine tolerat până la vârsta adultă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Nu există simptome decât dacă este prezentă insuficiență ventriculară stângă sau hipertensiune pulmonară. Inima are dimensiuni normale sau doar ușor mărită, cu un impuls apical hiperdinamic. Presiunea pulsului este amplă, iar presiunea diastolică este scăzută. Se aude un murmur continuu, ascuțit, de tip „mașinărie", care devine mai intens la sfârșitul sistolei la S_2 , în primul și al doilea spațiu intercostal stâng, la marginea sternală stângă. Este adesea prezent un thrill. Când este prezentă hipertensiune pulmonară (fiziologia Eisenmenger), șuntul se poate inversa, iar partea inferioară a corpului primește sânge desaturat, în timp ce partea superioară a corpului primește sânge saturat. În consecință, mâinile apar normale, în timp ce degetele de la picioare sunt cianotice și în formă de ciomă.

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

Se observă un model ventricular normal sau hipertrofie ventriculară stângă, în funcție de magnitudinea șuntului. Pe radiografiile toracice, inima pare a avea dimensiuni și contur normale sau poate exista o mărire a ventriculului și atriului stâng. Artera pulmonară, aorta și atriul stâng sunt proeminente deoarece toate se află pe traiectul șuntului.

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia și ecografia Doppler determină dimensiunile - ventriculelor și atriilor stângi și drepte. Ecografia Doppler color permite vizualizarea jetului de șunt de mare viteză către artera pulmonară stângă proximală. Imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia computerizată a inimii demonstrează anomaliile și permit evaluarea dimensiunii arterelor pulmonare. Cateterizarea cardiacă poate stabili dimensiunea și direcția șuntului și poate defini dimensiunea conductului. De asemenea, ajută la determinarea dacă s-a dezvoltat hipertensiune pulmonară. Dacă închiderea percutanată este fezabilă, cateterizarea poate fi terapeutică.

► Prognostic și tratament

Șunturile mari sunt asociate cu o rată ridicată a mortalității din cauza insuficienței cardiace la începutul vieții. Șunturile mai mici pot permite o supraviețuire prelungită, iar cea mai frecventă complicație este insuficiența cardiacă congestivă. Endocardita sau endarterita infecțioasă sunt, de asemenea, posibile, fiind recomandată profilaxia cu antibiotice.

Tabelul 10-1. Recomandări pentru intervenție la pacienții cu canal arterial permeabil. [1]

Clasa I
A. Închiderea canalului arterial prin mijloace percutanate sau chirurgicale, conform următoarelor metode:
1. Prezența hipertrofiei atriale sau ventriculare stângi, a hipertensiunii pulmonare sau a șuntului absolut stânga-dreapta (nivel de evidență : C).
2. Endarterită anterioară (nivel de evidență: C).
B. Se recomandă consultarea unui cardiolog intervențional specializat în cardiopatii congenitale la adulți înainte de a alege închiderea chirurgicală ca metodă de reparare la pacienții cu duct arterial calcificat (nivel de evidență: C).
C. Reparație chirurgicală efectuată de un chirurg cu experiență în boli coronariene atunci când:
1. Canalul arterial este prea mare pentru a fi închis cu un dispozitiv (nivel de dovezi: C).
2. Anatomia ductală distorsionată împiedică închiderea cu un dispozitiv (de exemplu, anevrism sau endarterită) (nivel de evidență: B).
Clasa a II-a
A. Se recomandă închiderea oricărui canal arterial mic, asimptomatic, folosind un cateter (nivel de evidență: C).
B. Închiderea unui canal arterial permeabil este rezonabilă la pacienții cu hipertensiune pulmonară și șunt absolut stânga-dreapta (nivel de evidență: C).
Clasa a III-a
Închiderea unui canal arterial permeabil nu este indicată la persoanele cu hipertensiune pulmonară și șunt absolut stânga-dreapta (nivel de evidență: C).

Clasa I indică faptul că tratamentul este util și eficient, clasa IIa indică faptul că un volum substanțial de date susține utilitatea sau eficacitatea sa, clasa IIb indică faptul că datele sunt mai puțin robuste, iar clasa III indică faptul că intervenția este inutilă sau ineficientă și, în unele cazuri, dăunătoare. Recomandările de tip A sunt derivate din studii clinice randomizate la scară largă, iar recomandările de tip B sunt derivate din studii clinice randomizate mai mici sau din analize detaliate ale observațiilor. ACC/AHA, Colegiul

American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii.

Ligatura chirurgicală a canalului persistent poate fi efectuată cu rezultate excelente. Dacă canalul are gât și este suficient de mic, măsurile percutanate cu helixuri sau dispozitive ocluzive reprezintă tratamentul preferat. Dispozitivele ocluzive ductale mai noi au o rată mare de succes cu un risc foarte scăzut.

Tabelul 10-1 prezintă un rezumat al celor mai recente recomandări pentru efectuarea intervențiilor la pacienții cu duct arterial permeabil.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu canal arterial permeabil trebuie trimiși la un cardiolog cu experiență în cardiopatiile congenitale ale adulților.

Warnes CA și colab. ACC/AHA 2008 Ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale. Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulation. 2 decembrie 2008;118(23):e714-833. [PMID: 18997169]

CARDIOPATIE VALVULARĂ

Deși aproape toate cazurile de boli valvulare cardiace din Statele Unite au fost odată cauzate de boli reumatice cardiace (și acest lucru este încă valabil și în țările în curs de dezvoltare), alte cauze sunt acum mult mai frecvente. La vârstnici, boala valvulară aortică „degenerativă" pare să se datoreze aceluiași proces care provoacă ateroscleroza, iar studiile sugerează că aproximativ 25% dintre adulții cu vârsta peste 65 de ani prezintă o oarecare îngroșare a valvei aortice (scleroză aortică), în timp ce 2% până la 3% au stenoză aortică francă. Scleroza aortică izolată este un marker al evenimentelor cardiovasculare viitoare și al decesului. Depozitele de calciu se pot forma, de asemenea, în inelul mitral și pot provoca o disfuncție valvulară suficientă pentru a duce la stenoză sau regurgitare, sau ambele. În plus, există tot mai multe dovezi că markerii genetici asociați cu stenoza aortică joacă probabil un rol în exprimarea acestei boli. Prolapsul valvei mitrale este încă frecvent observat și poate fi însoțit de sindrom hiperadrenergic la pacienții mai tineri. Insuficiența valvulară se datorează disfuncției ventriculului stâng (insuficiență mitrală) sau a ventriculului drept (insuficiență tricuspidiană).

Tabelul 10-2 descrie constatările tipice pentru fiecare leziune naturală. Tabelul 10-3 arată cum se efectuează manevrele la patul pacientului pentru a diferenția diferitele sufluri.

Bonow RO și colab., actualizare concentrată din 2008, încorporată în ghidurile ACC/AHA din 2006 pentru gestionarea pacienților cu valvulopatie cardiacă: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Aprobat de Societatea Anesteziștilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol. 23 septembrie 2008;52(13):e1-142. [PMID: 18848134]

Nishimura RA și colab. Actualizarea ghidului ACC/AHA 2008 privind bolile valvulare cardiace: actualizare concentrată asupra endocarditei infecțioase: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică: aprobate de Societatea Anesteziștilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. Circulation. 19 august 2008;118(8):887-96. [PMID: 18663090]

STENOZĂ MITRALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Dispnee de efort, ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă - atunci când stenoza devine severă.

► Simptome care apar după debutul fibrilației atriale sau al sarcinii.

► Apar două sindroame: unul cu stenoză mitrală moderată și edem pulmonar și altul cu stenoză mitrală severă, hipertensiune pulmonară și debit cardiac scăzut.

► Ecocardiografia și studiile Doppler sunt diagnostice.

► Intervenția chirurgicală este indicată pentru simptome sau dovezi de hipertensiune pulmonară. Aproape toți pacienții simptomatici au o suprafață valvulară mai mică de 1,5 $^{cm^2}$.

► Informații generale

Se presupune adesea că persoanele cu stenoză mitrală au cardiopatie reumatică subiacentă, deși doar aproximativ o treime dintre ele au antecedente de febră reumatică. Stenoza mitrală reumatică provoacă îngroșarea valvelor valvulare, fuziunea comisurilor mitrale, retracția, îngroșarea și fuziunea corzilor tendinoase și depozite de calciu pe valvă. Stenoza mitrală poate apărea și din cauza afectării congenitale cauzate de fuziunea corzilor sau de poziția greșită a mușchilor papilari. Mușchii papilari pot fi anormal de apropiați, uneori fuzionând într-un singur mușchi papilar (valva mitrală parașută). La acești pacienți, corzile tendinoase, țesutul valvular sau ambele pot fi, de asemenea, fuzionate. La alte persoane, poate exista suficientă calcificare inelară mitrală pentru a provoca un gradient mitral, cel mai frecvent la vârstnici sau la persoanele cu boală renală în stadiu terminal. Calciul din inelul mitral invadează valva mitrală dinspre inel spre interior. Obstrucția valvei mitrale poate apărea și la cei care au suferit repararea valvei mitrale cu un inel foarte mic sau la subiecții care au suferit o reparare chirurgicală a valvei.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

O caracteristică a stenozei mitrale este un pocnet de deschidere după S2 $_{cauzat}$ de rigiditatea valvei mitrale. Intervalul dintre pocnetul de deschidere și sunetul de închidere aortică este prelungit dacă presiunea atrială stângă este scăzută, dar se scurtează pe măsură ce presiunea atrială stângă crește și se apropie de presiunea diastolică aortică. Când stenoza mitrală se agravează, se dezvoltă un murmur diastolic localizat, de frecvență joasă, a cărui durată crește odată cu severitatea stenozei; ritmul cardiac se aude cel mai bine la apex, când pacientul se află în poziție laterală stângă (Tabelul 10-2). Stenoza mitrală poate fi însoțită de regurgitare mitrală. De obicei, dacă se aude un murmur regurgitant, există și o regurgitare mitrală prea mare pentru a permite valvuloplastia percutanată sau comisurotomia chirurgicală, iar singura alternativă este înlocuirea valvei, atunci când este cazul.

Stenoza mitrală se prezintă cu două sindroame clinice. În **stenoza mitrală ușoară până la moderată,** presiunea atrială stângă și debitul cardiac pot fi normale , iar individul poate fi asimptomatic sau poate prezenta simptome doar la efort extrem. În aceste cazuri, aria valvei este de obicei de 1,3 până la 1,8 $^{cm^2}$. În **stenoza mitrală severă** (aria valvei <1,0 cm^2), hipertensiunea pulmonară severă se dezvoltă din cauza stenozei secundare a vascularizației pulmonare. Edemul pulmonar este rar în această afecțiune, dar predomină

simptomele de debit cardiac scăzut și insuficiență ventriculară dreaptă.

Fibrilația atrială paroxistică sau cronică este prezentă la 50 până la 80% dintre indivizi. Orice creștere a frecvenței cardiace reduce timpul diastolic și crește gradientul mitral. O creștere bruscă a frecvenței cardiace poate precipita edemul pulmonar. Prin urmare, este important să se mențină controlul frecvenței cardiace; frecvențele cardiace mai mici permit o umplere diastolică mai mare a ventriculului stâng.

B. Studii diagnostice

Cea mai utilă tehnică pentru evaluarea stenozei mitrale este ecocardiografia. Se utilizează un sistem de scor pentru a ajuta la identificarea pacienților eligibili pentru valvuloplastie. Fiecăruia dintre cei patru parametri observați i se atribuie unu până la patru puncte, cu un punct pentru afectare minoră și patru puncte pentru afectare majoră: îngroșarea valvei mitrale, mobilitatea valvei mitrale, cicatrizarea submitrală și calciul comisural. Pacienții cu un scor de

Tabelul 10-2. Diagnostic diferențial al cardiopatiei valvulare.

	Stenoza mitrală	Insuficiența mitrală	Stenoză aortică
Inspecție	Înroșire malară, umflare precordială și pulsație difuză la pacienții tineri.	Impactul vârfului aproape întotdeauna sesizabil și hiperdinamic la stânga MCL.	PMI susținut, undă de umplere atrială vizibilă.
Palpare	O senzație de „atingere” peste zona PMI. Pulsație ventriculară dreaptă la a treia până la a cincea margine parasternală stângă atunci când este prezentă hipertensiune pulmonară. Poate fi prezent un P2 palpabil .	IPM puternic și energic; freamăt sistolic peste IPM. Puls normal , mic sau ușor colapsabil.	Un PMI puternic, cu elevație spre stânga și ușor sub LCM. Un frâu sistolic deasupra zonei aortice, a incizurii sternale sau a arterelor carotide în cazurile severe. Un puls carotidian mic, cu o cursă ascendentă lentă. Dacă este prezentă o valvă aortică bicuspidă, se verifică dacă există un puls întârziat în artera femurală pentru a exclude o coarctație.
Zgomote cardiace, ritm și tensiune arterială	S, puternic dacă valva este mobilă. Clic de deschidere după S2 . Cu cât boala este mai severă, cu atât intervalul dintre S2 și clicul de deschidere este mai scurt.	S, normal sau mascat în partea inițială a suflului (cu excepția prolapsului de valvă mitrală, în care suflul poate fi tardiv). Al treilea sunet cardiac proeminent în regurgitarea mitrală severă. Fibrilație atrială frecventă. Tensiune arterială normală . Pot exista clicuri midsistolice, care pot fi multiple.	A_2 normal, ușor sau absent. S_4. Tensiune arterială normală sau presiune sistolică normală cu presiune diastolică ridicată.
Șoapte			
Locație și transmisie	Situat la vârf sau în apropierea acestuia. Zgomotul diastolic se aude cel mai bine în poziție laterală stângă; poate fi accentuat prin flexarea corpului. Un suflu diastolic peste marginea sternală stângă (Graham Steell) se aude rar în hipertensiunea pulmonară severă.	Cel mai intens în membrul descendent anterior stâng; jeturile posterioare (adică prolapsul valvei mitrale anterioare) se transmit la axila stângă, zona infrascapulară stângă; jeturile anterioare (adică prolapsul valvei mitrale posterioare) se aud în regiunea precordială. Suflul nu se modifică după o bătaie prematură.	Al doilea suflu ICS parasternal drept sau apexian se aude la nivelul arterelor carotide și uneori în zona interscapulară superioară. Poate suna ca un suflu resonant apexial (fenomenul Gallaverdin), dar suflul apare după S1 și se oprește înainte de S2 . Cu cât vârful suflului este mai târziu, cu atât stenoza aortică este mai severă.

Insuficiencia aórtica	**Stenoza tricuspidă**	**Undă V mare în pulsul jugular, în sincronizare cu pulsația carotidiană. Edem periferic, ascită sau ambele.**
PMI hiperdinámico a la izquierda de MCL y hacia abajo. Pulsaciones carotídeas visibles. Lechos ungueales pulsátiles (de Quincke), balanceo de la cabeza (de Musset).	**Puls jugular gigantic sau ondulat cu ritm sinusoidal. Edem periorbital, ascită sau ambele.**	**Pulsația ventriculară dreaptă . Pulsația sistolică hepatică.**
Choque de la punta fuerte y muy desplazado a la izquierda y abajo. Pulsos carotídeos notorios. Aumento y colapso rápidos de los pulsos (pulso de Corrigan).	**Ficat mărit și pulsatil în timpul sistolei ventriculare.**	
	Insuficiența tricuspidă	
S, normal sau scăzut, A2 intens . Presiune pulsală largă cu presiune diastolică <60 mmHg.	**S, adesea intens.**	**Poate fi prezentă fibrilația atrială .**
Când este severă, compresia ușoară a arterei femurale cu diafragma stetoscopului poate releva flux diastolic (Duroziez); presiunea din picior la palpare este >40 mmHg față de cea din braț (Hill).		

Diastolic: cel mai puternic peste marginea sternală stângă, în spațiile intercostale trei-patru . Se aude peste zona aortică și apex. Poate fi legat de un suflu mediodiastolic de frecvență joasă la apex (Austin Flint) din cauza stenozei mitrale funcționale. Dacă este din cauza măririi aortice, suflul poate iradia la marginea sternală dreaptă.	Tercer a quinto ICS a lo largo del borde esternal izquierdo fuera de la punta. El soplo aumenta con la inspiración.	Tercer a quinto ICS sobre el borde esternal izquierdo. El soplo es difícil de escuchar, pero aumenta con la inspiración. Las flexiones incrementan el gasto cardiaco y lo acentúan.

(continuu)

Tabelul 10-2. Diagnostic diferențial al cardiopatiei valvulare. *{Continuare}*

	Stenoza mitrală	Insuficiența mitrală	Stenoză aortică
Timp	Există o relație notabilă între pocnitura de deschidere și A2 . Cu cât presiunea sistemului angiotensină-aldosteron este mai mare, cu atât mai devreme apare pocnitura de deschidere. Accentuarea presistolică apare înainte de S1z dacă este prezent ritm sinusal. Fenomenul Graham Steell începe cu P2 (diastola precoce) dacă este prezentă hipertensiunea pulmonară	Pansistolică: începe cu S și se termină la sau după A2 . Poate fi sistolică tardivă în prolapsul valvei mitrale.	Începe după S și se termină înainte de A2 . Cu cât stenoza este mai severă, cu atât vârful suflului este mai târziu.
Caracter	Suflul presistolic jos, bubuit, se contopește cu suflul intens S.	Suflând, ascuțit, uneori aspru sau eufonic.	Aspru, aspru.
Condiții optime de auscultație	După exercițiu, în decubit lateral stâng. Aplicați ușor clopoțelul stetoscopului .	După exerciții fizice, folosiți diafragma stetoscopului. În cazurile de prolaps, simptomele pot fi mai evidente atunci când subiectul stă în picioare.	Folosiți diafragma stetoscopului . Pacientul este în repaus, aplecat în față, respirația se oprește la expirație completă.
Radiografie	Margine cardiacă stângă dreaptă de la apendicele atrial stâng mărit . Elevarea bronhiei principale stângi. Ventriculul drept și artera pulmonară mărite dacă este prezentă hipertensiune pulmonară. Calcificarea valvei mitrale în stenoza mitrală reumatică sau a inelului mitral în stenoza mitrală calcificată.	Mărirea ventriculului și atriului stâng.	Hipertrofie ventriculară stângă concentrică. Aortă ascendentă proeminentă. Valva aortică calcificată este frecventă.
ECG	Unde P largi în derivațiile standard; fază negativă largă a undelor P bifazice în V1. Dacă este prezentă hipertensiunea pulmonară, vor exista unde P înalte, apicale, deviație a axei spre dreapta sau - hipertrofie ventriculară dreaptă.	Deviație a axului stâng sau hipertrofie ventriculară stângă evidentă. Unde P largi, înalte sau crestate în derivațiile standard. Fază negativă largă în undele P bifazice în V1.	Hipertrofia ventriculară stângă.

Insuficiența aortică	Stenoza tricuspidă	Insuficiența tricuspidă
Începe imediat după al doilea sunet aortic și se termină înainte de primul sunet (le șterge pe amândouă); ajută la diferențierea de reflexul magneto-pulmonar (MR).	Adesea, bubuitul urmează clicului sonor de deschidere.	Uneori este dificil de auzit. Începe cu un sunet S și umple sistola. Crește odată cu inspirația.
Suflantă, adesea slabă.	La fel ca în stenoza mitrală.	Suflantă, dură sau eufonic .
Folosește diafragma stetoscopului . Pacientul se apleacă în față, ținându-și respirația la expirare.	Folosiți clopoțelul stetoscopului . Suflul este aproape întotdeauna cel mai puternic și atinge apogeul în timpul inspirului. Pacientul trebuie să stea în decubit dorsal.	Folosește diafragma stetoscopului. Murmurul devine aproape întotdeauna mai intens în timpul inspirării.
Hipertrofie ventriculară stângă moderată până la severă. Rădăcina aortei este de obicei dilatată.	Mărirea atriului drept cu marea SVC fiecare și umbra azygosului.	Atriu și ventricul drept mărit .
Hipertrofia ventriculară stângă.	Unde P înalte, ascuțite . Posibilă hipertrofie ventriculară dreaptă.	Axă dreaptă obișnuită.

Ecocardiografie						
Ecocardiografia bidimensională	Valvă mitrală îngroșată, imobilă, cu valve anterioare și posterioare care se mișcă împreună. Formă de „croș de hochei” a valvei anterioare deschise în stenoza mitrală reumatică. Calcificare inelară cu valve subțiri în stenoza mitrală calcificată. Mărire a AS, ventriculul stâng normal spre mic. Orificiul poate fi urmărit până la zona aproximativă a orificiului valvei mitrale.	Valvă mitrală îngroșată în bolile reumatice; prolaps de valvă mitrală; se pot observa valvă instabilă sau vegetații. Ventricul stâng dilatat în supraîncărcarea de volum. Se operează dacă dimensiunea telesistolică a ventriculului stâng este >4,5 cm.	Ecos densos persistentes de la válvula aórtica con excursión deficiente de las valvas. La hipertrofia ventricular izquierda es tardía en la enfermedad. Válvula bicúspide en pacientes jóvenes.	acută, există o închidere prematură a valvei mitrale înainte de complexul QRS. Când este severă, ventriculul stâng este dilatat cu contractilitate normală sau scăzută. Se operează când dimensiunea telesistolică a ventriculului stâng este >5,0 cm.	En enfermedad reumática hay engrosamiento de válvula tricúspide, descenso de la pendiente de llenado diastólico temprano de la válvula tricúspide. En carcinoïde, las valvas están fijas, pero sin engrosamiento significativo.	Ventrículo derecho crecido con movimiento septal paradójico. Las cuerdas desplazadas a menudo fraccionan y abren la válvula tricúspide.
Doppler continuo y de flujo a color, TEE	Timpul mediu de presiune prin valva mitrală permite calcularea gradientului. AVM se calculează din timpul mediu de presiune. Dovezi indirecte ale hipertensiunii pulmonare se observă prin observarea unei creșteri a presiunii sistolice ventriculare drepte măsurată în jetul tricuspidian retrograd.	Flux retrograd urmărit către atriul stâng. Utilizarea testului PISA ajută la evaluarea severității regurgitării mitrale. Echoembolismul transector este important în regurgitarea valvei mitrale protetice. Valvă aortică anormală sau rădăcină aortică dilatată. Vibrații diastolice ale valvei mitrale anterioare și ale septului valvular. În regurgitarea aortică	Aumento de la velocidad del flujo transvalvular; AS grave cuando el chorro máximo >4 m/s (64 mmHg). La cuantificación del área valvular con la ecuación de continuidad es poco reproducible.	Demonstrează insuficiența și cuantifică calitativ severitatea acesteia pe baza procentului de flux de ejecție al ventriculului stâng umplut cu jet și a distanței pe care jetul o pătrunde în - ventriculul stâng. Echocardiograma transectorică (ETE) este importantă în endocardita valvei aortice pentru a exclude abcesul. Modelul fluxului de ejecție mitral descrie disfuncția diastolică.	El tiempo medio de presión prolongado a través de la válvula tricúspide puede servir para precisar el gradiente promedio. Hay estenosis tricuspídea grave cuando el gradiente promedio es >5 mmHg.	El flujo retrógrado se rastrea en la aurícula derecha y venas cavas. La presión sistólica ventricular derecha se calcula por la velocidad del chorro retrógrado tricuspídeo.

A2 , al doilea sunet aortic; AS, stenoză aortică; ICS, spațiu intercostal; LA, atriu stâng; MCE, linie medioclaviculară; MR, regurgitare mitrală; MVA, aria valvulară măsurată; P2 , al doilea sunet pulmonar; PISA, suprafața de izovelocitate proximală; PMI, punctul de impuls maxim; S1 , primul sunet cardiac; S2 , al doilea sunet cardiac; S4 , al patrulea sunet cardiac; SVC, vena cavă superioară; TEE, ecocardiografie transesofagiană; V1 , derivație toracică ECG 1.

Tabelul 10-3. Efectele diferitelor intervenţii asupra suflurilor sistolice.

Intervenţie	Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă	Stenoză aortică	Insuficienţa mitrală	Prolapsul mitral
Valsalva	T.	ei	i **o** x	Către **mine**
Poziţia în picioare	T.	Toxicitate	i **o** x	T.
Mânuirea sau ghemuirea	ei	i **o** x	T.	ei
Decubit dorsal cu picioarele ridicate	ei	Toxicitate	x	ei
Exercita	T.	Tox	Yo	T.

T, crescut; i, scăzut; x, neschimbat.
Modificat cu permisiunea lui Paraskos JA. Boală valvulară combinată. În: *Boala cardiacă valvulară.* Dalen JE, Alpert JS (eds). Little, Brown, LWW, 2000.

Pacienţii cu o ficare valvulară totală de 8 sau mai puţin răspund mai bine la tehnicile de valvuloplastie cu balon. Dimensiunea atriului stâng poate fi determinată şi prin ecocardiografie: o dimensiune crescută indică o probabilitate mai mare de fibrilaţie atrială şi formare de trombi. Aria efectivă a valvei mitrale poate fi cuantificată prin planimetria celui mai mic orificiu mitral sau prin măsurarea gradientului la ecografia Doppler cu undă continuă. Presiunea pulmonară poate fi, de asemenea, estimată într-o oarecare măsură după măsurarea presiunii maxime din ventriculul drept din viteza semnalului jetului tricuspidian.

Deoarece ecocardiografia şi evaluarea atentă a simptomelor oferă aproape toate informaţiile necesare, cateterismul cardiac este utilizat în principal pentru a detecta afectarea concomitentă valvulară, coronariană sau miocardică, cel mai adesea după ce s-a luat decizia de a interveni.

► Tratament şi prognostic

În aproape toate cazurile, există o fază asimptomatică prelungită, urmată de o reducere subtilă a activităţii. Sarcina şi creşterea asociată a debitului cardiac determină o creştere a gradientului de presiune transmitrală, ceea ce precipită adesea simptomele. Spre sfârşitul sarcinii, debitul cardiac este, de asemenea, menţinut de creşterea frecvenţei cardiace, care creşte şi mai mult gradientul mitral din cauza scurtării timpului diastolic. Dacă este posibil, stenoza mitrală moderată până la severă trebuie corectată la femei înainte de a rămâne însărcinate. Pacientele cu simptome pot fi supuse unei intervenţii chirurgicale cu succes, de preferinţă în al treilea trimestru de sarcină, deşi valvuloplastia cu balon este tratamentul de elecţie dacă scorul ecocardiografic este suficient de scăzut.

Debutul fibrilaţiei atriale declanşează adesea simptome, care de obicei se ameliorează iniţial odată cu controlul frecvenţei ventriculare sau cu restabilirea ritmului sinusal. Conversia ulterioară la ritmul sinusal şi menţinerea acestuia au, în general, mai mult succes atunci când fibrilaţia atrială este de scurtă durată (mai puţin de şase până la doisprezece luni) şi atriul stâng nu este sever dilatat (diametru <4,5 cm). Odată ce se dezvoltă fibrilaţia atrială, pacientul trebuie să primească warfarină, chiar şi după restabilirea ritmului sinusal, deoarece fibrilaţia atrială recidivează adesea în ciuda terapiei antiaritmice, iar 20 până la 30% dintre aceşti pacienţi vor prezenta embolizare sistemică dacă nu este tratată. Embolizarea sistemică în prezenţa doar a unor leziuni uşoare până la moderate nu este o indicaţie pentru intervenţie chirurgicală, dar trebuie tratată cu anticoagulare cu warfarină.

Indicaţiile pentru intervenţie se concentrează pe simptome, cum ar fi un episod de edem pulmonar, o scădere a capacităţii de efort sau orice semn de hipertensiune pulmonară (presiunea sistolică maximă în artera pulmonară >50 mmHg). Unii experţi consideră că prezenţa fibrilaţiei atriale justifică luarea în considerare a intervenţiei. Unele grupuri se bazează pe constatările ecocardiografiei de efort pentru a-şi ghida decizia, dar rezultatele acestor studii nu sunt standardizate.

Comisurotomia mitrală deschisă este rar efectuată în prezent , fiind în mare parte înlocuită de valvuloplastia percutană cu balon. Zece ani de date de urmărire care compară chirurgia deschisă cu valvuloplastia cu balon sugerează că nu există o diferenţă reală în rezultat între cele două abordări. Înlocuirea valvei este indicată atunci când există stenoză şi regurgitare combinate sau când scorul ecocardiografic al valvei mitrale este >8 până la 10. Valvuloplastia mitrală percutană este asociată cu o rată a mortalităţii foarte scăzută (<0,5%) şi o rată scăzută a morbidităţii (3 până la 5%). Ratele mortalităţii chirurgicale sunt, de asemenea, scăzute: 1 până la 3% în aproape toate instituţiile. Dacă morfologia valvei este adecvată, valvuloplastia poate fi repetată. O procedură Maze poate fi efectuată concomitent pentru a reduce aritmiile atriale recurente.

► Când să se facă referire

- Persoanele cu stenoză mitrală trebuie monitorizate prin intermediul unor examinări anuale şi ecocardiograme.
- Iniţial, aceşti pacienţi ar trebui evaluaţi de un cardiolog , care va decide frecvenţa urmăririi.

Bonow RO şi colab., actualizare concentrată din 2008, încorporată în ghidurile ACC/AHA din 2006 pentru gestionarea pacienţilor cu valvulopatie cardiacă: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţiei Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Aprobat de Societatea Anesteziştilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie şi Intervenţii Cardiovasculare şi Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol. 23 septembrie 2008;52(13):e1-142. [PMID: 18848134]

INSUFICIENŢĂ MITRALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Poate fi asimptomatică timp de mulți ani (sau toată viața) sau poate provoca insuficiență ventriculară stângă.
- Constatările ecocardiografice ajută la stabilirea momentului în care este necesară efectuarea corecției chirurgicale.
- În regurgitația mitrală primară, intervenția chirurgicală este indicată atunci când există simptome sau fracția de ejecție a ventriculului stâng este < 60% sau diametrul său ecocardiografic telesistolic este > 4,0 cm.
- Intervenția chirurgicală precoce este indicată la pacienții cu prolaps de valvă mitrală și regurgitare mitrală severă, cu condiția ca valva mitrală să fi fost reparată.

► Generalități

Regurgitarea mitrală creează o sarcină volumică asupra inimii - (crește presarcina), dar reduce postsarcina. Aceasta duce la mărirea ventriculului stâng cu o fracție de ejecție (FE *) crescută.* În timp, stresul supraîncărcării volumice slăbește miocardul ventricular stâng; când se întâmplă acest lucru, există o scădere a fracției de ejecție și o creștere a volumului telesistolic.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În regurgitarea mitrală acută, atriul stâng nu este mare, iar presiunea sa crește brusc, provocând edem pulmonar dacă modificarea este severă. În regurgitarea mitrală cronică, atriul stâng se mărește treptat, iar volumul crescut poate fi gestionat fără o creștere semnificativă a presiunii ventriculare stângi; presiunea din venele și capilarele pulmonare este probabil să crească doar tranzitoriu în timpul efortului. Dispneea și oboseala de efort progresează treptat pe parcursul multor ani.

Regurgitarea mitrală duce la mărirea cronică a atriului stâng și poate provoca ulterior fibrilație atrială . Embolizarea sistemică este relativ mai puțin frecventă în comparație cu alte afecțiuni care cauzează fibrilație atrială. Regurgitarea mitrală predispune la endocardită infecțioasă, deși profilaxia este opțională și nu mai este recomandată de ghidurile americane.

Clinic, insuficiența mitrală este caracterizată printr-un suflu pansistolic, cel mai puternic la apex, care iradiază la axilă și uneori la bază; un impuls hiperdinamic al ventriculului stâng și o pulsație carotidiană viguroasă, pe lângă un al treilea sunet cardiac proeminent, datorat volumului crescut care revine la ventriculul stâng la începutul diastolei (Tabelele 10-2 și 10-3).

B. Studii diagnostice

Ecocardiografia ajută la demonstrarea procesului patologic subiacent (boală reumatică, prolaps, valvă slăbită, cardiomiopatie), iar tehnicile Doppler oferă evaluări calitative și semicantitative ale severității regurgitării mitrale. Trebuie menționat că un grad minor de flux retrograd apare aproape întotdeauna din cauza închiderii valvei mitrale, iar ecocardiografia și studiile Doppler detectează această insuficiență, care este nesemnificativă clinic la mulți indivizi sănătoși. Informațiile ecocardiografice privind dimensiunea și funcția ventriculului stâng, dimensiunea atriului stâng, presiunea arterei pulmonare și funcția ventriculului drept pot fi neprețuite pentru dezvoltarea unui plan de tratament și identificarea leziunilor asociate. Ecocardiografia transesofagiană ajută la dezvăluirea cauzei regurgitării și este foarte utilă la pacienții care au suferit o înlocuire chirurgicală a valvei mitrale, în cazurile de suspiciune de endocardită și în identificarea pacienților eligibili pentru repararea valvei. Dimensiunile ecocardiografice și măsurătorile funcției sistolice sunt cruciale pentru determinarea momentului intervenției chirurgicale. Angiografia radionuclidică cu exerciții fizice a fost recomandată anterior pentru a măsura fracția de ejecție în timpul exercițiilor fizice sau pentru a determina relația dintre stresul miocardic și fracția de ejecție, dar acum este rar efectuată. Există tot mai multe dovezi ale utilității *peptidului natriuretic de tip B (BNP)* în identificarea la timp a disfuncției ventriculare stângi în prezența regurgitării mitrale, iar ghidurile viitoare vor utiliza probabil acest test pentru a ajuta la determinarea momentului în care este necesară intervenția chirurgicală.

Imagistica prin rezonanță magnetică a inimii este uneori utilă dacă se caută cauze miocardice specifice (cum ar fi amiloidul sau miocardita) sau dacă trebuie evaluată viabilitatea miocardică înainte de a se decide dacă se va adăuga grefa de bypass coronarian la repararea valvei mitrale la pacienții cu regurgitare mitrală ischemică cronică.

Cateterismul cardiac permite o evaluare mai cuprinzătoare a insuficienței cardiace și a efectelor sale hemodinamice, împreună cu funcția ventriculară stângă, debitul cardiac în repaus și presiunea arterei pulmonare. Angiografia coronariană este adesea indicată pentru a determina prezența bolii coronariene înainte de intervențiile chirurgicale valvulare la pacienții cu factori de risc și la cei cu vârsta peste 45 de ani. La pacienții mai tineri (<50 de ani), tomografia computerizată multidetector cardiac poate fi suficientă pentru a detecta boala coronariană asimptomatică la persoanele cu boli cardiace valvulare.

► Tratament și prognostic

A. Insuficiența mitrală

Mărirea atriului stâng este uneori sesizabilă în regurgitarea mitrală cronică; gradul de mărire a ventriculului stâng (VS *)* reflectă aproape întotdeauna severitatea regurgitării. Calcificarea valvei mitrale este mai puțin frecventă decât în stenoza mitrală pură. Hemodinamic, supraîncărcarea volumică a VS poate duce în cele din urmă la regurgitare a VS cu debit cardiac redus, dar timp de mulți ani, presiunea telediastolică a ventriculului stâng și debitul cardiac pot fi normale în repaus. Regurgitarea mitrală non-reumatică poate apărea brusc, de exemplu, în disfuncția mușchilor papilari cauzată de infarctul miocardic, perforația valvulară în endocardita infecțioasă sau ruptura corzilor tendinoase în prolapsul valvei mitrale.

Regurgitarea mitrală acută cauzată de endocardită, infarct miocardic și ruptură de corzi tendinoase necesită aproape întotdeauna intervenție de urgență. Unii pacienți pot fi stabilizați cu vasodilatatoare sau contrapulsație intra-aortică cu balon, care reduce volumul fluxului retrograd din regurgitare prin atenuarea rezistenței vasculare sistemice. Persoanele cu leziuni cronice pot rămâne asimptomatice timp de mulți ani. Corecția chirurgicală este necesară atunci când apar simptomele. Cu toate acestea, deoarece deteriorarea progresivă și ireversibilă a funcției ventriculului stâng (VS) poate apărea înainte de apariția simptomelor, intervenția chirurgicală precoce este indicată chiar și la persoanele asimptomatice cu o fracție de ejecție redusă (<60%) sau dilatare marcată a VS (dimensiune telesistolică >4,0 cm la ecocardiografie). În unele instituții, calcularea suprafeței reale a orificiului prin care trece fluxul retrograd, utilizând ecocardiografia, a fost destul de utilă în determinarea severității regurgitării mitrale. Când suprafața acestui orificiu este mai mare de 40 mm^2 , aceasta este considerată severă. Cu toate acestea, această valoare poate să nu fie reproductibilă în diferite laboratoare. Există controverse cu privire la importanța reducerii postsarcinii în regurgitarea mitrală, deoarece leziunea în sine produce o scădere a postsarcinii. O stare de intensificare a

sistemului simpatic i-a determinat pe unii autori să sugereze în schimb blocarea p. Unii medici care monitorizează pacienții cu regurgitare mitrală cronică prescriu în continuare medicamente, cum ar fi un *inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA),* pentru a reduce postsarcina, dar există puține date care să susțină această măsură, iar utilizarea sa, odinioară pe scară largă, este în scădere. Cardiomiopatia și regurgitarea mitrală datorate tahicardiei persistente se pot ameliora, de asemenea, odată cu tratamentul frecvenței cardiace crescute.

B. Cardiopatia ischemică

Când regurgitarea mitrală se datorează disfuncției papilare, aceasta se poate rezolva pe măsură ce infarctul se vindecă sau pe măsură ce dilatarea ventriculului stâng scade. În majoritatea cazurilor, cauza regurgitării este deplasarea mușchilor papilari și mărirea inelului mitral, nu ischemia musculară papilară propriu-zisă. Problema fundamentală este incapacitatea valvei valvulare de a se coapta. În infarctul acut, ruptura mușchilor papilari poate apărea cu consecințe catastrofale. Regurgitarea mitrală tranzitorie, deși uneori severă, poate apărea în timpul episoadelor de ischemie miocardică, contribuind la un edem pulmonar tranzitoriu rapid. Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă de orice cauză au uneori **regurgitare mitrală secundară** din cauza deplasării mușchilor papilari sau a dilatării inelului mitral. La pacienții cu cardiomiopatie ischemică, chirurgia reconstructivă ventriculară pentru a restabili anatomia aparatului mitral și a remodela ventriculului (procedura Dor) a avut un succes limitat. Dacă se efectuează înlocuirea valvei mitrale, conservarea corzilor tendinoase ale valvei native ajută la prevenirea dilatării ventriculare ulterioare după intervenția chirurgicală. Mai multe grupuri au raportat rezultate bune în cazul reparării valvei mitrale la pacienții cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng <30% și regurgitare mitrală secundară. Ghidurile recente consideră acceptabilă încercarea de reparare a valvei mitrale la pacienții cu o fracție de ejecție <30%, o dimensiune sistolică finală a ventriculului stâng >5,5 cm sau ambele, cu condiția ca repararea și conservarea corzilor tendinoase să fie posibile. Terapia de resincronizare cardiacă cu stimulare biventriculară poate fi, de asemenea, importantă în reducerea regurgitării mitrale datorate cardiomiopatiei.

► Când să se facă referire

Pacienții cu regurgitare mitrală mai mult decât moderată trebuie trimiși la un cardiolog pentru evaluare. Este important să se efectueze examinări seriate și ecocardiograme (de obicei anual) și să se trimită pacienții la cardiolog atunci când dimensiunile telesistolice ale ventriculului stâng cresc sau fracția de ejecție scade sub 60%.

Bonow RO și colab., actualizare concentrată din 2008, încorporată în ghidurile ACC/AHA din 2006 pentru gestionarea pacienților cu valvulopatie cardiacă: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Aprobat de Societatea Anesteziștilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol. 23 septembrie 2008;52(13):e1-142. [PMID: 18848134]

Carabello BA. Terapia actuală pentru regurgitația mitrală. J Am Coll Cardiol. 29 iulie 2008;52(5):319-26. [PMID: 18652937]

Kapoor JR. Rolul chirurgiei valvei mitrale pentru regurgitația mitrală secundară în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol. 6 ianuarie 2009;53(1):74. [PMID: 19118728]

Pizarro R și colab. Validare prospectivă a utilității prognostice a peptidei natriuretice cerebrale la pacienții asimptomatici cu regurgitare mitrală severă cronică. J Am Coll Cardiol. 15 septembrie 2009;54(12):1099-106. [PMID: 19744620]

Solis J și colab. Mecanismul scăderii regurgitării mitrale după terapia de resincronizare cardiacă: optimizarea relației forță-echilibru . Circ Cardiovasc Imaging. 2009 noiembrie;2(6):444-50. [PMID: 19920042]

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► La auscultație se aud adesea unul sau mai multe clicuri medio-sistolice.

► Suflul poate fi pansistolic sau se poate auzi doar în partea târzie a sistolei.

► Este adesea însoțită de modificări scheletice (spate drept, pectus carinatum, scolioză) sau hiperflexibilitate articulară.

► Ecocardiografia este de confirmare, cu prolapsul valvelor mitrale în atriul stâng în timpul sistolei .

► Durerile în piept și palpitațiile sunt simptome frecvente la adulții tineri.

► Informații generale

Semnificația **prolapsului valvei mitrale (o valvă „laxă" sau mixomatoasă**) este dezbătută datorită diagnosticării sale frecvente prin ecocardiografie la femeile tinere sănătoase (până la 10%). Cu toate acestea, această afecțiune cauzează probleme pentru multe persoane. A fost descris un sindrom hiperadrenergic, în special la femeile tinere, care poate fi cauza unora dintre simptomele non-cardiace observate. Din fericire, acest sindrom se ameliorează odată cu vârsta. Unii pacienți prezintă dovezi ale unei anomalii de colagen (sindromul Marfan sau sindromul Ehlers-Danlos). În aceste tulburări, dilatarea rădăcinii aortice și regurgitarea aortică pot coexista cu prolapsul valvei mitrale.

Persoanele care prezintă doar un clic midsistolic rareori au sechele, dar se poate dezvolta o regurgitare mitrală semnificativă, uneori din cauza rupturii corzilor tendinoase (valvă laxă). Necesitatea reparării sau înlocuirii valvei este mai frecventă la bărbați și crește odată cu vârsta; prin urmare, aproximativ 2% dintre pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă clinic cu vârsta peste 60 de ani necesită intervenție chirurgicală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Prolapsul valvei mitrale este aproape întotdeauna asimptomatic, dar poate fi însoțit de dureri toracice nespecifice, dificultăți de respirație, oboseală sau palpitații. Aproape toți pacienții sunt femei; mulți sunt slabi, iar unii au deformări scheletice, cum ar fi pectus carinatum sau scolioză. La auscultație, se aud clicuri midsistolice caracteristice care provin din corzile tendinoase sau din țesutul valvular redundant, iar aceste clicuri pot fi multiple. Dacă valvele nu se închid corect, clicurile vor fi urmate de un suflu sistolic tardiv. Pe măsură ce regurgitarea mitrală se agravează, suflul devine din ce în ce mai puternic în timpul sistolei. Cu cât camera ventriculară stângă este mai mică, cu atât este mai mare gradul de prolaps și, prin urmare, constatările auscultatorii sunt adesea mai pronunțate atunci când pacientul stă în picioare.

B. Studii diagnostice

Diagnosticul este în principal clinic, dar poate fi confirmat prin ecocardiografie. Prolapsul valvei mitrale este adesea asociat cu afectarea rădăcinii aortice, iar orice dovadă de dilatare aortică la radiografia toracică justifică o tomografie computerizată sau o angiografie prin rezonanță magnetică . Dacă palpitațiile sunt o preocupare, un monitor cardiac ambulatoriu ajută adesea la distingerea tahiaritmiilor atriale de cele ventriculare.

► Tratament

Doze mici de blocante P sunt utilizate pentru a trata starea hiperadrenergică, atunci când este prezentă, și sunt aproape întotdeauna satisfăcătoare pentru tratamentul aritmiilor. Acidul acetilsalicilic a fost sugerat anterior din cauza îngrijorărilor legate de embolia sistemică, dar această practică a fost abandonată fără dovezi de tahiaritmii atriale.

Repararea valvei mitrale este preferabilă înlocuirii acesteia, iar eficacitatea sa i-a determinat pe mulți să recomande intervenția mai devreme în procesul bolii. Repararea mitrală poate include scurtarea coardei, transferul coardei, rezecția în pană a țesutului valvular redundant și arborizarea inelului mitral pentru a reduce dimensiunea inelului. Uneori, se utilizează și sutura valvelor pentru a crea o valvă mitrală cu orificiu dublu (procedura Alfieri). Repararea sau înlocuirea mitrală poate fi efectuată printr-o mini-toracotomie dreaptă. Dispozitivele robotice sunt, de asemenea, utilizate pentru a repara aceste valve. Mai multe metode percutanate pentru repararea valvelor mitrale incompetente sunt în curs de investigare. Aceste metode includ dispozitive pentru a crea o valvă mitrală cu orificiu dublu prin tăierea împreună a valvelor anterioare și posterioare; dispozitive introduse în sinusul coronarian pentru a fixa inelul și a-i reduce dimensiunea; dispozitive care pot fi introduse în inel din partea ventriculară și trase spre interior pentru a-i reduce circumferința și dispozitive care reduc dimensiunea anteroposterioară a inelului mitral. Până în prezent, doar dispozitivul de fixare mitrală a finalizat studiile de fază 2 cu rezultate încurajatoare. În majoritatea situațiilor, profilaxia endocarditei nu mai este recomandată.

► Când să se facă referire

- Toți pacienții cu prolaps de valvă mitrală și regurgitare mitrală audibilă trebuie supuși unei evaluări cardiologice cel puțin o dată și apoi periodic. Dacă se aud doar clicuri mitrale, ecocardiografia serială nu este justificată.
- Ecocardiografia seriată este indicată pentru evaluarea dimensiunilor ventriculului stâng (în special dimensiunile la sfârșitul sistolei) și a fracției de ejecție atunci când există insuficiență mitrală.

Carabello BA. Terapia actuală pentru regurgitația mitrală. J Am Coll Cardiol. 29 iulie 2008;52(5):319-26. [PMID: 18652937]
Verma S și colab. Repararea valvei mitrale pentru prolapsul valvei mitrale. N Engl J Med. 3 decembrie 2009;361(23):2261-9. [PMID: 19955526]

STENOZA AORTICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Valvă aortică bicuspidă, aproape întotdeauna asimptomatică până la vârsta mijlocie sau la bătrânețe.

► Stenoză aortică „degenerativă" sau calcificată; aceiași factori de risc ca și ateroscleroza.

► Simptomele sunt probabile numai când gradientul ecografic maxim este > 64 mmHg.

► Ecocardiografia și studiul Doppler confirmă diagnosticul .

► Intervenția chirurgicală este indicată numai dacă sunt prezente simptome. Riscul chirurgical este aproape întotdeauna scăzut, chiar și la persoanele foarte în vârstă .

► Intervenția chirurgicală este luată în considerare la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă.

► Noul rol al BNP ca marker al insuficienței miocardice ventriculare stângi precoce.

► Informații generale

Există două manifestări clinice comune în care stenoza aortică este prevalentă. Prima se datorează unei valve congenital anormale, **fie unicuspidă** , fie **bicuspidă** , în loc de tricuspidă. Simptomele sunt uneori recunoscute la tineri sau adolescenți dacă cazul este sever, dar mai frecvent apar între 50 și 65 de ani, când calcificarea și degenerarea valvei devin evidente. O valvă bicuspidă poate fi însoțită de o aortă ascendentă dilatată, în special ca o consecință a unui defect intrinsec al mediei aortice. Coarctația de aortă este observată și la un număr mic de pacienți cu stenoză aortică congenitală. Un al doilea grup suferă de ceea ce se numește în mod tradițional **stenoză aortică degenerativă sau calcificată** , care pare a fi legată de depunerea de calciu datorită unor procese similare cu cele care apar în vasculopatia aterosclerotică. Aproximativ 25% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani și 35% dintre cele peste 70 de ani prezintă dovezi ecocardiografice de scleroză aortică. Aproximativ 10% până la 20% dintre acestea progresează spre stenoză aortică semnificativă hemodinamic în decurs de 10 până la 15 ani. În prezent, se descoperă anumiți markeri genetici asociați cu stenoza aortică (în special Notch 1), așadar, cel puțin la unii pacienți, se pare că există o componentă genetică.

Prin urmare, stenoza aortică a devenit cea mai frecventă leziune vasculară chirurgicală în țările dezvoltate, iar mulți pacienți sunt vârstnici. Factorii de risc includ hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia și fumatul. Cardiomiopatia obstructivă hipertrofică poate coexista, de asemenea, cu stenoza aortică valvulară.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Valvele cu stenoză ușoară, îngroșare sau rugozitate (scleroză aortică) sau dilatare a aortei pot produce suflul de ejecție tipic al stenozei aortice. În cazurile ușoare sau moderate, în care valva este încă compliantă, suflul poate fi precedat de un clic de ejecție. Suflul sistolic de ejecție caracteristic se aude în zona aortică și se transmite de obicei la gât și apex. În unele cazuri, doar componentele înalte ale suflului se aud la apex și poate semăna cu cele ale regurgitării mitrale (așa-numitul fenomen Gallaverdin). În cazurile severe, se recunoaște o ridicare sau un freamăt palpabil al ventriculului stâng, slăbiciune sau absența celui de-al doilea sunet aortic sau divizarea inversă a celui de-al doilea sunet (Tabelul 10-2). Când aria valvei este mai mică de 0,8 până la 1 cm^2 (normal, 3 până la 4 cm^2), sistola ventriculară este prelungită și apare modelul tipic de puls carotidian al sistolei tardive și amplitudine scăzută. Totuși, aceasta poate fi o constatare incertă la pacienții vârstnici cu vasculopatie

aterosclerotică extinsă. Hipertrofia ventriculară stângă crește - progresiv, cu o creștere consecutivă a presiunii ventriculare telediastolice. Debitul cardiac este menținut până când stenoza devine severă (cu o arie valvulară <0,8 cm^2). Semnele și simptomele de prezentare ale stenozei aortice pot include insuficiență ventriculară stângă, angină pectorală sau sincopă ; este important de reținut că toate acestea apar la efort.

Simptomele **insuficienței cardiace** pot apărea brusc sau pot progresa treptat. Angina pectorală se dezvoltă frecvent în stenoza aortică din cauza scăderii fluxului sanguin către endocard. Dintre cei cu stenoză aortică calcificată și angină pectorală, 50% au boală coronariană semnificativă asociată. Sincopa este caracteristică efortului și este o constatare tardivă. Sincopa apare la efort, când presiunea ventriculară stângă crește, stimulând baroreceptorii ventriculari stângi pentru a induce vasodilatație periferică. Această vasodilatație duce la necesitatea creșterii volumului-bătaie, ceea ce crește din nou presiunea sistolică ventriculară stângă și creează un ciclu de vasodilatație și stimulare a baroreceptorilor, care are ca rezultat în cele din urmă o scădere a tensiunii arteriale atunci când valva stenotică previne creșteri ulterioare ale volumului-bătaie. Mai rar, sincopa poate fi cauzată de aritmii (aproape întotdeauna tahicardie ventriculară, dar uneori bradicardie sinusală, deoarece este posibilă invazia calcificantă a sistemului de conducere dinspre valva aortică).

B. Studii diagnostice

De obicei, este dificil să se evalueze clinic severitatea stenozei aortice, în special atunci când debitul cardiac este redus sau există o regurgitare aortică semnificativă asociată. La majoritatea pacienților, ECG-ul relevă hipertrofie ventriculară stângă sau modificări sugestive pentru repolarizare, dar aceasta este de obicei normală în 10% din cazuri. Radiografia toracică poate arăta o siluetă cardiacă normală sau mărită, calcificarea valvei aortice și dilatarea și calcificarea aortei ascendente. Ecocardiografia oferă informații utile despre calcificarea și deschiderea valvei aortice, severitatea îngroșării peretelui ventricular stâng și funcția ventriculară generală, în timp ce ecografia Doppler permite un calcul excelent al gradientului valvei aortice. Gradientul de vârf la ecografia Doppler se obține prin ridicarea la pătrat a vitezei maxime de curgere prin orificiul valvei și apoi înmulțirea cu 4. Prin urmare, un gradient de viteză de vârf de 4 m/s se traduce într-un gradient Doppler de vârf de 64 mmHg. Calculul ariei valvei prin ecocardiografie este mai puțin fiabil. Cateterismul cardiac oferă în principal o evaluare a consecințelor hemodinamice ale stenozei aortice și o imagine a arterelor coronare. La pacienții mai tineri și la cei cu gradienți aortici mari, nu este necesar să se traverseze valva aortică în timpul cateterizării. Dacă valva este traversată, gradientul valvei poate fi măsurat în timpul cateterizării și se poate calcula aria valvei; o arie valvei mai mică de 1,0 cm^2 indică o stenoză semnificativă , conform celor mai recente ghiduri ACC/AHA. O evaluare semicantitativă a regurgitării aortice poate fi efectuată prin angiografie a rădăcinii aortice. La pacienții cu fracție de ejecție scăzută și atât debit cardiac scăzut, cât și gradient valvular, este posibil să nu fie clar dacă creșterea postsarcinii este cauza fracției de ejecție scăzute sau dacă există o cardiomiopatie asociată. Pentru a rezolva această problemă, pacientul trebuie evaluat în condiții inițiale și apoi în timpul unei intervenții care crește debitul cardiac (de exemplu, perfuzie cu dobutamină sau nitroprusid). Dacă aria valvei crește și rezerva contractilă este slabă, problema care limitează fluxul nu este valva, ci cardiomiopatia, iar intervenția chirurgicală nu este justificată. Dacă aria valvei nu se modifică odată cu creșterea debitului cardiac, atunci se consideră că valva limitează fluxul și este indicată intervenția. Date recente sugerează că utilizarea *peptidei natriuretice de tip B (BNP)* poate oferi informații diagnostice în cazurile de insuficiență a funcției ventriculare stângi și stenoză aortică. Un nivel al BNP mai mare de 550 pg/ml este asociat cu un prognostic rezervat la acești pacienți, indiferent de rezultatele testului cu dobutamină.

► Prognostic și tratament

Odată ce s-a dezvoltat insuficiența cardiacă, angina pectorală sau sincopa, prognosticul este rezervat fără corecție chirurgicală (rata mortalității la trei ani este de 50%). Tratamentul medical poate stabiliza pacienții cu insuficiență cardiacă, dar intervenția chirurgicală este indicată pentru toți pacienții simptomatici cu dovezi de stenoză aortică severă. Înlocuirea valvulară nu este aproape niciodată indicată la persoanele asimptomatice, deși o indicație de clasa II este intervenția chirurgicală odată ce gradientul valvular maxim la ecografia Doppler este mai mare de 64 mmHg sau gradientul mediu este mai mare de 40 mmHg. Testul de efort și, eventual, utilizarea peptidei natriuretice de tip B (BNP) pot ajuta la identificarea pacienților care neagă că prezintă simptome, dar care, de fapt, suferă de o funcție ventriculară afectată.

Rata mortalității chirurgicale pentru valvuloplastie este scăzută, chiar și la vârstnici, variind între 2% și 5%. Acest risc scăzut se datorează îmbunătățirii hemodinamice remarcabile care rezultă din ameliorarea postsarcinii crescute. Rata mortalității crește semnificativ atunci când este prezentă și cardiomiopatia ischemică. Aproape întotdeauna, se creează grefe de bypass pentru a evita leziunile coronariene severe. Între 33% și 50% dintre pacienții cu stenoză aortică suferă și de boală coronariană.

Toți pacienții ar trebui să aibă niveluri normale ale lipidelor; obiectivul este o concentrație a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) <100 mg/100 ml, deoarece progresia stenozei aortice poate fi încetinită prin controlul nivelului de colesterol. Majoritatea studiilor au avut rezultate negative sau ambigue în acest sens, dar studiile pe termen lung la pacienții cu boală în stadiu incipient sunt încă în așteptare. Dacă pacienții cu stenoză aortică au boală coronariană concomitentă, ținta LDL ar trebui să fie <70 mg/100 ml. Controlul hipertensiunii arteriale sistemice poate fi, de asemenea, un adjuvant important.

Opțiunile intervenționale pentru persoanele cu stenoză aortică - sunt variate și depind de stilul de viață și de vârsta pacientului. La adulții tineri și adolescenți, valvuloplastia percutanată este încă aplicabilă. Valvuloplastia cu balon este mai puțin eficientă și este asociată cu recurența precoce a stenozei la vârstnici, prin urmare este rar utilizată. Datele sugerează că valvuloplastia aortică cu balon este benefică doar pentru cei care își păstrează funcția ventriculară stângă, iar acești pacienți sunt aproape întotdeauna candidați excelenți pentru înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (AVR *)*. Procedura Ross este în general considerată o opțiune viabilă la pacienții mai tineri și se efectuează prin recoltarea propriei valve pulmonare a pacientului, plasarea acesteia în poziție aortică și înlocuirea valvei pulmonare cu o homografă (rareori cu o valvă bioprotetică). Cu toate acestea, dilatarea autogrefei valvei pulmonare și regurgitarea aortică rezultată, plus stenoza precoce a homografei valvei în poziție pulmonară, au diminuat entuziasmul pentru această strategie în multe instituții. Adulții maturi tolerează în general terapia anticoagulantă necesară pentru înlocuirea mecanică a valvei aortice (AVR), așa că majoritatea sunt supuși AVR cu o valvă mecanică cu două valve. Dacă rădăcina aortică este, de asemenea, dilatată semnificativ (>4,5 cm), valva poate fi încorporată într-o teacă de Dacron (procedura Bentall), iar rădăcina este înlocuită. O alternativă este utilizarea unei homografe de rădăcină umană și înlocuirea valvei. La vârstnici, aproape întotdeauna se

utilizează valve bioprotetice (pericardice porcine sau bovine), cu o speranță de viață de aproximativ 10 până la 15 ani, pentru a evita necesitatea anticoagulării. Datele recente favorizează valva pericardică bovină față de valva aortică porcină. Dacă inelul aortic este mic, o valvă bioprotetică cu o teacă scurtă poate fi suturată la peretele aortic (valvă aortică fără endoproteză), în loc să se suture inelul protetic la inelul aortic. (Inelul este un termen relativ atunci când se referă la valva aortică, deoarece nu există un inel adevărat.)

Pacienții cu valvă aortică bicuspidă prezintă adesea un anevrism aortic ascendent asociat. Dacă dimensiunea maximă a rădăcinii aortice este mai mare de 5,0 cm, se recomandă înlocuirea acesteia. Valva aortică poate fi înlocuită în același timp sau lăsată intactă (intervenție chirurgicală de conservare a valvei).

Anticoagularea este necesară atunci când se utilizează valve mecanice ; raportul internațional normalizat (INR) trebuie menținut între 2,0 și 2,5. Valvele aortice mecanice sunt mai puțin predispuse la tromboză decât valvele mitrale mecanice.

Există un interes tot mai mare în dezvoltarea unei strategii percutanate pentru înlocuirea valvei aortice. Se investighează atât o abordare retrogradă (din aortă), cât și una antegradă (din ventricule printr-un cateter transseptal prin septul interatrial). Dispozitivele studiate utilizează fie o endoproteză cu o valvă pericardică bovină cu trei valve construită în interiorul acesteia, fie o endoproteză cu o valvă venoasă jugulară bovină mare montată intern. Datele preliminare sunt încurajatoare. Într-o strategie nouă, puncția ventriculului stâng permite înlocuirea valvei aortice fără a deschide rădăcina aortică (AVR transapicală), ceea ce reprezintă un avantaj real la unii pacienți cu calcificare severă a aortei ascendente.

► Când să se facă referire

- Toți pacienții cu suflu aortic și date ecocardiografice de stenoză aortică (gradient valvular maxim estimat >30 mmHg) trebuie trimiși la un cardiolog pentru evaluare și pentru a stabili frecvența urmăririi.
- Orice pacient cu simptome sugestive pentru stenoză aortică - trebuie evaluat de un cardiolog pentru teste suplimentare.
- Indicațiile pentru înlocuirea chirurgicală a valvei aortice includ simptome și un gradient mediu prin ecocardiografie și studiu Doppler >40 mmHg sau un gradient instantaneu de vârf >64 mmHg. Atunci când simptomele nu corespund severității stenozei aortice conform ecocardiografiei și studiului Doppler (fie simptome la cei cu gradienți mai mici, fie absența simptomelor la cei cu gradienți severi), se recomandă măsurarea BNP seric sau a peptidei natriuretice de tip pro-B N-terminal (pro-NT-BNP).

Bossé Y și colab. Genomică: următorul pas pentru elucidarea etiologiei stenozei calcifice a valvei aortice. J Am Coll Cardiol. 8 aprilie 2008;51(14):1327-36. [PMID: 18387432]
Carbello BA. Stenoză aortică: doi pași înainte, unul înapoi. Circulation. 5 iunie 2007;115(22):2799-800. [PMID: 17548741]
Helske S și colab. Scăderea lipidelor în stenoza aortică: o lumină la capătul tunelului? Circulation. 26 mai 2009;119(20):2653-5. [PMID: 19470899]
Otto C. Stenoza aortică valvulară: severitatea bolii și momentul intervenției. J Am Coll Cardiol. 2006 iunie 6;47(11):2141-51. [PMID: 16750677]
Webb JG și colab. Înlocuirea transcateter a valvei aortice: impact asupra rezultatelor clinice și legate de valvă. Circulation. 16 iunie 2009;119(23):3009-16. [PMID: 19487594]

INSUFICENTĂ AORTICĂ (insuficiență cronică)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Este aproape întotdeauna asimptomatică până la vârsta mijlocie; se prezintă cu insuficiență ventriculară stângă sau durere toracică.
► Presiune puls largă.
► Evaluarea cu ecocardiografie și studiu Doppler confirmă diagnosticul.
► Reducerea postsarcinii poate fi adecvată dacă există dovezi de creștere a tensiunii arteriale sistolice.
► Intervenția chirurgicală este indicată dacă există simptome, fracție de ejecție < 55 % sau dimensiune ventriculară stângă > 5,0 cm la finalul sistolului.

► Informații generale

Insuficiența aortică reumatică este mult mai puțin frecventă astăzi decât în era pre-antibiotică, iar acum predomină cauzele non-reumatice, inclusiv valvele bicuspide congenitale, endocardita infecțioasă și hipertensiunea arterială. Mulți pacienți au insuficiență aortică secundară unor boli ale rădăcinii aortice, cum ar fi necroza chistică medială, sindromul Marfan sau disecția de aortă. În cazuri rare, este secundară unor boli inflamatorii, cum ar fi spondilita anchilozantă sau sindromul Reiter.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tabloul clinic depinde de rapiditatea cu care se dezvoltă insuficiența; în stenoza aortică cronică, singurul semn, timp de mulți ani, poate fi un murmur aortic diastolic subtil. Pe măsură ce deformarea valvulară crește, severitatea insuficienței aortice se agravează, tensiunea arterială diastolică scade, iar ventriculul stâng se mărește progresiv. Aproape toți pacienții rămân asimptomatici chiar și în acest stadiu. Insuficiența ventriculară stângă este o dezvoltare tardivă și poate începe brusc. Cele mai frecvente simptome sunt dispneea de efort și oboseala, dar sunt posibile și dispneea paroxistică nocturnă și edemul pulmonar. Ocazional, apare angina pectorală sau durerea toracică atipică. Boala coronariană și presincopa sau sincopa asociată sunt mai puțin frecvente în comparație cu stenoza aortică.

Din punct de vedere hemodinamic, din cauza dilatării compensatorii a ventriculului stâng (VS), pacienții ejectează un volum-bătaie mare, suficient pentru a menține debitul cardiac anticipat până în stadiile avansate ale bolii. În mod similar, presiunea diastolică a VS rămâne normală, dar poate crește în cazurile de insuficiență cardiacă. Funcția sistolică a VS anormală, manifestată printr-o fracție de ejecție redusă (<55%) și un volum telesistolic crescut al VS (>5 cm^3), este un semn care justifică intervenția chirurgicală.

regurgitația aortică **cronică** sunt legate de volumul mare de ejecție ejectat în sistemul vascular sistemic, cu o evadare rapidă pe măsură ce regurgitarea se dezvoltă (Tabelul 10-2). Aceasta are ca rezultat o presiune a pulsului arterial largă. Pulsul suferă o creștere și o scădere rapidă (puls ciocan pneumatic sau puls Corrigan), cu presiune sistolică ridicată și presiune diastolică scăzută. Volumul considerabil de ejecție dă naștere și unor manifestări caracteristice, cum ar fi pulsul Quincke (pulsații capilare subunguale), semnul Duroziez (un suflu dus-întors într-o arteră periferică parțial comprimată, cel mai adesea femurală) și semnul Musset (zvâcniri

ale capului la fiecare puls). La persoanele mai tinere, volumul de ejecție crescut poate fi amplificat de unda reflectată de la periferie, creând o presiune sistolică și mai mare la nivelul extremităților în comparație cu aorta centrală. Deoarece patul vascular periferic este mult mai mare la nivelul picioarelor decât la nivelul brațelor, tensiunea arterială la nivelul picioarelor poate fi cu 40 mmHg mai mare decât la nivelul brațului (semnul Hill). Impulsul apical este marcat, deplasat lateral, de obicei hiperdinamic și poate fi susținut. Un suflu sistolic este adesea prezent și poate fi foarte slab și localizat; suflul diastolic aortic este aproape întotdeauna ascuțit și descendent. În regurgitarea aortică avansată, se poate auzi un suflu mitral mediodiastolic sau diastolic tardiv de frecvență joasă (suflu Austin Flint) din cauza obstrucției fluxului mitral cauzate de închiderea parțială a valvei mitrale de către jetul retrograd și de creșterea rapidă a presiunii diastolice a ventriculului stâng.

În **insuficiența aortică acută** (cum ar fi în disecția aortică sau endocardita infecțioasă), insuficiența ventriculară stângă se poate dezvolta rapid, manifestându-se în principal ca edem pulmonar și necesitând intervenție chirurgicală urgentă. Persoanele cu insuficiență aortică acută nu prezintă dilatația ventriculară stângă observată în insuficiența aortică cronică, iar volumul crescut este gestionat necorespunzător. Din același motiv, suflul diastolic este mai scurt și poate fi minim, iar presiunea pulsului poate să nu fie lărgită, ceea ce complică diagnosticul clinic. Valva mitrală se poate închide prematur înainte de debutul sistolei (preciziune) din cauza creșterii rapide a presiunii diastolice a ventriculului stâng și, în consecință, primul sunet cardiac fie nu se aude, fie este diminuat.

B. Studii diagnostice

ECG-ul relevă hipertrofie ventriculară stângă (HVS) moderată până la severă . Radiografiile indică cardiomegalie cu mărire a VS și uneori dilatare aortică.

Ecocardiografia demonstrează principalele caracteristici diagnostice, inclusiv posibilitatea afectării rădăcinii aortice proximale și a bolii valvulare existente. Măsurătorile seriale ale dimensiunii și funcției ventriculului stâng (VS) sunt esențiale pentru a determina momentul înlocuirii valvei. Tehnicile Doppler color permit o evaluare calitativă a severității regurgitării, deși unele regurgitații „ușoare” datorate închiderii valvei aortice nu sunt neobișnuite și nu ar trebui suprainterpretate. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și tomografia computerizată (*CT*) a inimii ajută la determinarea dimensiunii rădăcinii aortice, în special atunci când există îngrijorări cu privire la un anevrism ascendent. IRM oferă o măsurare fracționată a regurgitării care ajută la confirmarea severității. Studiile scintigrafice sunt rareori comandate, deși permit cuantificarea funcției VS și a rezervei funcționale în timpul exercițiului fizic. Exercițiile fizice cresc frecvența cardiacă și reduc timpul diastolic, rezultând o regurgitație valvulară aortică mai mică pe bătaie. Acest lucru complică interpretarea fracției de ejecție în timpul exercițiului fizic și, prin urmare, acest test s-a dovedit a fi mai puțin util decât se aștepta în determinarea momentului intervenției chirurgicale. Cateterismul cardiac nu este necesar la unii pacienți mai tineri, în special la cei cu insuficiență aortică acută, dar la persoanele în vârstă poate ajuta la definirea hemodinamicii preoperatorii, a anomaliilor rădăcinii aortice și a bolii coronariene concomitente.

► Tratament și prognostic

Insuficiența aortică care se dezvoltă sau se agravează în timpul sau după un episod de endocardită infecțioasă sau disecție aortică poate duce la insuficiență ventriculară stângă acută severă sau la progresie subacută pe parcursul a săptămâni sau luni. Prima se manifestă prin edem pulmonar; înlocuirea chirurgicală a valvei este indicată chiar și în timpul unei infecții active. Acești pacienți pot prezenta o ameliorare sau o stabilizare tranzitorie cu vasodilatatoare.

Regurgitarea aortică cronică are o evoluție prelungită, dar prognosticul fără intervenție chirurgicală este slab atunci când sunt prezente simptome. Deoarece regurgitarea aortică impune creșterea volumului și a postsarcinii asupra ventriculului stâng, medicamentele care reduc postsarcina pot diminua severitatea regurgitării . Recomandările actuale sugerează în continuare reducerea postsarcinii în regurgitarea aortică, deși datele provin de la foarte puțini pacienți, iar utilizarea lor rămâne controversată. Majoritatea medicilor prescriu inhibitori ai ECA atunci când dimensiunea diastolică a ventriculului stâng crește cu mai mult de 5,0 cm la ecocardiografie sau când există dovezi de hipertensiune sistemică. Tratamentul cu blocante P a fost utilizat la pacienții cu sindrom Marfan pentru a încetini rata de dilatare aortică prin reducerea raportului dP/dt, deși teoretic, frecvențele cardiace mai scăzute rezultate ar putea crește timpul diastolic și magnitudinea regurgitării cu fiecare bătaie. Date recente sugerează că rolul acestor medicamente este limitat. Inhibitorii ECA sau blocantele receptorilor de angiotensină scad rigiditatea aortică la persoanele cu sindrom Marfan, iar aceste medicamente par a fi mai valoroase decât beta-blocantele. Pacienții cu insuficiență aortică trebuie monitorizați serial prin ecocardiografie. Intervenția este indicată odată ce apar simptomele sau prin orice dovadă de disfuncție ventriculară stângă. În acest caz, disfuncția ventriculară stângă poate fi definită prin ecocardiografie dacă fracția de ejecție este <55% sau dimensiunea telesistolică a ventriculului stâng este >5,0 cm, chiar și la persoanele asimptomatice. În plus, diametrele rădăcinii aortice >4,5 până la 5,0 cm la persoanele cu sindrom Marfan sau >5,0 până la 5,5 cm la pacienții fără această afecțiune reprezintă indicații pentru corecție chirurgicală pentru a preveni expansiunea rapidă. Deși rata mortalității chirurgicale este mai mare atunci când funcția ventriculului stâng (VS) este semnificativ afectată, înlocuirea sau repararea valvei este totuși indicată, deoarece de obicei îmbunătățește funcția VS și, în consecință, prognosticul pe termen lung, chiar și în această situație. În acest sens, problemele înlocuirii chirurgicale a valvei aortice (AVR) discutate în secțiunea anterioară despre stenoza aortică sunt aplicabile. Cu toate acestea, în prezent nu există metode percutanate pentru regurgitarea aortică. Alegerea protezei valvulare pentru AVR depinde de vârsta pacientului și de compatibilitatea cu anticoagularea cu warfarină.

Rata mortalității chirurgicale variază între 3% și 5%. Insuficiența aortică cauzată de boala rădăcinii aortice necesită repararea sau înlocuirea acesteia. Deși operațiile de conservare a valvei s-au îmbunătățit recent, la majoritatea pacienților supuși înlocuirii radiculare, valva este înlocuită concomitent. Procedurile de înlocuire radiculară includ procedura Ross (relocarea valvei pulmonare în poziția aortică și înlocuirea valvei pulmonare cu o homografă sau, mai rar, o valvă bioprotetică), homografa directă a rădăcinii aortice și a valvei și procedura Bentall (utilizarea unei teci de Dacron cu o valvă mecanică sau bioprotetică fixată prin suturi). Înlocuirea radiculară combinată cu înlocuirea valvei necesită reanastomoză coronariană și, prin urmare, este mai complexă decât înlocuirea valvei singură. După operație, dimensiunea VS scade aproape întotdeauna, iar funcția sa se îmbunătățește de obicei chiar și atunci când fracția de ejecție inițială este scăzută.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu insuficiență aortică audibilă ar trebui să fie consultați , cel puțin inițial, de un cardiolog, care va decide frecvența ideală a urmăririi lor.
- Persoanele cu o rădăcină aortică dilatată trebuie monitorizate de un cardiolog, deoarece în unele cazuri sunt necesare studii imagistice suplimentare pentru a determina cel mai bun moment pentru intervenția chirurgicală.

Brooke B.S. și colab. Blocarea angiotensinei II și dilatarea rădăcinii aortice în sindromul Marfan. N Engl J Med. 26 iunie 2008;358(26):2787-95. [PMID: 18579813]
Carabello BA. Ce este nou în ghidurile ACC/AHA din 2006 privind bolile cardiace valvulare? Curr Cardiol Rep. 2008 Mar;10(2):85-90. [PMID: 18417007]
Gabriel RS și colab. Peptida natriuretică de tip B și disfuncția ventriculară stângă în ecocardiografia de efort la pacienții cu regurgitare aortică cronică. Heart. Iulie 2008;94(7):897-902. [PMID: 17974697]

STENOZA TRICUSPIDIANĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Predominanță la femei.
► Istoric de cardiopatie reumatică. În Statele Unite, boala carcinoidă este mai frecventă.
► Ecocardiografia și studiile Doppler sunt esențiale pentru diagnostic.
► Un gradient valvular mediu > 5 mmHg la ecocardiografie indică stenoză tricuspidiană severă.

► Generalități

Stenoza tricuspidiană este aproape întotdeauna de origine reumatică, deși în Statele Unite este mai frecvent cauzată de repararea sau înlocuirea valvei tricuspide sau de sindromul carcinoid decât de febra reumatică. Leziunea este de obicei însoțită de regurgitare tricuspidiană. Trebuie suspectată atunci când apare „insuficiența ventriculară dreaptă" în cursul bolii valvei mitrale fără hipertensiune pulmonară semnificativă sau în perioada postoperatorie după repararea sau înlocuirea valvei tricuspide. Regurgitarea tricuspidiană a fost observată ocazional atunci când un electrod al stimulatorului cardiac traversează valva și provoacă o fibroză valvulară considerabilă. Există, de asemenea, cazuri rare de stenoză tricuspidiană congenitală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Stenoza tricuspidă este caracterizată prin insuficiență ventriculară dreaptă și hepatomegalie, ascită și edem gravitațional. O undă gigantică de tip *A se observă în presiunea venoasă jugulară (VPJ) crescută* (Tabelul 10-2). Zgomotul diastolic tipic de-a lungul marginii sternale stângi imită stenoza mitrală și crește odată cu inspirația. Pulsația hepatică presistolică poate fi identificabilă în ritmul sinusal.

B. Studii diagnostice

Când fibrilația atrială este absentă, ECG-ul arată o mărire a atriului drept. Radiografia toracică poate arăta cardiomegalie marcată cu o arteră pulmonară de dimensiuni normale. Ocazional, este evidentă dilatarea venei cave superioare și a venei azygos.

Aria normală a valvei tricuspide este de 10 cm^2 , așadar este necesară o stenoză semnificativă pentru ca un gradient de presiune să se dezvolte. Hemodinamic, un gradient de presiune diastolică mediu >5 mmHg este considerat semnificativ, deși chiar și un gradient de 2 mmHg poate fi considerat anormal. Acest lucru este demonstrat prin ecocardiografie sau cateterism cardiac.

► Tratament și prognostic

Stenoza tricuspidă poate fi progresivă și poate duce în cele din urmă la insuficiență ventriculară dreaptă severă. Tratamentul inițial vizează reducerea congestiei fluidelor, în principal cu diuretice . Atunci când există edem intestinal semnificativ, torsemida este uneori mai potrivită decât alte diuretice de ansă, cum ar fi furosemida, deoarece se absoarbe mai bine din intestin. Inhibitorii de aldosteron sunt, de asemenea, utili în cazurile de insuficiență hepatică sau ascită. Nici valvuloplastia chirurgicală, nici cea percutanată nu sunt eficiente pentru stenoza tricuspidă, deoarece regurgitarea tricuspidiană reziduală este frecventă. Înlocuirea cu o valvă tricuspidă mecanică se efectuează rareori, deoarece fluxul scăzut predispune la tromboză, iar valva mecanică nu poate fi traversată dacă devine necesară cateterizarea inimii drepte sau implantarea unui stimulator cardiac. În consecință, aproape întotdeauna se utilizează valve bioprotetice. Valva tricuspidă este frecvent înlocuită împreună cu valva mitrală din cauza stenozei mitrale.

Garcia-Pinilla JM și colab. Stenoză tricuspidiană reversibilă secundară ascitei masive în ciroza hepatică. Ann Intern Med. 2004 3 februarie;140(3):233-4. [PMID: 14757628]
Staicu I și colab. Stenoza tricuspidiană: o cauză rară de insuficiență cardiacă în Statele Unite. Insuficiență cardiacă congestivă. 2002 sept.-oct.;8(5):281-3. [PMID: 12368592]
Thatipelli MR și colab. Stenoza tricuspidiană izolată și insuficiența cardiacă: o concentrare asupra cardiopatiei carcinoide. Insuficiență cardiacă congestivă. 2003 sept.-oct.;9(5):294-6. [PMID: 14564150]

INSUFICENTĂ TRICUSPIDIANĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Se observă de obicei la pacienții cu boli pulmonare sau cardiace, în special dacă este prezentă hipertensiunea pulmonară.
► Undele *CV sistolice* în pulsațiile venoase jugulare.
► Suflu holosistolic de-a lungul marginii stângi a sternului, care se intensifică odată cu inspirația.
► Ecocardiografia permite determinarea cauzei (regurgitație tricuspidiană cu presiune scăzută sau ridicată).

► Informații generale

Când ventriculul drept (VD) se dilată din orice motiv, se dezvoltă adesea insuficiență a valvei tricuspidiene. Pe măsură ce regurgitarea tricuspidiană se agravează, ventriculul drept se mărește, exacerbând și mai mult regurgitarea tricuspidiană. În consecință, cauzele regurgitării tricuspidiene sunt legate de probleme anatomice ale valvei în sine sau de geometria ventriculului drept. În insuficiența

pulmonară severă sau cardiomiopatie, poate fi prezent un VD dilatat și mărit dacă hipertensiunea pulmonară este prezentă din orice motiv. VD poate fi afectat de infarctul miocardic sau se poate dilata inerent din cauza unor boli infiltrative (displazie sau sarcoidoză a ventriculului drept). Dilatarea VD este de obicei secundară insuficienței ventriculare stângi. Defectele inerente ale valvei tricuspide includ anomalia Ebstein (deplasarea septului și a valvelor septale și posterioare în VD), prolapsul valvei tricuspide, formarea plăcii carcinoide, inflamația cauzată de boala de colagen, endocardita tricuspidiană sau leziunea cateterului de la un stimulator cardiac în ventriculul drept.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Semnele și simptomele regurgitării tricuspidiene sunt identice cu cele care rezultă din insuficiența ventriculară dreaptă, indiferent de cauză. În general, diagnosticul poate fi pus prin inspecția atentă a presiunii venoase jugulare *(VPJ)* (Tabelul 10-2). Forma undei VPJ ar trebui să scadă în timpul sistolei ventriculare (*x descendent*). Momentul acestei scăderi poate fi observat prin palparea arterei carotide opuse. Pe măsură ce regurgitarea tricuspidiană se agravează, această vale din VPJ devine din ce în ce mai umplută cu unda regurgitantă până când întregul *x descendent este obliterat* și se observă o formă de undă sistolică pozitivă în presiunea venoasă jugulară. Poate fi prezent un suflu de regurgitare tricuspidiană asociat, care poate fi diferențiat de regurgitarea mitrală prin localizarea sa parasternală stângă și creșterea sa la inspirație. Suflul poate fi însoțit de un S_3 . Cianoza poate apărea dacă creșterea presiunii atriale drepte întinde septul interatrial și deschide un foramen ovale permeabil sau dacă există o comunicare interatrială reală (de exemplu, la aproximativ 50% dintre pacienții cu anomalie Ebstein).

B. Studii diagnostice

ECG-ul nu este aproape niciodată specific, deși fibrilația atrială nu este neobișnuită. Radiografia toracică arată dovezi ale unui atriu drept (RA *) mărit* sau ale unei vene azygos dilatate și ale revărsatului pleural. Ecocardiografia ajută la evaluarea severității regurgitării tricuspidiene, a presiunii sistolice a ventriculului drept și a dimensiunii și funcției ventriculului drept. Poate fi prezentă o mișcare paradoxală a septului interventricular din cauza supraîncărcării volumice. Cateterismul cardiac confirmă prezența unei unde regurgitante în RA și a presiunilor crescute în RA. Dacă presiunea arterei pulmonare sau presiunea sistolică a ventriculului drept este <40 mmHg, trebuie suspectată regurgitația tricuspidiană primară.

► Tratament și prognostic

Regurgitarea tricuspidiană minoră este în general bine tolerată. Atunci când este prezentă , edemul intestinal poate reduce eficacitatea furosemidului oral și, inițial, trebuie utilizate diuretice intravenoase. Torsemida este mai bine absorbită în această situație atunci când se adaugă diuretice orale. Antagoniștii aldosteronului joacă, de asemenea, un rol, în special dacă este prezentă ascita. Ocazional, eficacitatea diureticelor de ansă poate fi sporită prin adăugarea unui diuretic tiazidic.

Tratamentul definitiv implică aproape întotdeauna eliminarea - cauzei regurgitării tricuspidiene. Dacă problema este o boală a inimii stângi, corectarea problemelor cardiace stângi poate reduce presiunile pulmonare, poate reduce dimensiunea ventriculului drept și poate rezolva regurgitația tricuspidiană. Tratamentul hipertensiunii pulmonare primare și secundare diminuează de obicei regurgitația tricuspidiană. Dacă se ia în considerare intervenția chirurgicală din alte motive, în special boala valvei mitrale, anuloplastia tricuspidiană se efectuează aproape întotdeauna concomitent cu suturarea unui inel valvular la locul intervenției. Este o recomandare de Clasa I să se efectueze anuloplastia tricuspidiană în prezența regurgitării tricuspidiene atunci când se efectuează înlocuirea sau repararea valvei mitrale pentru regurgitație. Anuloplastia fără inserarea unui inel protetic (anuloplastia DeVega) este adesea eficientă în atenuarea dilatării inelare. Ocazional, valva poate fi reparată în cazurile de endocardită a valvei tricuspidiene. Anterior, la pacienții cu regurgitare tricuspidă cauzată de endocardită secundară dependenței de droguri, valva tricuspidă era îndepărtată temporar pentru a ajuta la tratarea endocarditei, dar în cele din urmă a trebuit înlocuită (de obicei în decurs de trei până la șase luni); această practică este acum mai puțin frecventă. Dacă există un defect inerent al aparatului tricuspid care nu poate fi înlocuit, atunci este necesară înlocuirea valvei tricuspide. De obicei, se utilizează o valvă bioprotetică în locul uneia mecanice. Anticoagularea nu este necesară decât dacă este prezentă fibrilația atrială asociată.

Bonow RO și colab. Ghidurile ACC/AHA 2006 pentru gestionarea pacienților cu valvulopatie cardiacă: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică (comitet de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 1998 pentru gestionarea pacienților cu valvulopatie cardiacă): elaborate în colaborare cu Societatea Anesteziștilor Cardiovasculari: aprobate de Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici. Circulation. 1 august 2006;114(5):e84-231. [PMID: 16880336]

Shah PM și colab. Boala valvei tricuspide. Curr Probl Cardiol. 2008 Feb;33(2):47-84. [PMID: 18222317]

INSUFICIENCIA DE LA VÁLVULA PULMONAR

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Casi toate cazurile se dovedesc a hipertensiune pulmonară.

► Ecocardiografia este definitivă în insuficiența valvulară pulmonară de înaltă presiune, dar poate fi mai puțin utilă în insuficiența valvulară pulmonară de joasă presiune.

► Insuficiența valvulară pulmonară cu presiune scăzută este bine tolerată.

► Informații generale

Insuficiența valvei pulmonare poate fi împărțită în **cauze de presiune ridicată** (datorate hipertensiunii pulmonare) și **cauze de presiune scăzută** (frecvent datorată unui inel pulmonar dilatat [idiopatic sau traumatic], unei plăci carcinoide sau efectului reparării chirurgicale). Poate fi iatrogenă; de exemplu, apare adesea după repararea tetralogiei Fallot. Deoarece ventriculul drept (VD) tolerează mai bine sarcina volumică decât sarcina de presiune, acesta tinde să tolereze insuficiența pulmonară pentru perioade prelungite fără disfuncție.

► Manifestări clinice

La examinare, se palpează o fibrilație ventriculară (FV) hiperdinamică. Dacă artera pulmonară (AP *) este mărită,* aceasta poate fi palpată de-a lungul marginii stângi a sternului. În hipertensiunea pulmonară, se palpează un sunet P2 , iar uneori se aud frâuturi sistolice și diastolice. La auscultație, al doilea sunet cardiac poate apărea larg divizat din cauza sistolei ventriculare drepte prelungite. Se pot auzi clicuri sistolice și un galop pe partea dreaptă. În regurgitarea valvei pulmonare de înaltă presiune, un suflu pulmonar diastolic (suflu Graham Steell) este ușor de recunoscut. Acesta se datorează aproape întotdeauna unui inel pulmonar dilatat. Suflul crește odată cu inspirația și scade odată cu manevra Valsalva. În regurgitarea valvei pulmonare de joasă presiune, presiunea diastolică a arterei pulmonare poate fi cu doar câțiva milimetri de mercur mai mare decât presiunea diastolică a valvei pulmonare, iar gradientul diastolic este foarte mic pentru a produce un suflu sau constatări caracteristice la ecocardiografie și studii Doppler. Uneori, în această situație, doar angiografia cu substanță de contrast a arterei pulmonare principale arată regurgitarea valvei pulmonare de reflux liber.

ECG-ul are o valoare redusă. Radiografia toracică poate arăta doar un VD și o AP mărite. Ecocardiografia poate demonstra dovezi de supraîncărcare volumică a VD (mișcare septală paradoxală), iar ecografia Doppler poate determina presiunile sistolice maxime ale VD și poate dezvălui orice regurgitare tricuspidiană asociată. Dimensiunea AP principală poate fi stabilită, iar ecografia Doppler color indică regurgitarea valvei pulmonare, în special în situații de presiune înaltă. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și tomografia computerizată (CT) a inimii pot fi utilizate pentru a estima dimensiunea AP și a delimita leziunea în jet, pentru a exclude alte cauze de hipertensiune pulmonară (de exemplu, boală tromboembolică, stenoză AP periferică) și pentru a evalua funcția ventriculului drept. IRM oferă o fracție de reflux care ajută la cuantificarea gradului de regurgitare pulmonară.

► Tratament și prognostic

Insuficiența valvei pulmonare necesită rareori tratament specific dincolo de cel al cauzei subiacente. În insuficiența valvei pulmonare de presiune scăzută după repararea chirurgicală cu patch a tetralogiei Fallot, înlocuirea valvei pulmonare poate fi indicată dacă este prezentă mărirea sau disfuncția ventriculului drept. În tetralogia Fallot, complexul QRS se lărgește pe măsură ce funcția ventriculului drept scade, iar un ECG este util în aceste cazuri (QRS >180 ms sugerează un risc crescut de moarte subită din cauza insuficienței pulmonare). În cardiopatia carcinoidă, valva poate fi înlocuită cu o bioproteză porcină, deși placa provenită de la această afecțiune acoperă în cele din urmă proteza valvulară, ceea ce tinde să reducă durata de viață a acestor valve. În insuficiența valvei pulmonare de presiune înaltă, tratamentul pentru controlul cauzei subiacente a hipertensiunii pulmonare este esențial.

Backer CL. Insuficiența valvulară pulmonară severă trebuie tratată agresiv. Cardiol Young. 2005 Feb;15(Supliment 1):64-7. [PMID: 15934694]
Bouzas B și colab. Regurgitarea pulmonară: nu este o leziune benignă. Eur Heart J. 2005 Mar;26(5):433-9. [PMID: 15640261]
Gaynor JW. Insuficiența pulmonară severă trebuie tratată conservator. Cardiol Young. 2005 Feb;15(Supl. l):68-71. [PMID: 15934695]

ELECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS VÁLVULAS PROTÉSICAS

În ultimele decenii, tehnicile chirurgicale mai puțin invazive pentru valvuloplastie s-au îmbunătățit. Acum există tehnici minim invazive pentru înlocuirea și repararea valvelor aortică, mitrală și tricuspidă. Valvuloplastia percutanată a înlocuit comisurotomia chirurgicală pentru stenoza mitrală în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, valvuloplastia aortică percutanată are doar o eficacitate moderată la copii și adolescenți; rolul său la adulți este foarte limitat; și nici valvuloplastia chirurgicală, nici cea percutanată a valvei tricuspide nu sunt foarte eficiente.

Repararea valvei mitrale are succes la pacienții indicați și a redus pragul de intervenție în cazurile de regurgitare mitrală. Unii experți recomandă ca toți indivizii cu prolaps și regurgitare a valvei mitrale să fie supuși reparării valvulare chiar și în absența altor indicații. Cu toate acestea, pentru a recomanda această opțiune, chirurgul care efectuează procedura trebuie să aibă o experiență vastă și rezultate excelente. Atunci când este prezentă regurgitarea tricuspidiană și se ia în considerare repararea sau înlocuirea valvei mitrale, repararea tricuspidiană este acum o recomandare de Clasa I. Tehnicile care păstrează valva aortică se îmbunătățesc, de asemenea, evitând astfel necesitatea înlocuirii chirurgicale a acestei valve, în special la pacienții care sunt supuși înlocuirii radiculare. Cu toate acestea, experiența preliminară cu repararea valvei aortice este mixtă. Alte opțiuni viabile în unele cazuri de endocardită includ repararea directă a valvei cu îndepărtarea vegetației.

Alegerea protezei valvulare cardiace depinde de mai mulți factori, inclusiv durata de viață așteptată a pacientului față de durabilitatea valvei și siguranța warfarinei la pacientul respectiv. Durata medie de viață a valvelor cardiace bioprotetice este de 10 până la 15 ani, deși este mai scurtă la pacienții mai tineri, la cei supuși dializei și la cei cu hipercalcemie. Nivelurile ridicate de lipide pot accelera procesul degenerativ la fel de mult ca în cazul valvelor cardiace native. Valvele pericardice bovine au o durată de viață puțin mai lungă decât valvele porcine și devin alegerea bioprotezică preferată. Valvele bioprotetice, homografele și procedura Ross (înlocuirea valvei aortice cu propria valvă pulmonară a pacientului, urmată de înlocuirea valvei pulmonare îndepărtate cu o homografă) nu necesită anticoagulare cu warfarină, deși ghidurile actuale sugerează utilizarea warfarinei timp de trei luni după implantarea valvei pentru a permite creșterea endotelială peste inelul de sutură. Această ultimă recomandare este controversată. Valvele mecanice au o durată de viață mult mai lungă, dar necesită utilizarea warfarinei (și adesea a aspirinei ca adjuvant, în special în poziția mitrală). Riscul pe termen lung al warfarinei depinde de aderența pacientului și de prezența altor boli concomitente care predispun la sângerare.

Protezele mecanice de valvă mitrală prezintă un risc mai mare de tromboză decât valvele aortice mecanice. Din acest motiv, INR-ul trebuie menținut între 2,5 și 3,5 pentru o proteză mitrală mecanică, dar poate fi menținut între 2,0 și 2,5 pentru o proteză aortică mecanică. Pacienții cu ambele tipuri de valve mecanice ar trebui să primească aspirină enterică (81 mg zilnic), dar acest lucru pare a fi mai important pentru protezele mitrale și pentru ambele tipuri de proteze atunci când sunt prezenți alți factori de risc, cum ar fi fibrilația atrială, fracția de ejecție redusă, hipercoagulabilitatea, boala coronariană concomitentă, boala vasculară periferică sau antecedentele de accident vascular cerebral.

Warfarina induce anomalii scheletice fetale la aproape 2% dintre femeile care rămân însărcinate în timp ce o utilizează, ceea ce face esențială amânarea înlocuirii valvelor la femei până după vârsta fertilă. Cu toate acestea, dacă o pacientă cu o valvă mecanică rămâne însărcinată în timp ce primește warfarină, riscul pentru mamă al întreruperii tratamentului depășește riscul pentru făt al continuării acestuia. Riscul warfarinei pentru scheletul fetal este cel mai mare în primul trimestru; prin urmare, dacă se planifică o sarcină la o femeie cu o valvă mecanică, heparina nefracționată este aproape

întotdeauna administrată temporar în primul trimestru. După această perioadă, este sigur să se reia tratamentul cu warfarină până la două săptămâni înainte de data estimată a nașterii, moment în care trebuie revenită la heparina nefracționată. Heparina cu greutate moleculară mică nu s-a dovedit a fi eficientă și nu ar trebui să înlocuiască heparina nefracționată la femeile însărcinate cu o valvă cardiacă mecanică.

Când pacienții cu valve cardiace mecanice sunt programați pentru intervenții chirurgicale non-cardiace, riscul de tromboză cauzat de întreruperea tratamentului cu warfarină trebuie evaluat în raport cu riscul de sângerare excesivă cauzat de continuarea acesteia. În general, pentru valvele aortice mecanice cu două valve, warfarina se întrerupe cu cinci zile înainte de intervenția chirurgicală și se reia în noaptea procedurii, fără a fi nevoie de anticoagulante preoperatorii suplimentare. După procedură, se administrează heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică până când INR-ul ajunge la 2,0. La persoanele cu valvă mitrală cu două valve, warfarina se întrerupe cu cinci zile înainte de intervenția chirurgicală, iar heparina nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică se administrează înainte de intervenția chirurgicală atunci când INR-ul scade sub 2,0. Ultima doză de heparină cu greutate moleculară mică trebuie să fie jumătate din doza terapeutică și se administrează cu 24 de ore înainte de orice procedură. Când se utilizează heparină nefracționată, aceasta trebuie întreruptă cu 4 ore înainte de intervenția chirurgicală. Ca și în cazul înlocuirii chirurgicale a valvei aortice, tratamentul cu warfarină se inițiază în primele 24 de ore după intervenția chirurgicală, dar heparina nu trebuie inițiată timp de 48 până la 72 de ore, până când hemostaza este asigurată. Terapia cu heparină se continuă până când INR-ul este >2,0.

Hirsh J și colab. Colegiul American al Medicilor Psihoterapeuti. Rezumat executiv: Ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor Psihoterapeuti (ediția a 8-a). Psihoterapeut. Iunie 2008;133(6 Suppl):71S-109S. [PMID: 18574259]

Hung L și colab. Protezele valvulare cardiace și sarcina. Circulation. 11 martie 2003;107(9):1240-6. [PMID: 12628941]

Stone PH. Selecția actuală a protezei optime de înlocuire a valvei aortice la pacienții de vârstă mijlocie: încă alegerea dealerului. J Am Coll Cardiol. 10 noiembrie 2009;54(20):1869-71. [PMID: 19892238]

CORONARIOPATÍA (CORONARIOPATÍA ATEROESCLEROTICĂ, CARDIOPATIE ISQUEMICĂ)

Boala coronariană, sau boala coronariană aterosclerotică, este principala cauză de deces în Statele Unite și în restul lumii. În fiecare minut, un american moare din cauza bolii coronariene. Aproximativ 37% dintre persoanele care prezintă un eveniment coronarian acut, fie angină pectorală, fie atac de cord, mor din cauza acestuia în același an. Ratele mortalității cauzate de bolile coronariene au scăzut în fiecare an din 1968, aproximativ jumătate din această scădere având loc între 1980 și 2000 datorită tratamentelor, iar cealaltă jumătate datorită îmbunătățirii factorilor de risc. Boala coronariană provoacă în continuare aproximativ unul din cinci decese și peste 600.000 de decese anual în Statele Unite. Aproximativ 16 milioane de americani suferă de boli coronariene, iar prevalența acestora crește constant odată cu vârsta; prin urmare, îmbătrânirea populației SUA este probabil să crească povara generală a bolilor coronariene.

► Factori de risc pentru boala coronariană

Majoritatea persoanelor cu boli coronariene au cel puțin un factor de risc identificabil. Acestea includ un istoric familial pozitiv (riscul este mai mare cu cât vârsta de debut este mai mică la o rudă de gradul întâi), sexul masculin, anomaliile lipidelor din sânge, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, inactivitatea fizică, obezitatea abdominală, fumatul, factorii psihosociali și consumul a foarte puține fructe și legume combinat cu un consum excesiv de alcool. Fumatul rămâne principala cauză prevenibilă a bolilor cardiovasculare la nivel mondial. Deși ratele fumatului au scăzut în Statele Unite în ultimele decenii, 19% dintre femei și 23% dintre bărbați încă fumează. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, la un an după renunțarea la fumat, riscul de boli coronariene scade cu 50%. S-a demonstrat că mai multe intervenții cresc probabilitatea renunțării la fumat (Capitolul 1).

Hipercolesterolemia și alte anomalii lipidice reprezintă un factor de risc major modificabil pentru boala coronariană. Riscul crește treptat odată cu niveluri mai scăzute de lipoproteine cu densitate mică *(LDL)* și scade odată cu niveluri mai ridicate de lipoproteine cu densitate mare (HDL *)*. Scorurile de risc compozite , cum ar fi scorul de risc Framingham (Tabelul 28-2), oferă estimări ale probabilității de a dezvolta boală coronariană pe 10 ani, care ajută la ghidarea strategiilor de prevenție primară.

Sindromul metabolic este definit ca un grup de trei sau mai multe dintre următoarele: obezitate abdominală, trigliceride >150 mg/dl, colesterol HDL <40 mg/dl pentru bărbați și <50 mg/dl pentru femei, glicemie à jeun >110 mg/dl și hipertensiune arterială. Prevalența acestui sindrom crește într-un ritm alarmant. Pe lângă sindromul metabolic, epidemia de obezitate din Statele Unite este un alt factor major care contribuie la riscul de boli coronariene. Datele din *Sondajul Național privind Sănătatea și Nutriția* (NUANES *)* arată că prevalența obezității (indicele de masă corporală >30 kg/m²) continuă să crească cu o rată de 2% pe an, ajungând la 33% din - populația adultă în sondajul din 2003-2004. Deosebit de alarmantă este rata cu care obezitatea crește în rândul adolescenților din Statele Unite, astfel încât în rândul copiilor cu vârste cuprinse între 12 și 19 ani, prevalența obezității a crescut de la 5% (în 1976-1980) la 17%. O măsură importantă pentru combaterea obezității și a consecințelor acesteia este creșterea activității fizice. Deși AHA continuă să promoveze dietele bazate pe cantități mai mici de grăsimi saturate, sunt necesare mai multe informații cu privire la consecințele asupra sănătății ale tuturor regimurilor alimentare, în special având în vedere lipsa de protecție oferită de o dietă cu conținut scăzut de grăsimi în cel mai mare studiu randomizat controlat de până acum, *Women's Health Initiative.* Dietele cu conținut redus de grăsimi saturate Carbohidrații, chiar și cei bogați în grăsimi saturate, îmbunătățesc nivelul colesterolului la bărbații supraponderali și sunt eficienți pentru pierderea în greutate. Peștele, bogat în acizi grași omega-3, ajută la protejarea împotriva bolilor vasculare și se recomandă ca pacienții cu risc să îl consume de trei ori pe săptămână.

Markerii inflamatori sunt factori de risc puternici pentru boala coronariană. Cel mai bine studiat marker inflamator este proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hsCRP), dar alții includ interleukina-6, ligandul CD40, mieloperoxidaza și factorul de creștere placentară. Deși concentrațiile de hsCRP >10 µg/ml se găsesc adesea în inflamația sistemică, concentrațiile <1, 1 până la 3 și 3 µg/ml permit identificarea pacienților cu risc scăzut, intermediar și respectiv ridicat de evenimente cardiovasculare viitoare. Valoarea prognostică a nivelurilor de CRP este independentă de și aditivă la concentrațiile de lipide. CRP poate ajuta la determinarea pacienților cu risc intermediar conform scorului de risc Framingham (10% până la 20%) care prezintă un risc suficient de mare pentru a justifica o prevenție primară mai intensivă, cum ar fi utilizarea statinelor pentru

scăderea colesterolului LDL. Un nivel de hsCRP >2 mg/l identifică persoanele în vârstă fără vasculopatie și cu niveluri normale de colesterol care beneficiază de terapia cu statine. Nivelurile de hsCRP sunt uneori crescute la pacienții cu alte afecțiuni asociate cu ateroscleroza accelerată, cum ar fi diabetul, sindromul metabolic și obezitatea. La persoanele care prezintă sindroame coronariene acute, nivelurile crescute de hsCRP identifică un grup cu risc crescut de evenimente recurente precoce.

► Hibernare și asomare miocardică

Zonele miocardului care sunt constant subperfuzate, dar încă viabile, prezintă uneori disfuncție contractilă susținută. Acest fenomen, cunoscut sub numele de hibernare miocardică, pare a fi un răspuns adaptiv care este uneori însoțit de o funcție ventriculară stângă redusă. Este important să recunoaștem acest fenomen deoarece această disfuncție poate fi inversată după revascularizarea coronariană. Miocardul hibernant poate fi identificat prin studii radionuclidice, tomografie cu emisie de pozitroni, imagistică prin rezonanță magnetică cu substanță de contrast sau prin răspunsul său susținut la stimularea inotropă cu dobutamină. Un fenomen similar numit amețire miocardică este caracterizat prin disfuncție contractilă persistentă după episoade prelungite sau repetate de ischemie miocardică. Clinic, amețirea miocardică este frecvent observată după reluarea perfuziei în urma unui infarct miocardic acut.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Supraponderalitatea și obezitatea. (www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity)

Gardner CD și colab. Comparație între dietele Atkins, Zone, Ornish și LEARN pentru modificarea greutății și factorii de risc asociați la femeile supraponderale aflate în premenopauză: Studiul privind pierderea în greutate de la A la Z: un studiu randomizat. JAMA. 7 martie 2007;297(9):969-77. [PMID: 17341711]

Howard BV și colab. Dietă cu conținut scăzut de grăsimi și riscul de boli cardiovasculare: studiul randomizat privind modificarea dietei în cadrul Inițiativei pentru Sănătatea Femeilor. JAMA. 8 februarie 2006;295(6):655-66. [PMID: 16467234]

Pearson TA și colab. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor; Asociația Americană a Inimii. Markeri ai inflamației și bolilor cardiovasculare: aplicare în practica clinică și de sănătate publică: O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății din partea Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor și a Asociației Americane a Inimii. Circulation. 28 ianuarie 2003;107(3):499-511. [PMID: 12551878]

Yusuf S și colab. Investigatorii studiului INTERHEART. Efectul factorilor de risc potențial modificabili asociați cu infarctul miocardic în 52 de țări (studiul INTERHEART): studiu caz-control. Lancet. 11-17 septembrie 2004;364(9438):937-52. [PMID: 15364185]

ANGINA DE PECHO ESTABLE CRÓNICA

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Dolor torácico precordial, casi siempre precipitado por estrés o esfuerzo, că se alivia în poco timp cu reposo o nitratos.

► Date ECG sau scintigrafie de ischemie în timpul testului de durere sau de stres.

► Demonstrație angiografică a obstrucției semnificative a vaselor coronariene majore.

► Generalități

Angina pectorală este de obicei cauzată de cardiopatia aterosclerotică. Vasospasmul coronarian poate apărea la locul unei leziuni sau, mai rar, în vase care par normale. Alte cauze rare de obstrucție a arterelor coronare , cum ar fi anomaliile congenitale, emboliile, arterita sau disecția, pot provoca ischemie sau infarct. Angina pectorală fără obstrucție a arterei coronare este posibilă și ca urmare a hipertrofiei miocardice severe, a stenozei sau insuficienței aortice severe sau a unei reacții la cerințe metabolice crescute, cum ar fi în hipertiroidism, anemia severă sau tahicardiile paroxistice cu frecvențe ventriculare rapide. Foarte rar, angina pectorală se observă cu artere coronare angiografic normale și fără altă cauză identificabilă. Această prezentare a fost denumită **sindromul X** și este cel mai probabil cauzată de fluxul insuficient în vasele de rezistență (microvasculatură). Sindromul X rămâne dificil de diagnosticat; deși tratamentul nu ameliorează de obicei simptomele în mod eficient, prognosticul pentru sindromul X este bun.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Diagnosticul anginei pectorale depinde în principal de interviu, care ar trebui să includă în mod specific următoarele informații: circumstanțele care precipită și ameliorează angina pectorală, caracteristicile disconfortului, localizarea și iradierea, durata atacurilor și efectele nitroglicerinei.

1. Circumstanțe care precipită și ameliorează angina pectorală. Angina pectorală apare cel mai adesea în timpul activității și este ameliorată prin repaus . Persoanele pot prefera să rămână în poziție verticală decât să se întindă, deoarece preîncărcarea crescută în poziția supină crește volumul de muncă al miocardului. Gradul de activitate necesar pentru a produce angina pectorală poate fi relativ uniform în circumstanțe fizice și emoționale similare sau poate varia de la o zi la alta. Pragul pentru angina pectorală este de obicei mai scăzut după mese, în timpul excitației sau la expunerea la frig. De obicei, este cel mai scăzut dimineața sau după o emoție intensă; aceasta din urmă poate declanșa atacuri fără efort. În plus, disconfortul apare uneori în timpul activității sexuale, în repaus sau noaptea, ca urmare a spasmului coronarian.

2. Caracteristicile disconfortului. Pacienții nu se referă la angina pectorală ca la „durere”, ci mai degrabă ca la o senzație de strângere, stoarcere, arsură, presiune, senzație de sufocare, disconfort dureros, un zgomot ca un zdrăngănit, „gaze”, indigestie sau un disconfort slab caracterizat. Pacientul o descrie de obicei ca o senzație de strângere a pumnului în mijlocul pieptului. Disconfortul anginos este rareori bine localizat și nu este spasmodic.

3. Localizare și iradiere. Distribuția disconfortului poate varia considerabil de la o persoană la alta, deși este aproape întotdeauna aceeași la fiecare pacient, cu excepția cazului în care apare angina instabilă sau infarctul miocardic. În aproape toate cazurile, disconfortul este resimțit în spatele sau chiar la stânga mijlocului sternului. Când începe mai spre stânga sau, rareori, spre dreapta, se deplasează în mod caracteristic spre regiunea retrosternală centrală. Deși angina poate iradia la orice dermatom de la C8 la T4, aceasta iradiază cel mai frecvent la umărul și brațul stâng și cel mai adesea coboară de-a lungul suprafeței palmare mediale a brațului până la cot, antebraț, încheietura mâinii sau degetele mijlocii și mijlocii. De asemenea, poate iradia la umărul sau brațul drept, maxilar, gât și

chiar spate.

4. Durata atacurilor. Atacurile de angină pectorală sunt de scurtă durată și se rezolvă complet fără niciun disconfort rezidual. Când un atac este declanșat de efort și pacientul se oprește imediat pentru a se odihni, acesta durează mai puțin de 3 minute. Atacurile care urmează unei mese copioase sau cele provocate de furie durează adesea 15 până la 20 de minute. Atacurile care durează mai mult de 30 de minute sunt rare și sugerează dezvoltarea anginei instabile, a infarctului miocardic sau a altui diagnostic.

5. Efectele nitroglicerinei. Diagnosticul de angină pectorală este puternic susținut dacă nitroglicerina sublinguală scurtează rapid și constant un atac și dacă nitrații profilactici permit un efort mai mare sau previn complet angina pectorală.

B. Semne

Examinarea în timpul unei crize spontane sau induse relevă o creștere considerabilă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, deși poate apărea și hipotensiune arterială, indicând o ischemie mai severă sau inferioară (în special cu bradicardie) secundară unui reflex Bezold-Jarisch. Uneori, doar în timpul durerii, se constată un ritm de galop și un suflu sistolic apical, datorate regurgitării mitrale tranzitorii din disfuncția mușchilor papilari. Aritmiile supraventriculare sau ventriculare pot fi observate ca factori precipitanți sau ca urmare a ischemiei.

Este important să se detecteze semnele unor boli care pot - contribui la sau pot însoți cardiopatia aterosclerotică, cum ar fi diabetul zaharat (retinopatia sau neuropatia), xantelasma, xantoamele adevărate, hipertensiunea arterială, tireotoxicoza, mixedemul sau bolile vasculare periferice. Stenoza sau insuficiența aortică, cardiomiopatia hipertrofică și prolapsul valvei mitrale trebuie investigate, deoarece acestea pot provoca angină pectorală sau alte forme de durere toracică.

C. Date de laborator

În afară de testele de laborator standard pentru evaluarea - sindromului coronarian acut (troponină și CK-MB), a factorilor care contribuie la ischemie (cum ar fi anemia) și a factorilor de risc care ar putea crește probabilitatea unei boli coronariene reale (cum ar fi hiperlipidemia), analizele de sânge nu ajută la diagnosticarea anginei cronice.

D. Electrocardiogramă

La pacienții cu angină pectorală, ECG-ul în repaus este normal. La alți pacienți, anomaliile includ infarct miocardic vechi, modificări nespecifice ale segmentului ST-T, defecte de conducere AV sau intraventriculară și hipertrofie ventriculară stângă. În timpul episoadelor de angină pectorală, modificarea ECG caracteristică este depresia orizontală sau descendentă a segmentului ST, care se poate rezolva odată ce ischemia se rezolvă. De asemenea, poate apărea aplatizarea sau inversarea undei T. Mai rar se observă supradenivelare a segmentului ST; această constatare sugerează ischemie severă (transmurală) și apare adesea însoțită de spasm coronarian.

E. Probabilitatea pre-test

Istoricul pacientului, așa cum este detaliat mai sus, împreună cu constatările examenului fizic, rezultatele analizelor de laborator și constatările ECG, sunt utilizate pentru a calcula probabilitatea pre-test a bolii coronariene drept cauză a simptomelor clinice. Alți factori importanți care trebuie incluși în calcularea acestei probabilități sunt vârsta, sexul și simptomele clinice ale pacientului. Subiecții cu o probabilitate pre-test de boală coronariană de la mică la medie sunt supuși unui test de stres penetrant, în timp ce cei cu o probabilitate mare sunt aproape întotdeauna trimiși la cateterism cardiac.

F. Electrocardiogramă de efort

Testul de efort este cea mai frecvent utilizată procedură neinvazivă pentru evaluarea ischemiei inductibile la pacienții cu angină pectorală. Testul de efort este adesea combinat cu studii imagistice (imagistică nucleară, ecocardiografie sau imagistică prin rezonanță magnetică [vezi mai jos]), dar la persoanele fără modificări inițiale ale segmentului ST sau la care nu este necesară localizarea anatomică, ECG-ul de efort rămâne procedura inițială recomandată din cauza considerațiilor de cost și comoditate.

Testul de efort poate fi efectuat pe o bandă de alergare motorizată sau pe un ergometru cu bicicletă. Se utilizează diverse protocoale de exerciții, cel mai frecvent fiind protocolul Bruce, care crește viteza și elevația benzii de alergare la fiecare 3 minute până când simptomele limitează exercițiul. Este necesară monitorizarea continuă a cel puțin două derivații electrocardiografice.

1. Precauții și riscuri. Riscul testului de stres este de un atac de cord sau deces la 1.000 de teste, dar persoanele care prezintă durere în repaus sau cu activitate minimă prezintă cel mai mare risc și nu ar trebui să fie supuse studiului. Multe excluderi tradiționale, cum ar fi infarctul miocardic recent sau insuficiența cardiacă congestivă, nu mai sunt valabile *dacă pacientul este stabil și ambulatoriu;* cu toate acestea, stenoza aortică rămâne o contraindicație.

2. Indicații. Testul de efort este utilizat pentru: 1) confirmarea - diagnosticului de angină pectorală; 2) determinarea severității limitării activității cauzate de angină pectorală; 3) estimarea prognosticului la pacienții cu boală coronariană cunoscută, inclusiv cei care se recuperează după un infarct miocardic, după identificarea grupurilor cu risc crescut sau scăzut; 4) evaluarea răspunsurilor la tratament; și 5) screening-ul, cu mai puțin succes, al populațiilor asimptomatice pentru boala coronariană silențioasă. Există controverse în jurul acestei ultime aplicații. Deoarece rezultatele fals pozitive depășesc adesea numărul rezultatelor adevărat pozitive și provoacă anxietate semnificativă pacientului și dizabilitate forțată sau obligatorie, testarea de efort a persoanelor asimptomatice ar trebui efectuată numai la persoanele cu risc crescut, la persoanele a căror ocupație implică un risc deosebit pentru ei înșiși sau pentru ceilalți (de exemplu, piloții de linie) și la adulții în vârstă care inițiază o activitate intensă.

3. Interpretare. Criteriul ECG standard pentru un test pozitiv este o subdenivelare orizontală a segmentului ST de 1 mm (0,1 mV) sau descendentă (sub valoarea inițială) măsurată la 80 ms după punctul J. Conform acestui criteriu, 60% până la 80% dintre pacienții cu boală coronariană semnificativă anatomic au un test pozitiv, dar acesta este pozitiv și la 10% până la 30% dintre cei fără boală semnificativă. Rezultatele fals pozitive sunt rare atunci când este prezentă o subdenivelare de 2 mm. Informații suplimentare pot fi deduse din momentul debutului și durata modificărilor ECG, magnitudinea și configurația acestora, modificările tensiunii arteriale și ale ritmului cardiac, durata exercițiilor fizice și prezența simptomelor asociate. În general, persoanele care prezintă o subdenivelare mai severă a segmentului ST (>2 mm) cu volum de muncă redus (<6 min în protocolul Bruce) sau ritm cardiac (<70% din maximul prezis în funcție de vârstă) - în special atunci când durata exercițiilor fizice și creșterea tensiunii arteriale sunt limitate

sau când apare hipotensiune arterială în timpul testului - au o afecțiune mai severă și un prognostic mai slab. În funcție de starea simptomelor, vârstă și alți factori, acești pacienți ar trebui trimiși pentru angiografie coronariană și posibilă revascularizare. Pe de altă parte, testele pozitive mai puțin impresionante la persoanele asimptomatice sunt frecvent „fals pozitive". Prin urmare, rezultatele testelor de efort care nu corespund tabloului clinic ar trebui confirmate prin vizualizare în timpul testului de stres.

G. Vizualizarea miocardică a efortului

Vizualizarea miocardică în timpul efortului (scintigrafie, ecocardiografie sau imagistică prin rezonanță magnetică) este indicată dacă: 1) ECG-ul de repaus îngreunează interpretarea unui ECG de efort (bloc de ramură stângă, modificări ST-T la momentul inițial, voltaj scăzut etc.); 2) pentru a confirma rezultatele ECG-ului de efort atunci când acestea contrazic impresia clinică (cum ar fi un test pozitiv la un pacient asimptomatic); 3) pentru a localiza regiunea ischemică; 4) pentru a distinge miocardul ischemic de cel infarctat; 5) pentru a determina cât de completă este vascularizația după procedura de revascularizare coronariană sau angioplastie; sau 6) ca indicator prognostic la persoanele cu boală coronariană cunoscută.

1. Scintigrafia de perfuzie miocardică. Acest studiu oferă - imagini în care absorbția radionuclizilor este proporțională cu fluxul sanguin în momentul injectării. Cel mai frecvent utilizate sunt taliu-201, technețiu-99m sestamibi și tetrafosmin. Dacă trasorul radioactiv este injectat în timpul exercițiilor fizice sau cu vasodilatație coronariană indusă de adenozină sau dipiridamol, defectele scintigrafice indică o zonă de perfuzie scăzută care poate reprezenta ischemie sau cicatrici. Dacă miocardul este viabil, deoarece fluxul sanguin relativ se egalizează în timp sau în timpul unei scintigrafii efectuate în condiții de repaus, aceste defecte tind să se umple sau să se inverseze, indicând o ischemie reversibilă. Defectele observate atunci când trasorul radioactiv este injectat în repaus sau care rămân prezente 3 până la 4 ore după injectare în timpul exercițiilor fizice sau al vasodilatației farmacologice (adenozină intravenoasă sau dipiridamol), indică aproape întotdeauna un infarct miocardic (vechi sau recent), deși pot apărea în ischemie severă. Ocazional, alte afecțiuni, cum ar fi bolile infiltrative (sarcoidoza, amiloidoza), blocul de ramură stângă și cardiomiopatia dilatativă, pot produce defecte de perfuzie în repaus sau defecte de perfuzie persistente.

Scintigrafia cardiacă de stres este pozitivă la 75% până la 90% dintre pacienții cu boală coronariană semnificativă anatomic și la 20% până la 30% dintre cei fără. Rezultate fals pozitive sunt obținute uneori din cauza atenuării diafragmatice sau, la femei, a atenuării prin țesutul mamar. Tomografia computerizată (tomografia computerizată cu emisie de foton unic, SPECT) poate reduce magnitudinea artefactelor. Imagistica controlată permite analiza dimensiunii ventriculare, a fracției de ejecție și a mișcării regionale a peretelui.

2. Angiografia cu radionuclizi. Această procedură oferă imagini ale ventriculului stâng și măsoară fracția de ejecție și mișcarea peretelui acestuia. În boala coronariană, anomaliile în repaus reprezintă de obicei infarct, iar cele care apar doar în timpul exercițiilor fizice indică, în general, ischemie indusă de exerciții fizice. Angiografia cu radionuclizi de exerciții fizice are aproape aceeași sensibilitate ca scintigrafia cu taliu-201, dar este mai puțin specifică la vârstnici și la cei cu alte forme de boli de inimă. Indicațiile sunt similare cu cele ale scintigrafiei cu taliu-201.

3. Ecocardiografie de stres. Ecocardiogramele efectuate în timpul exercițiilor fizice în poziție supină sau imediat după exercițiile fizice în poziție verticală pot demonstra anomalii ale mișcării segmentare a peretelui ca indicator al ischemiei. Această tehnică necesită o experiență considerabilă; cu toate acestea, în laboratoarele cu experiență, precizia sa este similară cu cea obținută prin scintigrafie, deși o proporție mai mare de teste prezintă limitări tehnice. Deși exercițiile fizice sunt metoda de stres preferată deoarece oferă mai multe informații, stresul farmacologic cu o doză mare de dobutamină (20 până la 40 µg/kg/min) servește ca alternativă la exerciții fizice. Agenții de contrast pentru ecocardiografie permit imagistica fluxului sanguin și ar putea îmbunătăți precizia diagnostică a acestui tip de test, deși nu sunt utilizați frecvent.

H. Alte studii imagistice

I. Tomografie cu emisie de pozitroni *(PET)* . În PET, agenții emițători de pozitroni sunt utilizați pentru a demonstra perfuzia sau metabolismul miocardic. PET permite diferențierea precisă între miocardul disfuncțional tranzitoriu („amețit") și țesutul cicatricial, prin demonstrarea metabolismului glicolitic persistent cu trasorul fluorodeoxiglucoză (FDG) în regiunile cu flux sanguin redus. Cea mai recentă cameră SPECT poate oferi imagini acceptabile fără tehnologia mai scumpă de tomografie cu emisie de pozitroni.

2. Tomografie computerizată și imagistică prin rezonanță magnetică. Tomografia computerizată (CT *)* permite imagistica inimii, iar cu substanță de contrast și tehnologie multislice, se obțin imagini de rezoluție mai mare ale arterelor coronare. Imagini excelente ale arterelor coronare pot fi obținute *cu* tehnologie de 64 de secțiuni sau mai mare, iar dacă imaginile obținute sunt normale, această tehnologie are o specificitate suficientă pentru a exclude o boală coronariană semnificativă.

Prin urmare, acest test ajută la evaluarea pacienților cu o probabilitate scăzută de boală coronariană semnificativă care altfel ar fi supuși unei angiografii coronariene. Angiografia CT permite, de asemenea, evaluarea durerii toracice și a suspiciunii de sindrom coronarian acut. Cu toate acestea, rolul angiografiei CT în practica de rutină nu este încă stabilit, deoarece în prezent necesită atât o expunere relativ mare la radiații, cât și o încărcătură mare de agent de contrast.

Tomografia computerizată cu fascicul de electroni (EBCT) permite cuantificarea calcificării arterelor coronare, care are o relație semnificativă cu placa aterosclerotică și o sensibilitate ridicată, dar o specificitate scăzută, pentru boala coronariană obstructivă. Prin urmare, deși acest test permite gruparea pacienților în categorii de risc mai mic și mai mare, tratamentul persoanelor cu calcificare coronariană asimptomatică, dincolo de modificarea factorilor de risc, rămâne neclar. Conform *Asociației Americane a Inimii,* persoanele cu risc scăzut (<10% risc la 10 ani) sau cu risc ridicat (>20% risc la 10 ani) nu beneficiază de scorarea calciului coronarian (Clasa III, Nivel de evidență B) (Tabelele 28-2 și 28-3). Cu toate acestea, la persoanele cu risc intermediar selectate prin parametri clinici, poate fi rezonabil să se stabilească povara aterosclerozei prin EBCT sau MDCT pentru a rafina predicția riscului clinic și a selecta pacienții care ar trebui să atingă concentrații mai bune cu tratamente hipolipemiante (clasa IIb, nivel de evidență B).

RMN-ul cardiac oferă imagini de înaltă rezoluție ale inimii și ale vaselor mari fără expunere la radiații sau utilizarea de substanțe de contrast iodate. Oferă o definiție anatomică excelentă, permițând evaluarea bolilor pericardice, a afecțiunilor neoplazice ale inimii, a grosimii miocardicului, a dimensiunii camerei și a multor defecte cardiace congenitale. Este un test excelent neinvaziv pentru

evaluarea non-urgentă a disecției de aortă. Secvențele de achiziție rapidă pot produce imagini excelente în mod cinematic care demonstrează funcția și mișcarea peretelui ventricular stâng, ceea ce îl face o alternativă utilă atunci când ecocardiografia este neconcludentă. Imagistica prin perfuzie cu gadoliniu la prima trecere poate fi obținută folosind dobutamină sau adenozină pentru a produce stres farmacologic. S-au făcut progrese recente în imagistica arterelor coronare proximale, dar această aplicație este încă în curs de investigare.

I. Monitorizare ECG ambulatorie

Înregistratoarele ECG ambulatorii pot monitoriza dezvoltarea subdenivelării ischemice a segmentului ST. La pacienții cu boală coronariană, aceste episoade semnifică aproape întotdeauna ischemie, chiar dacă sunt asimptomatice („silențioase"). La multe persoane, episoadele silențioase sunt mai frecvente decât cele simptomatice. Ele apar aproape întotdeauna la persoanele cu alte semne de ischemie, așadar monitorizarea ambulatorie are o utilizare limitată.

J. Angiografie coronariană

Arteriografia coronariană selectivă este procedura de diagnostic definitiv pentru boala coronariană. Poate fi efectuată cu o mortalitate scăzută (în jur de 0,1%) și morbiditate (1 până la 5%), dar costul este ridicat și, cu tehnicile neinvazive disponibile astăzi, aproape niciodată nu este indicată în scopuri pur diagnostice.

Arteriografia coronariană trebuie efectuată în următoarele circumstanțe, dacă se are în vedere angioplastia coronariană transluminală percutanată sau procedura de revascularizare.

1. Angină pectorală stabilă, limitantă, în ciuda tratamentului medical adecvat.
2. Tablou clinic (angină instabilă, angină postinfarct etc.) sau teste neinvazive care sugerează o boală cu risc crescut (vezi Revascularizare, indicații).
3. Boala valvulară aortică și angina pectorală asociată, pentru a stabili dacă angina pectorală este cauzată de boala coronariană însoțitoare.
4. Pacienți vârstnici asimptomatici care sunt supuși unei intervenții chirurgicale valvulare pentru a permite revascularizarea concomitentă, dacă caracteristicile anatomice sunt favorabile.
5. Reapariția simptomelor după revascularizarea coronariană - pentru a stabili dacă grefele de revascularizare sau vasele naturale sunt ocluzate.
6. Insuficiență cardiacă în care se suspectează o leziune corectabilă , cum ar fi un anevrism ventricular stâng, regurgitare mitrală sau disfuncție ischemică reversibilă.
7. Supraviețuitori ai morții subite sau ai aritmiilor simptomatice sau care pun viața în pericol, atunci când boala coronariană poate fi o cauză corectabilă.
8. Durere toracică de cauză incertă sau cardiomiopatie de origine necunoscută.

O stenoză mai mare de 50% din diametrul luminal este considerată semnificativă hemodinamic (și clinic), deși majoritatea leziunilor care cauzează ischemie sunt asociate cu stenoză mai mare de 70%. La pacienții cu ECG pozitiv sau scintigrafie de efort, afectarea arterei coronare trivasculare sau a trunchiului principal al arterei coronare stângi este probabilă în 75% până la 95% din cazuri, în funcție de criteriile utilizate. **Ecografia intravasculară** (IVUS) poate fi plasată în interiorul arterei pentru a obține o imagine sub suprafața endotelială. Această tehnică este utilă atunci când datele angiografice sunt neconcludente și pentru evaluarea rezultatelor angioplastiei sau plasării de stent. În plus, IVUS este metoda de diagnostic preferată, fără penetrare corporală, pentru leziunile de la orificiul arterei coronare stângi și disecțiile coronare. **Rezerva fracțională de flux** este o metodă importantă, fără penetrare corporală, pentru evaluarea stenozei coronariene discutabile. În această metodă, se utilizează un fir sensibil la presiune pentru a măsura modificarea relativă a presiunii pe o leziune coronariană după administrarea de adenozină (doza uzuală, 140 ug/kg/min).

În general, **angiografia ventriculară stângă** se efectuează în același timp cu arteriografia coronariană. Aceasta permite vizualizarea funcției ventriculare globale și regionale, precum și a regurgitării mitrale, dacă este prezentă. Funcția ventriculară stângă este un factor determinant pentru prognostic în boala coronariană.

Diagnostic diferențial

Când există caracteristici atipice, cum ar fi durata prelungită (ore sau zile) sau dureri asemănătoare unei răni de săgeată sau cuțit la vârf sau peste precordiu, ischemia este mai puțin probabilă.

Sindromul peretelui toracic anterior este recunoscut prin sensibilitatea bine localizată a mușchilor intercostali. Inflamația articulațiilor costocondrale, care pot fi calde, umflate și roșii, poate induce durere toracică difuză, reprodusă și prin presiunea locală (sindromul Tietze). Neurita intercostală (datorată herpesului zoster, diabetului zaharat etc.) poate, de asemenea, imita angina pectorală.

Afectarea coloanei vertebrale cervicale sau toracice, inclusiv a rădăcinilor nervoase dorsale, produce o durere în piept intensă, ascuțită și bruscă care, datorită localizării și radiației sale, este similară cu angina pectorală. Cu toate acestea, este legată de mișcări specifice ale gâtului sau coloanei vertebrale, de întinderea sau ridicarea de obiecte grele . Durerea cauzată de deteriorarea discului cervical sau toracic poate afecta, de asemenea, suprafața exterioară sau dorsală a brațului și degetul mare și arătător, mai degrabă decât degetele inelar și mic.

Esofagita de reflux, ulcerul peptic, colecistita cronică , spasmul esofagian și tulburările digestive funcționale pot provoca dureri care imită angina pectorală. Tabloul este adesea deosebit de confuz, deoarece durerea ischemică poate fi însoțită și de simptome gastrointestinale superioare, iar tulburările de motilitate esofagiană se pot ameliora cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu. În multe cazuri, este recomandabil să se evalueze motilitatea esofagiană.

Leziunile degenerative și inflamatorii ale umărului stâng și ale sindroamelor de ieșire toracică pot provoca dureri în piept din cauza iritației nervoase sau a compresiei musculare; simptomele apar aproape întotdeauna în urma mișcării brațului și umărului și sunt însoțite de parestezii.

Pneumonia, embolia pulmonară și pneumotoraxul spontan pot provoca dureri toracice, pe lângă dificultăți de respirație. Disecția de aortă toracică poate precipita dureri toracice foarte intense, adesea resimțite în spate; aceasta începe brusc, atinge imediat intensitatea maximă și poate fi însoțită de tulburări de puls. Alte afecțiuni cardiace, cum ar fi prolapsul valvei mitrale, cardiomiopatia hipertrofică, miocardita, pericardita, boala valvulară aortică sau hipertrofia ventriculară dreaptă, pot provoca dureri toracice atipice sau chiar ischemie miocardică.

► Tratament

Medicamentul de elecție pentru tratamentul acut este nitroglicerina sublinguală; aceasta acționează în 1 până la 2 minute. Nitrații reduc tonusul arteriolar și venos, preîncărcarea și postîncărcarea, precum și necesarul de oxigen al inimii. De îndată ce începe un atac de cord,

se plasează un comprimat nou sub limbă. Aceasta se poate repeta la intervale de 3 până la 5 minute, dar recomandările actuale prevăd că, dacă durerea nu este ameliorată sau ameliorată după 5 minute, trebuie apelate serviciile de urgență. Doza (0,3, 0,4 sau 0,6 mg) și numărul de comprimate care trebuie administrate înainte de a solicita asistență medicală trebuie individualizate. Este disponibil și un spray oral cu nitroglicerină cu sistem de dozare măsurată (0,4 mg). Acesta are avantajul de a fi mai convenabil pentru persoanele cu dificultăți în manipularea comprimatelor și este mai stabil. Nitroglicerina poate fi administrată și profilactic înainte de activități care ar precipita angina pectorală. Durerea care nu răspunde la trei comprimate sau durează mai mult de 20 de minute poate reprezenta un atac de cord în evoluție, iar persoana trebuie să solicite imediat asistență medicală.

► Prevenirea crizelor ulterioare

A. Factori agravanți

Angina pectorală poate fi agravată de hipertensiune arterială, - insuficiență ventriculară stângă, aritmie (aproape întotdeauna tahicardie), activitate intensă, temperaturi scăzute și stări emoționale. Este necesar să se identifice acești factori și să se trateze atunci când este posibil.

B. Nitroglicerină

Nitroglicerina (0,3 până la 0,6 mg sublingual sau 0,4 până la 0,8 mg translingual prin pulverizare) trebuie administrată cu 5 minute înainte de orice activitate care poate precipita angina pectorală. Dinitratul de izosorbid sublingual (2,5 până la 10 mg) are o durată de acțiune doar puțin mai lungă decât nitroglicerina sublinguală.

C. Nitrați cu acțiune prelungită

Preparatele cu nitrați cu acțiune prelungită includ dinitrat de izosorbid (10 până la 40 mg administrat oral de trei ori pe zi), mononitrat de izosorbid (10 până la 40 mg administrat oral de două ori pe zi sau 60 până la 120 mg o dată pe zi într-o formulă cu eliberare prelungită), preparate orale cu nitroglicerină cu eliberare prelungită (6,25 până la 12,5 mg de două până la patru ori pe zi), unguent cu nitroglicerină (6,25 până la 25 mg aplicat de două până la patru ori pe zi) și plasturi transdermici cu nitroglicerină care eliberează nitroglicerină într-o rată predeterminată (de obicei 5 până la 20 mg/24 h). Principala limitare a terapiei pe termen lung cu nitrați este toleranța, care poate fi redusă prin utilizarea unui regim care include o perioadă minimă fără nitrați de 8 până la 10 ore pe zi. Dinitrat de izosorbid poate fi administrat de trei ori pe zi, ultima doză fiind după cină, sau mononitrat de izosorbid cu acțiune prelungită o dată pe zi. La majoritatea persoanelor, preparatele transdermice cu nitrați trebuie întrerupte noaptea.

Cefaleea limitează tratamentul cu nitrați. Alte efecte secundare includ greață, amețeli și tensiune arterială scăzută.

D. Blocante b

P-blocantele sunt singurele medicamente antianginoase care prelungesc viața la pacienții cu boală coronariană (după infarct miocardic). Acestea sunt cel puțin la fel de eficiente în ameliorarea anginei pectorale ca medicamentele alternative în studiile care au utilizat teste de efort, monitorizare ambulatorie și evaluarea simptomelor. Prin urmare, acestea ar trebui luate în considerare pentru tratament de primă linie la majoritatea pacienților cu angină pectorală cronică.

P-blocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă , cum ar fi pindololul, sunt mai puțin recomandate deoarece pot exacerba angina pectorală la unele persoane și nu au fost eficiente în studiile de prevenție secundară. Farmacologia și efectele adverse ale P-blocantelor sunt discutate în Capitolul 11 (Tabelul 11-7). Dozele pentru toate medicamentele sunt similare atunci când sunt utilizate pentru angina pectorală. Principalele contraindicații sunt boala bronhospastică severă, bradiaritmiile și insuficiența cardiacă decompensată.

E. Antagoniști ai canalelor de calciu

Spre deosebire de blocantele P, blocantele canalelor de calciu nu au demonstrat o reducere a mortalității după infarctul miocardic și, în unele cazuri, au crescut ratele de ischemie și mortalitate. Acesta pare a fi cazul anumitor dihidropiridine și al diltiazemului și verapamilului la pacienții cu insuficiență cardiacă clinică sau disfuncție ventriculară stângă moderată până la severă. Unele meta-analize sugerează că nifedipina cu acțiune scurtă, administrată în doze moderate până la mari, crește mortalitatea. Rămâne incert dacă aceste constatări se aplică dihidropiridinelor cu acțiune mai lungă. Cu toate acestea, având în vedere incertitudinile și lipsa unui efect benefic demonstrat în criteriile de evaluare, blocantele canalelor de calciu ar trebui considerate medicamente antiischemice de linia a treia la pacienții care au suferit un infarct miocardic. În mod similar, cu excepția amlodipinei, care s-a dovedit în studiul clinic PRAISE a fi sigură la persoanele cu insuficiență cardiacă, aceste medicamente ar trebui evitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau fracție de ejecție scăzută.

Capitolul 11 discută efectele farmacologice și secundare ale blocantelor canalelor de calciu și le prezintă pe scurt în Tabelul 11-9. Diltiazemul și verapamilul sunt preferate ca medicamente de primă linie deoarece produc mai puțină tahicardie reflexă și, cel puțin în cazul diltiazemului, induc mai puține efecte secundare. Nifedipina, nicardipina și amlodipina sunt, de asemenea, medicamente aprobate pentru angina pectorală. Isradipina, felodipina și nisoldipina nu sunt aprobate pentru această afecțiune, dar este probabil să fie la fel de eficiente ca celelalte dihidropiridine.

F. Ranolazină

Ranolazina este primul medicament antianginos nou aprobat de FDA în ultimii ani și este autorizată ca tratament de primă linie pentru angina cronică. Reduce curentul tardiv de sodiu, diminuând astfel supraîncărcarea intracelulară cu calciu. Nu are efect asupra ritmului cardiac sau a tensiunii arteriale și s-a demonstrat în mai multe studii clinice că prelungește durata exercițiilor fizice și timpul până la angina pectorală, atât în monoterapie, cât și atunci când este administrată împreună cu medicamente antianginoase convenționale. Poate fi utilizată împreună cu medicamente pentru disfuncția erectilă. Doza uzuală este de 500 mg la fiecare 12 ore. Deoarece prelungește intervalul QT, este contraindicată la pacienții care au deja prelungire a intervalului QT, la persoanele care primesc medicamente care prelungesc intervalul QT, cum ar fi antiaritmicele de clasa I sau III (de exemplu, chinidină, dofetilidă, sotalol) și la cei care iau inhibitori puternici și moderați ai CYP450 3A. Este interesant de observat că, deși prelungește intervalul QT, riscul de a induce aritmii ventriculare după un sindrom coronarian acut este mai mic, așa cum s-a demonstrat în studiul MERLIN. În plus, reduce fibrilația atrială și scade ușor hemoglobina $_{A1c}$. De asemenea, este contraindicată la persoanele cu boli hepatice sau renale severe. Ranolazina nu trebuie utilizată pentru tratarea episoadelor anginoase acute.

G. Tratamente alternative și combinate

Pacienții care nu răspund la o clasă de medicamente antianginoase răspund aproape întotdeauna la o alta. Prin urmare, ar putea fi util să se încerce un medicament alternativ înainte de a lua în considerare combinațiile. Dacă simptomele persistă, cele mai potrivite combinații sunt un P-blocant și un nitrat cu acțiune prelungită sau un P-blocant și un blocant al canalelor de calciu (pe lângă verapamil, care prezintă un risc mai mare de bloc AV sau insuficiență cardiacă). Câțiva pacienți prezintă un răspuns suplimentar la un regim care include toate cele trei medicamente.

H. Medicamente inhibitoare plachetare

Mai multe studii au demonstrat beneficiul medicamentelor antiplachetare la pacienții cu vasculopatie stabilă și instabilă. Prin urmare, dacă nu este contraindicată, aspirina (81 până la 325 mg zilnic) trebuie prescrisă tuturor persoanelor cu angină pectorală. Clopidogrelul, 75 mg zilnic, reduce evenimentele vasculare la subiecții cu vasculopatie stabilă (ca alternativă la

acid acetilsalicilic) și la pacienții cu sindroame coronariene acute (în plus față de acidul acetilsalicilic). Prin urmare, este o alternativă bună la persoanele cu intoleranță la acidul acetilsalicilic. În cazuri excepționale, clopidogrelul induce purpură trombotică trombocitopenică.

I. Reducerea riscurilor

Persoanele cu boală coronariană ar trebui să se supună unor modificări radicale ale factorilor lor de risc. Această strategie, cu o atenție deosebită la terapia cu statine, tratamentul hipertensiunii arteriale, renunțarea la fumat, exercițiile fizice și pierderea în greutate (în special la persoanele cu sindrom metabolic sau cu risc de diabet), poate îmbunătăți semnificativ rezultatul final.

J. Revascularizare

1. Indicații. Este în general acceptat faptul că revascularizarea trebuie efectuată la pacienți sănătoși în rest, din următoarele grupuri: 1) pacienți cu simptome inacceptabile, în ciuda tratamentului medical administrat până la limitele tolerabile; 2) pacienți cu stenoză a arterei coronare principale stângi mai mare de 50%, cu sau fără simptome; 3) persoane cu boală trivasculară și disfuncție ventriculară stângă (fracție de ejecție <50% sau infarct transmural anterior); 4) pacienți cu angină instabilă și ischemie la testul de efort sau în timpul supravegherii, în ciuda controlului simptomelor cu tratament medical; și 5) pacienți care au suferit un infarct miocardic cu angină persistentă sau ischemie severă la testele neinvazive. Utilizarea revascularizării la pacienții cu sindroame coronariene acute și infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST este discutată mai târziu.

În plus, mulți cardiologi consideră că revascularizarea ar trebui efectuată la pacienții cu simptome mai puțin severe dacă aceștia prezintă o boală bilaterală însoțită de *disfuncție ventriculară stângă (VS) subiacentă,* leziuni anatomice critice (stenoză proximală >90%, în special a arterei descendente anterioare stângi proximale) sau dovezi fiziologice de ischemie severă (teste de efort pozitive precoce, defecte mari la scintigrafia de efort cu taliu sau episoade frecvente de ischemie la monitorizarea ambulatorie). Două surse de date au temperat entuziasmul pentru intervenție în angina pectorală stabilă. Stenturile medicamentoase, utilizate pe scară largă pentru beneficiile lor în prevenirea stenozei recurente, sunt asociate cu rate mai mari de tromboză tardivă a stentului. În plus, datele din studiul COURAGE au arătat că, pentru pacienții cu angină pectorală cronică și boală potrivită pentru intervenție coronariană percutanată, intervenția coronariană percutanată nu oferă niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea, în afară de faptul că este un tratament medical excelent și oferă o ușoară ameliorare simptomatică pe termen lung. Recent, ACC/AHA a dezvoltat criterii pentru determinarea caracterului adecvat al revascularizării coronariene, iar aceste concluzii sunt evidențiate.

2. Tipul procedurii

A. Bypass -ul **CORONARIAN** (CABG *)* poate fi efectuat cu o rată a mortalității foarte scăzută (1 până la 3%) la pacienții sănătoși în rest, cu funcție cardiacă prezervată. Cu toate acestea, mortalitatea în urma acestei proceduri crește la 4 până la 8% la pacienții vârstnici și la cei care au fost supuși anterior unui bypass coronarian.

Grefele care utilizează una sau ambele artere mamare interne (aproape întotdeauna la nivelul arterei descendente anterioare stângi sau al ramurilor acesteia) produc cele mai bune rezultate pe termen lung în ceea ce privește permeabilitatea și fluxul. Se utilizează, de asemenea, segmente ale venei safene (sau ale altor vene, ceea ce nu este ideal) sau ale arterei radiale interpuse între aortă și arterele coronare distale de obstrucție . De obicei, se efectuează una până la cinci anastomoze distale.

Tehnicile chirurgicale minim invazive utilizează metode de acces cardiac, altele decât sternotomia standard și bypass-ul cardiopulmonar. Accesul chirurgical poate include sternotomie limitată, toracotomie laterală (MIDCAB) sau toracoscopie (acces cu un singur port). Aceste tehnici permit o mobilizare postoperatorie și externare din spital mai timpurii. Ele prezintă provocări tehnice mai mari, sunt rareori potrivite pentru mai mult de două grefe, iar durabilitatea lor nu a fost stabilită. Operația de revascularizare poate fi efectuată cu suport circulator (cu pompă) sau fără suport circulator direct (fără pompă). Datele dintr-un studiu clinic randomizat recent nu au arătat niciun beneficiu în cazul revascularizării fără pompă.

Rata mortalității chirurgicale este mai mare la pacienții cu funcție ventriculară stângă (VS) afectată (fracție de ejecție VS <35%) sau la cei care necesită proceduri suplimentare (înlocuire valvulară sau anevrismectomie ventriculară). Pacienții cu vârsta peste 70 de ani, cei supuși unor proceduri repetate sau cei cu insuficiență semnificativă non-cardiacă (în special insuficiență renală și diabet) sau stare generală de sănătate precară au, de asemenea, rate mai mari de mortalitate și morbiditate chirurgicală, iar recuperarea completă este lentă. În consecință, *bypass-ul coronarian (CABG*) ar trebui rezervat pacienților din aceste grupuri cu simptome mai severe. Ratele de permeabilitate precoce a grefei (una până la șase luni) variază de la 85% la 90% (mai mari în cazul grefelor mamare interne), iar ratele ulterioare de închidere a grefei se apropie de 4% pe an. Eșecul precoce al grefei este frecvent în vasele cu flux distal slab, în timp ce închiderea tardivă este mai frecventă la persoanele care nu renunță la fumat și la cele cu hiperlipidemie netratată. Terapia antiplachetară cu aspirină îmbunătățește ratele de permeabilitate a grefei. Renunțarea la fumat și tratamentul agresiv al anomaliilor lipidice din sânge sunt necesare, vizând niveluri de colesterol al lipoproteinelor cu densitate mică (LDO) de 70 până la 100 mg/dl și niveluri de colesterol al LDO > 45 mg/dl. Revascularizarea este adesea necesară (vezi mai jos) din cauza afectării progresive a vaselor naturale și a ocluziilor grefei. Repetarea intervențiilor chirurgicale prezintă provocări tehnice, iar rezultatele bune sunt mai puțin frecvente în comparație cu procedurile inițiale.

B. INTERVENȚIE CORONARIANĂ PERCUTANATĂ (INCLUSIV - PLASAREA DE STENTURI). Intervenția coronariană percutanată (ICP *),* care include angioplastie cu balon și plasarea de stenturi

coronariene , permite deschiderea eficientă a arterelor coronare stenozate. Plasarea de stenturi coronariene, fie cu stenturi metalice nude, fie cu stenturi cu eliberare de medicamente, a redus semnificativ stenoza recurentă. Stenturile pot fi, de asemenea, plasate selectiv pentru stenoza trunchiului principal al arterei coronare stângi, în special atunci când bypass-ul coronarian este contraindicat.

(PCI) este posibilă, dar adesea mai puțin eficientă în stenoza grefei pentru revascularizare. Operatorii experimentați pot dilata până la 90% din leziunile pe care le încearcă. Principala complicație inițială este disecția intimală cu ocluzie vasculară, deși acest lucru este rar atunci când se plasează un stent coronarian. Administrarea de inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa plachetare (abciximab, eptifibatidă, tirofiban) a scăzut substanțial rata infarctului în perioada următoare procedurii, iar plasarea de stenturi intracoronariane a îmbunătățit considerabil atât rezultatele angiografice inițiale, cât și pe termen lung, în special în cazul leziunilor complexe și lungi. După intervenția coronariană percutanată, nivelurile de CK-MB și troponină trebuie măsurate la toți pacienții, iar o creștere mai mare de trei ori limita superioară a normalului indică faptul că a avut loc un infarct miocardic cu puțin timp înainte, în timpul sau după procedură. Tromboza acută după plasarea unui stent poate fi prevenită în mare măsură prin tratament antitrombotic viguros (aspirină pentru o perioadă prelungită, 81 până la 325 mg, plus clopidogrel, 300 până la 600 mg ca doză de încărcare, urmată de 75 mg zilnic, între 30 de zile și un an, și cu administrarea de inhibitori ai glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în timpul crizelor).

Una dintre principalele limitări ale intervenției coronariene percutanate (PCI) este **restenoza** , care apare în primele șase luni la mai puțin de 10% dintre vasele care primesc un stent medicamentos , 15% până la 30% dintre vasele care primesc un stent metalic nud și 30% până la 40% dintre vasele fără stent. Factorii asociați cu o frecvență mai mare a restenozei includ diabetul, diametrul luminal mic, leziunile mai lungi și mai complexe și leziunile la nivelul *ostiilor coronariene* sau al arterei coronare descendente anterioare stângi. Stenturile medicamentoase, cum ar fi cele care conțin agenți antiproliferativi precum sirolimus, everolimus, yotarolimus sau paclitaxel, au redus considerabil restenoza. Restenoza după plasarea stentului este aproape întotdeauna corectată prin înlocuirea unui stent medicamentos și rareori prin brahiterapie. Cele aproximativ două milioane de proceduri PCI efectuate la nivel mondial în fiecare an depășesc cu mult numărul de bypass-uri chirurgicale ale arterei coronare, dar motivul pentru efectuarea atâtor astfel de proceduri la pacienții cu angină pectorală stabilă nu este întotdeauna clar. Studiul clinic COURAGE a confirmat studiile preliminare care demonstrează că, chiar și pentru pacienții cu simptome moderate de angină pectorală și un test de efort pozitiv, intervenția coronariană percutanată (ICP) oferă aceleași beneficii ca terapia medicamentoasă în ceea ce privește mortalitatea sau infarctul miocardic. ICP a fost mai eficientă în ameliorarea anginei pectorale, deși majoritatea pacienților care au primit terapie medicamentoasă au prezentat și o ameliorare a simptomelor. Prin urmare, la persoanele cu simptome stabile, ușoare sau moderate, se recomandă inițial un tratament agresiv cu agenți hipolipemianți și antianginoși, rezervând ICP pentru pacienții cu simptome pronunțate rezistente la tratament.

Au fost publicate mai multe studii care compară angioplastia coronariană transluminală percutanată (ACTP) , inclusiv plasarea de stent cu eliberare de medicamente , cu bypass coronarian la persoanele cu boli coronariene multiple. Cel mai mare dintre aceste studii, SYNTAX, a publicat recent constatări similare cu cele ale studiilor anterioare. O constatare consistentă a fost o rată similară a mortalității și a infarctului miocardic în perioadele de urmărire de la unu la trei ani, dar o rată ridicată (aproape de 40%) a procedurilor repetate după ACTP. Ratele accidentelor vasculare cerebrale sunt mai mari în cazul bypass-ului coronarian. Drept urmare, alegerea tehnicii de revascularizare depinde uneori de specificul anatomiei coronariene și adesea de preferințele pacientului. Cu toate acestea, este important de menționat că mai puțin de 20% dintre persoanele cu boli coronariene multiple îndeplinesc criteriile de includere într-un studiu clinic, astfel încât rezultatele nu pot fi generalizate la toți pacienții cu boli coronariene multiple. La pacienții diabetici, rezultatele revascularizării percutanate au fost în general inferioare celor obținute prin bypass coronarian. Cu toate acestea, majoritatea acestor studii au fost efectuate înainte de utilizarea pe scară largă a stentului.

K. Contrapulsație mecanică extracorporală

Contrapulsația extracorporală (PEC) implică umflarea repetată a unei camere de înaltă presiune care înconjoară jumătatea inferioară a corpului în timpul fazei diastolice a ciclului cardiac. Tehnica se efectuează în sesiuni zilnice de o oră, pe o perioadă de șapte săptămâni. Studiile clinice randomizate au demonstrat că PCC reduce angina pectorală, îmbunătățește toleranța la efort și poate diminua simptomele insuficienței cardiace.

L. Neuromodulare

Stimularea măduvei spinării a fost utilizată de mulți ani pentru ameliorarea diferitelor sindroame dureroase, cum ar fi angina cronică rezistentă la tratament. Stimulatoarele măduvei spinării sunt implantate integral în țesutul subcutanat folosind o procedură minim invazivă sub anestezie locală.

► Prognoză

Prognosticul anginei pectorale s-a îmbunătățit odată cu dezvoltarea tratamentelor care vizează prevenția secundară. Ratele mortalității variază în funcție de numărul de vase afectate, severitatea - obstrucției, starea funcției ventriculare stângi și prezența aritmiilor complexe. Ratele mortalității sunt din ce în ce mai mari la persoanele cu boală cu unul, doi și trei vase, precum și la cele cu obstrucție a arterei coronare principale stângi (variind de la 1% la 25% pe an). Perspectiva pentru fiecare pacient în parte este imprevizibilă, iar aproape jumătate din decese sunt subite. În consecință, se încearcă adesea o clasificare a riscului. Subiecții cu simptome din ce în ce mai pronunțate au un prognostic mai slab. Printre...

Tabelul 10-4. Evaluarea Duke Walker: calcul și interpretare.

Timpul în minute în protocolul Bruce = _____

- 5 X gradul de depresiune (în mm) =_____

- 4 X indicele anginei = _____

0 = **fără angină pectorală la test**
1 = **angină pectorală, nelimitativă**
2 = **angina limitantă**

Evaluare generală	Grupul cu risc	Mortalitate anuală
> 5	Scăzut	0,25%
-10 până la +4	Intermediar	1,25%
< - 11	Ridicat	5,25%

Pacienții stabili, cei a căror toleranță la efort este sever limitată de ischemie (mai puțin de 6 minute conform protocolului Bruce pe

bandă de alergare) și persoanele cu ischemie extinsă la ECG sau scintigrafie de efort prezintă o boală anatomică mai severă și un prognostic mai slab. *Scorul Duke pe bandă de alergare,* bazat pe un test de efort pe bandă de alergare și un protocol Bruce standard, oferă o aproximare a riscului de deces pe un an. Scorul utilizează timpul pe bandă de alergare, gradul de subdenivelare a segmentului ST și prezența anginei pectorale (Tabelul 10-4).

► Rezultatele studiilor clinice

Mai multe studii clinice randomizate au demonstrat că, pe parcursul mai multor ani de urmărire, ratele mortalității și ale infarctului miocardic sunt în general similare pentru revascularizarea percutanată și cea cu grefă. Excepțiile includ pacienții cu boală a arterei coronare principale stângi sau boală trivasculară cu hipofuncție ventriculară și, probabil, cei cu diabet zaharat , care au avut rezultate mai bune cu bypass-ul coronarian (CABG). Acceptarea tot mai mare a PCI și a plasării grefei se datorează în principal costurilor mai mici și spitalizării mai scurte, percepției că CABG se efectuează cel mai bine o singură dată și poate fi rezervat pentru o utilizare ulterioară și preferinței pacienților pentru un tratament mai puțin invaziv. Acești factori fac din PCI procedura de elecție pentru revascularizare în boala monovasculară. Situația este mai puțin clară în cazul bolii multivasculare. De asemenea, trebuie remarcat faptul că, datorită efectorilor finali excelenți la pacienții tratați medical, este dificil să se demonstreze un avantaj față de metoda de revascularizare, cu excepția pacienților care continuă să prezinte puține simptome sau au boală a arterei coronare principale stângi sau boală trivasculară și disfuncție ventriculară stângă. Problema trombozei tardive a stentului ar putea schimba tendința către stenturile metalice nude, în special pentru pacienții care nu tolerează sau nu iau clopidogrel pentru o perioadă lungă de timp.

Boden WE și colab. Grupul de cercetare al studiului COURAGE. Terapie medicală optimă cu sau fără PCI pentru boala coronariană stabilă. N Engl J Med. 12 aprilie 2007;356(15):1503-16. [PMID: 17387127]

Botoman VA. Dureri toracice noncardiace. J Clin Gastroenterol. 2002 ianuarie; 34(1):6-14. [PMID: 11743240]

Budoff MJ și colab. Evaluarea bolii coronariene prin tomografie computerizată cardiacă: o declarație științifică a Comitetului pentru Imagistică și Intervenție Cardiovasculară al Asociației Americane a Inimii, a Consiliului pentru Radiologie și Intervenție Cardiovasculară și a Comitetului pentru Imagistică Cardiacă, a Consiliului pentru Cardiologie Clinică. Circulation. 17 octombrie 2006; 114(16):1761-91. [PMID: 17015792]

Eagle KA și colab. Actualizarea ghidului ACC/AHA 2004 pentru chirurgia de bypass coronarian: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică (Comitetul pentru actualizarea ghidurilor din 1999 pentru chirurgia de bypass coronarian). (http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/cabg/index_rev.pdf)

Gibbons RJ și colab. Actualizarea ghidului ACC/AHA 2002 pentru gestionarea pacienților cu angină cronică stabilă - articol rezumat: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică (Comitetul pentru gestionarea pacienților cu angină cronică stabilă). J Am Coll Cardiol. 1 ianuarie 2003; 41(1):159-68. [PMID: 12570960]

Goldstein J și colab. Un studiu controlat randomizat privind tomografia computerizată coronariană multi-slice pentru evaluarea durerii toracice acute. J Am Coll Cardiol. 27 februarie 2007;49(8):863-71. [PMID: 17320744]

Grines CL și colab. Prevenirea întreruperii premature a terapiei antiplachetare duale la pacienții cu stenturi coronariene: un aviz științific din partea Asociației Americane a Inimii, Colegiului American de Cardiologie, Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Colegiului American de Chirurgie și Asociației Stomatologice Americane, cu reprezentare din partea Colegiului American de Medici. Circulation. 13 februarie 2007;115(6):813-8. [PMID: 17224480]

King SB al III-lea și colab. 2007 Actualizare concentrată a ghidului ACC/AHA/SCAI 2005 pentru intervenția coronariană percutanată: Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică: Grupul de redactare din 2007 pentru revizuirea noilor dovezi și actualizarea ghidului ACC/AHA/SCAI 2005 pentru intervenția coronariană percutanată, scris în numele Comitetului de redactare din 2005. Circulation. 2008;117:261-95. [PMID: 18079354]

Lee TH și colab. Practică clinică. Teste neinvazive la pacienții cu boală coronariană stabilă. N Engl J Med. 2001 14 iunie;344(24):1840-5. [PMID: 11407346]

Morrow DA și colab. Efectele ranolazinei asupra evenimentelor cardiovasculare recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST: studiul randomizat MERLIN-TIMI 36. JAMA. 25 aprilie 2007;297(16): 1775-83. [PMID: 17456819]

Paetsch I și colab. Comparație între rezonanța magnetică de stres cu dobutamină, rezonanța magnetică de stres cu adenozină și perfuzia prin rezonanță magnetică de stres cu adenozină. Circulation. 17 august 2004;110(7):835-42. [PMID: 15289384]

Parmet S și colab. Pagina pacientului JAMA. Bypass coronarian. JAMA. 16 aprilie 2008;299(15):1856. [PMID: 18413881]

Patel MR și colab. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Criterii de adecvare pentru revascularizarea coronariană: un raport al Grupului de lucru privind criteriile de adecvare al Fundației Colegiului American de Cardiologie, Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societății Chirurgilor Toracici, Asociației Americane pentru Chirurgie Toracică, Asociației Americane a Inimii și Societății Americane de Cardiologie Nucleară. Aprobat de Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Americană pentru Insuficiență Cardiacă și Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol. 10 februarie 2009;53(6):530-53. [PMID: 19195618]

Raff GL și colab. Angiografia coronariană prin tomografie computerizată: imagistica coronariană evoluează. J Am Coll Cardiol. 8 mai 2007;49(18):1830-3. [PMID: 17481441]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Testare de stres cardiac. JAMA. 15 octombrie 2008;300(15):1836. [PMID: 18854548]

Vasospasm coronarian și angină pectorală cu arteriografii coronariene normale

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere precordială care apare adesea în repaus în perioadele de stres sau fără un factor declanșator cunoscut; este ameliorată în scurt timp cu nitrați.
- Dovezi ECG de ischemie în timpul durerii, uneori cu supradenivelare de segment ST, chiar și cu monitorizare Holter.
- Demonstrație angiografică a obstrucției nesemnificative a principalelor vase coronare.
- Demonstrație angiografică a spasmului coronarian care răspunde la nitroglicerină sau la antagoniștii canalelor de calciu intracoronari.

► Informații generale

Deși aproape toate simptomele ischemiei miocardice se datorează stenozei fixe a arterelor coronare, hemoragiei în placă sau trombozei la locul leziunilor, unele episoade ischemice pot fi precipitate sau exacerbate de vasoconstricția coronariană.

Spasmul arterelor coronare mari, cu scăderea rezultată a fluxului sanguin coronarian, poate apărea spontan sau poate fi indus de expunerea la frig, stres emoțional sau medicamente vasoconstrictoare, cum ar fi derivații de ergot. Spasmul este frecvent atât în arterele coronare normale, cât și în cele stenozate. Un infarct miocardic poate apărea chiar și ca urmare a unui spasm fără boală

coronariană obstructivă vizibilă, deși aproape toate cazurile de spasm coronarian apar în prezența stenozei coronariene.

Cocaina poate induce ischemie miocardică și infarct miocardic prin provocarea vasoconstricției arterelor coronare sau prin creșterea necesarului de energie al miocardului. De asemenea, contribuie uneori la accelerarea aterosclerozei și trombozei. Ischemia în **angina Prinzmetal (varianta) se** datorează aproape întotdeauna vasoconstricției coronariene. Aceasta tinde să afecteze artera coronară dreaptă, iar stenozele fixe sunt puțin probabile. Ischemia miocardică poate apărea la persoanele cu artere coronare normale ca urmare a deteriorării microcirculației coronariene sau a reactivității vasculare anormale. Aceasta este cunoscută sub numele de sindromul X.

SINDROMURI CORONARIENE ACUTE FĂRĂ SUPRAVINEREA SEGMENTULUI ST

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Sindroamele coronariene acute sunt clasificate în funcție de ECG-ul de prezentare.
  - Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.
  - Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST.
- ► Sindromul coronarian acut fără supradenivelare de segment ST se subîmparte în infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST și angină instabilă, bazându-se în principal pe prezența sau absența unor biomarkeri cardiaci crescuți.
- ► CK-MB, troponina sau ambele pot crește sau pot rămâne normale.
- ► ECG-ul arată uneori subdenivelarea segmentului ST sau - inversarea undei T, deși poate fi normal.

► Manifestări clinice

Ischemia poate fi silențioasă sau poate provoca angină pectorală.

Angina Prinzmetal **(varianta)** este un sindrom clinic caracterizat prin durere toracică fără factorii precipitanți obișnuiți și însoțită de supradenivelare de segment ST, mai degrabă decât de depresie. Afectează frecvent femeile sub 50 de ani. Apare în mod caracteristic la pacienții care se trezesc devreme dimineața și tinde să fie asociată cu aritmii sau defecte de conducere. Poate fi diagnosticată printr-un test de provocare cu ergonovină (un vasoconstrictor cu ergonovină), deși rezultatele unei astfel de provocări sunt nespecifice și prezintă riscuri.

► Tratament

Pacienții cu durere toracică cu supradenivelare de segment ST trebuie supuși unei angiografii coronariene pentru a determina dacă sunt prezente leziuni stenotice fixe. Dacă se constată astfel de leziuni, este indicată terapia medicală radicală sau revascularizarea, deoarece acestea pot reprezenta o fază instabilă a bolii. Dacă nu se observă leziuni semnificative și se suspectează spasm, prioritatea principală este evitarea factorilor precipitanți, cum ar fi fumatul și consumul de cocaină. Episoadele de spasm coronarian răspund bine la nitrați, care, împreună cu blocantele canalelor de calciu (cum ar fi nifedipina cu acțiune prelungită, diltiazemul sau amlodipina), sunt eficiente ca profilaxie. Prin vasoconstricție neopusă mediată de P-1 , blocantele P pot exacerba vasospasmul coronarian, dar pot avea o oarecare utilitate în tratarea persoanelor la care spasmul este asociat cu stenoze fixe.

Al Suwaidi J și colab. Fiziopatologie, diagnostic și strategii actuale de gestionare a durerii toracice la pacienții cu angiografie normală . Mayo Clin Proc. 2001 august;76(8):813-22. [PMID: 11499821]

Frishman WH și colab. Manifestări cardiovasculare ale abuzului de substanțe partea 1: cocaină. Heart Dis. 2003 mai-iunie;5(3):187-201. [PMID: 12783633]

Lange RA și colab. Complicații cardiovasculare ale consumului de cocaină. N Engl J Med. 2001 2 august;345(5):351-8. [PMID: 11484693]

► Generalități

Sindroamele coronariene acute cuprind gama de ischemii cardiace instabile, de la angina instabilă până la infarctul miocardic acut. În prezent, sindroamele coronariene acute sunt clasificate în funcție de prezența supradenivelării segmentului ST sau a absenței supradenivelării segmentului ST pe ECG. Acest lucru permite clasificarea imediată și ajută la determinarea pacienților care ar trebui luați în considerare pentru resuscitarea imediată a perfuziei. Evoluția biomarkerilor cardiaci permite apoi determinarea dacă a avut loc un infarct miocardic. Definiția generală a infarctului miocardic este o creștere a biomarkerilor cardiaci cu cel puțin o valoare peste percentila 99 a limitei superioare de referință, împreună cu dovezi de ischemie miocardică cu cel puțin unul dintre următoarele: simptome de ischemie; modificări ECG ale ischemiei noi; unde Q noi; sau dovezi imagistice ale unei noi pierderi de miocard viabil sau a unei anomalii recente a mișcării peretelui.

Sindroamele coronariene acute reprezintă o stare dinamică în care pacienții trec frecvent de la o categorie la alta, deoarece o nouă supradenivelare a ST poate apărea după prezentare, iar markerii cardiaci devin anormali, cu episoade recurente de ischemie.

Durerea în piept este unul dintre cele mai frecvente motive pentru vizitele la camera de gardă. Au fost dezvoltați algoritmi pentru a determina probabilitatea ca o persoană să prezinte un sindrom coronarian acut și, pentru cei care îl prezintă, riscul de evenimente ischemice și deces.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu sindroame coronariene prezintă aproape întotdeauna semne și simptome de ischemie miocardică în repaus sau la efort minim. Aceste semne și simptome sunt similare cu cele ale anginei cronice descrise anterior și constau în durere sau disconfort toracic retrosternal care poate iradia la maxilar, umăr stâng sau braț. Dispneea, greața, diaforeza sau sincopa pot însoți disconfortul toracic sau pot fi singurul simptom al sindromului coronarian acut. Aproximativ o treime dintre pacienții cu infarct miocardic nu au dureri toracice ca atare; acești pacienți tind să fie mai în vârstă, de sex feminin, au diabet și prezintă un risc mai mare de mortalitate ulterioară. Aproximativ 10% dintre pacienții cu sindroame coronariene acute prezintă semne de insuficiență cardiacă, care este, de asemenea, asociată cu un risc mai mare de deces.

Multe spitale au înființat **unități de observare a durerii toracice** care oferă o formă sistematică de stratificare serială a riscului pentru a îmbunătăți procesul de triaj. În multe cazuri, pacienții care nu au prezentat dureri toracice noi și nu au prezentat anomalii ECG sau enzime cardiace crescute sunt supuși testelor de efort pe bandă de alergare sau procedurilor imagistice pentru a

exclude ischemia la sfârșitul unei perioade de 8 până la 24 de ore și sunt externați din departamentul de urgență dacă aceste studii sunt negative.

B. Date de laborator

În funcție de timpul scurs între debutul simptomelor și prezentare, rezultatele inițiale ale testelor de laborator pot fi normale. Markerii necrozei miocitare cardiace, mioglobina, creatin kinaza (CK), CK-MB, precum și troponina I și T, ajută la identificarea infarctului miocardic acut. Acești markeri au un model de eliberare bine descris în timp la pacienții cu infarct miocardic. La pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI *),* acești - markeri inițiali sunt adesea în limite normale, deoarece pacientul este transferat rapid pentru resuscitarea imediată a perfuziei. La persoanele fără supradenivelare de segment ST, prezența unor niveluri anormale de CK-MB sau troponină este cea care este asociată cu necroza miocitară și cu diagnosticul de infarct miocardic. Creatinina serică este un factor determinant al riscului, iar clearance-ul creatininei estimat este important pentru a ghida dozajul anumitor antitrombotice, cum ar fi eptifibatida și enoxaparina.

C. Electrocardiogramă

Mulți pacienți cu sindroame coronariene acute prezintă modificări ECG în timpul episodului dureros, cum ar fi supradenivelare sau subdenivelare a segmentului ST sau aplatizare sau inversare a undei T. Modificările dinamice ale segmentului ST sunt cele mai specifice sindromului coronarian acut. Pacienții sunt predispuși să prezinte - semne de disfuncție ventriculară stângă în timpul durerii și pentru o perioadă ulterioară.

► Tratament

A. Măsuri generale

Tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST trebuie variat. Persoanele cu risc intermediar sau ridicat trebuie spitalizate, ținute în repaus la pat sau cu activitate foarte limitată în primele 24 de ore, monitorizate și li se administrează oxigen suplimentar. Sedarea cu benzodiazepine este adesea utilă dacă este prezentă anxietatea.

B. Măsuri specifice

Tabelul 10-5 oferă un rezumat al recomandărilor ghidurilor ACC/AHA pentru anumite tratamente medicale.

C. Terapia anticoagulantă și antiplachetară

Pacienții trebuie să primească o combinație de terapie antiplachetară și anticoagulantă. Tratamentul **cu aspirină** (81 până la 325 mg zilnic) și un anticoagulant (heparină nefracționată, enoxaparină, fondaparinux sau bivalirudină) trebuie inițiat la prezentare . Amplul studiu CURRENT, care a comparat o doză de aspirină de 81 mg cu o doză de 325 mg (în plus față de **clopidogrel**) în prima lună după diagnosticarea sindromului coronarian acut, a arătat o mică diferență în ceea ce privește evenimentele trombotice sau sângerările majore. Prin urmare, ambele doze sunt rezonabile, cel puțin în prima lună. Mai multe studii au arătat că **heparina cu greutate moleculară mică** (enoxaparină 1 mg/kg administrată subcutanat la fiecare 12 ore) este puțin mai eficientă decât **heparina nefracționată** în prevenirea evenimentelor ischemice recurente în sindroamele coronariene acute. Cu toate acestea, studiul clinic SYNERGY a demonstrat că heparina nefracționată și enoxaparina sunt asociate cu rate similare de mortalitate sau infarct miocardic recurent în cazurile de intervenție coronariană precoce frecventă. Studiul OASIS-5 a observat că **fondaparina** , un inhibitor specific al factorului Xa administrat subcutanat în doză de 2,5 mg o dată pe zi, a fost la fel de eficient ca enoxaparina la 20.000 de pacienți în prevenirea decesului prematur, a infarctului miocardic și a ischemiei refractare și a redus sângerările majore cu 50%. Această reducere a sângerărilor majore s-a tradus printr-o reducere semnificativă a mortalității (și a deceselor, a infarctului miocardic sau a ambelor) la 30 de zile. Deși tromboza legată de cateter a fost mai frecventă în timpul procedurilor de intervenție coronariană cu fondaparinux, se pare că aceasta poate fi controlată prin adăugarea de heparină nefracționată (în doze de aproximativ 50 până la 70 de unități/kg) în timpul procedurii. Ghidurile recomandă fondaparina și o descriu ca fiind extrem de benefică pentru pacienții care au primit inițial tratament medical și care prezintă un risc crescut de sângerare, cum ar fi vârstnicii.

Studiul ACUITY a arătat că inhibitorul direct de trombină, **bivalirudina,** pare a fi o alternativă rezonabilă la heparină (heparină nefracționată sau enoxaparină) plus un antagonist al glicoproteinei IIb/IIIa pentru multe persoane cu sindroame coronariene acute care sunt supuse unei intervenții coronariene precoce. Bivalirudina (fără inhibitorul obișnuit al glicoproteinei IIb/IIIa) este asociată cu sângerări semnificativ mai mici decât heparina plus inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa.

Studiul clinic *Clopidogrel în angină instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE)* a demonstrat o reducere cu 20% a criteriului de evaluare combinat de deces cardiovascular, infarct miocardic și accident vascular cerebral odată cu adăugarea de clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, 75 mg/zi timp de nouă până la 12 luni) la subiecții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. În cazul tratamentului cu clopidogrel, doza optimă de aspirină pare a fi de 81 mg zilnic (față de 160 mg zilnic sau 325 mg zilnic), pe baza unor rate similare de evenimente trombotice și a unor rate mai mici de sângerare, deși ghidurile ACC/AHA recomandă o doză de 162 până la 325 mg zilnic timp de o lună după plasarea stentului metalic și de trei până la șase luni pentru stenturile cu eliberare de medicamente. Ghidurile ACC/AHA recomandă administrarea preangiografică de clopidogrel sau a unui inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa ca recomandare de clasa IA înainte de angiografia coronariană. Ghidurile Societății *Europene de Cardiologie* recomandă mai ferm administrarea de clopidogrel preangiografic ca recomandare de clasă IA în

Tabelul 10-5. Rezumatul recomandărilor actuale ale ghidurilor ACC/AHA pentru tratamentul medical al sindroamelor coronariene acute (SCA) și al infarctului miocardic acut (IMA). [1]

Medicament	Tratamente imediate - pentru tusea ACS	Tratamente imediate pentru tuse în cazul IMA	Tratamente pentru externare
Acid acetilsalicilic (AAS)	IA	IA	IA
Clopidogrel la pacienții alergici la AAS	IA	IC	IA
Clopidogrel, tratament medical intenționat	IA	-	IA
Clopidogrel și un inhibitor IIb/IIIa, inițial (înainte de cateterizare)	IIaB		
Clopidogrel, la începutul cateterizării/intervenției coronariene percutanate (cateterizare/intervenție coronariană percutanată [PCI/CAT])	IA (înainte sau în timpul PCI)	IB	IA
Heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mică)	IA	IC[28 29]	-
Fondaparinux	IB	IC	
Bivalirudină	IB		
Bivalirudină la începutul strategiei de penetrare (fără inhibitor IIb/IIIa), dacă s-au administrat cel puțin 300 mg de clopidogrel cu 6 ore înainte de cateterismul sau PCI-ul planificat	IIaB		
p -blocante (orale)	IB	IA	IB
P -blocante (intravenoase)[30]	IIaB [3]	IIaB [3]	
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)	IB [3]	IA/IIaB[31]	IA/IIaB[32]
Inhibitori GP IIb/IIIa pentru pacienții cu cateterizare intenționată/ICP iminentă			
Eptifibatidă/tirofiban	IA	-	-
Abciximab	IA	IIaB[33]	-
Inhibitori GP IIb/IIIa pentru pacienții cu risc crescut fără cateterizare/ICP intenționată aproape de sugar			
Eptifibatidă/tirofiban	IIaA	-	-
Abciximab	IIIA	-	-
Hipolipidemic[34]	-	-	IA
Sfaturi pentru renunțarea la fumat	-	-	IB
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (altele decât acidul acetilsalicilic)	IIIC	IIIC	-

toți pacienții. Studiul amplu CURRENT a arătat că clopidogrelul în „doză dublă" (600 mg ca doză orală de încărcare inițială , urmată de 150 mg administrat oral zilnic) timp de șapte zile reduce tromboza stentului, cu o ușoară creștere a sângerărilor majore (dar nu fatale), ceea ce îl face o opțiune pentru pacienții cu sindrom coronarian acut care urmează să fie supuși unei intervenții coronariene percutanate.

Prasugrelul este o tienopiridină cu potență mai mare și un debut de acțiune mai rapid decât clopidogrelul. Studiul TRITON a comparat **prasugrelul** cu clopidogrelul la pacienții cu STEMI sau infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST care erau programați pentru intervenție coronariană percutanată. Prasugrelul a dus la o reducere relativă de 19% a mortalității cardiovasculare, infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral, cu prețul unei mici creșteri a sângerărilor majore (inclusiv sângerări fatale). Tromboza stentului a fost redusă la jumătate. Deoarece pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu prezentau un risc crescut de hemoragie intracraniană, prasugrelul este contraindicat la acești indivizi. Rata de sângerare a

[28]Clasa I indică faptul că tratamentul este util și eficient, Clasa IIa indică faptul că datele susțin utilitatea sau eficacitatea sa, Clasa IIb indică faptul că datele sunt mai puțin robuste, iar Clasa III indică faptul că intervenția este inutilă sau ineficientă și uneori dăunătoare. Recomandările din Clasa A sunt derivate din studii clinice randomizate, la scară largă, iar recomandările din Clasa B sunt derivate din studii clinice randomizate, mai mici sau din analize observaționale detaliate. ACC/AHA, *Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii*.

[29]Heparina nefracționată, enoxaparina sau fondaparina au eficacitate stabilită și trebuie utilizate (IC) timp de minimum 48 de ore, de preferință pe toată durata spitalizării, până la opt zile. Când tratamentul este prelungit peste 48 de ore, se preferă enoxaparina sau fondaparina din cauza riscului de inducere a trombocitopeniei cu heparina (IA). Fondaparina nu trebuie administrată ca unic anticoagulant pentru PCI din cauza riscului de tromboză a cateterului.

[30]Pentru pacienții cu hipertensiune arterială, dar fără insuficiență cardiacă, debit cardiac redus, risc crescut de șoc sau alte contraindicații pentru beta- blocante .

[31]Pentru pacienții cu hipertensiune arterială persistentă în ciuda tratamentului, diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă sau orice disfuncție ventriculară stângă.

[32]IA pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau fracție de ejecție < 0,40; IIa pentru alții, în absența hipotensiunii arteriale (presiune sistolică < 100 mmHg); antagonist al receptorilor de angiotensină (valsartan sau candesartan) pentru persoanele cu intoleranță la inhibitori
AS.

6 Cât mai curând posibil după intervenția coronariană percutanată primară. 7 Pentru pacienții cu colesterol lipoproteinic cu densitate mică > 100 mg/100 ml.

fost, de asemenea, mai mare la pacienții cu greutate corporală mică (<60 kg) și vârstă înaintată (>75 ani), și se recomandă prudență la această populație. Prasugrelul pare a fi foarte eficient la pacienții cu STEMI tratați cu intervenție coronariană percutanată primară, fără a crește substanțial sângerarea.

Inhibitorii receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa plachetare cu molecule mici sunt adjuvanți utili la pacienții cu risc crescut (aproape întotdeauna definiți prin fluctuații ale subdenivelării segmentului ST sau biomarkeri pozitivi) cu sindroame coronariene acute, în special atunci când sunt supuși unei intervenții coronariene percutanate. **Tirofibanul** , 0,4 pg/kg/min timp de 30 de minute, urmat de 0,1 pg/kg/min, și **eptifibatida** , 180 pg/kg în bolus, urmată de o perfuzie continuă de 2 pg/kg/min, și-au dovedit eficacitatea. Reducerea dozei (1 pg/kg/min) este necesară la pacienții cu funcție renală afectată. De exemplu, dacă clearance-ul creatininei calculat este mai mic de 50 ml/min, rata de perfuzie a eptifibatidei trebuie înjumătățită la 1 pg/kg/min. Studiul ISAR-REACT-2 a arătat că, pentru pacienții supuși intervenției coronariene percutanate cu sindrom coronarian acut cu risc crescut, în special cei cu niveluri crescute de troponină, **abciximab intravenos** (adăugat la doza de încărcare de 600 mg clopidogrel) reduce evenimentele ischemice cu aproape 25%. În studiul EARLY-ACS, care a inclus peste 10.000 de pacienți cu sindrom coronarian acut cu risc crescut, nu s-a observat niciun beneficiu în cazul administrării eptifibatidei la internare, comparativ cu administrarea acesteia în momentul angiografiei coronariene penetrante și s-au observat rate mai mari de sângerare.

La persoanele fără supradenivelare de segment ST, tratamentul fibrinolitic trebuie evitat, deoarece adesea există o arteră permeabilă și există riscul ca acest tratament să depășească beneficiile .

D. Nitroglicerină

Nitrații reprezintă tratamentul antiischemic de primă linie pentru sindroamele coronariene acute care se prezintă cu dureri în piept. Terapia non-parenterală cu unguent nitroglicerin sublingual sau oral sau alte medicamente nitroglicerinice este de obicei suficientă. Dacă durerea persistă sau reapare, trebuie inițiată nitroglicerina intravenoasă. Doza inițială obișnuită este de 10 pg/min. Doza trebuie crescută cu 10 până la 20 pg/min (până la maximum 200 pg/min) până când angina pectorală se remite sau tensiunea arterială medie scade cu 10%. La administrarea intravenoasă de nitroglicerină, tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție și, de obicei, continuu. Trebuie evitată hipotensiunea arterială (tensiune arterială sistolică <100 mmHg). Toleranța la perfuzia intravenoasă continuă de nitrați este frecventă.

E. Blocantele P

Aceste medicamente reprezintă, de asemenea, o parte importantă a tratamentului inițial al anginei pectorale instabile, cu excepția cazului în care sunt contraindicate din alt motiv. Farmacologia acestor medicamente este discutată în Capitolul 11 și rezumată în Tabelul 11-7. În aceste cazuri, trebuie evitate medicamentele cu activitate simpatomimetică intrinsecă. La aproape toți pacienții, un medicament oral este suficient, dar metoprololul intravenos, administrat în trei doze de 5 mg la interval de 5 minute, în funcție de toleranță și în absența insuficienței cardiace, oferă un efect mai rapid. Tratamentul oral trebuie crescut intensiv atât cât permite tensiunea arterială.

F. Antagoniști ai canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu nu au demonstrat o influență favorabilă asupra prognosticului în angina instabilă și ar trebui utilizate în principal ca terapie de linia a treia la pacienții ale căror simptome persistă la nitrați și blocante P sau la care aceste medicamente sunt inadecvate. Când nitrații sunt utilizați concomitent fără blocante P, se preferă diltiazemul sau verapamilul, deoarece nifedipina și alte dihidropiridine sunt mai susceptibile de a provoca tahicardie reflexă sau hipotensiune arterială. Doza inițială trebuie să fie mică, dar crescută rapid (Tabelul 11-9).

G. Statine

Studiul clinic PROVE-IT oferă dovezi pentru inițierea terapiei cu statine în zilele imediat următoare unui sindrom coronarian acut. În acest studiu, cel mai intensiv tratament cu 80 mg de atorvastatină zilnic, indiferent de nivelurile de colesterol total sau colesterol din lipoproteine cu densitate mică, a îmbunătățit rezultatele comparativ cu 40 mg de pravastatină zilnic; în plus, curbele pentru mortalitate sau eveniment cardiovascular major au diferit de la trei luni de la inițierea tratamentului.

► Indicații pentru angiografia coronariană

Pentru pacienții cu sindrom coronarian acut, inclusiv infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST, stratificarea riscului este importantă pentru a determina intensitatea îngrijirii . Diverse tratamente, inclusiv antagoniști ai glicoproteinei IIb/IIIa, heparină cu greutate moleculară mică și cateterizare invazivă la timp, s-au dovedit a oferi cel mai mare beneficiu la pacienții cu sindrom coronarian acut și cel mai mare risc. Așa cum este indicat în ghidurile ACC/AHA, cateterizarea invazivă precoce și revascularizarea sunt în general justificate la persoanele cu orice caracteristică de risc ridicat (Tabelul 10-6). La pacienții fără aceste caracteristici de risc ridicat, metodele invazive sau neinvazive, cum ar fi testarea la stres (sau testarea la stres farmacologic la pacienții care nu pot face exerciții fizice), pot fi utilizate pentru a identifica pacienții cu ischemie reziduală, risc ridicat sau ambele. În plus, conform studiului ICTUS, o strategie bazată pe angiografie coronariană selectivă și revascularizare este acceptabilă pentru instabilitate sau ischemie indusă, chiar și la persoanele cu un rezultat pozitiv al troponinei (recomandare ACC/AHA clasa IIb).

Într-un alt studiu mai mic (ABOARD) nu s-a observat niciun avantaj în cazul cateterizării imediate.

Două instrumente de evaluare a riscului sunt disponibile pentru utilizare la patul pacientului: *scorul de risc TIMI* și *scorul de risc GRACE.* Scorul de risc TIMI include nouă variabile: vârsta >65 de ani, trei sau mai mulți factori de risc cardiac, stenoză coronariană anterioară >50%, deviația segmentului ST, două episoade de angină pectorală în ultimele 24 de ore, utilizarea aspirinei în ultimele șapte zile și markeri cardiaci crescuți. Scorul de risc GRACE, care se aplică persoanelor cu sau fără supradenivelare de segment ST, include clasa Killip, tensiunea arterială, deviația segmentului ST, stopul cardiac (când a apărut), creatinina serică crescută, creatinina kinaza (CK)-MB sau troponina și ritmul cardiac. *Scorul de risc TIMI* este disponibil pentru descărcare de la http://www.timi.org , iar scorul de risc GRACE de la http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/acs_risk.cfm .

Tabelul 10-6. Indicații pentru cateterizare și intervenție coronariană percutanată. [1]

Sindroame coronariene acute (angină pectorală instabilă și infarct miocardic fără supradenivelare de ST)	
Clasa I	**Măsurați la penetrarea timpurie a corpului pentru oricare dintre următorii indicatori de risc ridicat:**

	Angina sau ischemia recurentă în repaus sau cu activitate scăzută
	Troponină crescută
	Subdenivelarea segmentului ST
	Ischemie recurentă cu test ICC
	Rezultatul testului de stres cu risc ridicat
	EF < 0,40
	Instabilitate hemodinamică
	Tahicardie ventriculară susținută
	PCI pe parcursul a șase luni
	Previzualizare CABG
	În absența acestor constatări, este indicată o abordare conservatoare la timp sau penetrarea timpurie a organismului.
Clasa a II-a	Măsură de penetrare corporală precoce pentru pacienții cu prezentări repetate de SCA în ciuda tratamentului
Clasa a III-a	Morbidități extinse asociate la care este puțin probabil ca beneficiile revascularizării să depășească riscurile
	Durere toracică acută cu probabilitate scăzută de SCA
IM acut după terapia fibrinolitică (ghidurile ACC/AHA IMA 2004)	
Clasa I	Ischemie recurentă (spontană sau provocată)
	Recurentul meu
	Șoc cardiogen sau instabilitate hemodinamică
Clasa a II-a	FEVS < 0,40, ICC (chiar și temporară), aritmii ventriculare severe
Clasa IIb	PCI frecventă ca parte a măsurii de penetrare corporală după tratamentul fibrinolitic

Clasa I indică faptul că tratamentul este util și eficient, clasa IIa indică faptul că datele susțin utilitatea sau eficacitatea acestuia, clasa IIb indică faptul că datele sunt mai puțin robuste, iar clasa III indică faptul că intervenția este inutilă sau ineficientă și, în unele cazuri, dăunătoare. Recomandările de tip A sunt derivate din studii clinice randomizate la scară largă, în timp ce recomandările de tip B provin din studii clinice randomizate mai mici sau din analize detaliate ale observațiilor.

ACC/AHA, *Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii*; SCA, sindrom coronarian acut; IMA, infarct miocardic acut; CABG, bypass coronarian; ICC, insuficiență cardiacă congestivă ; FE, fracție de ejecție; FEVS, fracție de ejecție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; PCI, intervenție coronariană percutanată.

Anderson JL și colab. Ghidurile ACC/AHA 2007 pentru gestionarea pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 pentru gestionarea pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST): elaborate în colaborare cu Colegiul American al Medicilor de Urgență, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici: aprobate de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară și Societatea pentru Medicină Academică de Urgență. Circulation. 14 august 2007;116(7):e148-304. [PMID: 17679616]

Boersma E și colab. Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa plachetare în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore. Lancet. 19 ianuarie 2002;359(9302):189-98. [PMID: 11812552]

Giugliano RP și colab. Cercetătorii SCA precoce. Eptifibatidă provizorie precoce versus întârziată în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med. 21 mai 2009;360(21):2176-90. [PMID: 19332455]

Granger CB și colab. Registrul Global al Investigatorilor Evenimentelor Coronariene Acute. Predictori ai mortalității spitalicești în registrul global al evenimentelor coronariene acute. Arch Intern Med. 27 octombrie 2003;163(19):2345-53. [PMID: 14581255]

Hirsch A și colab. Cercetătorii privind tratamentul invaziv versus conservator în sindroamele coronariene instabile (ICTUS). Rezultat pe termen lung după o strategie de tratament invaziv precoce versus invaziv selectiv la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST și troponină T cardiacă crescută (studiul ICTUS): un studiu de urmărire. Lancet. 10 martie 2007;369(9564):827-35. [PMID: 17350451]

Kastrati A și colab. Investigatorii studiului ISAR-REACT 2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2). Abciximab la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate după pretratamentul cu clopidogrel: studiul randomizat ISAR-REACT 2. JAMA. 5 aprilie 2006;295(13):1531-8. [PMID: 16533938]

Mehta SR și colab. Cercetătorii TIMACS. Intervenție invazivă precoce versus întârziată în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med. 21 mai 2009;360(21):2165-75. [PMID: 19458363]

Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST al Societății Europene de Cardiologie; Bassand JP și colab. Ghiduri pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Eur Heart J. Iulie 2007;28(13):1598-660. [PMID: 17569677]

Thygesen K și colab. Grupul de lucru comun ESC/ACCF/AHA/WHF pentru redefinirea infarctului miocardic. Definiția universală a infarctului miocardic. Eur Heart J. Octombrie 2007;28(20):2525-38. [PMID: 17951287]

Udelson JE și colab. Imagistica perfuziei miocardice pentru evaluarea și triajul pacienților cu suspiciune de ischemie cardiacă acută: un studiu randomizat controlat. JAMA. 4 decembrie 2002;288(21): 2693-700. [PMID: 12460092]

Wiviott SD și colab. Cercetătorii TITRON-TIMI 38. Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med. 2007 15 noiembrie;357(20):2001-15. [PMID: 17982182]

Yusuf S și colab. Efectele clopidogrelului în asociere cu aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. N Engl J Med. 2001 16 august;345(7):494-502. [PMID: 11519503]

Yusuf S și colab. A cincea organizație pentru evaluarea strategiilor în sindroamele ischemice acute, cercetători. Comparație între fondaparină și enoxaparină în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med. 2006 Apr 6;354(14):1464-76. [PMID: 16537663]

Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Apariție bruscă, dar nu instantanee, a unui disconfort prelungit (>30 min) în porțiunea anterioară a toracelui (uneori perceput ca „gaz" sau presiune).
- Uneori se prezintă fără durere, cu aspect de insuficiență cardiacă congestivă acută, sincopă, accident vascular cerebral sau șoc.
- ECG: supradenivelare de segment ST sau bloc de ramură stângă.
- Este indicat tratamentul imediat pentru reluarea irigării.
- Intervenția coronariană percutanată în decurs de 90 de minute de la sosirea la spital este mai bună decât tromboliza.
- Tromboliza efectuată în primele 30 de minute de la sosirea la spital și la 6 până la 12 ore de la debutul simptomelor reduce mortalitatea.

Generalități

În majoritatea cazurilor, infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) rezultă dintr-un tromb coronarian ocluziv la locul unei plăci aterosclerotice preexistente (deși nu întotdeauna severe). Rareori, infarctul este cauzat de vasospasm prelungit, flux sanguin miocardic insuficient (de exemplu, hipotensiune arterială) sau cerere metabolică excesivă. Foarte rar, infarctul miocardic rezultă din ocluzie embolică, vasculită, disecție a rădăcinii aortice sau a arterei coronare sau aortită. Consumul de cocaină este o cauză a infarctului și trebuie luat în considerare la tinerii fără factori de risc. O tulburare care poate imita STEMI este cardiomiopatia de stres (numită și cardiomiopatie Takotsubo sau sindrom de distensie apicală) (vezi mai jos).

Supradenivelare ST denotă ocluzie coronariană acută și, prin urmare, necesită tratament imediat pentru reluarea perfuziei.

► Manifestări clinice

A. Simptome

1. Durere premonitorie. Există de obicei o agravare a tiparului anginos înainte de apariția simptomelor de infarct miocardic ; angina pectorală începe de obicei la efort minim sau în repaus.

2. Durere de infarct miocardic. Spre deosebire de episoadele de angină pectorală, aproape toate infarcturile miocardice apar în repaus, cel mai adesea dimineața devreme . Durerea este similară cu angina pectorală ca localizare și iradiere, dar poate fi mult mai intensă și poate crește rapid sau în valuri, atingând intensitatea maximă în câteva minute sau mai mult. Nitroglicerina are un efect redus; chiar și opioidele pot să nu amelioreze durerea.

3. Simptome conexe. Persoanele pot prezenta brusc transpirații reci, se pot simți slăbite și neliniștite și pot încerca să adopte o poziție confortabilă. Ele preferă să nu stea nemișcate. Pot apărea amețeli, sincopă, dispnee, ortopnee, tuse, respirație șuierătoare, greață și vărsături sau balonare abdominală, singure sau în orice combinație.

4. Infarct miocardic nedureros. O treime dintre pacienții cu - infarct miocardic acut nu prezintă dureri în piept; acești pacienți sunt mai puțin predispuși să solicite asistență medicală, iar rezultatele lor sunt adesea slabe. Vârstnicii, femeile și diabeticii sunt mai predispuși să se prezinte fără durerea toracică tipică. Până la 25% din infarctele miocardice sunt detectate pe ECG, fără nicio amintire a unui episod acut.

5. Moarte subită și aritmii precoce. Dintre toate decesele cauzate de infarct miocardic, aproape jumătate au loc înainte de sosirea pacientului la spital, iar moartea se presupune a fi cauzată de fibrilația ventriculară.

B. Semne

1. Caracteristici generale. Subiecții apar anxioși și uneori transpiră abundent. Ritmul cardiac poate varia de la bradicardie marcată (mai frecvent în infarctul miocardic anterior) la tahicardie rezultată din creșterea activității sistemului nervos simpatic, debit cardiac scăzut sau aritmii. Tensiunea arterială poate fi ridicată, în special la pacienții cu hipertensiune arterială preexistentă, sau scăzută la pacienții în șoc. Insuficiența respiratorie indică aproape întotdeauna insuficiență cardiacă. Febra, de obicei de grad scăzut, se poate dezvolta după 12 ore și poate persista timp de câteva zile.

2. Torace. Clasificarea **Killip** este metoda comună de clasificare a insuficienței cardiace la persoanele cu infarct miocardic acut și are o valoare prognostică foarte importantă. În clasa Killip I, nu există crepitături sau sunete S3 ; în clasa a II-a, există crepitături care nu dispar odată cu tusea în o treime sau mai puțin din câmpurile pulmonare sau un sunet S3 ; în clasa a III-a, există crepitături care nu dispar odată cu tusea în mai mult de o treime din câmpurile pulmonare ; iar în clasa a IV-a, apare șoc cardiogen (crepitături, hipotensiune arterială și semne de scădere a perfuziei).

3. Inimă. Examinarea cardiacă poate să nu dezvăluie constatări notabile sau multe anomalii. Distensia venoasă jugulară reflectă hipertensiunea atrială dreaptă, iar semnul Kussmaul (incapacitatea de a scădea presiunea venoasă jugulară la inspirație) sugerează infarct ventricular drept. Zgomotele cardiace înăbușite pot indica disfuncție ventriculară stângă. Galopurile atriale (S4) sunt o regulă, în timp ce galopurile ventriculare (S3) sunt mai puțin frecvente și indică o disfuncție ventriculară stângă semnificativă. Suflurile de regurgitare mitrală nu sunt neobișnuite și indică adesea disfuncție a mușchilor papilari sau, rareori, ruptură. Frecările pericardice sunt rare în primele 24 de ore, dar se pot dezvolta ulterior.

4. Extremități. Edemul este rar. Cianoza și temperatura scăzută indică un debit cardiac scăzut. Pulsurile periferice trebuie observate, deoarece șocul sau emboliile pot modifica ulterior constatările.

C. Date de laborator

Markerii cardiaci specifici ai afectării miocardice includ evaluări cantitative ale CK-MB, troponinei I și troponinei T. Concentrațiile normale de troponină depind de testul utilizat și de intervalele de referință pentru laboratorul care efectuează testul. Troponinele sunt mai sensibile și mai specifice decât CK-MB. Fiecare dintre aceste teste poate fi pozitiv încă din 4 până la 6 ore după debutul unui infarct miocardic și ar trebui să fie anormale înainte de 8 până la 12 ore. Concentrațiile de troponină sunt susceptibile să rămână ridicate timp de cinci până la șapte zile sau mai mult, așa că, în general, nu sunt utile în evaluarea suspiciunii de reinfarctizare precoce. Nivelurile CK-MB se normalizează de obicei în decurs de 24 de ore, ceea ce le face mai utile pentru evaluarea unui nou infarct.

D. Electrocardiogramă

Amploarea modificărilor ECG, în special gradul total de deviație a segmentului ST, este un bun indicator al extinderii infarctului miocardic acut și al riscului de evenimente adverse ulterioare. Progresia tipică a modificărilor este de la unde T vârfice („hiperacute") la supradenivelare de segment ST, dezvoltarea undelor Q și inversia undei T. Aceasta poate apărea în decurs de câteva ore până la câteva zile. Dezvoltarea de noi unde Q (durată >30 ms și 25% din amplitudinea undei R) este diagnostică, dar undele Q nu sunt prezente în 30 până la 50% din infarctele miocardice acute (infarcte fără undă Q). Blocul de ramură stângă, în special atunci când este nou (sau nu se știe că este vechi), la un pacient cu simptome de infarct miocardic acut este considerat „echivalent STEMI"; este indicat tratamentul pentru restabilirea fluxului sanguin. Supradenivelare de segment ST corespunzătoare

(adică supradenivelare de segment ST în derivațiile cu un complex QRS pozitiv general) cu bloc de ramură stângă este o constatare specifică care indică infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST.

E. Radiografie toracică

O radiografie toracică poate evidenția semne de insuficiență cardiacă congestivă, dar aceste modificări apar de obicei după - constatările clinice. Semnele de disecție aortică, inclusiv lărgirea mediastinului, ar trebui luate în considerare ca un posibil diagnostic alternativ.

F. Ecocardiografie

Ecocardiografia oferă o evaluare convenabilă la patul pacientului a funcției generale și regionale a ventriculului stâng. Aceasta poate contribui la diagnosticul și tratamentul infarctului miocardic. Ecocardiografia a fost utilizată cu succes pentru a ghida deciziile de spitalizare și tratament pentru persoanele cu suspiciune de infarct miocardic, deoarece mișcarea normală a peretelui sugerează că acesta din urmă este puțin probabil. Ecocardiografia cu imagistică Doppler este probabil cea mai convenabilă procedură pentru diagnosticarea regurgitării mitrale sau a defectului septal ventricular după infarctul miocardic.

G. Alte studii fără penetrare corporală

Diagnosticul și extinderea infarctului miocardic pot fi evaluate folosind diverse studii imagistice, pe lângă ecocardiografie. **Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)** cu substanță de contrast cu gadoliniu este în prezent cel mai sensibil test pentru detectarea și cuantificarea magnitudinii infarctului; poate detecta un infarct miocardic de până la 2 g. Când **pirofosfatul de tehnețiu-99m pentru scintigrafie** este injectat la cel puțin 18 ore după infarct, acesta formează complexe cu calciul din miocardul necrotic, creând o imagine de tip „punct fierbinte" a infarctului. Testul este insensibil la infarctele mici, iar rezultatele fals pozitive sunt frecvente; prin urmare, utilizarea sa este limitată la pacienții la care diagnosticul cu ECG și enzime nu este posibil, în special cei care se prezintă la câteva zile după eveniment sau care prezintă infarcte intraoperatorii. Scintigrafia cu taliu-201 sau noile trasoare de irigare pe bază de tehnețiu relevă „puncte reci" în regiunile cu irigare redusă, care reprezintă adesea un infarct atunci când trasorul radioactiv este administrat în repaus, dar datele nu fac distincție între leziunile recente și cele vechi.

H. Măsurători hemodinamice

Acestea pot fi utile în tratamentul persoanelor cu suspiciune de șoc cardiogen. Cu toate acestea, utilizarea cateterelor arteriale pulmonare nu a fost aproape niciodată asociată cu rezultate mai bune și ar trebui limitată la persoanele cu afectare hemodinamică severă (Tabelul 10-7).

Ricciardi MJ și colab. Vizualizarea microinfarctului discret după intervenția coronariană percutanată neonată asociată cu o creștere ușoară a creatin kinazei-MB. Circulation. 12 iunie 2001;103(23):2780-3. [PMID: 11401931]
Thygesen K și colab. Grupul de lucru comun ESC/ACCF/AHA/WHF pentru redefinirea infarctului miocardic. Definiția universală a infarctului miocardic. Circulation. 27 noiembrie 2007;116(22):2634-53. [PMID: 17951284]

► Tratament

Tabelul 10-5 oferă un rezumat al recomandărilor ACC/AHA pentru tratamente medicale specifice.

A. Acid acetilsalicilic, clopidogrel și prasugrel

Toți pacienții cu suspiciune sau diagnostic de infarct miocardic trebuie să primească imediat aspirină în doză de 162 sau 325 mg, indiferent dacă se are în vedere sau este deja administrată terapia trombolitică. Aspirina masticabilă asigură concentrații sanguine mai rapide. Pacienții cu alergie cunoscută la aspirină trebuie tratați cu clopidogrel; o doză de încărcare de 300 mg (sau 600 mg) asigură un debut de acțiune mai rapid în comparație cu doza standard de 75 mg.

Clopidogrelul, atunci când este adăugat la acidul acetilsalicilic, s-a dovedit a oferi beneficii semnificative la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI). În studiul clinic CLARITY, o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel administrată împreună cu terapie trombolitică, urmată de 75 mg zilnic, a îmbunătățit semnificativ permeabilitatea coronariană la cateterizare la 3,5 zile după tromboliză. Mai mult, la această populație de persoane cu vârsta de până la 75 de ani, nu s-a observat nicio creștere semnificativă a sângerărilor. În studiul clinic COMMIT/CCS-2 din China, peste 45.000 de pacienți cu infarct miocardic acut au fost repartizați aleatoriu să primească fie 75 mg zilnic de clopidogrel, fie placebo și s-a observat o reducere mică, dar semnificativă statistic, a decesului precoce, a infarctului miocardic recurent și a accidentului vascular cerebral, fără un exces de sângerări majore. Prin urmare, ghidurile actuale recomandă adăugarea clopidogrelului la aspirină la toți pacienții cu STEMI, indiferent dacă perfuzia este reluată sau nu, și continuarea acesteia

Cuadro 10-7. Subgrupos hemodinámicos en el infarto agudo del miocardio.

Categoría	CI o SWI	PCWP	Tratamiento	Comentario
Normal	>2.2, <30	<15	Ninguno	Tasa de mortalidad <5%.
Hiperdinámico	>3.0, >40	<15	Bloqueadores Ş	Caracterizado por taquicardia; tasa de mortalidad <5%.
Hipovolémico	<2.5, <30	<10	Expansión de volumen	Hipotensión, taquicardia, pero función ventricular izquierda preservada en la ecocardiografía; tasa de mortalidad de 4 a 8%.
Insuficiencia ventricular izquierda	<2.2, <30	>15	Diuréticos	Disnea leve, estertores, presión arterial normal; tasa de mortalidad de 10 a 20%.
Insuficiencia grave	<2.0, <20	>18	Diuréticos, vasodilatadores	Edema pulmonar, hipotensión leve; inotrópicos, quizá se requiera IABC; tasa de mortalidad de 20 a 40%.
Choque	<1.8, <30	>20	Inotrópicos, IABC	IABC temprana a menos que ocurra reversión rápida; tasa de mortalidad >60%.

CI, índice cardiaco (L/min/m^2); SWI, índice de trabajo latido (g-m/m^2, calculado como [presión arterial media - PCWP] ■ índice de volumen sistòlico • 0.0136); PCWP, presión capilar pulmonar en cuña (en mmHg; puede utilizarse en su lugar la presión diastólica de la arteria pulmonar); IABC, bomba de contrapulsación con globo intraaórtico.

timp de cel puțin 14 zile, aproape întotdeauna timp de un an. Pentru pacienții care au primit trombolitice, dar vor fi supuși unei angiografii în prima sau a doua zi, este esențial să se evalueze beneficiile inițiale ale clopidogrelului față de amânarea necesară a revascularizării chirurgicale cu aproximativ cinci zile la cei care o necesită.

Comparativ cu doza standard de clopidogrel, „doza dublă" (doză de încărcare de 600 mg urmată de 150 mg administrată oral o dată pe zi) timp de o săptămână reduce tromboza stentului cu prețul unei ușoare creșteri a sângerării. Studiul TRITON a arătat că prasugrelul oferă un beneficiu mai mare decât clopidogrelul în reducerea evenimentelor trombotice la subgrupul de pacienți cu STEMI, inclusiv o reducere cu 50% a trombozei stentului.

B. Tratament de reluare a irigațiilor

Recomandarea actuală este de a reinstitui terapia de perfuzie pentru pacienții cu STEMI care solicită asistență medicală în primele 12 ore de la debutul simptomelor, fie prin intervenție coronariană percutanată primară, fie prin terapie trombolitică. Pacienții fără supradenivelare de segment ST (numiți anterior infarcte miocardice „fără undă Q") nu beneficiază de tromboliză și pot chiar fi afectați.

1. Intervenție coronariană percutanată primară. Angiografia coronariană imediată și intervenția coronariană percutanată primară (ICP *) (inclusiv* stentarea) arterei asociate infarctului sunt superioare trombolizei atunci când sunt efectuate de operatori experimentați în centre cu un volum mare de pacienți și intervale scurte între primul contact medical și intervenție („ușă la balon"). Ghidurile americane și europene impun intervale mai mici de 90 de minute pentru primul contact medical sau primul contact medical și intervenție („ușă la balon"). Mai multe studii au arătat că, atunci când sistemele de transfer sunt eficiente, transferul pacienților cu infarct miocardic acut din spitale fără capacitate de ICP în centre capabile să efectueze ICP primară poate îmbunătăți rezultatele în comparație cu terapia trombolitică în spitalul inițial, deși acest lucru necesită un sistem sofisticat care să asigure identificarea, transferul și ICP-ul rapid. Intervenția coronariană percutanată primară (ICP) este strategia de elecție la persoanele cu contraindicații absolute și multe contraindicații relative pentru terapia trombolitică. Rezultatul acestei strategii în centrele specializate este excelent, depășind cel care poate fi obținut cu terapia trombolitică, chiar și la pacienții eligibili. Cu toate acestea, este puțin probabil ca această experiență să fie generalizabilă la centre și operatori mai puțin experimentați. Plasarea de stenturi, aproape întotdeauna în asociere cu abciximab, un antagonist al glicoproteinei IIb/IIIa, este tratamentul standard pentru pacienții cu infarct miocardic acut. Deoarece rata trombozei tardive a stentului cu eliberare de medicamente nu este bine definită după plasarea acestui dispozitiv în PCI primar, stenturile metalice neacoperite sunt utilizate mai frecvent. În subgrupul de persoane cu șoc cardiogen, tratamentul preferat este cateterizarea la timp cu revascularizare percutanată sau chirurgicală, care s-a dovedit a reduce mortalitatea. Deoarece o strategie de intervenție urgentă prezintă un risc mai mic de complicații hemoragice, aceasta poate fi, de asemenea, strategia preferată la mulți pacienți vârstnici (vezi tabelele 10-5 și 10-6 pentru factorii de luat în considerare la alegerea între terapia trombolitică și PCI primar).

Inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa, și în special abciximab, s-au dovedit a reduce evenimentele trombotice majore și, posibil, mortalitatea, la pacienții supuși intervenției coronariene percutanate (ICP) primare. În studiul clinic HORIZONS, s-a constatat că bivalirudina (cu inhibitori IIb/IIIa de rapel intermediari) produce o rată similară de evenimente trombotice și cu 40% mai puține sângerări comparativ cu heparina nefracționată cu abciximab. Aceasta pare a fi însoțită de o mortalitate mai mică la 30 de zile și la un an, confirmând în continuare siguranța și eficacitatea bivalirudinei în acest context.

Parțial pentru că pacienții din Statele Unite care călătoresc pentru intervenție coronariană percutanată primară se confruntă adesea cu întârzieri mari între sosirea la primul spital și umflarea balonului, a existat interes pentru efectuarea intervenției coronariene percutanate (PCI) „facilitate", în care se administrează o combinație de medicamente (doze complete sau reduse de fibrinolitice, cu sau fără inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa) pentru a stabili permeabilitatea, urmată de PCI imediat. Cu toate acestea, studii recente (și analize ale studiilor finalizate) nu arată niciun beneficiu și chiar daune în cazul acestei strategii. Prin urmare, deocamdată, pacienții ar trebui tratați cu fibrinolitice (și intervenție coronariană percutanată de salvare imediată dacă perfuzia nu este restabilită) sau cu PCI primară, dacă aceasta poate fi efectuată precoce, așa cum este indicat de ghidurile ACC/AHA și europene. Accesul la timp la restabilirea mult necesară a perfuziei, inclusiv intervenția coronariană percutanată primară, poate fi extins prin stabilirea unor sisteme regionale de îngrijire care includ servicii medicale de urgență și rețele spitalicești. *Asociația Americană a Inimii* are un program numit *Mission: Lifeline* care sprijină dezvoltarea sistemelor (vezi http://www.americanheart.org/present.jhtml?identifier=3050213).

2. Tratament trombolitic

A. Beneficiu. Terapia trombolitică reduce mortalitatea și dimensiunea infarctului la persoanele cu infarct miocardic acut însoțit de supradenivelare de segment ST (definit ca >0,1 mV în două derivații inferioare sau laterale sau în două derivații precordiale contigue) sau cu bloc de ramură stângă (nerecunoscut ca vechi). Cel mai mare beneficiu se obține dacă tratamentul este inițiat în primele 3 ore, când este posibilă o reducere a ratei mortalității de până la 50%. Ulterior, magnitudinea beneficiului diminuează rapid, dar o reducere relativă a mortalității de 10% poate fi obținută până la 12 ore de la debutul durerii toracice. Beneficiul în ceea ce privește supraviețuirea este mai mare la subiecții cu infarcte mari, aproape întotdeauna infarcte anterioare.

B. Contraindicații. Complicațiile hemoragice majore (cele mai grave fiind intracraniene)

apar la 0,5 până la 5% dintre pacienți . Principalii factori de risc pentru sângerarea intracraniană sunt vârsta peste 65 de ani, hipertensiunea arterială atunci când este prezentă (în special >180/110 mmHg), greutatea corporală mică (<70 kg) și utilizarea de medicamente trombolitice specifice cheagului (alteplază, reteplază, tenecteplază). Deși persoanele cu vârsta peste 75 de ani au o rată a mortalității mult mai mare în infarctul miocardic acut și, în consecință, pot obține un beneficiu mai mare, riscul de sângerare majoră este, de asemenea, crescut, în special la pacienții cu factori de risc pentru hemoragie intracraniană, cum ar fi hipertensiunea arterială severă sau accidentul vascular cerebral recent. Pacienții care se prezintă la mai mult de 12 ore de la debutul durerii toracice pot obține, de asemenea, un beneficiu mic, mai ales dacă durerea și supradenivelare de segment ST persistă, dar acest beneficiu rareori depășește riscul asociat.

Contraindicațiile pentru terapia trombolitică includ accidentul vascular cerebral hemoragic anterior, alte accidente vasculare cerebrale sau episoade cerebrale în decurs de un an, neoplazie intracraniană cunoscută, traumatisme craniene (chiar și minore), hemoragii interne active (excluzând menstruația) sau suspiciunea de disecție aortică. Contraindicațiile relative includ tensiunea arterială >180/110 mmHg la prezentare, alte anomalii intracraniene care nu au fost enumerate anterior ca contraindicații, diateză hemoragică cunoscută, traumatisme (inclusiv traumatisme craniene minore) în ultimele două până la patru săptămâni, intervenții chirurgicale majore în ultimele trei săptămâni, resuscitare cardiopulmonară prelungită (>10 min) sau traumatică, hemoragii interne recente (în ultimele două până la patru săptămâni), puncții vasculare necompresibile, retinopatie diabetică activă, sarcină, ulcer peptic activ, antecedente de hipertensiune arterială severă, prescripție actuală de anticoagulante (raport internațional normalizat [INR] >2,0 până la 3,0) și (în cazul streptokinazei) reacție alergică anterioară sau expunere la streptokinază sau anistreplază în ultimii doi ani.

C. TROMBOLITICE. Următoarele medicamente trombolitice sunt disponibile pentru infarctul miocardic acut și sunt descrise în Tabelul 10-8.

Alteplaza (activator tisular recombinant al plasminogenului ; t-PA) este un activator **natural** al plasminogenului, cu specificitate moderată pentru fibrină, care reduce fibrinogenul circulant cu aproximativ 50%. În primul studiu GUSTO care a comparat o doză de t-PA (administrată cu heparină nefracționată) administrată timp de 90 de minute cu streptokinază, rata mortalității la 30 de zile cu t-PA a fost cu un punct procentual mai mică (o viață suplimentară salvată la 100 de pacienți tratați), deși a existat și o mică creștere a ratei hemoragiei intracraniene. Un substudiu angiografic a confirmat o rată de permeabilitate la 90 de minute mai mare și un flux sanguin normal (gradul TIMI 3) la acești pacienți.

Reteplaza este o deleție mutantă a t-PA recombinantă, care este doar puțin mai puțin specifică pentru fibrină. În studiile clinice comparative, **se** pare că are o eficacitate similară cu alteplaza, dar acțiunea sa este mai durabilă și poate fi administrată în două bolusuri la un interval de 30 de minute.

Tenecteplaza (TNK-t-PA) este un substitut mutant modificat genetic pentru t-PA natural, care are un clearance plasmatic redus, o sensibilitate crescută la fibrină și o rezistență crescută la inhibitorul activatorului plasminogenului-1. Poate fi administrat sub formă de

Cuadro 10-8. Tratamiento trombolítico para el infarto agudo del miocardio.

	Alteplasa; activador del plasminógeno hístico (t-PA)	Reteplasa	Tenecteplasa (TNK-t-PA)	Estreptocinasa
Origen	DNA recombinante	DNA recombinante	DNA recombinante	Estreptococos del grupo C
Vida media	5 min	15 min	20 min	20 min
Dosis habitual	100 mg	20 unidades	40 mg	1.5 millones de unidades
Administración	Bolo inicial de 15 mg, seguido por 50 mg por venoclisis en los 30 min siguientes y 35 mg en los 60 min siguientes	10 unidades en bolo durante 2 min, repetir después de 30 min	Bolo único ajustado al peso, 0.5 mg/kg	Bolo único ajustado al peso, 0.5 mg/kg 750 000 unidades en 20 min seguidas de 750 000 unidades en 40 min
Anticoagulación después de venoclisis	Ácido acetilsalicílico, 325 mg diarios; heparina, 5 000 unidades en bolo, seguidas de 1 000 unidades por venoclisis por hora y después se ajusta para conservar PTT 1.5 a 2 veces el testigo	Ácido acetilsalicílico, 325 mg; heparina como con t-PA	Ácido acetilsalicílico, 325 mg diarios	Ácido acetilsalicílico, 325 mg diarios; no se ha comprobado que la heparina complementaria mejore el resultado final después de la estreptocinasa
Selectividad de coágulo	Alta	Alta	Alta	Baja
Fibrinogenólisis	+	+	+	+++
Hemorragia	+	+	+	+
Hipotensión	+	+	+	+++
Reacciones alérgicas	0	0	+	++
Recurrencia de oclusión	10-30%	-	5-20%	5-20%

PTT, tiempo parcial de tromboplastina.

bolus unic ajustat în funcție de greutate. Într-un studiu clinic comparativ **amplu** , acest medicament a fost echivalent cu t-PA ca eficacitate și a provocat semnificativ mai puține hemoragii non-cerebrale.

Streptokinaza este adesea utilizată în alte părți ale lumii, dar nu este comună în **Statele** Unite, deoarece este oarecum mai puțin eficientă în deschiderea arterelor blocate și reducerea mortalității. Nu este specifică fibrinei, provoacă epuizarea fibrinogenului circulant și tinde să inducă hipotensiune arterială, în special dacă perfuzia intravenoasă este administrată rapid. Aceasta poate fi controlată prin încetinirea sau oprirea perfuziei intravenoase și administrarea de fluide. Utilitatea heparinei adjuvante la pacienții care primesc streptokinază, spre deosebire de utilizarea acesteia cu medicamente de coagulare mai specifice, este încă dezbătută. Reacțiile alergice, inclusiv anafilaxia, apar la 1% până la 2% dintre pacienți și, în general, acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu expunere anterioară.

1. ***Selectarea unui medicament trombolitic.*** În Statele Unite, aproape toți pacienții sunt tratați cu alteplază, reteplază sau tenecteplază. Diferențele de eficacitate dintre aceste medicamente sunt mici în comparație cu beneficiul potențial al tratării mai rapide a unei proporții mai mari de persoane adecvate. Scopul principal ar trebui să fie administrarea unui trombolitic în decurs de 30 de minute de la debutul problemei sau chiar în timpul transportului. O caracteristică atractivă care poate facilita un tratament mai rapid este posibilitatea administrării tenecteplazei în bolus unic. Mai multe studii clinice au investigat combinația unui trombolitic în doză redusă administrat cu un antagonist al glicoproteinei plachetare IIb/IIIa și nu au existat dovezi ale unei scăderi a mortalității, ci o creștere moderată a complicațiilor hemoragice.

2. ***Tratament post-trombolitic.*** Odată ce venocliza trombolitică este finalizată, trebuie continuată aspirina (81 până la 325 mg/zi) și heparina. Ghidurile ACC/AHA din 2008 recomandă anticoagularea continuă pe toată durata spitalizării (sau până la opt zile) cu un anticoagulant, fiind preferată enoxaparina sau fondaparinuxul.

(a) Heparină nefracționată. Anticoagularea cu heparină intravenoasă (doză inițială în bolus de 60 unități/kg până la maximum 4.000 unități, urmată de perfuzie cu 12 unități/kg pe minut până la maximum 1.000 unități, apoi ajustată pentru a menține un timp parțial de tromboplastină activată [aPTT] de 50 până la 75 s dintr-un aPTT măsurat la 3 ore după trombolitic) se continuă timp de cel puțin 48 de ore după alteplază, reteplază sau tenecteplază și se continuă cu un anumit anticoagulant până la revascularizare (dacă este efectuată) sau până la externarea din spital (sau în ziua 8).

(b) Heparină cu greutate moleculară mică. În studiul clinic EXTRACT, enoxaparina a redus mortalitatea și infarctul miocardic la 30 de zile (comparativ cu heparina nefracționată), cu prețul unei creșteri moderate a sângerărilor. La pacienții cu vârsta sub 75 de ani, enoxaparina a fost administrată în bolus intravenos de 30 mg și 1 mg/kg la fiecare 12 ore; la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, a fost administrată fără bolus și la o doză de 0,75 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore. Acest lucru pare să atenueze riscul de hemoragie intracraniană la pacienții vârstnici care au primit un tratament complet de enoxaparină. O altă opțiune antitrombotică este fondaparina, la o doză de 2,5 mg subcutanat o dată pe zi. În studiul clinic OASIS-6, s-au observat reduceri marcate ale mortalității și ale noilor infarcte miocardice atunci când fondaparina a fost comparată cu grupul de control (heparină nefracționată când este indicat; în caz contrar, placebo). Similar rezultatelor studiului clinic OASIS-5, fondaparina a avut tendința de a provoca mai puține sângerări, în ciuda duratei sale de acțiune mai lungi în comparație cu heparina și placebo, la aproape jumătate dintre pacienții înrolați. Nu s-a observat niciun beneficiu în cazul fondaparinei la persoanele supuse intervenției coronariene percutanate (ICP) primare, iar acest medicament nu este recomandat ca anticoagulant unic în timpul intervenției coronariene percutanate din cauza riscului de tromboză a cateterului.

La toți subiecții cu infarct miocardic acut care primesc farmacoterapie antitrombotică intensivă, se recomandă tratamentul profilactic cu antiacide și un antagonist H2 .

3. Evaluarea restabilirii perfuziei miocardice, a durerii ischemice recurente și a reinfarctului. Reluarea perfuziei miocardice este identificată clinic prin încetarea rapidă a durerii și rezolvarea supradenivelării segmentului ST. Deși cel puțin 50% până la 70% din supradenivelele de segment ST se pot rezolva în 90 de minute fără reluarea perfuziei coronariene , rezoluția segmentului ST este un predictor puternic al unui prognostic mai bun. Chiar și cu anticoagulare, 10% până la 20% dintre vasele în care perfuzia a fost restabilită în timpul spitalizării se reoclud, deși recurența ocluziei și a infarctului pare a fi mai mică după intervenție. Infarctul, indicat de durere recurentă și supradenivelare de segment ST, poate fi tratat cu o nouă administrare a unui medicament trombolitic sau cu angiografie imediată și intervenție coronariană percutanată (PCI).

C. Măsuri generale

Monitorizarea într-o unitate de terapie cardiacă trebuie inițiată cât mai curând posibil. Pacienții fără complicații pot fi transferați într-o unitate de telemetrie după 24 de ore. Inițial, activitatea trebuie limitată la repaus la pat, dar sunt posibile unele progrese în decurs de 24 de ore. Deplasarea treptată trebuie inițiată după 24 până la 72 de ore, dacă este tolerată. Externarea din spital în jurul celei de-a patra zile pare a fi potrivită pentru pacienții fără complicații. Dacă saturația de oxigen este redusă, trebuie administrată oxigenoterapie cu flux scăzut (2 până la 4 l/min).

D. Analgezie

Inițial, ameliorarea durerii trebuie încercată cu nitroglicerină sublinguală. Totuși, dacă nu se observă niciun răspuns după două sau trei comprimate, opioidele intravenoase oferă cea mai rapidă și mai eficientă analgezie și pot reduce, de asemenea, congestia pulmonară. Se va administra prin perfuzie sulfat de morfină (4 până la 8 mg) sau meperidină (50 până la 75 mg). Doze mici ulterioare pot fi administrate la fiecare 15 minute până când durerea dispare.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, altele decât aspirina, trebuie evitate în timpul spitalizării pentru STEMI din cauza riscului crescut de mortalitate, ruptură miocardică, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și afectare renală asociat cu utilizarea lor.

E. Blocante adrenergice p

Deși studiile arată un beneficiu modest pe termen scurt în cazul administrarii intravenoase a blocantelor P-adrenergice imediat după infarctul miocardic acut, nu este clar dacă acest lucru oferă un avantaj mai mare față de simpla inițiere a unui tratament oral cu blocante P-adrenergice, care poate fi început în primele 24 de ore dacă nu există contraindicații. În studiul chinezesc COMMIT/CCS-2, care a inclus 45.000 de pacienți, nu s-a observat niciun beneficiu general în cazul administrării intravenoase a metoprololului urmat de formularea orală; dozarea intensivă (trei bolusuri intravenoase de 5 mg urmate de 200 mg zilnic pe cale orală) pare să prevină reinfarctul cu prețul creșterii șocului la persoanele care prezintă insuficiență cardiacă. Prin urmare, blocarea P-adrenergică trebuie

evitată la pacienții cu orice semne de insuficiență cardiacă, dovezi de debit cardiac scăzut, risc crescut de șoc cardiogen sau alte contraindicații relative la blocarea P-adrenergică. Studiul CAPRICORN a demonstrat beneficiile carvedilolului (doză inițială de 6,25 mg de două ori pe zi, crescută titrată până la 25 mg de două ori pe zi) după faza acută a unui infarct miocardic mare, cu îngrijire contemporană.

F. Nitrați

Nitroglicerina este medicamentul de elecție pentru durerea ischemică continuă sau recurentă și ajută la scăderea tensiunii arteriale sau la ameliorarea congestiei pulmonare. Cu toate acestea, administrarea de rutină a nitraților nu este recomandată, deoarece studiile clinice ISIS-4 și GISSI-3, în care peste 70.000 de pacienți au fost repartizați aleatoriu să primească fie nitrați, fie placebo, nu au arătat nicio îmbunătățire a rezultatului final. Nitrații trebuie evitați la pacienții care au primit inhibitori de fosfodiesterază (sildenafil, vardenafil și tadalafil) în ultimele 24 de ore.

G. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

O serie de studii clinice (SAVE, AIRE, SMILE, TRACE, GISSI-III și ISIS-4) au demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii pe termen scurt și lung cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Beneficiile sunt cele mai mari la pacienții cu o fracție de ejecție <40%, infarcte mari sau dovezi clinice de insuficiență cardiacă. Deoarece se obțin beneficii semnificative în ceea ce privește supraviețuirea în prima zi , terapia cu inhibitori ECA trebuie inițiată prompt la pacienții fără hipotensiune arterială, în special la cei cu infarcte miocardice mari sau anterioare. Având în vedere beneficiile inhibitorilor ECA la pacienții cu vasculopatie, este rezonabil să se administreze inhibitori ECA tuturor pacienților după un STEMI, cu condiția să nu existe contraindicații.

H. Antagoniști ai receptorilor de angiotensină

Deși există rapoarte contradictorii privind efectele diferiților - blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA) asupra mortalității la pacienții care au suferit un infarct miocardic, cu insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau ambele, studiul clinic VALIANT a demonstrat că valsartanul 160 mg de două ori pe zi reduce mortalitatea în mod echivalent cu captoprilul. Prin urmare, valsartanul trebuie utilizat la toți pacienții care nu tolerează un inhibitor al ECA și este o alternativă rezonabilă, deși mai scumpă, la captopril. Combinația ambelor medicamente (la doze reduse) nu a fost mai bună decât oricare dintre medicamente administrate singure și a dus la mai multe efecte secundare.

I. Antagoniști ai aldosteronului

Studiul clinic RALES a demonstrat că spironolactona poate reduce rata mortalității la persoanele cu insuficiență cardiacă avansată, iar studiul clinic EPHESUS a arătat o reducere cu 15% a riscului relativ de mortalitate în cazul administrării de eplerenonă la pacienții care au suferit infarct miocardic cu disfuncție ventriculară stângă și insuficiență cardiacă sau diabet. Disfuncția renală și hiperkaliemia sunt contraindicații, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se observa dezvoltarea hiperkaliemiei.

J. Profilaxia antiaritmică

Incidența fibrilației ventriculare la pacienții spitalizați este de aproximativ 5%, iar 80% din episoade apar în primele 12 până la 24 de ore. Perfuziile intravenoase profilactice cu lidocaină (1 până la 2 mg/min) previn aproape toate episoadele, dar acest tratament nu a redus rata mortalității și crește riscul de asistolă, așa că această metodă nu mai este recomandată decât la subiecții cu tahicardie ventriculară susținută.

K. Antagoniști ai canalelor de calciu

Nu există studii care să susțină utilizarea de rutină a blocantelor canalelor de calciu la majoritatea pacienților cu infarct miocardic acut și, de fapt, acestea au potențialul de a exacerba ischemia și de a provoca decesul prin tahicardie reflexă sau depresie miocardică. Blocantele canalelor de calciu cu acțiune lungă ar trebui, în general, rezervate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau ischemiei ca medicamente de linia a doua sau a treia după nitrați și blocantele canalelor de calciu.

L. Tratament antitrombotic pe termen lung

Un indicator cheie al calității îngrijirii pentru infarctul miocardic este externarea cu o rețetă de aspirină (81 până la 325 mg/zi), deoarece aceasta este extrem de eficientă, ușor disponibilă și bine tolerată. În studiul clinic WARIS-II, anticoagularea pe termen lung cu warfarină după un infarct miocardic a fost asociată cu o reducere a riscului compozit de deces, infarct miocardic recurent și accident vascular cerebral. Cu toate acestea, nu se știe dacă rezultatele acestui studiu clinic pot fi extrapolate în Statele Unite, unde serviciile de anticoagulare pot fi mai puțin bine organizate și eficiente decât cele din spitalele norvegiene. În studiul CURE, clopidogrelul, 75 mg zilnic (în plus față de aspirină), timp de trei până la doisprezece luni pentru sindroamele coronariene fără supradenivelare de segment ST, a dus la o reducere similară de 20% a riscului relativ de deces cardiovascular, infarct miocardic și accident vascular cerebral. Este rezonabil să se continue clopidogrelul timp de un an la pacienții cu STEMI, indiferent dacă aceștia au fost supuși sau nu terapiei de resuscitare. Studiul TRITON a arătat că prasugrelul a fost mai benefic decât clopidogrelul în reducerea evenimentelor ischemice la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate, dar a provocat mai multe sângerări.

M. Angiografie coronariană

La persoanele care nu sunt supuse resuscitării perfuziei din cauza unei lipse de rezoluție a supradenivelării segmentului ST de cel puțin 50%, trebuie efectuată angioplastie de salvare; s-a demonstrat că aceasta reduce riscul compozit de deces, infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă severă. Mulți cardiologi recomandă cateterizarea și revascularizarea de rutină după infarctul miocardic acut la persoanele eligibile, deși datele care susțin această strategie sunt neconcludente. Pacienții cu durere ischemică recurentă înainte de externare ar trebui să fie supuși cateterizării și, dacă este indicat, revascularizării. Persoanele asimptomatice cu stabilitate clinică ar trebui să fie supuse unui test de stres înainte de externarea din spital pentru a determina dacă există miocard rezidual cu risc. Acest lucru se poate face prin scintigrafie de efort submaximală sau test de provocare farmacologică. La cei cu rezultate pozitive semnificative sau un prag scăzut pentru ischemie simptomatică, trebuie efectuată angiografia și revascularizarea, atunci când este posibil. Intervenția coronariană percutanată a unei artere asociate cu infarctul, care este complet ocluzată la mai mult de 24 de ore după STEMI, nu trebuie efectuată, în general, la pacienții asimptomatici cu afectarea unuia sau a

ambelor vase și fără dovezi de ischemie severă.

Antman EM și colab., actualizare axată pe Ghidurile ACC/AHA 2004 pentru gestionarea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare ST, din 2007: un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind Ghidurile de Practică (Grup de redactare pentru revizuirea noilor dovezi și actualizarea Ghidurilor ACC/AHA 2004 pentru gestionarea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare ST). Circulation. 15 ianuarie 2008;117(2):296-329. [PMID: 18071078]

Antman EM și colab. Ghiduri ACC/AHA pentru gestionarea pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST; Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică (Comitetul pentru revizuirea Ghidurilor din 1999 pentru gestionarea pacienților cu infarct miocardic acut). J Am Coll Cardiol. 4 august 2004;44(3):E1-E211. [PMID: 15358047]

Antman EM și colab. Cercetătorii ExTRACT-TIMI 25. Enoxaparină versus heparină nefracționată cu fibrinoliză pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST. N Engl J Med. 2006 Apr 6;354 (14):1477-88. [PMID: 16537665]

Chen ZM. Grupul de colaborare COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial). Adăugarea de clopidogrel la acid acetilsalicilic la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 5 noiembrie 2005;366(9497):1607-21. [PMID: 16271642]

Chen ZM. Grupul de colaborare COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial). Metoprolol administrat intravenos precoce, apoi oral, la 45.852 de pacienți cu infarct miocardic acut: studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet. 5 noiembrie 2005;366(9497):1622-32. [PMID: 16271643]

Hochman JS și colab. Investigatorii studiului privind arterele ocluzate. Intervenție coronariană pentru ocluzia persistentă după infarctul miocardic. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2395-407. [PMID: 17105759]

Keeley EC și colab. Comparație între intervențiile coronariene percutanate primare și facilitate pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: - analiză cantitativă a studiilor randomizate. Lancet. 18 februarie 2006;367(9510): 579-88. [PMID: 16488801]

Keeley EC și colab. Intervenție coronariană primară pentru infarctul miocardic acut. JAMA. 11 februarie 2004;291(6):736-9. [PMID: 14871919]

Pfeffer MA și colab. Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med. 2003 13 noiembrie;349(20):1893-906. [PMID: 14610160]

Sabatine MS și colab. Cercetătorii CLARITY-TIMI 28. Adăugarea clopidogrelului la aspirină și terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. N Engl J Med. 24 martie 2005;352(12):1179-89. [PMID: 15758000]

Stone GW și colab. Investigatorii studiului HORIZONS-AMI. Bivalirudina în timpul intervenției coronariene percutanate primare în infarctul miocardic acut. N Engl J Med. 22 mai 2008;358(21):2218-30. [PMID: 18499566]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Infarct miocardic. JAMA. 30 ianuarie 2008;299(4):476. [PMID: 18230786]

Yusuf S și colab. Grupul de studiu OASIS-6: Efectele fondaparinuxului asupra mortalității și reinfarctului la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: studiul randomizat OASIS-6. JAMA. 5 aprilie 2006;295(13):1519-30. [PMID: 16537725]

Complicații

După un infarct miocardic, pot apărea diverse complicații , chiar și atunci când tratamentul este început prompt.

A. Ischemie post-infarct

În studiile clinice de tromboliză, ischemia a recidivat la aproape o treime dintre pacienți, a fost mai frecventă după infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) decât după STEMI și a avut implicații prognostice semnificative pe termen scurt și lung. Trebuie inițiată o terapie medicamentoasă agresivă, inclusiv nitrați și beta-blocante, precum și aspirină (81 până la 325 mg zilnic), anticoagulare (heparină nefracționată, enoxaparină sau fondaparinux) și clopidogrel. Majoritatea pacienților cu angină postinfarct (și toți cei rezistenți la terapia medicamentoasă) ar trebui să fie supuși cateterizării și revascularizării precoce prin intervenție coronariană percutanată (PCI) sau bypass coronarian (CABG).

B. Aritmii

Tulburările de ritm și conducere sunt frecvente.

1. Bradicardie sinusală. Este mai frecventă în infarctele miocardice inferioare sau poate fi precipitată de medicație. Observarea sau întreruperea administrării medicamentului cauzator este adesea suficientă. Când este însoțită de semne de debit cardiac scăzut, atropina, 0,5 până la 1 mg intravenos, poate fi eficientă. Un stimulator cardiac temporar este rareori necesar.

2. Tahicardia supraventriculară. Tahicardia sinusală este adesea prezentă și poate reflecta o stimulare adrenergică crescută sau instabilitate hemodinamică din cauza hipovolemiei sau insuficienței pompei. În acest din urmă caz, blocantele P sunt contraindicate. Bătăile supraventriculare premature sunt frecvente și pot preceda fibrilația atrială. Anomaliile electrolitice și hipoxia trebuie corectate, iar medicamentele cauzatoare (în special aminofilina) trebuie întrerupte. Fibrilația atrială trebuie controlată rapid sau convertită la ritm sinusal. Medicamentele de elecție, dacă funcția cardiacă este adecvată, sunt blocantele P intravenoase, cum ar fi metoprololul (2,5 până la 5 mg/oră) sau esmololul cu acțiune scurtă (50 până la 200 pg/kg/min). Diltiazemul intravenos (5 până la 15 mg/oră) poate fi administrat dacă blocantele P sunt contraindicate sau ineficiente. Digoxina (0,5 mg ca doză inițială, urmată de 0,25 mg la fiecare 90 până la 120 de minute [până la 1 până la 1,25 mg] pentru o doză de încărcare, urmată de 0,25 mg zilnic dacă funcția renală este normală) este preferată atunci când este prezentă insuficiența cardiacă cu fibrilație atrială, dar debutul acțiunii sale poate fi întârziat. Cardioversia electrică (inițial cu 100 J) poate fi necesară dacă fibrilația atrială este complicată de hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă sau ischemie, deși aritmia recidivează frecvent. Amiodarona (150 mg bolus intravenos urmată de 15 până la 30 mg/h IV sau o doză orală rapidă de încărcare de 400 mg de trei ori pe zi) este de obicei utilă pentru a restabili sau menține ritmul sinusal.

3. Aritmii ventriculare. Aritmiile ventriculare apar cel mai adesea în primele ore după un infarct miocardic. Bătăile ventriculare premature pot anunța tahicardie sau fibrilație ventriculară, dar în majoritatea cazurilor, acestea nu trebuie tratate decât dacă este prezentă tahicardie ventriculară nesusținută frecventă (aproape întotdeauna mai mult de șase bătăi consecutive). Lidocaina este recomandată ca măsură profilactică. Toxicitatea (tremor, anxietate, confuzie, convulsii) este frecventă, în special la vârstnici și la cei cu hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă sau boli hepatice.

Tahicardia ventriculară susținută trebuie tratată cu un bolus de lidocaină de 1 mg/kg dacă pacientul este stabil sau, în caz contrar, prin cardioversie electrică (100 până la 200 J). Dacă aritmia nu poate fi suprimată cu lidocaină, trebuie inițiată administrarea de procaină (bolusuri de 100 mg pe parcursul a 1 până la 2 minute la fiecare 5 minute, până la o doză cumulativă de 750 până la 1000 mg) sau amiodaronă intravenoasă (150 mg la fiecare 10 minute, care poate fi repetată după cum este necesar, urmată de 360 mg pe parcursul a 6 ore, apoi 540 mg pe parcursul a 18 ore) plus o perfuzie intravenoasă de 20 până la 80 mg/kg/min. Fibrilația ventriculară este tratată electric (300 până la 400 J); când nu răspunde, trebuie tratată cu amiodaronă suplimentară și cardioversie repetată în timp ce se administrează resuscitarea cardiopulmonară.

Ritmul idioventricular accelerat este un ritm regulat cu complexe largi, cu o frecvență de 70 până la 100/min. Nu însoțește întotdeauna reluarea perfuziei și nu trebuie corectat cu antiaritmice, care uneori

provoacă asistolă.

4. Anomalii de conducere. Toate gradele de bloc atrioventricular (AV) pot apărea în timpul infarctului miocardic acut. Blocul nodal AV este mai frecvent decât blocul infranodal și apare în aproximativ 20% din infarctele miocardice inferioare. Cel mai frecvent este blocul de gradul I, care nu necesită tratament. Blocul de gradul II este aproape întotdeauna de tip Mobitz I (Wenckebach), este frecvent tranzitoriu și trebuie tratat numai dacă este însoțit de o frecvență cardiacă suficient de lentă pentru a induce simptome. Blocul AV complet este recunoscut în până la 5% din infarctele acute inferioare, de obicei precedat de bloc Mobitz de gradul II de tip I și se rezolvă spontan, deși poate persista timp de ore până la câteva săptămâni. Ritmul de evadare își are originea în nodul AV distal sau în joncțiunea AV și, în consecință, are un complex QRS îngust și este fiabil, deși adesea lent (30 până la 50 de respirații pe minut). Tratamentul este adesea necesar pentru hipotensiunea arterială și debitul cardiac scăzut rezultate. Atropina intravenoasă (1 mg) restabilește de obicei temporar conducerea AV, dar dacă complexul de evadare este mare sau sunt necesare tratamente repetate cu atropină, este indicat un stimulator cardiac ventricular temporar. Prognosticul pentru acești pacienți este doar puțin mai rău decât pentru cei fără bloc atrioventricular.

În infarctele miocardice anterioare, locul blocului este distal, sub nodul AV, și aproape întotdeauna rezultă din afectarea extinsă a sistemului His-Purkinje și a ramurilor sale. În aceste infarcte, un nou bloc de gradul I (interval PR prelungit) este rar; blocul AV de tip Mobitz II, sau blocul cardiac complet, poate fi precedat de defecte de conducere intraventriculară sau poate apărea brusc . Atunci când este prezent un ritm de scape, acesta este un ritm idioventricular cu complex mare, nesigur. Stimularea ventriculară urgentă este esențială, dar chiar și cu un stimulator cardiac eficient, morbiditatea și mortalitatea sunt ridicate din cauza afectării miocardice extinse. Noile anomalii de conducere, cum ar fi blocul de ramură dreaptă sau stângă sau blocurile fasciculare, pot indica progresia, adesea bruscă, către bloc AV de gradul II sau III. Stimularea ventriculară temporară este recomandată în cazurile de bloc de ramură alternant bilateral nou apărut, bloc bifascicular sau bloc de ramură cu agravare a blocului AV de gradul I. Pacienții cu infarct miocardic anterior care progresează spre bloc cardiac de gradul doi sau trei, chiar și tranzitoriu, trebuie luați în considerare pentru inserarea profilactică a unui stimulator cardiac ventricular permanent înainte de externarea din spital.

C. Disfuncție miocardică

Severitatea disfuncției miocardice este proporțională cu extinderea necrozei miocardice, dar este exacerbată de disfuncția preexistentă și ischemia continuă. Pacienții cu tensiune arterială normală, fără semne de insuficiență cardiacă și debit urinar normal au un prognostic bun. La pacienții cu hipotensiune arterială sau dovezi de insuficiență cardiacă mai mult decât ușoară, cateterismul cardiac drept trebuie efectuat la patul pacientului, iar tensiunea arterială trebuie monitorizată continuu. Aceste măsurători permit evaluarea precisă a stării volemice și pot facilita deciziile privind resuscitarea volemică, utilizarea selectivă a vasopresoarelor și inotropelor și suportul mecanic. Tabelul 10-7 clasifică pacienții pe baza acestor constatări hemodinamice.

1. Insuficiență ventriculară stângă acută. Dispneea, crepiturile difuze și hipoxemia arterială indică aproape întotdeauna insuficiență ventriculară stângă. Măsurile generale constau în administrarea de oxigen suplimentar pentru a crește saturația arterială peste 95% și ridicarea trunchiului. Tratamentul inițial include diuretice, cu excepția cazului în care este prezent un infarct ventricular drept. Furosemidul intravenos (10 până la 40 mg) sau bumetanidul (0,5 până la 1 mg) sunt preferate datorită debutului lor rapid și sigur și a duratei scurte de acțiune. Doze mai mari pot fi prescrise dacă nu există un răspuns adecvat. Sulfatul de morfină (4 mg intravenos urmat de creșteri de 2 mg) este valoros în edemul pulmonar acut.

Diureticele sunt adesea eficiente; totuși, deoarece majoritatea pacienților cu infarct miocardic acut nu prezintă supraîncărcare volemică, răspunsul hemodinamic poate fi slab și însoțit de hipotensiune arterială. Vasodilatatoarele reduc presiunea capilară pulmonară de pană (PCWP *) și* îmbunătățesc debitul cardiac printr-o combinație de venodilatație (prin creșterea capacității venoase) și dilatare arteriolară (prin reducerea postsarcinii și a stresului asupra peretelui ventricular stâng). În insuficiența cardiacă ușoară, dinitrat de izosorbid sublingual (2,5 până la 10 mg la fiecare 2 ore) sau unguent cu nitroglicerină (6,25 până la 25 mg la fiecare 4 ore) pot fi potrivite pentru scăderea PCWP. În insuficiența cardiacă mai severă, în special dacă debitul cardiac este atenuat și tensiunea arterială este normală sau ridicată, nitroprusiatul de sodiu este medicamentul de elecție. Tratamentul trebuie inițiat numai cu monitorizarea tensiunii arteriale; Doza inițială trebuie să fie mică (0,25 pg/kg/min) pentru a evita hipotensiunea arterială excesivă, dar poate fi crescută în trepte de 0,5 pg/kg/min la fiecare 5 până la 10 minute, până la 5 până la 10 pg/kg/min, pentru a obține răspunsul hemodinamic dorit. Trebuie evitată hipotensiunea arterială excesivă (presiune arterială medie <65 până la 75 mmHg) sau tahicardia (creștere >10 respirații pe minut).

Nitroglicerina intravenoasă (inițial la 10 pg/min) poate fi, de asemenea, eficientă, dar poate reduce presiunea arterială precoce (PCWP) cu mai puțină hipotensiune arterială. Adesea, după primele 24 până la 48 de ore, este necesar tratament vasodilatator oral sau transdermic cu nitrați sau inhibitori ai ECA (vezi mai jos).

Dacă este posibil, se recomandă evitarea medicamentelor inotrope, deoarece acestea pot crește frecvența cardiacă și necesarul miocardic de oxigen și pot agrava rezultatele clinice. Dobutamina are cel mai bun profil hemodinamic, crește debitul cardiac și atenuează moderat presiunea capilară pulmonară de pană (PCWP), în general fără tahicardie excesivă, hipotensiune arterială sau aritmii. Doza inițială este de 2,5 pg/kg/min și poate fi crescută în trepte similare până la 15 până la 20 pg/kg/min la intervale de 5 până la 10 minute. Dopamina este cea mai utilă atunci când este prezentă hipotensiunea arterială (vezi mai jos), deoarece produce vasoconstricție periferică, dar efectul său asupra presiunii capilare pulmonare de pană este mai puțin pronunțat. Digoxina nu a fost utilă în infarctul miocardic acut, cu excepția controlului răspunsului ventricular în fibrilația atrială, dar poate fi benefică dacă insuficiența cardiacă cronică persistă.

2. Hipotensiune arterială și șoc. Pacienții cu hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică <90 mmHg, individualizată în funcție de tensiunea arterială anterioară) și semne de hipoperfuzie (debit urinar scăzut, confuzie, extremități reci) care nu răspund la resuscitarea cu fluide trebuie presupus a fi în șoc cardiogen. Prin urmare, trebuie luate în considerare cateterizarea și revascularizarea urgentă, suportul cu pompă cu balon intraaortic și monitorizarea hemodinamică cu un cateter al arterei pulmonare. Până la 20% prezintă semne de hipovolemie intravasculară (datorată diaforezei, vărsăturilor, scăderii tonusului venos, administrării de medicamente [cum ar fi diuretice, nitrați, morfină, beta-blocante, blocante ale

canalelor de calciu și trombolitice] și lipsei de aport oral). Pacienții trebuie tratați cu bolusuri succesive de 100 ml de soluție salină normală până când presiunea cardiacă anterioară (PCWP) atinge 15 până la 18 mmHg pentru a determina dacă debitul cardiac și tensiunea arterială (TA) *răspund.* Dacă este indicat clinic, trebuie luată în considerare și exclusă tamponada pericardică datorată pericarditei hemoragice (în special după terapia trombolitică sau resuscitarea cardiopulmonară) sau ruptura ventriculară. Infarctul ventricular drept, caracterizat printr-o presiune atrială dreaptă (PCWP) normală, dar presiune atrială dreaptă crescută, poate produce hipotensiune arterială; acest aspect este discutat mai târziu.

Majoritatea pacienților cu șoc cardiogen suferă de disfuncție sistolică ventriculară stângă moderată până la severă, cu o fracție de ejecție medie de 30% în studiul clinic SHOCK. Dacă hipotensiunea arterială este doar moderată (tensiune arterială sistolică >90 mmHg) și presiunea cardiacă anterioară (PCWP) este crescută, sunt indicate diuretice și o încercare inițială cu nitroprusid (vezi mai sus pentru dozaj). Dacă tensiunea arterială scade, trebuie adăugat sau înlocuit suportul inotrop. Acești pacienți ar trebui, în general, să primească terapie cu pompă intraaortică cu balon (IABP), care poate reduce necesarul energetic miocardic (descărcare sistolică) și poate îmbunătăți fluxul sanguin coronarian diastolic.

Dopamina este cel mai potrivit medicament presor pentru - hipotensiunea cardiogenă. Tratamentul trebuie inițiat cu o rată de 2 până la 4 mcg/kg/min și crescut la intervale de 5 minute până la atingerea valorii hemodinamice adecvate. La doze mici (<5 mcg/kg/min), îmbunătățește fluxul sanguin renal; la doze intermediare (2,5 până la 10 mcg/kg/min), stimulează contractilitatea miocardică; iar la doze mai mari (>8 mcg/kg/min), este un agonist adrenergic puternic. În general, crește tensiunea arterială și indicele cardiac, dar nu scade presiunea cardiacă precoce (PCWP). Dopamina poate fi combinată cu nitroprusid sau dobutamină (vezi Dozaj și administrare mai sus) sau se poate utiliza dobutamina în schimb dacă hipotensiunea nu este severă. Medicamentul presor obișnuit de ultimă instanță este noradrenalina (0,1 până la 0,5 µg/kg/min), deoarece izoproterenolul și adrenalina produc o vasoconstricție mai mică și nu cresc presiunea fluxului sanguin coronarian (presiunea aortică diastolică), deși ambele tind să înrăutățească echilibrul dintre aportul și consumul de oxigen de către miocard.

Pacienții cu șoc cardiogen necorespunzător hipovolemiei au un prognostic rezervat, cu rate ale mortalității la 30 de zile de 50 până la 80%. Dacă nu răspund rapid, trebuie instituită o pompă cu balon intra-aortic pentru a reduce necesarul energetic miocardic (descărcare sistolică) și a îmbunătăți circulația coronariană diastolică. În cazuri extreme, se pot utiliza dispozitive de asistență ventriculară implantate chirurgical. Cateterismul cardiac urgent și angiografia coronariană, urmate de revascularizare percutanată sau chirurgicală, oferă cele mai bune șanse de supraviețuire, în special la pacienții sub 75 de ani.

D. Infarctul ventricular drept (VD)

la o treime dintre pacienții cu infarct miocardic al peretelui inferior, dar este semnificativ clinic în mai puțin de 50% din cazuri. Se prezintă cu hipotensiune arterială și conservarea relativă a funcției ventriculare stângi și trebuie întotdeauna luat în considerare atunci când pacienții cu infarct miocardic al peretelui inferior au tensiune arterială scăzută, presiune venoasă crescută și plămâni normali. Hipotensiunea arterială este frecvent exacerbată de medicamente care reduc volumul intravascular sau provoacă venodilatație, cum ar fi diureticele, nitrații și narcoticele. Se observă creșterea presiunii atriale drepte și pulsații venoase jugulare, în timp ce presiunea precordială a ventriculului drept (PCWP) este normală sau scăzută, iar plămânii sunt normali. Diagnosticul este sugerat de supradenivelare de segment ST în derivațiile toracice anterioare drepte, în special VD4 . Diagnosticul poate fi confirmat prin ecocardiografie sau măsurători hemodinamice. Tratamentul constă în resuscitare fluidă pentru a îmbunătăți umplerea ventriculară stângă și agenți inotropi, dacă este necesar.

E. Defecte mecanice

Ruptura parțială sau completă a unui mușchi papilar sau a septului interventricular apare în mai puțin de 1% din infarctele miocardice acute și are un prognostic rezervat. Aceste complicații apar în infarctele anterioare și inferioare, cel mai adesea la trei până la șapte zile după evenimentul acut. Sunt detectate prin apariția unui nou suflu sistolic și deteriorarea clinică, frecvent cu edem pulmonar. Cele două leziuni se diferențiază prin localizarea suflului (apical sau parasternal) și prin ecocardiografie cu studii Doppler. Monitorizarea hemodinamică este esențială pentru un tratament adecvat și demonstrează o saturație crescută a oxigenului între atriul drept și artera pulmonară la nivelul defectului septal ventricular și, frecvent, o undă *V mare* cu regurgitare mitrală. Tratamentul cu nitroprusid, și în special hemoragia intraventriculară (HIV), reduce refluxul sau șuntul, dar corecția chirurgicală este esențială. La pacienții care rămân instabili hemodinamic sau necesită farmacoterapie parenterală continuă sau contrapulsație, se recomandă intervenția chirurgicală precoce, deși ratele mortalității sunt ridicate (15% până la aproape 100%, în funcție de funcția ventriculară reziduală și de starea clinică). La pacienții stabilizați din punct de vedere medical, intervenția poate fi amânată cu riscuri mai mici (10% până la 25%), deși acest lucru se poate datora decesului unor pacienți mai aflați în stare critică, dintre care unii ar putea fi salvați printr-o intervenție chirurgicală mai timpurie.

F. Ruptura miocardică

La mai puțin de 1% dintre pacienți, apare o ruptură completă a peretelui liber al ventriculului stâng (VS) , care este de obicei fatală. Se prezintă la două până la șapte zile după infarct, implică în general peretele anterior și este mai frecventă la femeile în vârstă. Ruptura incompletă sau treptată poate fi sigilată de pericard, creând un **pseudoaneurism** , care este de obicei recunoscut prin ecocardiografie, angiografie cu radionuclizi sau angiografie VS, adesea ca o constatare incidentală. Se observă o conexiune îngustă a gâtului VS cu acesta. Este indicată repararea chirurgicală precoce, deoarece ruptura tardivă este frecventă.

G. Anevrism ventricular stâng

La 10 până la 20% dintre persoanele care supraviețuiesc unui infarct miocardic acut, se dezvoltă un anevrism al ventriculului stâng (VS). Aceasta este o zonă cicatricială bine definită care se umflă paradoxal în timpul sistolei. De obicei, este o consecință a infarctelor anterioare cu undă Q. Anevrismele sunt recunoscute prin supradenivelare persistentă a segmentului ST (după patru până la opt săptămâni), iar un gât larg al VS poate fi demonstrat prin ecocardiografie, scintigrafie sau angiografie cu substanță de contrast. Acestea se rup rar, dar pot fi asociate cu embolii arteriale, aritmii ventriculare și insuficiență cardiacă congestivă. Rezecția chirurgicală poate fi efectuată pentru aceste indicații dacă alte măsuri eșuează. Cele mai bune rezultate (rate de mortalitate de 10 până la 20%) se obțin atunci când miocardul rezidual se contractă bine și leziunile coronariene severe care vascularizează regiunile adiacente sunt ocolite.

H. Pericardită

Pericardul este afectat în aproximativ 50% din infarctele miocardice, dar pericardita este aproape întotdeauna nesemnificativă clinic. Până la 20% dintre pacienții cu infarct miocardic cu undă Q prezintă o frecare audibilă la examinări repetate. Durerea pericardică apare în aceeași proporție după două până la șapte zile și este recunoscută deoarece variază în funcție de respirație și poziție (ameliorându-se în șezut). Tratamentul este adesea inutil, dar aspirina (650 mg la fiecare 4 până la 6 ore) ameliorează durerea. Indometacinul și corticosteroizii pot afecta vindecarea infarctului și pot predispune la ruptura miocardică; prin urmare, acestea trebuie evitate în perioada imediat următoare unui infarct miocardic. De asemenea, anticoagularea trebuie utilizată cu precauție, deoarece poate apărea pericardită hemoragică.

La mai puțin de 5% dintre indivizi, sindromul Dressler (sindromul post-infarct miocardic) apare la una până la 12 săptămâni după eveniment. Este un fenomen autoimun și se manifestă prin pericardită și febră concomitentă, leucocitoză și, ocazional, revărsat pericardic sau pleural. Poate recidiva timp de luni de zile. Tratamentul este același ca și în cazul altor forme de pericardită. O scurtă cură de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau corticosteroizi poate ajuta la ameliorarea simptomelor.

I. Tromb de perete

Trombii murali sunt frecvenți în infarctele anterioare mari, dar nu și în cele localizate în altă parte. Emboliile arteriale apar la 2% dintre pacienții cu infarct miocardic cunoscut, de obicei în decurs de șase săptămâni. Anticoagularea cu heparină, urmată de terapie cu warfarină pe termen scurt (trei luni), previne aproape toate emboliile și trebuie luată în considerare la toți indivizii cu infarcte anterioare mari. Trombii murali pot fi detectați prin ecocardiografie sau imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă, dar aceste proceduri nu trebuie utilizate pentru a determina necesitatea anticoagulării.

Crenshaw BS și colab. Factori de risc, modele angiografice și rezultate la pacienții cu defect septal ventricular care complică infarctul miocardic acut. Investigatorii studiului GUSTO-I (Utilizarea globală a streptokinazei și TPA pentru arterele coronare ocluzate). Circulation. 4-11 ianuarie 2000;101 (1):27-32. [PMID: 10618300]

Hochman JS și colab. Revascularizarea precoce în infarctul miocardic acut complicat de șoc cardiogen. Investigatorii SHOCK. Ar trebui să revascularizăm de urgență arterele coronariene ocluzate în cazul șocului cardiogen. N Engl J Med. 26 august 1999; 341(9):625-34. [PMID: 10460813]

Menon V și colab. Managementul șocului cardiogen care complică infarctul miocardic acut. Heart. 2002 Nov;88(5):531-7. [PMID: 12381652]

Pfisterer M. Implicarea ventriculului drept în infarctul miocardic și șocul cardiogen. Lancet. 2 august 2003;362(9381):392-4. [PMID: 12907014]

Rathore SS și colab. Infarct miocardic acut complicat de bloc cardiac la vârstnici: prevalență și rezultate. Am Heart J. Ianuarie 2001; 141(1):47-54. [PMID: 11136486]

► Tratament după un atac de cord

După primele 24 de ore, gestionarea pacientului se concentrează pe prevenirea recurenței ischemice, îmbunătățirea vindecării infarctului, prevenirea remodelării și evitarea evenimentelor vasculare recurente. Pacienții cu compromis hemodinamic, care prezintă un risc crescut de deces, necesită monitorizare atentă și gestionarea volemică.

A. Stratificarea riscului

Stratificarea riscului este importantă pentru gestionarea infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI). Scorurile de risc GRACE și TIMI sunt instrumente valoroase. Scorul de risc TIMI este disponibil pentru descărcare pe un PDA la http://www.timi.org , iar scorul de risc GRACE la http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/acs_risk.cfm . Pacienții cu ischemie recurentă (spontană sau provocată), instabilitate hemodinamică, disfuncție ventriculară stângă (VS), insuficiență cardiacă sau aritmii ventriculare semnificative trebuie supuși cateterismului cardiac (Tabelul 10-6). La pacienții cu insuficiență cardiacă clinică sau o fracție de ejecție a VS <40%, este indicat tratamentul cu un inhibitor al ECA (sau BRA).

La pacienții care nu sunt supuși unui cateterism cardiac, un test de efort submaximal (sau un test de provocare farmacologică la pacienții care nu pot face efort fizic) înainte de externare sau un test de efort maximal după trei până la șase săptămâni (acesta din urmă fiind mai sensibil pentru ischemie) ajută persoanele și medicii să își planifice reluarea activităților normale. Imagistica și testarea la efort adaugă o sensibilitate suplimentară pentru ischemie și oferă informații despre localizarea acesteia. Imagistica în timpul testelor de efort și a testelor de provocare farmacologică a prezis cu succes rezultatele ulterioare. La pacienții care au primit terapie trombolitică, unul dintre aceste studii ar trebui comandat înainte de externare, ca mijloc de selectare a persoanelor eligibile pentru angiografie coronariană.

B. Prevenție secundară

Tratamentul după un infarct miocardic trebuie să înceapă cu identificarea și modificarea factorilor de risc. Controlul hiperlipidemiei și renunțarea la fumat previn recurența infarctului miocardic și a decesului. Terapia cu statine trebuie inițiată înainte de externarea pacientului din spital pentru a reduce recurența evenimentelor aterotrombotice. De asemenea, se recomandă controlul tensiunii arteriale și reabilitarea cardiacă sau exercițiile fizice.

Blocantele P îmbunătățesc ratele de supraviețuire, în special prin reducerea incidenței morții subite la subgrupurile de pacienți cu risc crescut, deși valoarea lor poate fi mai mică la pacienții fără complicații, cu infarcte mici și teste de efort normale. Deși o varietate de blocante P s-au dovedit utile, carvedilolul titrat la 25 mg de două ori pe zi a demonstrat că reduce mortalitatea la persoanele cu disfuncție ventriculară stângă care au primit tratament curent. Blocantele P cu activitate simpatomimetică intrinsecă nu s-au dovedit a fi benefice după un infarct miocardic.

Medicamentele antiplachetare sunt utile; se recomandă aspirina (81 până la 325 mg zilnic), iar adăugarea de clopidogrel (75 mg zilnic) s-a dovedit a oferi beneficii suplimentare pe termen scurt după infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST și până la un an după sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Anticoagularea cu warfarină timp de trei luni reduce incidența emboliilor arteriale după infarctele anterioare mari și, conform rezultatelor a cel puțin unui studiu, îmbunătățește prognosticul pe termen lung. Nu s-a demonstrat încă niciun beneficiu din combinarea aspirinei în doze mici și a warfarinei, cu excepția, poate, a persoanelor cu fibrilație atrială.

Blocantele canalelor de calciu nu au demonstrat o îmbunătățire a prognosticului general și nu ar trebui prescrise exclusiv pentru prevenție secundară. Terapia antiaritmică, pe lângă blocantele P, nu s-a dovedit încă a fi eficientă, cu excepția pacienților cu aritmii simptomatice. Amiodarona a fost studiată în mai multe studii clinice la pacienți care au suferit un infarct miocardic cu disfuncție ventriculară stângă sau ectopie ventriculară frecventă. Deși nu a îmbunătățit supraviețuirea, amiodarona nu a fost dăunătoare, spre deosebire de alte medicamente în aceste cazuri. Prin urmare, este medicamentul de elecție pentru pacienții cu aritmii

supraventriculare simptomatice post-infarct. Deși defibrilatoarele cardioverter implantabile (ICD) îmbunătățesc supraviețuirea la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic și insuficiență cardiacă, nu s-a observat niciun beneficiu în studiul clinic DINAMIT cu ICD plasate la 40 de zile după un infarct miocardic acut.

Programele de reabilitare cardiacă și antrenamentul fizic pot avea un mare beneficiu psihologic și par să îmbunătățească prognosticul.

C. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și antagoniști ai receptorilor de angiotensină la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă

Persoanele cu leziuni miocardice semnificative prezintă adesea dilatare progresivă și disfuncție ulterioară a ventriculului stâng (VS), ceea ce duce la insuficiență cardiacă clinică și o supraviețuire pe termen lung redusă. La pacienții cu o fracție de ejecție mai mică de 40%, tratamentul pe termen lung cu un inhibitor ECA (sau blocant al receptorilor de angiotensină [BRA]) previne dilatarea VS și apariția insuficienței cardiace și prelungește supraviețuirea. Studiul clinic HOPE a demonstrat, de asemenea, o reducere cu 20% a ratelor mortalității, a infarctului miocardic non-fatal și a accidentului vascular cerebral în cazul tratamentului cu ramipril după infarct la persoanele fără disfuncție sistolică VS confirmată. Prin urmare, tratamentul cu un inhibitor ECA ar trebui luat în considerare cu tărie la acest grup mare de pacienți, în special la diabetici și la pacienții cu hipertensiune sistolică chiar ușoară, la care s-a observat cel mai mare beneficiu.

D. Revascularizare

Pacienții care au suferit un infarct miocardic netratat cu intervenție coronariană *percutanată* (ICP) și care este probabil să beneficieze de revascularizare precoce dacă anatomia este corespunzătoare includ: 1) cei care au primit terapie trombolitică și prezintă simptome reziduale sau dovezi de laborator de ischemie; 2) pacienți cu disfuncție ventriculară stângă (fracție de ejecție <30 până la 40%) și dovezi de ischemie; 3) persoane cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST și caracteristici de risc ridicat; și 4) persoane cu test de efort semnificativ pozitiv și boală arterială multiplă. Valoarea revascularizării este mai puțin clară în următoarele grupuri: 1) pacienți tratați cu trombolitice, cu dovezi slabe de reluare a perfuziei sau ischemie reziduală; 2) pacienți cu disfuncție ventriculară stângă, dar fără ischemie detectabilă; și 3) persoane cu funcție ventriculară stângă prezervată care prezintă ischemie ușoară și nu sunt limitate de simptome. În general, pacienții care supraviețuiesc atacurilor de cord necomplicate, își păstrează funcția ventriculară stângă (fracție de ejecție >50%) și nu prezintă ischemie indusă de efort au un prognostic excelent și nu necesită evaluare invazivă a corpului.

Ades PA. Reabilitarea cardiacă și prevenția secundară a bolilor coronariene. N Engl J Med. 20 septembrie 2001;345(12):892-902. [PMID: 11565523]

Dagenais GR și colab. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în boala vasculară stabilă fără disfuncție sistolică ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă: o analiză combinată a trei studii. Lancet. 12 august 2006; 368(9535):581-8. [PMID: 16905022]

Dargie HJ și colab. Efectul carvedilolului asupra prognosticului după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet. 5 mai 2001;357 (9266): 1385-90. [PMID: 11356434]

Tulburările de ritm și conducere cardiacă pot fi fatale (moarte cardiacă subită), simptomatice (sincopă, cvasi-sincopă , amețeli, oboseală sau palpitații) sau asimptomatice. Pot fi periculoase până la punctul de a reduce debitul cardiac, afectând astfel perfuzia cerebrală sau miocardică, sau se pot agrava și evolua în aritmii mai grave cu aceleași consecințe. Tahicardia supraventriculară stabilă este aproape întotdeauna bine tolerată la persoanele fără boli cardiace preexistente, dar poate provoca ischemie miocardică sau insuficiență cardiacă congestivă la subiecții cu boală coronariană, anomalii valvulare și disfuncție sistolică sau diastolică. Dacă tahicardia ventriculară este prelungită (durând mai mult de 10 până la 30 de secunde), produce adesea leziuni hemodinamice și uneori progresează spre fibrilație ventriculară.

Indiferent dacă ritmul cardiac lent provoacă simptome în repaus sau în timpul efortului, depinde de capacitatea de a menține perfuzia cerebrală și periferică, care este aproape întotdeauna legată de poziția pacientului, fie ea în poziție verticală sau supină, și de funcția corectă a ventriculului stâng în menținerea volumului-bătaie. Dacă ritmul cardiac scade brusc, așa cum se întâmplă la debutul blocului cardiac complet sau al stopului sinusal, pot apărea sincope sau convulsii.

Aritmiile sunt detectate deoarece provoacă simptome sau sunt descoperite în timpul supravegherii. Aritmiile care provoacă moarte subită, sincopă sau cvasi-sincopă necesită evaluare și tratament suplimentar, cu excepția cazului în care sunt legate de tulburări a căror recurență este puțin probabilă (de exemplu, dezechilibre electrolitice sau infarct miocardic acut). În schimb, există controverse cu privire la momentul și modul de evaluare și tratare a tulburărilor de ritm care sunt asimptomatice, dar sunt potențiali markeri ai unor tulburări mai grave (de exemplu, tahicardie ventriculară nesusținută). Această incertitudine reflectă două probleme: 1) dificultatea stratificării fiabile a pacienților în grupuri cu risc scăzut și ridicat și 2) lipsa unor tratamente eficiente și sigure. Prin urmare, detectarea acestor așa-numite tulburări de „avertisment” este adesea neproductivă.

Mai multe proceduri sunt utilizate pentru a evalua pacienții simptomatici considerați a prezenta risc de aritmii care le pun viața în pericol; acestea includ monitorizarea ECG în ambulatoriu și spitalizare, înregistratoare de episoade (instrumente care pot fi utilizate pentru perioade lungi de timp pentru a înregistra sau transmite urme de ritm în cazul unui episod excepțional), teste de efort, studii electrofiziologice pe cateter (pentru a evalua funcția nodului sinusal, conducerea AV și ușurința inducerii aritmiilor) și teste ale funcției sistemului nervos autonom (testul mesei înclinate).

Tratamentul aritmiilor variază și include modalități precum medicamentele antiaritmice (Tabelul 10-9) și tehnici cu penetrare mai mare în corp, cum ar fi ablația prin cateter.

► Medicamente antiaritmice (Tabelul 10-9)

Medicamentele antiaritmice sunt adesea utilizate pentru tratarea aritmiilor, dar eficacitatea lor este variabilă, iar efectele secundare sunt frecvente. Acestea sunt adesea împărțite în clase pe baza acțiunilor lor electrofarmacologice. Multe au acțiuni multiple. Cea mai frecvent utilizată schemă de clasificare este clasificarea Vaughn-Williams, care constă din patru clase.

Medicamentele **din clasa I** blochează canalele de sodiu din membrană. Alte trei subclase sunt definite în funcție de efectul medicamentelor asupra potențialului de acțiune al fibrelor Purkinje. Medicamentele din clasa Ia (de exemplu, chinidina, procainamida, disopiramida) scad rata de creștere a potențialului de acțiune (Vmax

) şi îi prelungesc durata, reducând astfel viteza de conducere şi crescând perioada refractară (depresie moderată a creşterii fazei 0 a potenţialului de acţiune). Medicamentele din clasa Ib (lidocaina, mexiletină, fenitoină) scurtează durata potenţialului de acţiune; acestea nu afectează viteza de conducere sau perioada refractară (depresie minimă a creşterii fazei 0 a potenţialului de acţiune). Medicamentele din clasa Ic (flecainidă, propafenonă) prelungesc Vmax şi întârzie repolarizarea, ceea ce scade viteza de conducere şi prelungeşte perioada refractară, dar într-o măsură mai mare decât medicamentele din clasa Ia (depresie maximă a creşterii fazei 0 a potenţialului de acţiune).

Medicamentele **din clasa II** sunt p-blocante, care scad automatismul şi prelungesc conducerea AV şi perioada refractară.

Medicamentele antiaritmice **din clasa III** (amiodaronă, dronedaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă) blochează canalele de potasiu şi prelungesc repolarizarea, lărgesc complexul QRS şi prelungesc intervalul QT. Acestea scad automatismul şi conducerea şi prelungesc perioada refractară. S-a demonstrat că dronedarona reduce spitalizările din cauze cardiace atunci când este utilizată la anumiţi pacienţi cu fibrilaţie atrială.

Medicamentele **din clasa IV** sunt antagonişti ai canalelor de calciu, care scad automatismul şi conducerea AV.

Există unele medicamente antiaritmice care nu se încadrează în niciuna dintre aceste categorii. Cele mai frecvent utilizate sunt digoxina şi adenozina. Digoxina inhibă pompa de Na^+,K^+-ATPază. Digoxina prelungeşte conducerea nodală şi perioada refractară a nodului AV, dar scurtează potenţialul de acţiune şi scade perioada refractară a miocardului ventricular şi a fibrelor Purkinje. Adenozina blochează conducerea în nodul AV şi scurtează perioada refractară atrială.

Deşi efectele electrofiziologice ale majorităţii acestor medicamente sunt bine definite, utilizarea lor este încă în mare parte empirică. Toate pot exacerba aritmiile (efect proaritmic) şi multe deprimă funcţia ventriculului stâng.

Numeroase studii au evidenţiat riscurile medicamentelor antiaritmice , în special *studiul Coronary Arythmia Suppression Trial* (CAST), în care două medicamente din clasa Ic (flecainidă, encainidă) şi un medicament din clasa Ia (moricizină) au crescut ratele mortalităţii la pacienţii cu ectopie ventriculară asimptomatică după infarct miocardic. Un rezultat similar a fost raportat în studiul *Mortality in the Survival With Oral D-sotalol* (SWORD) cu d-sotalol, un medicament din clasa III fără activitatea P-blocantă a formulării de d,l-sotalol comercializate în prezent. Prin urmare, aceşti compuşi (şi probabil orice antiaritmic) nu ar trebui utilizaţi cu excepţia aritmiilor care pun viaţa în pericol şi a tahiaritmiilor supraventriculare simptomatice, iar pacienţii care iau aceste medicamente ar trebui monitorizaţi periodic.

Cordina J şi colab. Cardioversie farmacologică pentru fibrilaţie şi flutter atrial. Cochrane Database Syst Rev. 18 aprilie 2005;(2):CD003713. [PMID: 15846675]

Hohnloser SH şi colab. Cercetătorii ATHENA. Efectul dronedaronei asupra evenimentelor cardiovasculare în fibrilaţia atrială. N Engl J Med. 12 februarie 2009;360(7):668-78. [PMID: 19213680]

Kowey PR şi colab. Clasificarea şi farmacologia medicamentelor antiaritmice. Am Heart J. Iulie 2000;140(1):12-20. [PMID: 10874257]

► Ablación cu cateter pentru las arritmias cardiacas

Tehnicile de ablaţie prin cateter au devenit tratamentul de primă linie pentru multe aritmii. Această tendinţă de creştere reflectă capacitatea tot mai mare de a localiza originea sau circuitul de conducere al multor aritmii şi de a crea în siguranţă leziuni care elimină focarul aritmic. Ablaţia prin cateter a devenit modalitatea terapeutică principală pentru multe aritmii supraventriculare simptomatice, cum ar fi tahicardia reentrantă nodală AV, tahicardiile reentrante care implică căi accesorii, tahicardia atrială paroxistică, flutterul atrial şi unele cazuri extrem de refractare de tahicardie sinusală inadecvată. Ablaţia prin cateter a fibrilaţiei atriale este mai complexă şi aproape întotdeauna implică izolarea electrică completă a venelor pulmonare (care sunt adesea locul de origine al fibrilaţiei atriale) sau crearea de leziuni liniare în atrii pentru a preveni răspândirea în camera atrială. Această tehnică a devenit strategia principală şi este considerată un tratament rezonabil de a doua linie pentru anumiţi pacienţi cu fibrilaţie atrială simptomatică. Ablaţia prin cateter a aritmiilor ventriculare a fost mai dificilă, dar centrele cu experienţă au avut un succes rezonabil cu toate tipurile de tahicardii ventriculare, inclusiv reintrarea în ramurile fasciculare, tahicardia originară din tractul de ejecţie ventricular, tahicardiile originare din partea stângă a septului interventricular (numită şi tahicardie ventriculară fasciculară) şi chiar tahicardiile care apar la pacienţii cu boală coronariană şi cardiomiopatie dilatativă.

Tabelul 10-9. Medicamente antiaritmice.

Droguri	Doză intravenoasă	Doză orală	Concentrația plasmatică - terapeutică	Calea de eliminare	Efecte adverse
Clasa Ia. Acțiune: antagoniști ai canalelor de sodiu; deprimă depolarizarea fazei O, scad viteza de conducere, prelungesc repolarizarea.					
Indicații: tahicardie supraventriculară, tahicardie ventriculară, prevenirea fibrilației ventriculare, extrasistole ventriculare simptomatice.					
Chinidină	6 până la 10 mg/kg (IM sau IV) pe parcursul a 20 de minute (rareori utilizat parenteral)	200 până la 400 mg la fiecare 4 până la 6 ore, la fiecare 8 ore (acțiune prelungită)	2 până la 5 mg/ml	Hepatic	GI, U VF, Î Dig
Procainamidă	100 mg/1 până la 3 min până la 500 până la 1.000 mg; mențineți la 2 până la 6 mg/min	50 mg/kg/zi în doze divizate la fiecare 3 până la 4 ore, la fiecare 6 ore (acțiune prelungită)	4 până la 10 mg/ml; NAPA (metabolit activ), 10 până la 20 pg/ml	Renal	LES, hipersensibilitate, •UW
Disopiramidă		100 până la 200 mg la fiecare 6 până la 8 ore	2 până la 8 mg/ml	Renal	Retenție urinară, xerostomie, FVS marcată
Clasa Ib. Acțiune: scurtează repolarizarea.					
Indicații: tahicardie ventriculară, prevenirea fibrilației ventriculare, tahicardie ventriculară simptomatică.					
Lidocaină	1 până la 2 mg/kg la 50 mg/min; mențineți la 1 până la 4 mg/min		1 până la 5 mg/ml	Hepatic	SNC, GI
Mexiletina		100 până la 300 mg la fiecare 6 până la 12 ore; maxim 1.200 mg/zi	0,5 până la 2 mg/ml	Hepatic	SNC, gastrointestinal, leucopenie
Clasa Ic. Acțiune: Acestea deprimă repolarizarea fazei 0 și scad viteza de conducere. Propafenonul și beta-blocantele prelungesc potențialul de acțiune și cresc perioadele refractare.				**a este un antagonist slab al canalelor de calciu**	
Indicații: tahicardie sau fibrilație ventriculară care pune viața în pericol, tahicardie supraventriculară refractară.					
Flecainidă		100 până la 200 mg de două ori pe zi	0,2 până la 1 mg/ml	Hepatic	SNC, GI, FSVU, TV incesantă, moarte subită
Propafenonă		150 până la 300 mg la fiecare 8 până la 12 ore	*Notă:* metaboliți activi	Hepatic	SNC, GI, ÜLVF, Î Dig
Clasa II. Acțiune: Beta-blocant, încetinește viteza de conducere AV. *Notă:* Alte beta-blocante pot avea, de asemenea, efecte antiaritmice, dar nu sunt încă aprobate pentru această indicație în Statele Unite.					
Indicații: tahicardie supraventriculară, poate preveni fibrilația ventriculară.					
Esmolol	500 pg/kg timp de 1 până la 2 minute; mențineți la 25 până la 200 pg/kg/min	pot fi administrate concomitent	Nestabilit	Hepatic	FVS , bronhospasm
Propranolol	1 până la 5 mg la 1 mg/min	40 până la 320 mg în 1 până la 4 doze pe zi (în funcție de preparat)	Nestabilit	Hepatic	Í FVS, bradicardie, bloc AV, bronhospasm
Metoprolol	2,5 până la 5 mg	50 până la 200 mg pe zi	Nestabilit	Hepatic	FVS , bradicardie, bloc AV
Clasa a III-a. Acțiune: prelungește potențialul de acțiune.					
Indicații: *Amiodaronă:* **tahicardie ventriculară refractară, tahicardie supraventriculară, prevenirea tahicardiei ventriculare, fibrilației atriale, fibrilației ventriculare.** *Dofetilidă:* **fibrilație și flutter atrial.** *Sotalol:* **tahicardie ventriculară, fibrilație atrială.** *Ibutilidă:* **conversia fibrilației și flutterului atrial.**					
Amiodaronă	150 până la 300 mg prin - perfuzie rapidă, urmată de o perfuzie la 1 mg/min timp de 6 ore (360 mg) și apoi 0,5 mg/min	800 până la 1.600 mg/zi pe 7 până la 21 de zile; mențineți la 100 până la 400 mg/zi (pot fi necesare doze mai mari)	1 până la 5 mg/ml	Hepatic	Fibroză pulmonară, hipotiroidism, hipertiroidism, depozite corneene și cutanate, hepatită, tulburări digestive , neurotoxicitate,

(continuă)

Tabelul 10-9. Medicamente antiaritmice. *(Continuare)*

Droguri	Doză intravenoasă	Doză orală	Concentrația plasmatică - terapeutică	Calea de eliminare	Efecte adverse
Dronedarona		400 mg de două ori pe zi		Hepatic (contraindicat în caz de leziuni grave)	Prelungirea intervalului QTc, ICC. Contraindicat în ICC (clasa IV NYHA și clasa II și III dacă a existat o decompensare recentă).
Sotalol		80 până la 160 mg la fiecare 12 ore (doze mai mari pot fi utilizate pentru - aritmii care pun viața în pericol)		Renal (intervalul dintre doze trebuie prelungit dacă clearance-ul creatininei este < 60 ml/min)	Incidența precoce a tahicardiei ventriculare la răsucire, FVS , bradicardie , oboseală (și alte efecte secundare legate de blocantele p)
Dofetilidă		500 mg de două ori pe zi		Renal (doza trebuie redusă dacă există disfuncție renală)	Tahicardie ventriculară la 3%; interacțiune cu inhibitori ai citocromului P-450
Ibutilidă	1 mg în 10 minute, urmată de o a doua perfuzie de 0,5 până la 1 mg în 10 minute			Hepatic și renal	Tahicardia ventriculară cu răsucire apare la până la 5% dintre pacienți în decurs de 3 ore de la administrare ; pacienții trebuie monitorizați cu un defibrilator în apropiere.
Clasa IV. Acțiune: antagoniști ai canalelor lente de calciu.					
Indicații: tahicardie supraventriculară.					
Verapamil	10 până la 20 mg timp de 2 până la 20 de minute; mențineți la 5 mg/kg/min	80 până la 120 mg la fiecare 6 până la 8 ore; preparat cu eliberare prelungită	0,1 până la 0,15 mg/ml	Hepatic	f FVS, constipație, Î Dig, hipotensiune arterială
Diltiazem	0,25 mg/kg timp de 2 minute; al doilea bolus 0,35 mg/kg după 15 minute, dacă răspunsul este inadecvat; rată de perfuzare 5 până la 15 mg/oră	180 până la 360 mg zilnic în 1 până la 3 doze, în funcție de preparat (- formele orale nu sunt aprobate pentru aritmii)		Metabolismul hepatic, excreția renală	Hipotensiune arterială, f FVS
Diverse. Indicații: tahicardie supraventriculară.					
Adenozină	Se administrează rapid 6 mg, urmate de două doze de 12 mg după 1 până la 2 minute, dacă este necesar; se utilizează jumătate din aceste doze dacă se administrează printr-un			Stimularea receptorului de adenozină; este metabolizată în sânge.	Înroșirea feței tranzitorii, dispnee, durere toracică, bloc AV, bradicardie sinusală; efect secundar cu teofilină, Î cu dipiridamol
Digoxină	0,5 mg timp de 20 de minute, urmată de o creștere cu 0,25 sau 0,125 mg până la 1 până la 1,5 mg pe parcursul a 24 de ore	1 până la 1,5 mg pe parcursul a 24 până la 36 de ore în 3 până la 4 doze; întreținere, 0,125 până la 0,5 mg/zi	0,7 până la 2 mg/ml	Renal	Bloc AV, aritmii, GI, modificări vizuale

AV, atrioventricular; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; SNC, sistem nervos central; Dig , concentrație serică crescută de digoxină; GI, gaze gastrointestinale (greață, vărsături, diaree); VJ , funcție ventriculară stângă redusă; NAPA, *N* -acetilprocainamidă; NYHA, *Asociația Inimii din New York;* LES, lupus eritematos sistemic; VT, tahicardie ventriculară.

Ablația prin cateter a dat, de asemenea, rezultate bune ca tratament pentru fibrilația ventriculară atunci când este posibil să se identifice o contracție ventriculară prematură declanșatoare .

De asemenea, există tot mai multe dovezi care susțin ablația acestor aritmii de pe suprafața epicardică a inimii.

În general, aceste proceduri sunt sigure, deși există o incidență scăzută a perforației peretelui miocardic care provoacă tamponadă pericardică și leziuni suficiente ale nodului AV pentru a justifica controlul permanent al ritmului cardiac la <5% dintre pacienți. În plus, unele proceduri implică cateterizare transseptală sau ablație

retrogradă a ventriculului stâng, cu potențialele complicații asociate de perforație aortică, leziuni ale valvei cardiace, leziuni ale arterei coronare sau embolie sistemică. O complicație extrem de rară, dar aproape întotdeauna fatală, a ablației fibrilației atriale este dezvoltarea unei fistule atrioesofagiene rezultate din leziuni de ablație în peretele posterior al atriului stâng, chiar deasupra esofagului.

Aliot EM și colab. Consensul experților EHRA/HRS privind ablația prin cateter a aritmiilor ventriculare: elaborat în parteneriat cu Asociația Europeană de Ritm Cardiac (EHRA), o filială înregistrată a Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Societatea de Ritm Cardiac (HRS); în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie (ACC) și Asociația Americană a Inimii (AHA). Heart Rhythm. Iunie 2009; 6(6):886-933. [PMID: 19467519]

Calkins H. Perspective suplimentare asupra tehnicii și rezultatelor ablației curative prin cateter a fibrilației atriale. Circ Arrhythm Electrophysiol. Octombrie 2008;1(4):238-9. [PMID: 19808415]

Calkins H și colab. Declarația de consens a experților HRS/EHRA/ECAS privind ablația chirurgicală și prin cateter a fibrilației atriale: recomandări pentru personal , politici, proceduri și urmărire. Un raport al Grupului de lucru al Societății de Ritm Cardiac (HRS) privind ablația chirurgicală și prin cateter a fibrilației atriale, elaborat în parteneriat cu Asociația Europeană de Ritm Cardiac (EHRA) și Societatea Europeană de Aritmie Cardiacă (ECAS); în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie (ACC), Asociația Americană a Inimii (AHA) și Societatea Chirurgilor Toracici (STS). Aprobat și aprobat de organismele de conducere ale Colegiului American de Cardiologie, Asociației Americane a Inimii, Societății Europene de Aritmie Cardiacă, Asociației Europene de Ritm Cardiac, Societății Chirurgilor Toracici și Societății de Ritm Cardiac. Heart Rhythm. Iunie 2007;4(6):818-61. [PMID: 17556213]

Parmet S și colab. Pagina pacientului JAMA. Fibrilația atrială. JAMA. 2007 Dec 19;298(23):2820. [PMID: 18165677]

Spector P și colab. Meta-analiza ablației flutterului atrial și a tahicardiei supraventriculare. Am J Cardiol. 1 septembrie 2009;104(5):671-7. [PMID: 19699343]

ARITMIE SINUSALĂ, BRADICARDIE ȘI TAHICARDIE

Aritmia sinusală este o creștere ciclică a frecvenței cardiace normale la inspirație și o scădere la expirație . Rezultă din modificări reflexe ale influenței vagale asupra stimulatorului cardiac normal și dispare atunci când respirația este oprită sau frecvența cardiacă este crescută. Nu are semnificație clinică. Este frecventă la tineri și vârstnici.

Bradicardia sinusală este o frecvență cardiacă mai mică de 60 de bătăi pe minut (bpm) din cauza influenței vagale crescute asupra stimulatorului cardiac normal sau a unei boli organice a nodului sinusal. Frecvența crește de obicei în timpul exercițiilor fizice sau la administrarea de atropină. La persoanele sănătoase și în special la pacienții cu o stare fizică excelentă, bradicardia sinusală este normală până la o frecvență de 50 bpm sau chiar mai mică. Cu toate acestea, bradicardia sinusală severă (<45 bpm) poate indica disfuncție a nodului sinusal (vezi mai jos), în special la vârstnici și la cei cu boli de inimă. Poate provoca slăbiciune, confuzie sau sincopă dacă perfuzia cerebrală este afectată. Ritmurile ectopice atriale, joncționale și ventriculare sunt mai probabile să apară la frecvențe sinusale scăzute. Un stimulator cardiac este uneori necesar dacă simptomele sunt legate de bradicardie.

Tahicardia sinusală este definită ca o frecvență cardiacă mai mare de 100 bpm cauzată de formarea rapidă a impulsurilor de la stimulatorul cardiac normal; se dezvoltă în timpul febrei, exercițiilor fizice, emoțiilor, durerii, anemiei, insuficienței cardiace, șocului, tireotoxicozei sau ca răspuns la administrarea mai multor medicamente.

Alcoolul și sevrajul acestuia sunt cauze frecvente ale tahicardiei sinusale și ale altor aritmii supraventriculare. De obicei, aceasta începe și se termină treptat, spre deosebire de tahicardia supraventriculară paroxistică datorată reintrării. Frecvența depășește rareori 160 de bpm, dar poate ajunge la 180 de bpm la tineri. Ritmul este în esență regulat, deși numărătoarea serială a frecvenței cardiace la 1 minut indică faptul că aceasta variază cu cinci sau mai multe bpm în funcție de modificările de poziție, ținerea respirației sau sedare. Unele persoane (o minoritate) au tahicardie sinusală „inecesară" persistentă sau episodică, care poate induce multe simptome sau poate duce la disfuncție de contractilitate a ventriculului stâng. Medicamentele, cum ar fi blocantele P și, în unele cazuri, flecainida, sau ablația prin radiofrecvență a nodului sinusal au grade diferite de succes în tratarea acestei afecțiuni.

► Când să se facă referire

Când există simptome de bradicardie sau tahicardie și au fost excluse cauzele reversibile.

► Când trebuie spitalizat/ă

Pacienți care prezintă bradicardie și sincopă recentă sau recurentă.

Still AM și colab. Prevalența, caracteristicile și evoluția naturală a tahicardiei sinusale inadecvate. Europace. 2005 Mar;7(2):104-12. [PMID: 15763524]

Yusuf S și colab. Descifrarea tahicardiei sinusale. Clin Cardiol. Iunie 2005; 28(6):267-76. [PMID: 16028460]

BĂTĂI ATRIALE PREMATURE (extrasistole atriale)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Aproape întotdeauna asimptomatic.
- Întrerupere izolată a ritmului regulat.
- Ar putea fi un prevestitor al dezvoltării viitoare a fibrilației atriale.
- Morfologia undei P pe electrocardiogramă diferă aproape întotdeauna de morfologia undei P sinusale.

Bătăile atriale premature sunt identificate atunci când un focar ectopic se descarcă în atrii înainte de stabilirea următorului impuls din nodul sinoatrial sau a unui circuit reentrant. Conturul undei P diferă de obicei de complexul normal al pacientului, cu excepția cazului în care focarul ectopic este situat în apropierea nodului sinoatrial. Aceste bătăi premature apar frecvent în inimile normale. Accelerarea ritmului cardiac prin orice mijloace suprimă aproape toate bătăile premature. Bătăile atriale premature precoce pot provoca complexe QRS anormale (largi și neregulate) sau pot să nu fie conduse către ventricule, deoarece acestea din urmă sunt încă refractare .

Diferențierea dintre bătăile supraventriculare conduse anormal și bătăile ventriculare

Această distincție este adesea foarte dificilă la persoanele cu un complex QRS larg; este importantă datorită implicațiilor prognostice și terapeutice diferite ale fiecărui tip. Datele care susțin o origine ventriculară includ: 1) disociere AV; 2) durată QRS mai mare de 0,14 s; 3) bătăi de captură sau fuziune (rare); 4) deviație a axului stâng cu morfologie de bloc de ramură dreaptă; 5) complexe monofazice (R) sau bifazice (qR, QR sau RS) în V1 ; și 6) complex qR sau QS în V6 . O origine supraventriculară este susținută de: 1) un complex QRS trifazic, în special dacă a existat negativitate inițială în derivațiile I și V6 ; 2) frecvențe ventriculare mai mari de 170 respirații pe minut; 3) durată QRS mai mare de 0,12 s, dar nu mai lungă de 0,14 s și 4) prezența sindromului de preexcitație.

Relația dintre undele P și complexul tahicardic este utilă . Un raport de 1:1 indică o origine supraventriculară, cu excepția cazurilor de tahicardie ventriculară cu unde P retrograde.

Tahicardie supraventriculară paroxistică

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Adesea este însoțită de palpitații.
- Început și sfârșit brusc.
- Ritm rapid și regulat.
- Se observă mai des la adulții tineri.
- Rareori provoacă sincopă.
- În electrocardiogramă, complexul QRS este aproape întotdeauna îngust.
- Adesea răspunde la manevre vagale, blocante ale nodului AV sau adenozină.

► Informații generale

Este cea mai frecventă tahicardie paroxistică și apare adesea la persoanele fără boli cardiace structurale. Cel mai frecvent mecanism al tahicardiei supraventriculare paroxistice este reintrarea, care poate fi inițiată sau terminată de un bătăi atrial sau ventricular prematur aleatoriu, preprogramat. Circuitul de reintrare implică cel mai adesea două căi (una lentă și una rapidă) în cadrul nodului AV. Aceasta este cunoscută sub numele de tahicardie reentrantă nodală AV (TAVN). Mai rar, reintrarea se datorează unei căi accesorii între atrii și ventricule, numită tahicardie reentrantă atrioventriculară (TAV). Aproximativ o treime dintre pacienții cu tahicardie supraventriculară au căi accesorii către ventricule. Fiziopatologia și tratamentul aritmiilor căilor accesorii diferă în moduri importante și sunt discutate separat mai jos.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții pot rămâne asimptomatici, cu excepția conștientizării bătăilor rapide ale inimii, dar unii prezintă dureri toracice ușoare sau dificultăți de respirație, în special atunci când episoadele sunt prelungite, chiar și fără anomalii cardiace asociate. Episoadele încep și se termină brusc și pot dura de la câteva secunde până la câteva ore sau mai mult.

B. Electrocardiogramă

Ritmul cardiac poate fi de 140 până la 240 de bătăi pe minut (cel mai adesea 160 până la 220 de bătăi pe minut) și este regulat (în ciuda exercițiilor fizice sau a schimbărilor de poziție). Conturul undei P diferă aproape întotdeauna de bătăile sinusale și este adesea ascuns în complexul QRS.

► Tratament

Când nu există o boală cardiacă structurală, rareori există efecte semnificative și aproape toate episoadele se termină spontan . Sunt necesare eforturi deosebite pentru a întrerupe episodul cât mai repede posibil dacă apare insuficiență cardiacă, sincopă sau durere anginoasă sau dacă există o boală cardiacă subiacentă, în special boală coronariană. Deoarece cel mai frecvent mecanism al tahicardiei atriale paroxistice este reintrarea, un tratament eficient necesită întreruperea conducerii la un moment dat în circuitul de reintrare, iar aproape toate aceste circuite includ nodul atrioventricular.

A. Măsuri mecanice

Mai multe metode sunt utilizate în mod obișnuit pentru a opri convulsiile, iar pacienții pot învăța să le execute singuri. Acestea includ manevra Valsalva, întinderea brațelor și a corpului, coborârea capului între genunchi, tusea, stropirea cu apă rece pe față și ținerea respirației.

Masajul sinusului carotidian este efectuat frecvent de medici, dar trebuie evitat dacă pacientul are sufluri carotidiene sau are antecedente de atac ischemic tranzitoriu. Presiunea și masajul ferm, dar blând, se aplică mai întâi sinusului carotidian drept timp de 10 până la 20 de secunde și, dacă acest lucru este ineficient, sinusului carotidian stâng. ***Presiunea nu trebuie aplicată simultan pe ambele părți!*** Monitorizarea continuă prin ECG sau auscultație a ritmului cardiac este esențială, astfel încât presiunea să poată fi eliberată imediat ce ritmul este controlat sau în cazurile de bradicardie excesivă. Presiunea sinusului carotidian suprimă până la jumătate din convulsii, în special dacă pacientul a primit un glicozid digitalic sau alte medicamente (cum ar fi adenozina sau...).

un antagonist al canalului de calciu) care încetinește conducerea atrioventriculară (AV). Aceste manevre stimulează nervul vag, încetinesc conducerea AV și blochează mecanismul de reintrare, avortând astfel aritmia.

B. Farmacoterapie

Când măsurile mecanice eșuează, două medicamente intravenoase cu acțiune rapidă suprimă peste 90% din episoade. Adenozina intravenoasă are o durată de acțiune foarte scurtă și o activitate inotropă negativă minimă (Tabelul 10-9). Inițial, se administrează un bolus de 6 mg. Dacă nu se observă niciun răspuns după 1 până la 2 minute, trebuie administrat un al doilea bolus de 12 mg, urmat de un al treilea, dacă este necesar. Deoarece timpul de înjumătățire al adenozinei este mai mic de 10 secunde, medicamentul trebuie administrat rapid (în decurs de 1 până la 2 secunde printr-o linie intravenoasă periferică); dacă se administrează printr-o linie centrală, se utilizează jumătate din doză. Adenozina blochează conducerea electrică prin nodul AV; este foarte bine tolerată, dar aproximativ 20% dintre pacienți prezintă înroșire tranzitorie a feței, iar unii prezintă disconfort toracic sever. Este necesară prudență la administrarea adenozinei la pacienții vârstnici, deoarece pauza

rezultată poate fi prelungită. De asemenea, adenozina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afectare reactivă a căilor respiratorii, deoarece poate favoriza **bronhospasmul** .

Blocantele canalelor de calciu induc, de asemenea, rapid bloc AV și suprimă aproape toate episoadele de tahicardie reentrantă supraventriculară. Verapamilul intravenos poate fi administrat în bolus de 2,5 mg, urmat de doze suplimentare de 2,5 până la 5 mg la fiecare 1 până la 3 minute, până la un total de 20 mg, dacă tensiunea arterială și ritmul sunt stabile. Dacă ritmul reapare, se pot administra doze suplimentare. Verapamilul oral, 80 până la 120 mg la fiecare 4 până la 6 ore, poate fi utilizat și la persoanele stabile care tolerează ritmul fără dificultate, dar trebuie evitat dacă există vreo îngrijorare cu privire la originea ventriculară a aritmiei. Diltiazemul (0,25 mg/kg timp de 2 minute, urmat de un al doilea bolus de 0,35 mg/kg, dacă este necesar, și apoi o perfuzie intravenoasă de 5 până la 15 mg/oră) poate precipita mai puțină hipotensiune arterială și depresie miocardică.

Esmololul, un P-blocant cu acțiune scurtă, este, de asemenea, eficient; doza inițială este de 500 mcg/kg intravenos pe parcursul a 1 minut, urmată de o perfuzie intravenoasă de 25 până la 200 mcg/min. Metoprololul este, de asemenea, util și poate fi administrat în bolusuri de 5 mg la fiecare 5 minute și repetat de până la două ori. Dacă se consideră că tahicardia este mediată de o cale accesorie, procainamida intravenoasă întrerupe de obicei tahicardia supraventriculară și prelungește perioada refractară pe calea accesorie; cu toate acestea, deoarece facilitează conducerea AV și poate apărea o creștere inițială a frecvenței, nu se administrează de obicei decât după utilizarea verapamilului sau a unui P-blocant. Deși amiodarona intravenoasă este sigură, nu este necesară și este adesea ineficientă pentru tratamentul acestor aritmii.

C. Cardioversie

Dacă pacientul este instabil hemodinamic sau dacă adenozina, beta-blocantele sau verapamilul sunt contraindicate sau ineficiente, cardioversia electrică sincronizată (inițial cu 100 J) este aproape întotdeauna eficientă. Dacă este prezentă sau suspectată puternic toxicitatea digitalicelor, ca în tahicardia paroxistică cu bloc, cardioversia electrică trebuie evitată.

► Prevenirea

A. Ablația prin cateter

Din cauza îngrijorărilor legate de siguranța și intoleranța medicamentelor antiaritmice, metoda preferată la persoanele cu tahicardie supraventriculară reentrantă simptomatică recurentă, secundară duplicarii căilor cardiace în nodul AV sau în căile accesorii, este ablația prin radiofrecvență.

B. Droguri

Medicamentele de elecție pentru tratamentul medical de primă linie sunt cele care blochează nodul atrioventricular (AV) (Tabelul 10-9). De obicei, se utilizează mai întâi blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice, cum ar fi diltiazemul și verapamilul, sau beta-blocantele. Pacienții care nu răspund la medicamentele care cresc refractaritatea nodului AV pot fi tratați cu antiaritmice. Medicamentele din clasa Ic (flecainidă, propafenonă) pot fi perfuzate la pacienții fără boli cardiace structurale subiacente. La pacienții cu dovezi de boli cardiace structurale, medicamentele din clasa III, cum ar fi sotalolul sau amiodarona, pot fi o alegere mai potrivită datorită incidenței mai mici a proaritmiei ventriculare în timpul tratamentului prelungit.

Blomstrom-Lundqvist C și colab.; Comitetul Societății Europene de Cardiologie, NASPE-Societatea de Ritm Cardiac. Ghiduri ACC/AHA/ESC pentru gestionarea pacienților cu aritmii supraventriculare - rezumat executiv. Un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică și al comitetului Societății Europene de Cardiologie pentru ghiduri de practică (comitet de redactare - pentru elaborarea ghidurilor pentru gestionarea pacienților cu aritmii supraventriculare), elaborat în colaborare cu NASPE-Societatea de Ritm Cardiac. J Am Coll Cardiol. 15 octombrie 2003;42(8):1493-531. [PMID: 14563598]

Marill KA și colab. Adenozină pentru tahicardia cu complex larg: eficacitate și siguranță. Crit Care Med. 2009 sept.;37(9):2512-8. [PMID: 19623049]

TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES CONSECUTIVAS A VÍAS AV ACCESORIAS (sindrome de preexcitación)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Adesea este însoțită de palpitații.
- Poate fi legată de sincopă.

- Ritm rapid, regulat.
- Electrocardiograma poate arăta un complex QRS îngust sau larg.
- 8) este adesea prezentă în electrocardiograma inițială.

► Informații generale

Căile accesorii dintre atrii și ventricule care ocolesc întârzierea conducerii la nodul AV predispun la tahicardie reentrantă, cum ar fi tahicardia atrială inversă (AVRT), flutterul atrial și fibrilația atrială. Acestea pot fi localizate în întregime sau parțial în interiorul nodului (fibre Mahaim) și duc la un interval PR scurt și o morfologie QRS normală (**sindromul Lown-Ganong-Levine**). Mai frecvent, ele stabilesc o conexiune directă între atriu și ventricul prin intermediul fasciculelor Kent (**sindromul Wolff-Parkinson-White**). Acest lucru produce un interval PR scurt, dar o undă 8 timpurie la începutul complexului QRS neclar și larg, din cauza depolarizării ventriculare timpurii în regiunea adiacentă căii. Deși morfologia și polaritatea undei 8 pot sugera locația căii șuntului, remaparea folosind înregistrări intracardiace este necesară pentru a identifica locația sa anatomică.

Căile accesorii sunt recunoscute la 0,1 până la 0,3% din populație și facilitează aritmiile reentrante datorită disparității perioadelor refractare dintre nodul AV și calea accesorie. Probabilitatea ca tahicardia să fie asociată cu un complex QRS îngust sau larg depinde de faptul dacă conducerea anterogradă are loc prin nodul (îngustă) sau pe calea accesorie (lată).

Unele căi anormale se conduc doar în direcție retrogradă . În aceste cazuri, calea anormală se spune că este „ascunsă”. Tahicardia ortodromică este un ritm reentrant care conduce anterograd către nodul AV și retrograd către calea accesorie, rezultând un complex QRS îngust, cu excepția cazului în care există un bloc de ramură subiacent sau o întârziere a conducerii interventriculare. Tahicardia reentrantă antidromică se conduce distal prin calea accesorie și

retrograd prin nodul AV, producând un complex QRS larg. Căile accesorii sunt adesea mai puțin refractare decât țesutul de conducere specializat, astfel încât tahicardiile care implică căi accesorii pot fi mai rapide. Până la 30% dintre pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White au fibrilație sau flutter atrial cu conducere anterogradă prin calea accesorie și un răspuns ventricular rapid. Dacă această conducere este foarte rapidă, există posibilitatea ca aceasta să degenereze în fibrilație ventriculară.

► Tratament

Unele persoane prezintă o undă 8 identificată întâmplător pe electrocardiogramă (ECG); atunci când nu există palpitații, amețeli sau sincope, acești pacienți nu necesită tratament specific.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze apariția oricăruia dintre aceste simptome. Ocazional, acești pacienți sunt trimiși la teste de stres pe bandă de alergare pentru a determina dacă preexcitația se rezolvă rapid . Dacă unda 8 este detectată întâmplător la un subiect care desfășoară o muncă potențial periculoasă (de exemplu, piloți, șoferi de autobuz etc.), pot fi necesare studii electrofiziologice și o posibilă ablație profilactică prin cateter pentru a se asigura că nu prezintă risc de moarte cardiacă subită.

A. Ablația prin cateter

Ca și în cazul AVNRT, ablația prin radiofrecvență a devenit procedura de elecție la persoanele cu căi accesorii și simptome recurente.

Pacienții cu sindroame de preexcitație care prezintă episoade de fibrilație sau flutter atrial trebuie evaluați. Fibrilația atrială este indusă în laboratorul de electrofiziologie, iar durata ciclului RR este monitorizată. Dacă înregistrarea este mai mică de 220 ms, perioada refractară este scurtă. Acești indivizi prezintă un risc mai mare de moarte cardiacă subită și este indicată ablația profilactică. Ratele de succes pentru ablația căilor accesorii cu catetere de radiofrecvență sunt mai mari de 90% la pacienții corespunzători.

B. Tratament farmacologic

Ritmurile reentrante cu complex îngust care implică o cale de șunt pot fi tratate așa cum s-a discutat pentru tahicardia reentrantă nodală atrioventriculară (TANV). Fibrilația și flutterul atrial trebuie tratate diferit, deoarece medicamente precum digoxina, blocantele canalelor de calciu și chiar blocantele P pot atenua refractaritatea căilor accesorii sau pot crește refractaritatea nodului AV, rezultând uneori în frecvențe ventriculare mai rapide. În consecință, aceste medicamente trebuie evitate. Antiaritmicele din clasa Ia, Ic și III cresc refractaritatea căii de șunt și sunt medicamentele de elecție pentru tahicardiile cu complex larg.

Dacă există tulburări hemodinamice, cardioversia electrică este justificată.

Tratamentul pe termen lung include de obicei o combinație de medicamente care cresc refractaritatea în calea șuntului (medicamente din clasa Ia sau Ic) și în nodul AV (verapamil, digoxină și blocante P), cu condiția să nu existe fibrilație sau flutter atrial cu cicluri RR scurte (vezi mai sus). În cazurile rezistente, medicamentele din clasa III sotalol și amiodaronă sunt eficiente.

La pacienții dificil de tratat, trebuie efectuată o evaluare electrofiziologică.

► Când să se facă referire

- Pacienți cu diagnostic accidental de preexcitație și o ocupație cu risc ridicat.
- Persoane cu simptome sau episoade recurente în ciuda tratamentului cu blocante ale nodului AV.
- Pacienți cu preexcitație și antecedente de fibrilație atrială .

► Când să se spitalizeze

- Enfermi cu taquicardie paroxística supraventriculară și fără - probleme.
- Pacienți cu antecedente de sincopă și preexcitație în ECG.

Brembilla-Perrot B. Când și cum se evaluează un sindrom de preexcitație ventriculară asimptomatic? Arch Cardiovasc Dis. 2008 iunie;101(6):407-11. [PMID: 18809154]

Mark DG și colab. Sindroame de preexcitație: considerații diagnostice în Unitatea de Primiri Urgențe. Am J Emerg Med. 2009 sept.;27(7):878-88. [PMID: 19683122]

Santinelli V și colab. Istoricul natural al preexcitării ventriculare asimptomatice: un studiu prospectiv de urmărire pe termen lung a 184 de copii asimptomatici. J Am Coll Cardiol. 2009 ian. 20;53(3):275-80. [PMID: 19147045]

Schwieler JH și colab. Reintrarea pe o cale atrioventriculară accesorie ca factor declanșator al inițierii fibrilației atriale în sindromul Wolff-Parkinson-White manifest: o chestiune de reflecție? Ritm cardiac. 2008 septembrie; 5(9):1238-47. [PMID: 18774096]

Tischenko A și colab. Când ar trebui să recomandăm ablația prin cateter la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White? Curr Opinion Cardiol. 2008 ian;23(1):32-7. [PMID: 18281825]

FIBRILAȚIE ATRIALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Ritm cardiac neregulat.
- ► Aproape întotdeauna tahicardică.
- ► Adesea este însoțită de palpitații (debut acut) sau oboseală (cronică).
- ► ECG-ul prezintă activitate atrială neregulată cu răspuns ventricular neregulat.
- ► Incidență și prevalență ridicată în populația geriatrică.

► Informații generale

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie cronică, cu o incidență și prevalență care cresc odată cu vârsta, afectând aproape 10% dintre persoanele cu vârsta peste 80 de ani. Apare în bolile reumatice și alte forme de valvulopatie cardiacă, cardiomiopatie dilatativă, defectul septal atrial, hipertensiune arterială și boală coronariană, precum și la pacienții fără boli cardiace evidente; poate fi semnul inițial de prezentare al tireotoxicozei, iar această afecțiune trebuie exclusă în episodul inițial. Ritmul cardiac poate varia de la foarte lent la extrem de rapid, dar este întotdeauna neregulat, cu excepția cazului în care există un bloc cardiac complet subiacent și un stimulator cardiac ventricular permanent. ECG-ul de suprafață tipic prezintă o activitate atrială erratică și dezorganizată între complexe QRS discrete cu un model neregulat. Activitatea atrială poate fi foarte subtilă și dificil de detectat pe ECG sau destul de marcată și este adesea confundată cu flutterul atrial. Fibrilația atrială apare adesea paroxistic înainte de a deveni ritmul stabilit. Pericardita, traumatismele toracice, intervențiile chirurgicale

toracice sau cardiace, afecțiunile tiroidiene sau bolile pulmonare (pe lângă medicamente precum teofilina și agoniștii P-adrenergici) pot provoca episoade ale acestei aritmie la pacienții cu inimi altfel sănătoase. Consumul acut de alcool și sevrajul (și, la persoanele predispuse, poate chiar consumul de cantități mici de alcool) pot precipita fibrilația atrială. Această ultimă manifestare, adesea numită „inimă party", este aproape întotdeauna tranzitorie și se rezolvă spontan. Controlul ritmului cardiac pe termen scurt este de obicei un tratament suficient. Probabil cea mai gravă consecință a fibrilației atriale este predispoziția la formarea de trombi din cauza stazei în atrii (în special în apendicele atrial stâng), cu embolizare ulterioară, care este cea mai devastatoare atunci când apare în circulația cerebrală. În general, rata accidentului vascular cerebral este de aproximativ cinci episoade la 100 de pacienți-ani de urmărire. Cu toate acestea, persoanele cu boli valvulare obstructive semnificative, insuficiență cardiacă cronică sau disfuncție ventriculară stângă, diabet zaharat, hipertensiune arterială sau vârsta peste 75 de ani, precum și cele cu antecedente de evenimente embolice, prezintă un risc mult mai mare (până la aproape cinci la 100.000).

Tabelul 10-10. Factori de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic și embolia sistemică la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară.

Factori de risc [1]	Risc relativ
Accident vascular cerebral sau AIT anterior	2,5
Diabetul zaharat	1.7
Istoric de hipertensiune arterială	1.6
Insuficiență cardiacă congestivă	1.4
Vârstă înaintată (continuă, pe decade)	1.4

[1] Date derivate din analize cumulate a cinci grupuri de control netratate în studii clinice de prevenție primară. Ca grup, pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară prezintă un risc de tromboembolism de aproximativ șase ori mai mare comparativ cu pacienții cu ritm sinusal normal.

AIT, atac ischemic tranzitoriu.

Reprodus cu permisiunea ghidurilor ACC/AHA/ESC 2006 pentru gestionarea pacienților cu fibrilație atrială. © 2006, American Heart Association, Inc.

20 de episoade la 100 de pacienți-ani la subiecți cu factori de risc multipli) (Tabelul 10-10).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Fibrilația atrială este rareori o amenințare la viață în sine; cu toate acestea, poate avea consecințe grave dacă frecvența ventriculară este suficient de rapidă pentru a precipita hipotensiune arterială indusă de tahicardie, ischemie miocardică sau disfuncție miocardică. În plus, în special la persoanele cu factori de risc, fibrilația atrială este o cauză majoră prevenibilă a accidentului vascular cerebral. Deși mulți pacienți, în special cei vârstnici sau inactivi, au relativ puține simptome dacă frecvența este controlată, unii pacienți recunosc ritmul regulat și îl pot considera foarte inconfortabil. Majoritatea pacienților se plâng de oboseală, indiferent dacă manifestă sau nu alte simptome. Ritmul cardiac poate varia de la foarte lent la extrem de rapid, dar este întotdeauna neregulat, cu excepția cazului în care există un bloc cardiac complet subiacent și un stimulator cardiac ventricular permanent. Fibrilația atrială este singura aritmie comună în care frecvența ventriculară este rapidă, iar ritmul este foarte neregulat. Datorită volumelor-bătaie variabile rezultate din diferitele perioade de umplere diastolică, nu toate bătăile ventriculare produc un puls periferic palpabil. Diferența dintre frecvența apicală și cea a pulsului este „deficitul de puls", care este mai mare atunci când frecvența ventriculară este ridicată.

B. Electrocardiogramă

Electrocardiograma (ECG) de suprafață prezintă aproape întotdeauna o activitate atrială dezorganizată și neregulată între complexele QRS discrete, care apare într-un model neregulat. Activitatea atrială poate fi foarte subtilă și dificil de detectat pe ECG sau foarte grosieră și este adesea confundată cu flutterul atrial.

► Tratament

A. Fibrilație atrială nou diagnosticată

1. Tratamentul inițial

A. Pacient stabil hemodinamic. Dacă, așa cum se întâmplă adesea, în special la vârstnici, pacientul nu prezintă simptome, instabilitate hemodinamică sau dovezi ale unor afecțiuni precipitante semnificative (cum ar fi infarct miocardic silențios sau ischemie, insuficiență cardiacă decompensată, embolie pulmonară sau boală valvulară hemodinamică severă), spitalizarea nu este necesară. În aproape toate aceste cazuri, fibrilația atrială este o afecțiune cronică sau paroxistică neidentificată și trebuie tratată în mod corespunzător (vezi mai jos). În fibrilația atrială nou apărută, trebuie efectuate teste funcționale tiroidiene și evaluarea pentru boli valvulare sau miocardice subiacente.

B. Pacient cu instabilitate hemodinamică. Dacă pacientul este instabil hemodinamic (de obicei ca urmare a unei frecvențe ventriculare rapide sau a unor anomalii cardiace sau non-cardiace asociate), sunt necesare spitalizarea și tratamentul imediat al fibrilației atriale. Cardioversia urgentă este aproape întotdeauna indicată la pacienții cu șoc sau hipotensiune arterială severă, edem pulmonar sau infarct miocardic sau ischemie în evoluție. Există un risc potențial de tromboembolism la persoanele care urmează cardioversiei și care nu au primit anticoagulante dacă fibrilația atrială a durat mai mult de 48 de ore. Cu toate acestea, la pacienții instabili hemodinamic, necesitatea controlului imediat al frecvenței depășește acest risc. Cardioversia electrică este aproape întotdeauna preferată la pacienții instabili. Un șoc inițial de 100 până la 200 J este administrat în sincron cu unda R. Dacă ritmul sinusal nu este restabilit, este indicată o altă încercare cu 360 J. Când aceasta eșuează, cardioversia poate avea succes după o doză de încărcare de ibutilidă intravenoasă (1 mg în 10 minute, repetată în 10 minute dacă este necesar).

La persoanele mai stabile sau la cele cu risc deosebit de crescut de embolie (stenoză mitrală subiacentă, antecedente de embolii anterioare sau insuficiență cardiacă severă), controlul frecvenței cardiace este adecvat. Acest lucru se aplică și atunci când afecțiunile care au precipitat fibrilația atrială sunt susceptibile de a persista (de exemplu, după intervenții chirurgicale cardiace sau non-cardiace, insuficiență respiratorie sau pericardită) și dacă aceste afecțiuni se pot rezolva spontan în câteva ore sau zile (de exemplu, fibrilație atrială indusă de alcool, dezechilibre electrolitice sau fluide, expunere excesivă la teofilină sau simpatomimetice sau oricare dintre afecțiunile deja menționate). Alegerea medicației este ghidată de starea hemodinamică a pacientului, afecțiunile conexe și urgența

controlului frecvenței cardiace. Deși hipotensiunea arterială și insuficiența cardiacă se pot ameliora atunci când frecvența ventriculară este încetinită, blocantele canalelor de calciu și blocantele P pot precipita ele însele deteriorarea hemodinamică. Digoxina prezintă un risc mai mic, dar chiar și atunci când este utilizată agresiv (0,5 mg intravenos timp de 30 de minute, urmată de creșteri ale dozelor de 0,25 mg la fiecare 1 până la 2 ore până la o doză totală de 1 până la 1,5 mg în 24 de ore la pacienții care nu au primit anterior acest medicament), controlul ratei este destul de lent și poate fi inadecvat, în special la pacienții cu activare simpatică. În infarctul miocardic sau ischemia, medicamentele de elecție sunt beta-blocantele. Cele mai frecvent utilizate sunt metoprololul (administrat în bolus intravenos de 5 mg, repetat de două ori la intervale de 5 minute și apoi administrat la nevoie prin bolusuri repetate sau oral până la o doză zilnică totală de 50 până la 400 mg) sau, la pacienții foarte instabili, esmololul (0,5 mg/kg intravenos, repetat dacă este necesar, urmat de o perfuzie intravenoasă titrată de 0,05 până la 0,2 mg/kg/min). Când este prezentă hipertensiunea arterială sau beta-blocantele sunt contraindicate, blocantele canalelor de calciu sunt imediat eficiente. Diltiazemul (20 mg în bolus, repetat după 15 minute dacă este necesar, urmat de o perfuzie intravenoasă de întreținere de 5 până la 15 mg/oră) este blocantul canalelor de calciu de elecție dacă este prezentă hipotensiune arterială sau disfuncție ventriculară stângă. Alternativ, se poate utiliza verapamilul (5 până la 10 mg intravenos timp de 2 până la 3 minute, repetat după 30 de minute dacă este necesar). Amiodarona, chiar și administrată intravenos, are un debut relativ lent, dar este adesea un adjuvant util atunci când frecvența nu este complet controlată cu medicamentele menționate mai sus sau când acestea sunt contraindicate sau când este planificată cardioversia în viitorul apropiat. Cu toate acestea, în aceste cazuri, amiodarona nu trebuie perfuzată dacă se anticipează un tratament pe termen lung cu alte antiaritmice.

Dacă frecvența cardiacă nu este controlată satisfăcător sau dacă se consideră necesară cardioversia precoce și durata fibrilației atriale este mai mare de două până la trei zile sau necunoscută, trebuie luată în considerare o strategie de cardioversie ghidată prin ecocardiografie transesofagiană. Această metodă exclude prezența unui tromb atrial și se poate încerca cardioversia electrică în timp ce pacientul rămâne sedat. În prezența unui tromb, cardioversia este amânată până după trei până la patru săptămâni de anticoagulare terapeutică. În orice caz, deoarece activitatea contractilă atrială poate să nu revină timp de câteva săptămâni după stabilirea ritmului sinusal la persoanele care au prezentat fibrilație atrială mai mult de câteva zile, cardioversia cedează locul anticoagulării, timp de cel puțin o lună, cu excepția cazului în care este contraindicată.

2. Tratament ulterior. Până la două treimi dintre persoanele care prezintă un prim episod de fibrilație atrială revin spontan la ritmul sinusal în decurs de 24 de ore. Dacă fibrilația atrială persistă sau este prezentă mai mult de o săptămână, conversia spontană este puțin probabilă. Cardioversia precoce nu este aproape niciodată necesară; prin urmare, tratamentul constă în controlul frecvenței și anticoagulare, indiferent dacă pacientul este sau nu spitalizat. Controlul frecvenței este adesea relativ ușor cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența și digoxină, administrate ca medicamente individuale sau, mai des, în combinație. Controlul adecvat al frecvenței ar trebui să constea într-o frecvență ventriculară de 50 până la 100 de bătăi pe minut în timpul activităților zilnice normale, fără a depăși 120 de bătăi pe minut, cu excepția activității moderate până la viguroase. La vârstnici, care au adesea funcție a nodului atrioventricular redusă și activitate relativ limitată, acest lucru poate fi realizat cu un singur medicament. Aproape toate persoanele mai tinere sau mai active au nevoie de o combinație de două medicamente. Cel mai bine este să se bazeze alegerea medicamentului inițial pe prezența unor afecțiuni concomitente: pacienții hipertensivi ar trebui să primească blocante ale canalelor de calciu; Pacienții cu boală coronariană ar trebui să primească un blocant al canalelor de calciu; iar persoanele cu insuficiență cardiacă ar trebui să primească un blocant al canalelor de calciu și să ia în considerare adăugarea de digoxină. Controlul ritmului cardiac trebuie evaluat prin înregistrarea pulsului apical atât în repaus, cât și la un nivel adecvat de activitate (de exemplu, după un mers rapid pe coridor sau urcatul scărilor).

A. ANTICOAGULARE. La persoanele cu fibrilație atrială, chiar și - atunci când aceasta este paroxistică sau apare rar, anticoagularea cu warfarină trebuie stabilită la un INR țintă de 2,0 până la 3,0 și menținută pe termen nelimitat, cel puțin la pacienții cu cel puțin un factor de risc pentru accident vascular cerebral (Tabelul 10-10). Din păcate, studiile arată că doar aproximativ jumătate dintre pacienții cu fibrilație atrială și indicație pentru warfarină o primesc și, chiar și atunci când o fac, se află în afara intervalului INR țintă aproape jumătate din cazuri. Dacă se ia în considerare cardioversia, aceasta trebuie efectuată după cel puțin patru săptămâni de anticoagulare terapeutică. Clinicile de anticoagulare cu gestionare sistematică a dozei și titrare a warfarinei s-au dovedit a fi mai eficiente în menținerea țintei de anticoagulare. Deși exista speranța că clopidogrelul și aspirina ar fi alternative rezonabile la warfarină pentru unii pacienți, studiul ACTIVE-W a fost oprit prematur din cauza ratelor mult mai mici de accident vascular cerebral cu warfarină comparativ cu combinația de clopidogrel și aspirină. Pentru persoanele care nu pot lua warfarină, utilizarea clopidogrelului cu aspirină (față de aspirină singură) a redus riscul de accident vascular cerebral cu 28% în studiul ACTIVE-A, deși cu un risc mai mare de sângerare. **Dabigatranul** , un inhibitor direct al trombinei administrat oral, a fost recent comparat cu warfarina (în studiul RELY) pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială și cel puțin un factor de risc suplimentar pentru accident vascular cerebral. O doză de dabigatran (110 mg administrat oral de două ori pe zi) a fost non-inferioară warfarinei în ceea ce privește accidentul vascular cerebral și a provocat semnificativ mai puține sângerări; o a doua doză, mai mare (150 mg administrat oral de două ori pe zi), a dus la semnificativ mai puține accidente vasculare cerebrale, cu rate similare de sângerare. Ambele doze de dabigatran au provocat mai puține hemoragii intracerebrale decât warfarina. Deși pacienții cu nefropatie au fost excluși și a existat o tendință spre mai multe infarcte miocardice cu dabigatran, acesta reprezintă o alternativă foarte atractivă la warfarină pentru mulți pacienți, deoarece elimină necesitatea monitorizării INR.

Pacienții cu „fibrilație atrială solitară” (adică fără dovezi de boli cardiace asociate, hipertensiune arterială, boală vasculară aterosclerotică sau diabet zaharat) care au sub 65 de ani sau cei cu profiluri de risc scăzut (Tabelul 10-10) nu necesită anticoagulare. Acești indivizi trebuie tratați cu aspirină, 81 până la 325 mg zilnic, sau menținuți fără terapie antitrombotică.

B. CONTROLUL RITMULUI CARDIAC SAU CARDIOVERSIE ELECTIVĂ. Două studii clinice recente, randomizate și controlate, studiul *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM), care a inclus 4.060 de pacienți, și studiul *Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation* (RACE), au comparat măsurile de control al ritmului

cardiac și al frecvenței cardiace. În ambele cazuri, strategia de control al frecvenței cardiace și anticoagulare pe termen lung nu a fost asociată cu rate mai mari de deces sau accident vascular cerebral (ambele, dacă este cazul, au favorizat controlul frecvenței cardiace), ci doar cu o creștere moderată a riscului de evenimente hemoragice, comparativ cu strategia de restabilire a ritmului sinusal și menținere a acestuia cu terapie medicamentoasă antiaritmică. Interesant este că toleranța la efort și calitatea vieții nu au fost semnificativ mai bune în grupul de control al ritmului cardiac. Cu toate acestea, există controverse în ceea ce privește decizia de a încerca restabilirea ritmului sinusal după episodul inițial. Cardioversia electivă este, în general, recomandată după o perioadă adecvată de anticoagulare după episodul inițial la pacienții cu suspiciune de fibrilație atrială recentă și când este identificat un factor precipitant. Cardioversia este, de asemenea, potrivită la persoanele care continuă să prezinte simptome legate de ritm, în ciuda eforturilor extinse de control al frecvenței. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, chiar și la cei care prezintă episodul inițial de fibrilație atrială, rata de recurență este atât de mare încât anticoagularea prelungită este aproape întotdeauna potrivită până când persistența ritmului sinusal este confirmată timp de cel puțin șase luni.

Când este necesară cardioversia electivă, aceasta poate fi efectuată prin mijloace electrice (așa cum este descris) sau prin mijloace farmacologice. Ibutilida intravenoasă poate fi administrată și atunci când este posibilă monitorizarea ECG continuă a pacientului, timp de cel puțin 3 ore după administrare. La pacienții pentru care se optează pentru terapia antiaritmică continuă pentru menținerea ritmului sinusal (vezi paragraful următor), se poate încerca cardioversia cu un medicament considerat a fi destinat utilizării pe termen lung. De exemplu, după stabilirea anticoagulării terapeutice, se poate iniția tratamentul cu amiodarona în regim ambulatoriu (300 până la 400 mg de două ori pe zi timp de două săptămâni, urmate de 200 mg de două ori pe zi timp de cel puțin două până la patru săptămâni, apoi o doză de întreținere de 200 mg zilnic). Deoarece amiodarona crește timpul de protrombină la pacienții care iau warfarină și crește, de asemenea, nivelurile de digoxină, este necesară monitorizarea atentă a anticoagulării și a concentrațiilor medicamentului. Alte medicamente care pot fi utilizate atât pentru cardioversie, cât și pentru terapia de întreținere includ propafenona (150 până la 300 mg de două ori pe zi; trebuie evitată la pacienții cu boli cardiace structurale), flecainida (50 până la 150 mg de două ori pe zi; trebuie evitată la persoanele cu boli cardiace structurale și trebuie utilizată împreună cu un blocant al nodului AV dacă există antecedente de flutter atrial) și dofetilida (500 mcg de două ori pe zi; reducerea dozei este necesară în cazurile de nefropatie, iar administrarea trebuie inițiată în spital din cauza riscului potențial de torsada *vârfurilor).* Sotalolul (80 până la 160 mg de două ori pe zi; de asemenea, inițiat în spital la subiecții cu boli cardiace structurale din cauza riscului de torsada vârfurilor) nu este foarte eficient în convertirea fibrilației atriale, dar poate fi utilizat pentru menținerea ritmului sinusal după cardioversie.

Din păcate, ritmul sinusal persistă doar la 25% dintre pacienții care au avut un episod susținut (care durează câteva zile) sau recurent de fibrilație atrială. Cu toate acestea, dacă pacientul este tratat pe termen lung cu un medicament antiaritmic, ritmul sinusal persistă la 50%. Medicamentele prescrise cel mai frecvent sunt amiodarona, sotalolul, propafenona, flecainida și dofetilida, dar ultimele patru sunt asociate cu un risc clar de proaritmie, iar amiodarona induce adesea și alte efecte secundare. Prin urmare, este prudent să se determine dacă fibrilația atrială reapare într-o perioadă de șase luni fără medicație antiaritmică, timp în care se menține anticoagularea. Dacă reapare, decizia de a restabili ritmul sinusal și de a iniția terapia antiaritmică pe termen lung se bazează pe cât de bine tolerează pacientul fibrilația atrială. La acești subiecți, este probabil ca anticoagularea prelungită să fie indicată în toate cazurile, datorită ratei mari de recurențe și a posibilei reapariții a episoadelor paroxistice asimptomatice.

B. Fibrilații atriale paroxistice și rezistente

1. Fibrilație atrială paroxistică recurentă. Este acum bine stabilit că pacienții cu fibrilație atrială paroxistică recurentă au un risc similar de accident vascular cerebral cu cei cu fibrilație atrială cronică. Deși aceste episoade pot fi evidente pentru pacient, multe trec nerecunoscute și pot fi complet asimptomatice. Prin urmare, dacă se suspectează fibrilația atrială paroxistică, este indicată monitorizarea ambulatorie a ECG sau un înregistrator de episoade. Medicamentele antiaritmice rareori previn toate episoadele paroxistice de fibrilație atrială. Cu toate acestea, dofetilida s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca amiodarona în menținerea ritmului sinusal la anumiți pacienți și nu este asociată cu multe efecte adverse pe termen lung. Cu excepția celor sub 75 de ani fără alți factori de risc pentru accident vascular cerebral (vezi mai sus), este indicată anticoagularea pe termen lung.

2. Fibrilația atrială rezistentă. Deoarece rezultatele studiilor clinice indică faptul că evenimentele clinice adverse majore (deces, accident vascular cerebral, hemoragie, insuficiență cardiacă) nu sunt mai frecvente atunci când frecvența este controlată decât atunci când ritmul este controlat, fibrilația atrială ar trebui, în general, considerată rezistentă dacă provoacă simptome persistente sau limitează activitatea. Este mult mai probabilă la persoanele mai tinere și la persoanele foarte active sau la cele care efectuează exerciții fizice intense. Chiar și în aceste cazuri, combinațiile a două sau trei medicamente - un beta-blocant, un blocant al canalelor de calciu care încetinește frecvența și digoxină - previn aproape întotdeauna frecvențele ventriculare excesive, deși în unele cazuri acestea sunt însoțite de bradicardie considerabilă în perioadele sedentare.

Când nicio medicație nu este utilă, ablația prin radiofrecvență a nodului AV și un stimulator cardiac permanent asigură controlul frecvenței și uneori facilitează un răspuns mai fiziologic la activitate, dar sunt utilizate doar ca ultimă soluție. Practica actuală pentru fibrilația atrială rezistentă la medicamente este ablația prin cateter a focarelor din interiorul și din jurul venelor pulmonare care inițiază fibrilația atrială, după care ritmul sinusal poate fi restabilit sau menținut. Acest tratament este mai larg acceptat astăzi și reprezintă un regim rezonabil de a doua linie pentru persoanele cu fibrilație atrială simptomatică rezistentă la terapia medicamentoasă. Această procedură este efectuată de rutină în laboratorul de electrofiziologie folosind o metodă bazată pe cateter și poate fi efectuată și toracoscopic în sala de operație de către chirurgi experimentați.

► Când să se facă referire

- Fibrilație atrială simptomatică cu sau fără reglarea ritmului cardiac.
- Fibrilație atrială asimptomatică cu frecvență cardiacă slab reglată în ciuda administrării de blocante ale nodului AV.

► Când să se spitalizeze

- Fibrilație atrială cu răspuns ventricular rapid care generează - deficiență hemodinamică.

· Fibrilația atrială provoacă insuficiență cardiacă acută.

Calkins H și colab. Declarația de consens a experților HRS/EHRA/ECAS privind ablația chirurgicală și prin cateter a fibrilației atriale: recomandări pentru personal , politici, proceduri și urmărire. Un raport al Grupului de lucru al Societății de Ritm Cardiac (HRS) privind ablația chirurgicală și prin cateter a fibrilației atriale, elaborat în parteneriat cu Asociația Europeană de Ritm Cardiac (EHRA) și Societatea Europeană de Aritmie Cardiacă (ECAS); în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie (ACC), Asociația Americană a Inimii (AHA) și Societatea Chirurgilor Toracici (STS). Aprobat și aprobat de organismele de conducere ale Colegiului American de Cardiologie, Asociației Americane a Inimii, Societății Europene de Aritmie Cardiacă, Asociației Europene de Ritm Cardiac, Societății Chirurgilor Toracici și Societății de Ritm Cardiac. Heart Rhythm. Iunie 2007;4(6):818-61. [PMID: 17556213]

Connolly SJ și colab. Efectul clopidogrelului adăugat la aspirină la pacienții cu fibrilație atrială. N Engl J Med. 14 mai 2009;360(20):2066-78.[PMID: 19336502]

Connolly SJ și colab. Comitetul de coordonare și cercetătorii RE-LY. Dabigatran versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială. N Engl J Med. 17 septembrie 2009;361(12):1139-51. [PMID: 19717844]

Dagres N și colab. Mortalitatea după ablația prin cateter pentru fibrilația atrială comparativ cu terapia medicamentoasă antiaritmică. O meta-analiză a studiilor randomizate. Am Heart J. Iulie 2009;158(1):15-20. [PMID: 19540387]

Joglar JA și colab. Cardioversia electrică a fibrilației atriale. Cardiol Clin. 2004 Feb;22(1):101-11. [PMID: 14994851]

McKeown PP și colab. Colegiul American al Medicilor Psihoterapeuti. Rezumat executiv: Ghidurile Colegiului American al Medicilor Psihoterapeuti pentru prevenirea și gestionarea fibrilației atriale postoperatorii după intervenții chirurgicale cardiace. Psihoterapeut. 2005 august; 128(2 Suppl):1S-5S. [PMID: 16167657]

Parmet S și colab. Pagina pacientului JAMA. Fibrilația atrială. JAMA. 2007 Dec 19;298(23):2820. [PMID: 18165677]

Stevenson WG și colab. Managementul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă. Heart Rhythm. Martie 2007;4(3 Suppl): S28-30. [PMID: 17336880]

Terasawa T și colab. Recenzie sistematică: eficacitatea comparativă a ablației prin cateter prin radiofrecvență pentru fibrilația atrială. Ann Intern Med. 2009 Aug 4;151(3):191-202. [PMID: 19581635]

Vassallo P și colab. Prescrierea amiodaronei: o analiză bazată pe dovezi a - indicațiilor clinice. JAMA. 19 septembrie 2007;298(11):1312-22. [PMID: 17878423]

Yamada T și colab. Abordare bazată pe dovezi pentru ablația fibrilației atriale. Curr Cardiol Rep. 2007 sept.;9(5):366-70. [PMID: 17877931]

FLUTER AURICULAR

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Ritm cardiac regulat.
- Aproape întotdeauna există tahicardie (100 până la 150 bpm).
- Adesea este însoțită de palpitații (debut acut) sau oboseală (cronică).
- Electrocardiograma (ECG) prezintă un model „în dinți de fierăstrău" al activității atriale în derivațiile II, III și FAV.
- Se observă adesea în asociere cu boli cardiace structurale sau boală pulmonară obstructivă cronică.

Flutterul atrial este mai puțin frecvent decât fibrilația atrială. Se observă cel mai adesea la persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC *)* , dar poate fi recunoscut și la persoanele cu

boli reumatice sau coronariene, insuficiență cardiacă congestivă (ICC) , *defect septal* atrial (DSA) *sau* cardiopatie congenitală reparată chirurgical . Circuitul reentrant generează frecvențe atriale de 250 până la 350 de bătăi pe minut (bpm), aproape întotdeauna cu transmiterea fiecărui al doilea, al treilea sau al patrulea impuls prin nodul AV către ventricule. ECG-ul tipic prezintă activitate atrială cu un model în dinți de fierăstrău în derivațiile inferioare (II, III și aVF).

► Tratament

Frecvența ventriculară este controlată cu aceleași medicamente utilizate în fibrilația atrială, dar acest lucru este mult mai dificil în flutterul atrial decât în fibrilație. De asemenea, este dificil să se convertească flutterul atrial în ritm sinusal cu antiaritmice de clasa I, iar administrarea acestor medicamente a fost asociată cu o încetinire a frecvenței flutterului atrial până la punctul în care poate apărea o conducere AV 1:1 la frecvențe mai mari de 200 bpm, cu colaps hemodinamic ulterior. Medicamentul antiaritmic intravenos de clasa III, ibutilidă, a dat rezultate mult mai bune în convertirea flutterului atrial. Aproximativ 50% până la 70% dintre pacienți revin la ritmul sinusal în 60 până la 90 de minute după administrarea intravenoasă a 1 până la 2 mg din acest medicament. Cardioversia electrică este, de asemenea, foarte eficientă pentru flutterul atrial, iar aproape 90% dintre pacienți realizează conversia după șocuri de doar 25 până la 50 J.

Persistența funcției contractile atriale în aceste aritmii oferă o oarecare protecție împotriva formării trombilor, deși riscul de embolizare sistemică rămâne mai mare. Cu excepția cazurilor de boală a valvei mitrale, anticoagularea nu este necesară înainte de cardioversie în flutterul atrial cu o durată mai mică de 48 de ore. Cu toate acestea, anticoagularea **este** necesară în flutterul atrial cronic, deoarece riscul de accident vascular cerebral este același ca în cazul fibrilației atriale cronice, probabil pentru că perioadele tranzitorii de fibrilație atrială sunt frecvente la acești pacienți.

Flutterul atrial cronic prezintă adesea o problemă terapeutică dificilă, deoarece controlul frecvenței este dificil. Dacă se alege tratamentul farmacologic, amiodarona și dofetilida sunt antiaritmicele de elecție. Dofetilida este adesea administrată împreună cu un blocant al nodului AV (altul decât verapamilul). Flutterul atrial poate urma un circuit de reentrant tipic sau atipic în jurul atriului. Anatomia circuitului tipic este bine definită, iar ablația prin cateter în interiorul atriului este posibilă pentru a întrerupe circuitul și a elimina flutterul atrial. Ablația prin cateter a devenit tratamentul de elecție pentru flutterul atrial tipic recurent.

► Când să se facă referire

- Flutter atrial simptomatic cu sau fără reglarea ritmului cardiac.
- Flutter atrial asimptomatic cu control deficitar al ritmului cardiac, în ciuda administrării de blocante ale nodului AV.

► Când să se spitalizeze

- Flutter atrial cu conducere 1:1 care generează deficiență hemodinamică.
- Flutter atrial care provoacă insuficiență cardiacă acută.

Da Costa A și colab. Rezultatele studiului Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) privind flutterul atrial, un studiu multicentric prospectiv randomizat care compară amiodarona și ablația prin radiofrecvență după primul episod de flutter atrial simptomatic. Circulation. 17 octombrie 2006; 114(16):1676-81. [PMID: 17030680]

Ghali WA și colab. Flutterul atrial și riscul de tromboembolism: o analiză sistematică și o meta-analiză. Am J Med. 2005 Feb; 118(2):101-7. [PMID: 15694889]

Rodgers M și colab. Ablația curativă prin cateter în fibrilația atrială și flutterul atrial tipic: revizuire sistematică și evaluare economică. Health Technol Assess. 2008 Nov;12(34):iii-iv, xi-xiii, 1-198. [PMID: 19036232]

TAHICARDIE ATRIALĂ MULTIFOCALĂ (haotică)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Electrocardiograma (ECG) relevă trei sau mai multe morfologii distincte ale undelor P.

► Adesea este însoțită de palpitații.

► Este legată de boala pulmonară obstructivă cronică severă .

► Tratarea bolii pulmonare subiacente este cea mai eficientă abordare de gestionare.

Este un ritm caracterizat prin unde P cu morfologie variabilă (prin definiție, trei sau mai multe focare) și intervale PP semnificativ neregulate. Frecvența este de obicei de 100 până la 140 de respirații pe minut, iar blocul atrioventricular (AV) este rareori prezent. Aproape toți indivizii au o boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC *)* severă asociată . Cea mai eficientă strategie este tratamentul afecțiunii de bază; verapamilul, 240 până la 480 mg zilnic, în doze divizate, oferă, de asemenea, beneficii la unii pacienți, dar această aritmie particulară este foarte dificil de tratat.

Spodick DH. Aritmie atrială multifocală. Am J Geriatr Cardiol. 2005 mai-iunie;14(3):162. [PMID: 15886545]

RITMUL JONCȚIUNII ATRIOVENTRICULARE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Ritm cardiac regulat.

► Complexul QRS poate fi larg sau îngust.

► Se observă adesea în toxicitatea digitalicelor.

Joncțiunea nodală atrioventriculară sau joncțiunile nodale cu fasciculul His pot adopta o activitate asemănătoare stimulatorului cardiac pentru inimă, de obicei la o frecvență de 40 până la 60 de bătăi pe minut (bpm). Aceasta poate apărea la persoanele cu miocardită, boală coronariană și toxicitate digitalică, precum și la subiecții cu cord normal . În condiții normale, frecvența răspunde la exerciții fizice, iar diagnosticul este adesea o constatare incidentală la monitorizarea ECG, deși poate fi suspectat dacă pulsul venos jugular prezintă unde de tun . Ritmul joncțional este un ritm de evadare datorat depresiei funcției nodului sinusal cu bloc atrioventricular sau întârziere a conducerii în nodul atrioventricular (AV). **Tahicardia joncțională nonparoxistică** rezultă din creșterea automatismului țesuturilor joncționale în toxicitatea digitalică sau ischemie și este însoțită de un complex QRS îngust și o frecvență aproape întotdeauna mai mică de 120 până la 130 bpm. Este de obicei considerată benignă atunci când apare într-un infarct miocardic acut, dar ischemia pe care o induce poate provoca, de asemenea, tahicardie ventriculară și fibrilație.

BĂTĂI VENTRICULARE PREMATURE (extrasistole ventriculare)

Moartea subită apare mai frecvent (poate ca urmare a fibrilației ventriculare) atunci când apar bătăi ventriculare premature în prezența unei boli cardiace organice, dar nu la persoanele fără boli cardiace cunoscute.

► Manifestări clinice

Pacientul poate percepe sau nu bătăi neregulate ale inimii, de obicei ca pe o bătaie ratată. Exercițiile fizice elimină bătăile premature în inimile normale, iar ritmul devine regulat. Bătăile premature ventriculare sunt caracterizate prin complexe QRS largi, cu o - morfologie diferită de cea a bătăilor inimii normale ale pacientului. Acestea sunt aproape niciodată precedate de o undă P, deși poate apărea conducere atrioventriculară retrogradă. Dacă nu are loc conducerea retrogradă, există o pauză compensatorie (adică nicio modificare a intervalului PP). Bigeminia și trigeminia sunt aritmii în care fiecare a doua sau a treia bătaie este prematură; aceste modele confirmă un mecanism de reintrare pentru bătaia ectopică. Monitorizarea electrocardiografică ambulatorie sau indusă de exerciții fizice poate releva bătăi premature ventriculare mai frecvente și mai complexe decât cele observate pe un singur ECG de rutină. Frecvența crescută a extrasistolelor ventriculare în timpul exercițiilor fizice este asociată cu un risc mai mare de mortalitate cardiovasculară, deși nu există dovezi că tratamentul specific are vreo influență.

► Tratament

Dacă nu există o boală cardiacă concomitentă și bătăile ectopice sunt asimptomatice, nu este indicat niciun tratament. Când sunt frecvente, trebuie excluse tulburările electrolitice (în special hipokaliemia sau hiperkaliemia și hipomagneziemia), hipertiroidismul și cardiopatia ocultă. Terapia medicamentoasă este indicată numai la persoanele simptomatice. Din cauza îngrijorărilor legate de agravarea aritmiei și moartea subită cu aproape toate antiaritmicele, beta-blocantele sunt medicamentele de primă elecție. Dacă afecțiunea de bază este prolapsul valvei mitrale, cardiomiopatia hipertrofică, hipertrofia ventriculară stângă sau boala coronariană (sau dacă intervalul QT este prelungit), tratamentul cu beta-blocante este adecvat. Medicamentele din clasa I și III (Tabelul 10-9) sunt eficiente în reducerea bătăilor ventriculare premature, deși pot provoca efecte secundare și pot exacerba aritmiile semnificative la 5 până la 20% dintre pacienți. Prin urmare, trebuie depuse toate eforturile pentru a evita administrarea de antiaritmice din clasa I sau III pacienților asimptomatici. În prezent, ablația prin cateter este un tratament bine stabilit pentru persoanele simptomatice care nu răspund la antiaritmice sau pentru pacienții la care numărul de contracții ventriculare premature (CV) a dus la cardiomiopatie tahicardică.

Conti CR. Aritmii ventriculare: evaluarea terapiilor de către un cardiolog general în 2005. Clin Cardiol. Iulie 2005;28(7):314-6. [PMID: 16075822]
Morshedi-Meibodi A și colab. Corelații clinice și semnificație prognostică a bătăilor premature ventriculare induse de exerciții fizice în comunitate: Studiul Framingham Heart. Circulation. 25 mai 2004;109(20):2417-22. [PMID: 15148273]
O'Neill JO și colab. Ectopia ventriculară severă și frecventă după exerciții fizice ca predictor al decesului la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol. 18 august 2004;44(4):820-6. [PMID: 15312865]
Shiraishi H și colab. Losartanul a redus contracțiile ventriculare premature la pacienții cu hipertensiune arterială. J Hum Hypertens. 2009 Apr;23(4):289-91. [PMID: 18843280]

TAQUICARDIE VENTRICULARĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Ritmo rápido, con complex amplio.
► Este adesea asociată cu boli cardiace structurale.
► Este frecvent însoțită de sincopă.
► Dacă este legată de o boală cardiacă structurală, defibrilatorul cardioverter implantabil este tratamentul primar.

► Generalități

Tahicardia ventriculară este definită prin trei sau mai multe bătăi ventriculare premature consecutive. Frecvența obișnuită este de 160 până la 240 de bătăi pe minut și este moderat regulată, deși mai puțin decât tahicardia atrială. Mecanismul obișnuit este reintrarea, deși sunt posibile ritmuri declanșate anormal.

Tahicardia ventriculară este o complicație frecventă a infarctului miocardic acut și a cardiomiopatiei dilatative, deși poate apărea în cazul bolii coronariene cronice, cardiomiopatiei hipertrofice , prolapsului valvei mitrale, miocarditei și aproape tuturor celorlalte forme de afectare miocardică. Cu toate acestea, tahicardia ventriculară poate apărea și la persoanele cu o inimă sănătoasă și o structură normală. Torsada **vârfurilor** , o formă de tahicardie ventriculară **în** care morfologia QRS se răsucește în jurul liniei de bază, poate apărea spontan în cazuri de hipokaliemie sau hipomagneziemie sau după administrarea oricărui medicament care prelungește intervalul QT. În cazurile non-acute, majoritatea pacienților cu tahicardie ventriculară au o afecțiune cardiacă cunoscută sau ușor de identificat, iar constatarea tahicardiei ventriculare este un semn prognostic nefavorabil.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Unii pacienți sunt asimptomatici sau prezintă sincopă sau simptome mai ușoare de afectare a fluxului sanguin cerebral.

B. Date de laborator

Tahicardia ventriculară poate apărea în prezența hipokaliemiei și hipomagneziemiei.

C. Diferențierea dintre bătăile supraventriculare anormal de favorabile și bătăile ventriculare

Tahicardia ventriculară este fie nesusținută (trei sau mai multe bătăi consecutive care durează <30 s și se termină spontan), fie susținută. Uneori este dificil de distins de conducerea anormală a tahicardiei supraventriculare la persoanele cu un complex QRS larg; acest lucru este important deoarece are implicații diferite pentru prognostic și tratament. Constatările care favorizează o origine ventriculară includ: (1) disociere AV; (2) durată QRS mai mare de 0,14 s; (3) captură de bătăi de fuziune (rară); (4) deviație a axului stâng cu morfologie de bloc de ramură dreaptă; (5) complexe monofazice (R) sau bifazice (qR, QR sau RS) în V1 ; și (6) un complex qR sau QS în V6 . Constatările care sugerează o origine supraventriculară includ: (1) un complex QRS trifazic, în special dacă a fost inițial negativ în

derivațiile I și V_6 ; 2) frecvențe ventriculare mai mari de 170 bpm;
3) Durata QRS mai mare de 0,12 s, dar nu mai mare de 0,14 s și
4) prezența sindromului de preexcitație.

Relația dintre undele P și complexul tahicardic este utilă. Un raport de 1:1 indică aproape întotdeauna o origine supraventriculară, cu excepția cazurilor de tahicardie ventriculară cu unde P retrograde.

► Tratament

A. Tahicardie ventriculară acută

Tratamentul tahicardiei ventriculare acute depinde de gradul de instabilitate hemodinamică și de durata aritmiei. Schema terapeutică pentru tahicardia ventriculară în infarctul miocardic acut a fost deja discutată. La alți pacienți, când tahicardia ventriculară provoacă hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă sau ischemie miocardică, trebuie efectuată imediat cardioversie DC sincronizată cu 100 până la 360 J. Dacă pacientul tolerează ritmul, se poate utiliza lidocaină, 1 mg/kg în bolus intravenos, sau amiodaronă, 150 mg în bolus intravenos lent pe parcursul a 10 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă lentă de 1 mg/min timp de 6 ore și apoi o perfuzie intravenoasă de întreținere de 0,5 mg/min, pentru încă 18 până la 42 de ore. Când tahicardia ventriculară reapare, se pot prescrie perfuzii intravenoase suplimentare de amiodaronă 150 mg pe parcursul a 10 minute. Dacă individul este stabil, se poate încerca și administrarea intravenoasă de procainamidă, 20 mg/min IV (până la 1000 mg), urmată de o perfuzie intravenoasă de 20 până la 80 mcg/kg/min. Substituția empirică cu magneziu (1 până la 2 g IV) este de obicei utilă. Tahicardia ventriculară poate fi, de asemenea, suprimată prin stimulare ventriculară cu overdrive, iar această metodă este utilă atunci când ritmul este recurent.

B. Tahicardie ventriculară cronică recurentă

1. Tahicardie ventriculară susținută. Pacienții cu tahicardie ventriculară simptomatică sau susținută fără o cauză precipitantă reversibilă (infarct miocardic acut sau ischemie, dezechilibru electrolitic, toxicitate medicamentoasă etc.) prezintă un risc ridicat de recurență. La subiecții cu disfuncție ventriculară stângă (VS *) semnificativă* , moartea subită ulterioară este frecventă. Mai multe studii clinice, inclusiv studiile *Antiaritmice Versus Defibrilator Implantabil* (AVID) și *Canadian Implantable Defibrillator,* sugerează cu tărie că acești pacienți ar trebui tratați cu *dispozitive cardioverter - defibrilator implantabile (ICD)* . La cei cu funcție VS prezervată, rata mortalității este mai mică, iar cauza este adesea diferită în comparație cu pacienții cu funcție ventriculară deprimată. Tratamentul cu amiodaronă poate fi adecvat, în special în combinație cu un beta-blocant. O alternativă este sotalolul, deși există mai puține dovezi care să susțină utilizarea sa. Cu toate acestea, în multe cazuri, atunci când apare tahicardia ventriculară la un pacient cu funcție ventriculară prezervată, este vorba fie de tahicardie de ejecție, fie de tahicardie ventriculară fasciculară, iar astfel de anomalii răspund aproape întotdeauna la blocantele nodului AV și pot fi tratate eficient cu ablație prin cateter. Rolul studiilor electrofiziologice în acest grup este mai puțin clar decât se credea anterior, dar acestea pot ajuta la identificarea persoanelor eligibile pentru ablația prin radiofrecvență a unui focar de tahicardie ventriculară. Acest lucru este valabil mai ales pentru aritmiile care își au originea în calea de ejecție a VD (prezentându-se ca bloc de ramură stângă cu ax inferior pe ECG-ul de suprafață), fasciculul posterior (bloc de ramură dreaptă, morfologie ax superior) sau reintrarea susținută a ramurii. La persoanele cu tahicardie recurentă care primesc șocuri ICD în ciuda tratamentului antiaritmic, ablația prin cateter poate fi utilizată ca tratament paliativ.

2. Tahicardie ventriculară nesusținută. Tahicardia ventriculară nesusținută (NSVT *)* este definită ca episoade de trei sau mai multe bătăi ventriculare care durează mai puțin de 30 de secunde și se termină spontan. Poate fi simptomatică (aproape întotdeauna resimțită ca amețeli) sau asimptomatică . La persoanele fără boli de inimă, NSVT nu este în mod clar asociată cu un prognostic slab. Cu toate acestea, la pacienții cu boli cardiace structurale, în special la cei cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng scăzută, există un risc crescut de tahicardie ventriculară simptomatică ulterioară sau de moarte subită. Beta-blocantele reduc aceste riscuri la persoanele cu boală coronariană și disfuncție sistolică ventriculară stângă marcată (fracție de ejecție <35 până la 40%), dar dacă tahicardia ventriculară susținută a fost indusă în timpul studiilor electrofiziologice, poate fi indicat un defibrilator cardioverter implantabil (ICD). La persoanele cu insuficiență cardiacă cronică și fracție de ejecție redusă (datorată bolii coronariene sau cardiomiopatiei primare și în afară de prezența aritmiilor ventriculare asimptomatice), beta-blocantele reduc incidența morții subite cu 40 până la 50% și ar trebui să constituie tratamentul regulat (vezi mai jos secțiunea despre insuficiența cardiacă).

Deși nu există date definitive privind administrarea amiodaronei la acest grup, tendințele din mai multe studii sugerează că aceasta ar putea fi benefică. Alte antiaritmice ar trebui, în general, evitate, - deoarece riscul lor proaritmic pare să depășească orice beneficiu, chiar și la persoanele cu aritmii inductibile care sunt suprimate cu succes în laboratorul de electrofiziologie.

► Când trebuie spitalizat/ă

Orice tahicardie ventriculară susținută.

Ermis C și colab. Comparație a frecvenței aritmiilor ventriculare la pacienții cu cardiomiopatie ischemică versus cardiomiopatie neischemică tratați cu defibrilatoare cardioverter implantabile. Am J Cardiol. 15 iulie 2005;96(2):233-8. [PMID: 16018849]

Katritsis DG și colab. Tahicardie ventriculară nesusținută: care este situația? Eur Heart J. Iulie 2004;25(13):1093-9. [PMID: 15231366]

Mehta RH și colab. Incidența și rezultatele asociate cu tahicardia sau fibrilația ventriculară la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate primare. JAMA. 6 mai 2009;301 (17): 1779-89. [PMID: 19417195]

Pride YB și colab. Relația dintre dimensiunea infarctului miocardic și tahiaritmia ventriculară la pacienții cu fracție de ejecție ventriculară stângă prezervată după terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. Am J Cardiol. 15 august 2009;104(4):475-9. [PMID: 19660597]

FIBRILACIÓN VENTRICULARĂ Y MUERTĂ

Moartea subită cardiacă este definită ca moarte neașteptată, netraumatică, la pacienții care par stabili clinic și care decedează în decurs de 1 oră de la debutul simptomelor. În aproape toate cazurile, ritmul cauzal este fibrilația ventriculară, care este aproape întotdeauna precedată de tahicardie ventriculară, cu excepția cazurilor de ischemie acută sau infarct miocardic. Blocul cardiac complet și stopul nodal sinusal pot provoca, de asemenea, moarte subită. Un număr disproporționat de decese subite apar în primele ore ale dimineții. Peste 75% dintre victimele morții subite cardiace au boală coronariană severă. Multe au antecedente de infarct miocardic. Moartea subită poate fi manifestarea inițială a bolii coronariene în 20% din cazuri și reprezintă aproximativ 50% din mortalitatea prin boli coronariene. Alte afecțiuni care predispun la moarte subită includ hipertrofia ventriculară stângă severă,

cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia congestivă, stenoza aortică, stenoza pulmonară, hipertensiunea pulmonară primară, cardiopatia congenitală cianotică, mixomul atrial, prolapsul valvei mitrale, hipoxia, anomaliile electrolitice, sindromul intervalului QT prelungit, sindromul Brugada și bolile sistemului de conducere.

► Tratament

Cu excepția cazului în care fibrilația ventriculară apare la scurt timp după infarctul miocardic, este însoțită de ischemie sau este observată împreună cu o afecțiune rară, corectabilă (cum ar fi dezechilibru electrolitic, toxicitate medicamentoasă sau stenoză aortică), pacienții supraviețuitori necesită evaluare și intervenție, deoarece recurențele sunt frecvente. Angiografia coronariană trebuie efectuată pentru a exclude boala coronariană ca și cauză subiacentă, deoarece revascularizarea previne recurența. Când fibrilația ventriculară apare în primele 24 de ore după infarct, tratamentul pe termen lung nu diferă de cel al altor pacienți cu infarct miocardic acut. Anomaliile de conducere trebuie tratate așa cum este descris în secțiunea următoare. Consensul actual este că, dacă infarctul miocardic sau ischemia, bradiaritmiile, tulburările de conducere sau alți factori declanșatori identificabili și corectabili ai fibrilației ventriculare nu sunt găsiți ca fiind originea morții cardiace subite, tratamentul de elecție este un defibrilator cardioverter implantabil (ICD). În plus, dovezile din studiile MADIT II și *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* (SCD-HeFT) indică faptul că pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă (datorată unei cauze ischemice, cum ar fi un infarct miocardic la distanță, sau unei cauze non-ischemice, cum ar fi insuficiența cardiacă avansată) prezintă un risc redus de deces în cazul implantării profilactice de ICD . Cu toate acestea, există și dovezi că implantarea profilactică de ICD la scurt timp după infarctul miocardic este asociată cu o tendință de agravare a rezultatelor.

Brodine WN și colab. Grupul de cercetare MADIT-II. Efectele beta-blocantelor asupra terapiei cu defibrilator cardioverter implantabil și supraviețuirii la pacienții cu cardiomiopatie ischemică (din studiul multicentric privind implantarea defibrilatorului automat-II). Am J Cardiol. 1 septembrie 2005;96(5):691-5. [PMID: 16125497]

Eckardt L și colab. Prognosticul pe termen lung al persoanelor cu sindrom Brugada cu supradenivelare de segment ST precordial drept. Circulation. 25 ianuarie 2005; 111(3):257-63. [PMID: 15642768]

Hohnloser SH și colab. Cercetătorii DINAMIT. Utilizarea profilactică a unui defibrilator cardioverter implantabil după infarctul miocardic acut . N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24): 2481-8. [PMID: 15590950]

Kadish A și colab. Investigatorii DEFINITE (Defibrilatoare în cardiomiopatia non-ischemică) privind evaluarea tratamentului. Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă non-ischemică. N Engl J Med. 20 mai 2004;350(21): 2151-8. [PMID: 15152060]

Knecht S și colab. Urmărirea pe termen lung a ablației fibrilației ventriculare idiopatice: un studiu multicentric. J Am Coll Cardiol. 2009 Aug 4;54(6):522-8. [PMID: 19643313]

Sanders GD și colab. Raportul cost-eficiență al defibrilatoarelor cardioverter implantabile . N Engl J Med. 2005 Oct 6;353(14): 1471-80. [PMID: 16207849]

RITMO IDIOVENTRICULAR ACELERADO

Ritmul idioventricular accelerat este un ritm regulat, cu complex larg, cu o frecvență de 60 până la 120 de bpm, de obicei cu debut gradual. Deoarece ritmul este similar ritmului sinusal, bătăile de fuziune și ritmurile alternante sunt frecvente. Au fost propuse două mecanisme: 1) un ritm de evadare care urmează supresiei unui stimulator cardiac superior, rezultată din blocul sinoatrial și AV sau depresia funcției nodului sinusal și 2) tahicardie ventriculară lentă din cauza automatismului crescut sau, mai rar, a reintrării. Apare aproape întotdeauna în infarctul miocardic acut și după reluarea perfuziei în urma administrării de medicamente trombolitice. Incidența fibrilației ventriculare asociate este mult mai mică decât cea a tahicardiei ventriculare cu frecvență rapidă, iar tratamentul nu este indicat decât dacă există instabilitate hemodinamică sau aritmii semnificative. Acest ritm este, de asemenea, frecvent în toxicitatea digitalicelor.

Ritmul idioventricular accelerat trebuie diferențiat de ritmurile idioventriculare sau joncționale cu frecvențe mai mici de 40 până la 45 de respirații pe minut atunci când este prezent blocul atrioventricular complet. În aproape toate cazurile de ritm idioventricular accelerat, există disociere atrioventriculară (în care frecvența ventriculară este mai mare decât frecvența sinusală), dar nu și bloc atrioventricular.

SINDROMUL QT LUNG

Sindromul QT lung congenital este o afecțiune rară caracterizată prin sincopă recurentă, un interval QT prelungit (aproape întotdeauna 0,5 până la 0,7 secunde), aritmii ventriculare documentate și moarte subită. Poate apărea cu sau fără pierdere congenitală a auzului (sindroame Jervell-Lange-Nielsen). Moștenirea poate fi autosomal recesivă sau dominantă (sindromul Romano-Ward). Au fost identificate mutații genetice specifice care afectează canalele de potasiu și sodiu din membrana celulară și ajută la definirea mecanismelor de susceptibilitate la aritmie.

Deoarece este o tulburare electrică primară, de obicei fără dovezi de boală cardiacă structurală sau disfuncție ventriculară stângă, - prognosticul pe termen lung este excelent dacă aritmia este controlată. Tratamentul prelungit cu beta-blocante, un stimulator cardiac permanent sau simpatectomia cervicotoracică stângă poate fi eficient. Plasarea unui defibrilator ischemic (ICD) este recomandată la persoanele care prezintă sincopă recurentă, aritmii ventriculare susținute sau moarte cardiacă subită, în ciuda terapiei medicamentoase. Un ICD trebuie considerat ca tratament primar la anumiți pacienți, de exemplu, cei a căror prezentare inițială a sindromului QT lung este moartea cardiacă subită întreruptă, când există un istoric familial puternic de moarte cardiacă subită sau când există îngrijorarea că pacientul nu va respecta sau nu va tolera medicația.

Prelungirea dobândită a intervalului QT , secundară utilizării antiaritmicelor sau antidepresivelor, dezechilibrelor electrolitice, ischemiei miocardice sau bradicardiei marcate, poate provoca tahicardie ventriculară (în special torsada vârfurilor, adică răsucirea în jurul liniei de bază pentru a adopta o morfologie variabilă a complexului QRS). Este demn de remarcat faptul că multe medicamente care sunt eficiente în unele cazuri pentru tratamentul aritmiilor ventriculare prelungesc intervalul QT. Se recomandă prudență: farmacoterapia care prelungește intervalul QT cu mai mult de 500 ms trebuie întreruptă.

Tratamentul tahicardiei ventriculare cu contracții cardiace diferă de cel al altor forme de tahicardie ventriculară. Antiaritmicele de clasa I, Ic sau III, care prelungesc intervalul QT, trebuie evitate sau întrerupte imediat dacă sunt utilizate. Blocantele P intravenoase sunt adesea eficiente, în special pentru forma congenitală; magneziul intravenos trebuie administrat imediat. Tratamentul eficient implică plasarea unui stimulator cardiac ventricular sau atrial temporar, care poate fie suprima, fie preveni ritmul.

Goldenberg I și colab. Moarte cardiacă subită fără boală cardiacă structurală: actualizare privind sindroamele QT lung și Brugada. Curr Cardiol Rep. 2005

sept.;7(5):349-56. [PMID: 16105490]
Monnig G și colab. Terapia cu defibrilator cardioverter implantabil la pacienții cu sindrom QT lung congenital: o urmărire pe termen lung. Heart Rhythm. Mai 2005;2(5):497-504. [PMID: 15840474]
Priori SG și colab. Asocierea loci-urilor sindromului QT lung și a evenimentelor cardiace la pacienții tratați cu beta-blocante. JAMA. 15 septembrie 2004; 292(11):1341-4. [PMID: 15367556]
Roden DM. Practică clinică. Sindromul QT lung. N Engl J Med. 10 ianuarie 2008;358(2):169-76. [PMID: 18184962]
Sherrid MV și colab. Riscurile și provocările defibrilatoarelor cardioverter implantabile la adulții tineri. Prog Cardiovasc Dis. 2008 noiembrie-decembrie;51(3):237-63. [PMID: 19026858]

BRADICARDIE ȘI TULBURĂRI DE CONDUCȚIE

SINDROMUL MĂNULUI BOAL

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Majoritatea pacienților rămân asimptomatici.
- Este mai frecventă la populația geriatrică.
- Pot exista aritmie supraventriculară recurentă și bradiaritmie.
- Se observă frecvent la pacienții cu fibrilație atrială concomitentă.
- Incompetența cronotropă este frecventă.
- Poate fi un efect secundar al tratamentului medicamentos.

► Generalități

Acest diagnostic imprecis se aplică pacienților cu stop sinusal, bloc de ieșire sinoatrial (recunoscut printr-o pauză egală cu un multiplu al intervalului PP subiacent sau scurtarea progresivă a intervalului PP înainte de o pauză) sau bradicardie sinusală persistentă. Aceste ritmuri sunt aproape întotdeauna cauzate sau exacerbate de farmacoterapie (digitală, blocante ale canalelor de calciu, P-blocante, medicamente simpatolice, antiaritmice) și, înainte de stabilirea diagnosticului, este necesară întreruperea medicației care le-ar putea cauza. Alte manifestări includ tahicardii supraventriculare recurente (tahicardii paroxistice prin reentrant, flutter atrial și fibrilație atrială), legate de bradiaritmii (sindromul tahi-bradi). Pauzele lungi care urmează după încetarea tahicardiei induc simptomele asociate.

Sindromul sinusului bolnav apare cel mai frecvent la vârstnici. Modificările patologice sunt aproape întotdeauna nespecifice și sunt recunoscute prin fibroza în placă a nodului sinoatrial și a sistemului de conducere cardiacă. Sindromul sinusului bolnav poate fi cauzat de alte afecțiuni, inclusiv sarcoidoza, amiloidoza, boala Chagas și diverse cardiomiopatii. Boala coronariană este o cauză mai puțin frecventă.

► Manifestări clinice

Aproape toți pacienții cu sindrom de sinus bolnav (ECG) sunt asimptomatici, dar unii pot prezenta sincopă, amețeli, confuzie, palpitații, insuficiență cardiacă sau angină pectorală. Deoarece aceste simptome sunt nespecifice sau se datorează altor cauze, este esențial să se demonstreze că ele coincid temporal cu aritmiile. Acest lucru necesită monitorizare ambulatorie prelungită sau utilizarea unui înregistrator de evenimente.

► Tratament

Aproape toți pacienții simptomatici necesită un stimulator cardiac permanent (vezi Bloc atrioventricular). Se preferă un stimulator cardiac bicameral deoarece un stimulator cardiac ventricular este asociat cu o incidență mai mare a fibrilației atriale ulterioare, iar blocul atrioventricular ulterior apare cu o rată de 2% pe an. În plus, „sindromul stimulatorului cardiac" poate rezulta din pierderea sincronizării AV. Tratamentul tahiaritmiilor asociate este dificil fără implantarea prealabilă a unui stimulator cardiac, deoarece digoxina și alte medicamente antiaritmice pot exacerba bradicardia. Din păcate, ameliorarea simptomatică după implantarea stimulatorului cardiac nu a fost uniformă, în mare parte din cauza documentării inadecvate a rolului cauzal al bradiaritmiilor în originea simptomului. În plus, mulți dintre acești pacienți pot avea aritmii ventriculare concomitente care necesită tratament; cu toate acestea, la pacienții atent selectați, simptomele sunt suprimate doar de un stimulator cardiac permanent.

Dretzke J și colab. Stimulatori cardiaci ventriculari cu cameră dual versus cameră unică pentru sindromul de sinus bolnav și blocul atrioventricular. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003710. [PMID: 15106214]
Sweeney MO și colab. Studiul SAVE PACe (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction). Minimizarea stimulării ventriculare pentru a reduce fibrilația atrială în boala nodului sinusal. N Engl J Med. 2007 6 septembrie;357(10): 1000-8. [PMID: 17804844]

BLOC ATRIOVENTRICULAR

Blocul atrioventricular (AV) se clasifică în gradul I (interval PR > 0,21 s cu toate impulsurile atriale conduse), gradul II (bătăi blocate intermitent) și gradul III (bloc cardiac complet, în care nu sunt conduse impulsuri supraventriculare către ventricule).

AV de gradul doi a fost subclasificat. În blocul AV **de tip I Mobitz (Wenckebach)** , timpul de conducere (intervalul PR) se prelungește progresiv, cu o scurtare a intervalului RR, înainte de bătaia blocată; acest fenomen se datorează aproape întotdeauna conducerii anormale în nodul atrioventricular. În blocul AV **de tip II Mobitz** , bătăile atriale nu sunt conduse intermitent și nici nu sunt precedate de prelungirea conducerii atrioventriculare. Acest lucru se datorează de obicei unui bloc în fasciculul sistemului His. Clasificarea în tipurile Mobitz I sau II este doar parțial fiabilă, deoarece unii pacienți pot părea să aibă ambele tipuri pe ECG-ul de suprafață, iar acest studiu nu poate prezice locul de origine al unui bloc AV 2:1. Amplitudinea complexelor QRS ajută la determinarea dacă blocul este nodal sau infranodal. Complexele QRS înguste indică de obicei un bloc nodal; complexele QRS largi indică, în general, un bloc infranodal. Pot fi necesare studii electrofiziologice pentru a determina o localizare precisă. Tratamentul blocului AV în infarctul miocardic acut a fost deja discutat. Această secțiune descrie afecțiunile non-ischemice.

Blocul auriculoventricular de gradul I și **blocul** Mobitz de tip I pot apărea la indivizi normali cu tonus vagal crescut. De asemenea, se prezintă ca efect farmacologic (în special digitalice, blocante ale canalelor de calciu, P-blocante sau alte simpatolice), frecvent suprapuse peste boli organice. Aceste anomalii apar, de asemenea, tranzitoriu sau cronic din cauza ischemiei, infarctului, proceselor inflamatorii, fibrozei, calcificării sau infiltrației. Prognosticul este aproape întotdeauna bun, deoarece stimulatoare cardiace alternative fiabile se dezvoltă la joncțiunea auriculoventriculară sub nivelul blocului, chiar și cu grade mai mari de bloc.

Blocul Mobitz de tip II se datorează de obicei unei afecțiuni organice care implică sistemul de conducere infranodală. Când

progresează spre blocul cardiac complet, stimulatoarele cardiace alternative nu sunt sigure. Prin urmare, este necesară stimularea ventriculară profilactică.

Blocul cardiac complet (de gradul trei) este o formă mai avansată de bloc cardiac, adesea cauzat de o leziune distală de fasciculul His și însoțit de bloc de ramură bilateral. Complexul QRS este larg, iar frecvența ventriculară este lentă, cel mai adesea sub 50 de respirații pe minut. Transmiterea impulsurilor atriale prin nodul AV este complet blocată, iar un stimulator cardiac ventricular menține o frecvență ventriculară lentă, regulată, sub 45 de respirații pe minut. Exercițiile fizice nu cresc frecvența. Intensitatea primului sunet cardiac variază; există, de asemenea, o presiune pulsului largă, un nivel al tensiunii arteriale sistolice fluctuant și pulsații venoase de tun la nivelul gâtului. Pacienții pot fi asimptomatici sau se pot plânge de slăbiciune sau dispnee atunci când frecvența este mai mică de 35 de respirații pe minut; simptomele pot apărea la frecvențe mai mari dacă ventriculul stâng nu își poate crește volumul-bătaie. În timpul tranziției de la blocul cardiac parțial la cel complet, unii indivizi prezintă asistolă ventriculară care durează de la câteva secunde până la minute. Sincopa apare brusc.

Pacienții cu bloc cardiac infranodal total episodic sau cronic necesită un stimulator cardiac permanent, iar un stimulator cardiac temporar este indicat dacă implantarea celui permanent este întârziată.

► Tratament

stimularea permanentă au fost deja discutate : bradiaritmii simptomatice, bloc AV Mobitz II asimptomatic sau bloc cardiac complet. Versatilitatea unităților generatoare de stimulatoare cardiace a crescut considerabil, iar unitățile multicamerale programabile sunt implantate acum cu o frecvență tot mai mare. Pentru generatoarele de stimulatoare cardiace se utilizează o nomenclatură standardizată, care include patru litere. Prima literă se referă la camera care este stimulată (A, atriu; V, ventricul; D, dual, pentru ambele). A doua literă se referă la camera în care are loc detectarea (de asemenea, A, V sau D). A treia literă indică modalitatea de detectare (I, inhibare printr-un impuls detectat; T, stimulare printr-un impuls detectat; D, modalități de răspuns dual). A patra literă se referă la programabilitate sau la capacitatea de modulare a ratei (în general P pentru programare pentru două funcții, M pentru mai mult de două și R pentru modularea ritmului).

Un stimulator cardiac care detectează și stimulează o mișcare în ambele camere este cea mai fiziologică metodă pentru stabilirea stimulării la persoanele care rămân în ritm sinusal. Sincronizarea AV este deosebit de importantă la cei la care contracția atrială produce o creștere marcată a volumului-bătaie și la pacienții pentru care identificarea frecvenței atriale este utilă pentru a oferi un stimulator cardiac ventricular care răspunde la frecvență. Stimulatorul cardiac bicameral este cel mai util pentru persoanele cu disfuncție sistolică sau, poate mai important, diastolică a ventriculului stâng și pentru persoanele active fizic. La pacienții cu stimulator cardiac unicameral, lipsa stimulării atriale poate duce la sindromul stimulatorului cardiac, în care pacientul prezintă semne de debit cardiac scăzut în poziție verticală.

Sunt disponibile și generatoare de impulsuri care își pot crește frecvența ca răspuns la mișcare sau la frecvența respiratorie atunci când frecvența atrială nu este o indicație a frecvenței cardiace optime. Acestea sunt cele mai utile la persoanele active. Monitorizarea este esențială după implantarea unui stimulator cardiac, de obicei prin monitorizare telefonică. Toate generatoarele de impulsuri și sistemele de electrozi au o rată de defecțiune precoce care este în prezent mai mică de 1% și o durată de viață estimată a bateriei cuprinsă între patru și zece ani.

Toff WD și colab. Cercetătorii studiului privind stimularea cardiacă și evenimentele cardiovasculare din Regatul Unit. Stimulare monocamerală versus bicamerală pentru blocul atrioventricular de grad înalt. N Engl J Med. 14 iulie 2005;353(2):145-55. [PMID: 16014884]

DISOCIERE ATRIOVENTRICULARĂ

Când un stimulator cardiac ventricular furnizează o frecvență mai rapidă sau mai apropiată de ritmul sinusal (ritm idioventricular accelerat, contracții ventriculare premature sau tahicardie ventriculară), impulsurile atriale care ajung la nodul AV pot să nu fie conduse atunci când acesta este refractar. Acest fenomen este disocierea AV, dar nu indică întotdeauna bloc atrioventricular. Farmacoterapia nu este necesară dincolo de tratamentul aritmiei subiacente.

DEFECTE DE CONDUCȚIE INTRAVENTRICULARE

Defectele de conducere intraventriculară, inclusiv blocul de ramură, sunt frecvente la persoanele cu inimi altfel normale și în multe procese patologice, inclusiv cardiopatia ischemică, bolile inflamatorii, bolile infiltrative, cardiomiopatia și post-cardiotomie. Sub nodul AV și fasciculul lui His, sistemul de conducere se trifurcă într-o ramură dreaptă și fasciculele anterioară și posterioară ale ramurii stângi. Blocul de conducere în fiecare dintre aceste fascicule poate fi recunoscut pe ECG-ul de suprafață. Deși aceste anomalii de conducere sunt adesea observate în inimile normale, ele se datorează mai frecvent bolilor cardiace organice, fie că este vorba de un proces izolat de fibroză și calcificare, fie de o implicare miocardică mai generalizată. Blocul bifascicular apare atunci când sunt implicate două dintre aceste fascicule (ramura dreaptă, ramura anterioară stângă și ramura posterioară). Blocul trifascicular este definit ca bloc de ramură dreaptă cu hemibloc alternativ stâng, bloc alternativ de ramură dreaptă și stângă sau bloc bifascicular cu conducere infranodală prelungită documentată (interval His-ventricular prelungit).

Prognosticul pentru blocul intraventricular este cel al procesului miocardic subiacent. Subiecții fără boală cardiacă manifestă au o rată generală de supraviețuire similară cu cea a grupului de control ajustat. Cu toate acestea, blocul de ramură stângă, dar nu și blocul de ramură dreaptă, este asociat cu un risc mai mare de boală cardiacă manifestă și mortalitate cardiacă. Chiar și în blocul bifascicular, incidența blocului cardiac complet ocult sau a progresiei către acesta este scăzută, iar stimularea cardiacă nu este aproape niciodată justificată. La persoanele cu simptome (de exemplu, sincopă) sugestive pentru bloc cardiac și bloc intraventricular, stimularea cardiacă ar trebui rezervată celor cu bloc cardiac complet asociat documentat în timpul supravegherii sau pacienților cu un interval HV foarte prelungit (>90 ms) fără o altă cauză care să explice simptomele. Chiar și în acest ultim grup, stimularea profilactică nu a îmbunătățit semnificativ prognosticul, probabil din cauza incidenței ridicate a aritmiilor ventriculare în aceeași populație.

Gregoratos G. Indicații și recomandări pentru terapia cu stimulator cardiac. Am Fam Physician. 15 aprilie 2005;71(8):1563-70. [PMID: 15864898]

Vlietstra RE și colab. Alegerea stimulatoarelor cardiace la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste: modul de stimulare ventriculară vs. modul de stimulare

bicamerală. Am J Geriatr Cardiol. 2005 ian.-feb.;14(1):35-8. [PMID: 15654152]

SINCOPĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Pierderea tranzitorie a conștienței și a tonusului postural din cauza tulburărilor vasomotorii sau cardiogene.
- Recuperare rapidă fără măsuri de resuscitare.
- Problemă clinică frecventă.
- Reprezintă 3% din totalul vizitelor la camera de gardă .

Informații generale

Sincopa este un simptom definit ca o pierdere tranzitorie a conștienței care se rezolvă spontan și aproape întotdeauna duce la o cădere. Până la 30% din populația adultă prezintă cel puțin un episod de sincopă. Aceasta reprezintă aproximativ 3% din vizitele la camera de gardă. Sincopa poate fi cauzată de un factor neurocardiogen, stimulare vagală excesivă sau un dezechilibru între activitatea autonomă simpatică și parasimpatică. Când se adoptă o poziție verticală, apare stază venoasă la nivelul extremităților inferioare. Cu toate acestea, în loc de răspunsul normal de creștere a frecvenței cardiace și vasoconstricție, creșterea contractilității miocardice mediată de mecanismele simpatice activează mecanoreceptorii, declanșând bradicardie reflexă și vasodilatație. În aproximativ 50% din cazurile de sincopă, o cauză specifică este identificată în timpul evaluării inițiale. Prognosticul este relativ favorabil, cu excepția cazurilor în care există o boală cardiacă subiacentă. La mulți pacienți cu sincopă recurentă sau cvasi-sincopă, aritmiile nu sunt cauza. Acest lucru este valabil mai ales atunci când pacientul nu prezintă dovezi ale unei boli cardiace asociate pe baza istoricului medical, examenului fizic, electrocardiogramei (ECG) sau testelor neinvazive.

Sincopa vasomotorie poate rezulta din tonusul vagal excesiv - sau din afectarea controlului reflex al circulației periferice. Cel mai frecvent tip de sincopă vasodepresor este hipotensiunea vasovagală sau „leșinul comun", care este de obicei declanșată de o experiență stresantă, dureroasă sau claustrofobică, în special la femeile tinere. Sincopa în hipersensibilitatea sinusului carotidian și sincopa postmicțională este cauzată de creșterea tonusului vagal cu hipotensiune arterială consecutivă. Bradicardia sinusală indusă de vag, stopul sinusal și blocul auriculoventricular (AV) apar frecvent concomitent și pot fi ele însele cauza sincopei.

Hipotensiunea ortostatică (posturală) este o altă cauză frecventă a sincopei vasomotorii, în special la vârstnici, diabetici sau alți pacienți cu neuropatie autonomă, cei cu hemoragie sau hipovolemie și persoanele care iau vasodilatatoare, diuretice și blocante adrenergice. În plus, există un sindrom de hipotensiune ortostatică idiopatică cronică, care afectează în principal bărbații în vârstă. În aproape toate aceste tulburări, răspunsul vasoconstrictor normal la adoptarea unei poziții verticale, care compensează scăderea bruscă a returului venos, este afectat.

Sincopa cardiogenă poate apărea din cauze mecanice sau aritmii. Aproape niciodată nu există simptome prodromale, așa că leziunile cauzate de căderi sunt frecvente. Problemele mecanice care pot provoca sincopă includ stenoza aortică (în care sincopa rezultă din tulburări reflexe autonome sau tahicardie ventriculară), stenoza pulmonară, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, leziunile congenitale asociate cu hipertensiune pulmonară sau șunt dreapta-stânga și mixomul atriului stâng care obstrucționează valva mitrală. Episoadele apar de obicei în timpul sau după efort. Mai des, sincopa cardiacă se datorează tulburărilor de automatism (sindromul sinusului bolnav), anomaliilor de conducere (bloc AV) sau tahiaritmiilor (în special tahicardie ventriculară și tahicardie supraventriculară cu o frecvență ventriculară rapidă).

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul caracteristic al sincopei este brusc, provoacă adesea leziuni, este tranzitoriu (durează de la câteva secunde la câteva minute) și este urmat de recuperarea rapidă a conștienței complete.

Simptomele **vasomotorii premonitorii** , cum ar fi greața, diaforeza, tahicardia și paloare, sunt frecvente în „leșinul comun". Episoadele se pot rezolva dacă persoana se întinde sau elimină stimulul declanșator. În **hipotensiunea ortostatică (posturală),** se observă o scădere a tensiunii arteriale mai mare decât scăderea normală de 20 mmHg la trecerea din poziția culcat pe spate în poziția verticală, cu sau fără tahicardie, în funcție de starea funcției autonome (baroreceptoare).

B. Studii diagnostice

Evaluarea sincopei depinde de constatările din interviu și de examenul fizic (în special evaluarea tensiunii arteriale ortostatice, examinarea arterelor carotide și a altor artere și studiile cardiace).

1. ECG. O ECG în repaus poate evidenția aritmii, dovezi ale căilor accesorii, un interval QT prelungit și alte semne de boli cardiace (cum ar fi infarctul sau hipertrofia). Dacă istoricul este compatibil cu sincopa, monitorizarea ECG ambulatorie este esențială. Aceasta poate necesita repetare de mai multe ori, deoarece datele cresc odată cu perioadele de monitorizare mai lungi, de cel puțin până la trei zile. La persoanele cu episoade presincopale intermitente, sunt utile un înregistrator de episoade și monitorizarea ECG telefonică. Este necesară prudență înainte de a atribui simptomul anomaliilor de ritm sau de conducere observate în timpul monitorizării fără simptome concomitente. În multe cazuri, simptomele se datorează unei aritmii diferite sau unor cauze non-cardiace. De exemplu, amețelile sau sincopa la vârstnici pot să nu fie legate de bradicardia, disfuncția nodului sinusal sau ectopia ventriculară observate concomitent.

2. Testarea autonomică. Hipotensiunea ortostatică cauzată de disfuncția autonomă poate fi diagnosticată mai precis prin observarea modificărilor tensiunii arteriale și ale ritmului cardiac ca răspuns la manevra Valsalva, precum și prin testul mesei înclinate.

Masajul sinusului carotidian la pacienții fără sufluri carotidiene sau antecedente de boli cerebrovasculare poate precipita stopul nodului sinusal sau blocul auriculoventricular la persoanele cu hipersensibilitate la sinusul carotidian. **Testul mesei de înclinare cu capul ridicat** ajută la identificarea persoanelor la care sincopa poate avea o origine vasovagală. La vârstnici, anomaliile vasoconstrictive și insuficiența autonomă sunt probabil cele mai frecvente cauze ale sincopei. Prin urmare, testul mesei de înclinare trebuie efectuat înainte de a se continua studiile cu corp penetrant, cu excepția cazului în care evaluarea clinică și ECG ambulatoriu sugerează o anomalie cardiacă. Deși se utilizează diverse protocoale de testare, cel tipic este înclinarea pasivă la cel puțin 70° timp de 10

până la 40 de minute, împreună cu perfuzie de izoproterenol, dacă este necesar. Sincopa datorată bradicardiei, hipotensiunii arteriale sau ambelor apare la aproximativ o treime dintre pacienții cu sincopă recurentă. Unele studii sugerează că, cel puțin cu cele mai extreme protocoale, pot exista răspunsuri fals pozitive.

3. Studii electrofiziologice. Studiile electrofiziologice pentru evaluarea funcției nodului sinusal și a conducerii AV, precum și pentru inducerea tahicardiei supraventriculare sau ventriculare, sunt indicate la pacienții cu episoade recurente, ECG ambulatoriu nediagnostic și test autonom negativ, dacă se suspectează sincopă vasomotorie. Studiile electrofiziologice relevă o cauză aritmică la 20% până la 50% dintre pacienți, în funcție de criteriile studiului, și sunt cel mai adesea valoroase din punct de vedere diagnostic atunci când pacientul a avut episoade multiple și prezintă anomalii cardiace identificabile.

4. Test de stres. Când simptomele sunt legate de efort sau stres, un test de stres poate fi util.

► Tratament

Tratamentul constă în principal în sfătuirea pacienților pentru a evita situațiile precipitante. Paradoxal , blocantele P au fost prescrise la persoanele cu disfuncție autonomă detectată prin testul de înclinare a capului cu ridicare, dar acestea oferă doar beneficii minime. Dacă sunt recunoscute bradiaritmii simptomatice sau tahiaritmii supraventriculare, tratamentul poate fi aproape întotdeauna inițiat fără investigații diagnostice suplimentare. Reglarea continuă a ritmului cardiac oferă beneficii reduse, cu excepția persoanelor cu pauze severe documentate și răspunsuri bradicardice.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei produc un anumit beneficiu la anumite persoane.

Consultați secțiunea „Recomandări pentru reluarea conducerii ” de mai jos.

► Când să se spitalizeze

- Pacienți cu sincopă și cardiopatie structurală concomitentă sau când se suspectează o cauză cardiacă primară.
- Pacienții cu sincopă recentă sau recurentă sunt de obicei monitorizați în spital.
- Persoanele cu simptome mai puțin amenințătoare pot fi monitorizate în regim ambulatoriu.

Chen LY și colab. Managementul sincopei la adulți: o actualizare. Mayo Clin Proc. 2008 Nov;83(11):1280-93. [PMID: 18990328]

Del Rosso A și colab. Predictori clinici ai sincopei cardiace la evaluarea inițială la pacienții trimiși de urgență la un spital general: scorul EGSYS. Heart. Decembrie 2008;94(12):1620-6. [PMID: 18519550]

Grubb BP. Sincopă neurocardiogenă. N Engl J Med. 10 martie 2005;352(10):1004-10. [PMID: 15758011]

Moya A și colab. Grupul Studiu Internațional privind Sincopa de Etiologie Incertă 2 (EDIȚIA 2). Reproductibilitatea constatărilor electrocardiografice la pacienții cu suspiciune de sincopă mediată neural reflex. Am J Cardiol. 1 decembrie 2008;102(11):1518-23. [PMID: 19026307]

Sheldon R. Testarea înclinată pentru sincopă: o reevaluare. Curr Opin Cardiol. Ianuarie 2005;20(1):38-41. [PMID: 15596958]

RECOMANDĂRI PENTRU REVIGORARE CONDUCȚIA VEHICULELOR

O provocare terapeutică majoră la pacienții care au prezentat - sincopă, tahicardie ventriculară simptomatică sau stop cardiac brusc întrerupt este furnizarea de îndrumări privind conducerea vehiculelor. Conform unui sondaj din 1991, doar opt state americane aveau legi specifice care abordau această problemă, în timp ce 42 adoptaseră deja reglementări care restricționau conducerea vehiculelor pentru persoanele cu tulburări convulsive. Pacienților cu sincopă sau stop cardiac brusc întrerupt aparent secundar unor factori temporari (infarct miocardic acut, bradiaritmii tratate ulterior cu un stimulator cardiac permanent, efectele medicamentelor, dezechilibru electrolitic) trebuie sfătuiți insistent să nu conducă timp de cel puțin o lună după recuperare. Alți pacienți cu tahicardie ventriculară simptomatică sau stop cardiac brusc întrerupt, indiferent dacă sunt tratați cu medicamente, dispozitive antitahicardice sau ablație, nu ar trebui să conducă timp de cel puțin șase luni. La aceste persoane, restricțiile mai lungi sunt justificate dacă aritmiile spontane persistă. Medicul trebuie să respecte reglementările locale și să se consulte cu autoritățile locale cu privire la cazurile individuale.

Baessler C și colab. Investigatorii DAVID. Timpul până la rezumatul conducerii după implantarea unui defibrilator automat (din studiul clinic cu cameră dublă și defibrilator implantabil vVl [DAVID]). Am J Cardiol. 1 martie 2005;95(5):665-6. [PMID: 15721116]

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CONGESTIVĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► **Insuficiență ventriculară stângă:** dispnee de efort , tuse, oboseală, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, mărire a inimii, crepitații, ritm de galop și congestie venoasă pulmonară.

► **Insuficiență ventriculară dreaptă:** presiune venoasă crescută, hepatomegalie, edem gravitațional; adesea din cauza insuficienței ventriculare stângi.

► O parte crucială a diagnosticului și tratamentului este evaluarea funcției ventriculare stângi.

► Informații generale

Insuficiența cardiacă este un sindrom comun a cărui incidență și prevalență sunt în creștere. În Statele Unite, aproape cinci milioane de pacienți suferă de insuficiență cardiacă, iar aproximativ 500.000 de cazuri noi sunt diagnosticate în fiecare an. Este în special o boală a îmbătrânirii, peste 75% din cazurile existente și noi apărând la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Prevalența insuficienței cardiace crește de la mai puțin de 1% la persoanele sub 60 de ani la aproape 10% la cele peste 80 de ani.

Insuficiența cardiacă poate fi dreaptă sau stângă (sau ambele). Pacienții cu **insuficiență ventriculară stângă** prezintă simptome de debit cardiac scăzut și presiune venoasă pulmonară crescută; dispneea este manifestarea predominantă. În **insuficiența ventriculară dreaptă,** predomină semnele de retenție de lichide. Majoritatea pacienților prezintă semne sau simptome atât de insuficiență cardiacă dreaptă, cât și de insuficiență cardiacă stângă, iar disfuncția ventriculară stângă este principala cauză a insuficienței ventriculare drepte. Deși această secțiune tratează în principal insuficiența cardiacă datorată disfuncției ventriculare stângi, pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică prezervată, în mare parte datorată **disfuncției diastolice** , prezintă multe dintre aceleași simptome și uneori este dificil să se facă distincția între cele două la evaluarea clinică.

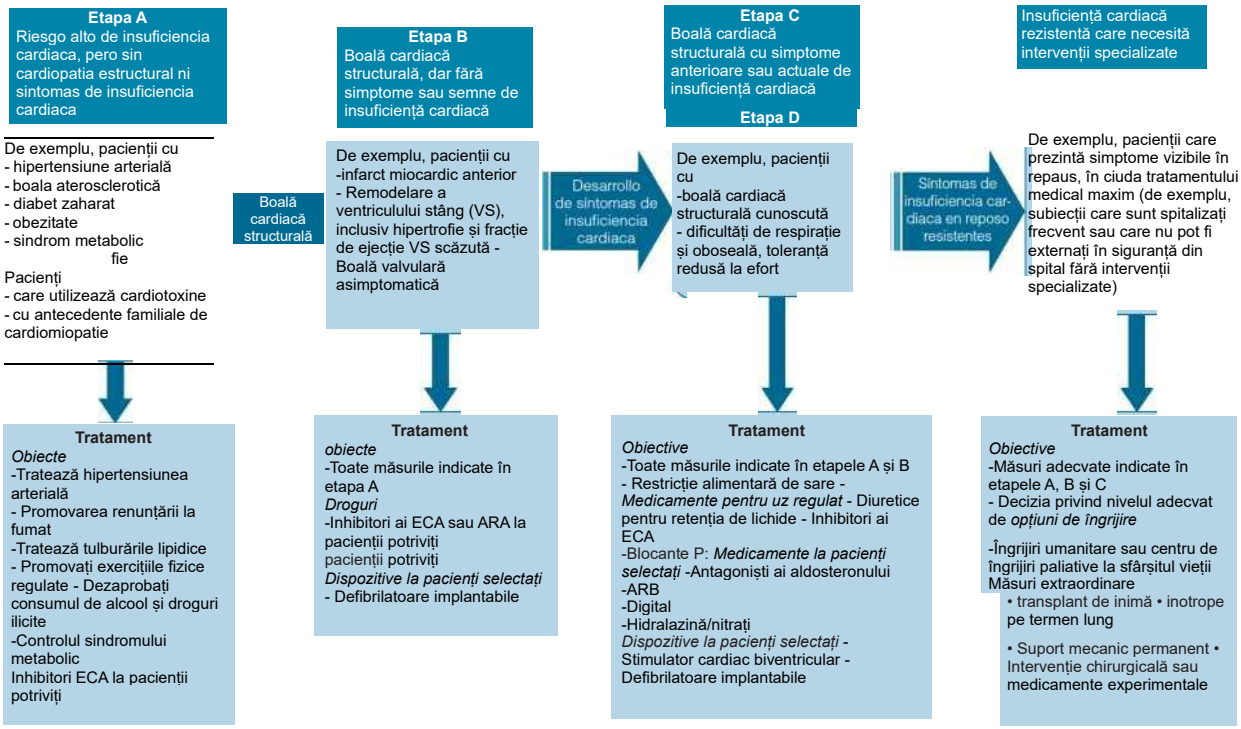
Presiunile diastolice cresc chiar și atunci când volumele diastolice sunt normale sau mici. Aceste presiuni sunt transmise sistemelor venoase pulmonare și sistemice, provocând dispnee și edem. Cea mai frecventă cauză a disfuncției cardiace diastolice este hipertrofia ventriculară stângă, adesea secundară hipertensiunii arteriale, dar tulburări precum cardiomiopatia hipertrofică sau restrictivă, diabetul și boala pericardică pot produce același tablou clinic. În țările dezvoltate, cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace este boala coronariană, cu infarct miocardic rezultat și pierderea miocardului funcțional (cardiomiopatie ischemică). Hipertensiunea sistemică rămâne o cauză majoră a insuficienței cardiace congestive și, chiar mai frecvent în Statele Unite, un factor exacerbant la persoanele cu disfuncție cardiacă din alte cauze, cum ar fi boala coronariană. Mai multe procese se pot prezenta cu cardiomiopatie dilatativă sau congestivă, care se caracterizează prin dilatare ventriculară stângă sau biventriculară și disfuncție sistolică generalizată. Acestea sunt discutate în altă parte a acestui capitol, dar cele mai frecvente cauze sunt cardiomiopatia alcoolică, miocardita virală (inclusiv infecțiile cu HIV) și cardiomiopatiile dilatative fără o cauză subiacentă evidentă (cardiomiopatie idiopatică). Cauzele rare ale cardiomiopatiei dilatative includ boli infiltrative (hemocromatoză, sarcoidoză, amiloidoză etc.), alți agenți infecțioși, tulburări metabolice, cardiotoxine și toxicitate medicamentoasă. Boala cardiacă valvulară, în special stenoza aortică degenerativă și regurgitarea aortică sau mitrală cronică, nu sunt neobișnuite în provocarea de insuficiență cardiacă.

Insuficiența cardiacă poate fi adesea prevenită prin detectarea precoce a pacienților cu risc și intervenția la timp. Relevanța acestor strategii este evidentă în lumina ghidurilor care au inclus o clasificare în patru etape a insuficienței cardiace. Stadiul A include persoanele cu risc de a dezvolta insuficiență cardiacă (de exemplu, pacienți cu hipertensiune arterială sau boală coronariană fără simptome actuale sau anterioare sau anomalii miocardice structurale identificabile). În aproape toate aceste cazuri, dezvoltarea insuficienței cardiace poate fi prevenită prin intervenții precum tratamentul intensiv al hipertensiunii arteriale, modificarea factorilor de risc coronarian și reducerea consumului excesiv de alcool (Fig. 10-1). Stadiul B include pacienții cu boală cardiacă structurală, dar fără simptome actuale sau identificate anterior de insuficiență cardiacă. Exemplele includ pacienții cu infarct miocardic anterior, alte cauze ale funcției sistolice reduse, hipertrofie ventriculară stângă sau boală valvulară asimptomatică. Inhibitorii ECA și blocantele P previn insuficiența cardiacă în primele două dintre aceste afecțiuni; în ultimele două, tratamentul mai radical al hipertensiunii arteriale și intervenția chirurgicală la timp sunt eficiente. Stadiile C și D includ pacienții cu insuficiență cardiacă clinică și, respectiv, grupul relativ mic de subiecți care devin rezistenți la tratamentele obișnuite. Acestea sunt discutate mai târziu.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Cea mai frecventă plângere la persoanele cu **insuficiență ventriculară stângă** este dificultățile de respirație, în special



▲ **Figura 10-1.** Stadiile evoluției insuficienței cardiace și tratamentul recomandat în funcție de stadiu. ECA, enzimă de conversie a angiotensinei; BRA, blocante ale receptorilor de angiotensină. (Reprodus cu permisiunea lui Hunt SA și colab. ACC/AHA 2005 Ghiduri actualizate pentru evaluarea și gestionarea insuficienței cardiace cronice la adulți: Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind Ghidurile de practică pentru insuficiența cardiacă]. ACC/AHA 2005 Ghiduri actualizate pentru diagnosticul și gestionarea insuficienței cardiace cronice la adulți © 2005, American Heart, Inc.)

Inițial, dispneea de efort progresează spre ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă și dispnee de repaus. Un simptom mai subtil, adesea trecut cu vederea, al insuficienței cardiace este tusea cronică neproductivă, care se agravează de obicei în decubit dorsal. Un simptom nespecific comun al insuficienței cardiace este nicturia, datorată eliminării lichidelor reținute în timpul zilei și creșterii perfuziei renale în poziție supină. Persoanele cu insuficiență cardiacă se plâng, de asemenea, de oboseală și intoleranță la efort. Simptomele se corelează slab cu gradul de disfuncție cardiacă. La pacienții cu **insuficiență ventriculară dreaptă,** predomină semnele de retenție de lichide ; pacientul prezintă edem, congestie hepatică și uneori pierderea poftei de mâncare și greață din cauza edemului intestinal sau a alimentării cu sânge afectate a tractului gastrointestinal și a ascitei. În mod surprinzător, unele persoane cu disfuncție ventriculară stângă severă prezintă puține semne de insuficiență ventriculară stângă și par să aibă insuficiență ventriculară dreaptă izolată. De fapt, tabloul lor clinic poate fi imposibil de distins de cel al pacienților cu cardiomiopatie pulmonară, care au insuficiență ventriculară dreaptă secundară pneumoniei.

Pacienții cu insuficiență cardiacă acută cauzată de infarct miocardic, miocardită și insuficiență valvulară acută secundară endocarditei sau altor afecțiuni prezintă aproape întotdeauna edem pulmonar. Persoanele cu simptome episodice pot prezenta disfuncție ventriculară stângă din cauza ischemiei intermitente. Pacienții pot prezenta, de asemenea, exacerbări acute ale insuficienței cardiace cronice stabile. Exacerbările pot rezulta din modificări ale tratamentului (sau nerespectarea tratamentului de către pacient), aport excesiv de sare și lichide, aritmii, activitate excesivă, embolie pulmonară, infecție intercurentă sau progresia bolii subiacente.

Persoanele cu insuficiență cardiacă sunt grupate conform clasificării *New York Heart Association* în clasele I (asimptomatice), II (simptomatice cu activitate ușoară), III (simptomatice cu activitate moderată) sau IV (simptomatice în repaus). Cu toate acestea, această clasificare are limitări considerabile, deoarece rapoartele pacienților sunt extrem de subiective, iar simptomele variază de la o zi la alta.

B. Semne

Multe persoane cu insuficiență cardiacă, chiar și unele cu simptome severe, par confortabile în repaus. Altele prezintă dificultăți de respirație în timpul conversației sau al activităților minore, iar cele cu insuficiență cardiacă severă de lungă durată pot părea cașectice

sau cianotice. Semnele vitale pot fi normale, dar ocazional există tahicardie, hipotensiune arterială și scăderea presiunii pulsului. Pacienții prezintă adesea semne de creștere a activității sistemului nervos simpatic, cum ar fi extremități reci și diaforeză. Semne periferice importante ale insuficienței cardiace pot fi detectate prin examinarea gâtului, plămânilor, abdomenului și extremităților. Presiunea atrială dreaptă poate fi cuantificată prin evaluarea înălțimii pulsațiilor în sistemul venos jugular. Pe lângă înălțimea presiunii venoase, trebuie căutate pulsații anormale, cum ar fi undele *V de reflux* . Examinarea pulsului carotidian permite calcularea presiunii pulsului și detectarea stenozei aortice. Este important să se examineze glanda tiroidă, deoarece atât hipertiroidismul ocult, cât și hipotiroidismul sunt cauze ușor tratabile ale insuficienței cardiace. Crepitanții la bazele plămânilor indică transudarea de lichid în alveole. Revărsatele pleurale pot provoca matitate bibazilară la percuție. Respirația șuierătoare expiratorie și ronghiile sunt semne frecvente ale insuficienței cardiace. Pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă severă pot prezenta hepatomegalie (dolce sau insensibilă) rezultată din congestia pasivă. Pulsațiile sistolice pot fi resimțite în regurgitarea tricuspidiană. Presiunea moderată susținută asupra ficatului poate crește presiunea venoasă jugulară (un reflux hepatojugular pozitiv este o creștere >1 cm). De asemenea, poate fi prezentă ascita. Edemul periferic cu fose este un semn frecvent la persoanele cu insuficiență ventriculară dreaptă și se poate extinde la coapse și peretele abdominal.

Semnele cardinale ale evaluării cardiace sunt ascensiunea parasternală, indicând hipertensiune pulmonară; impulsul ventricular stâng crescut și susținut, reflectând dilatarea și hipertrofia acelei camere; diminuarea primului sunet cardiac, sugerând afectarea contractilității; și un galop S3 , cu originea în ventriculul stâng (VS) și ocazional în ventriculul drept *(VD).* În insuficiența cardiacă diastolică , este prezent un S4 . Trebuie căutate suflurile pentru a exclude boala valvulară primară; la persoanele cu ventricule dilatate, suflurile secundare de regurgitare mitrală și tricuspidiană sunt frecvente. În insuficiența cardiacă cronică, multe dintre semnele așteptate ale insuficienței cardiace pot lipsi, în ciuda funcției cardiace și a măsurătorilor hemodinamice extrem de anormale.

C. Date de laborator

O hemoleucogramă completă poate releva anemie și lățimea - *distribuției eritrocitelor* (RDW); ambele constatări sunt asociate cu un prognostic rezervat în insuficiența cardiacă prin mecanisme necunoscute. Testele funcției renale determină, de asemenea, dacă insuficiența cardiacă este însoțită de azotemie prerenală. Insuficiența renală este un alt factor de prognostic rezervat în insuficiența cardiacă și poate restricționa opțiunile de tratament. Electroliții serici pot evidenția hipokaliemie, care crește riscul de aritmii; hiperkaliemie, care poate limita utilizarea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină; sau hiponatremie, un indicator al activării marcate a sistemului renină-angiotensină și un semn de prognostic rezervat. Funcția tiroidiană trebuie evaluată pentru a detecta tireotoxicoza ocultă sau mixedemul, iar nivelurile de fier trebuie măsurate pentru a verifica hemocromatoza. În cazurile inexplicabile, biopsiile adecvate pot duce la diagnosticul de amiloidoză. Biopsia miocardică poate exclude cauzele specifice ale cardiomiopatiei dilatative, dar rareori relevă diagnostice specifice reversibile.

Nivelurile serice ale peptidului natriuretic de tip B (BNP) reprezintă un marker prognostic puternic care ajută la evaluarea clinică în distingerea între dispneea cauzată de insuficiența cardiacă și cea secundară factorilor non-cardiaci . Doi markeri (BNP și pro-BNP N-terminal) oferă informații diagnostice și prognostice similare. BNP este exprimat în principal în ventricule și crește atunci când presiunile de umplere ventriculară sunt mari. Este destul de sensibil la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, fie că este cauzată de disfuncție sistolică, fie de disfuncție diastolică. Cu toate acestea, este mai puțin specific la vârstnici, femei și pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Studiile arată că BNP ajută la triajul pacienților din departamentul de urgență pentru diagnosticul insuficienței cardiace decompensate; poate fi util în ghidarea intensității tratamentelor diuretice și a altor tratamente în monitorizarea și gestionarea insuficienței cardiace cronice.

D. Electrocardiogramă și radiografie toracică

ECG-ul poate indica o aritmie subiacentă sau secundară, infarct miocardic sau anomalii nespecifice, care includ adesea voltaj scăzut, defecte de conducere intraventriculară, hipertrofie ventriculară stângă și anomalii de repolarizare nespecifice. Radiografiile toracice oferă informații despre dimensiunea și forma siluetei cardiace. O constatare semnificativă este cardiomegalia, care este un semn de prognostic slab. Dovezile hipertensiunii venoase pulmonare includ dilatarea relativă a venelor lobare superioare, edemul perivascular (estomparea contururilor vasculare), edemul interstițial și lichidul alveolar. În insuficiența cardiacă acută, aceste constatări se corelează moderat cu presiunea venoasă pulmonară. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență cardiacă cronică pot prezenta o vascularizație pulmonară relativ normală, în ciuda presiunilor foarte mari. Revărsatele pleurale sunt adesea prezente și tind să fie bilaterale sau pe partea dreaptă.

E. Studii suplimentare

Numeroase studii indică faptul că diagnosticul clinic al disfuncției miocardice sistolice nu este precis. Principalele afecțiuni care cauzează confuzie sunt disfuncția cardiacă diastolică cu relaxare și umplere afectată a ventriculului stâng (în special în hipertensiune arterială și stări hipertrofice) și bolile pulmonare. Deoarece pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă aproape întotdeauna anomalii semnificative pe ECG-ul de repaus, sunt indicate proceduri precum scintigrafia cardiacă sau ecocardiografia de stres cu dobutamină.

Cel mai util studiu este ecocardiografia, care relevă dimensiunea și funcția atât a ventriculelor, cât și a atriilor. De asemenea, permite identificarea revărsatului pericardic, a problemelor valvulare, a șunturilor intracardiace și a anomaliilor segmentare ale mișcării peretelui, care sugerează un infarct miocardic vechi, spre deosebire de formele mai generalizate de cardiomiopatie dilatativă.

Angiografia cu radionuclizi măsoară fracția de ejecție a ventriculului stâng și permite analiza mișcării regionale a peretelui. Acest studiu este util în special atunci când ecocardiografia este suboptimală din punct de vedere tehnic, cum ar fi în cazurile de boală pulmonară severă. Când se suspectează ischemia miocardică drept cauză a disfuncției ventriculare stângi, trebuie efectuat un test de stres.

F. Cateterizare cardiacă

La aproape toți pacienții cu insuficiență cardiacă, examenul clinic și testele neinvazive determină dimensiunea și funcția ventriculului stâng suficient de bine pentru a confirma diagnosticul. Cateterizarea inimii stângi poate ajuta la definirea prezenței și extinderii bolii coronariene, deși angiografia prin tomografie computerizată poate fi, de asemenea, adecvată, în special atunci când probabilitatea bolii coronariene este scăzută. Evaluarea bolii coronariene este deosebit de importantă atunci când disfuncția ventriculară stângă poate fi parțial inversată prin revascularizare. Combinația dintre angină pectorală sau constatări neinvazive de ischemie miocardică marcată

cu insuficiență cardiacă simptomatică este aproape întotdeauna o indicație pentru angiografie coronariană dacă pacientul este un candidat potrivit pentru revascularizare. Cateterizarea inimii drepte poate fi utilizată pentru a selecta și monitoriza tratamentul la pacienții rezistenți la terapia standard.

Drazner MH și colab. Importanța prognostică a presiunii venoase jugulare crescute și a unui al treilea sunet cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med. 23 august 2001;345(8):574-81. [PMID: 11529211]

Jourdain P și colab. Terapie ghidată de peptide natriuretice cerebrale plasmatice pentru îmbunătățirea prognosticului în insuficiența cardiacă: studiul multicentric STARS-BNP. J Am Coll Cardiol. 24 aprilie 2007;49(16):1733-9. [PMID: 17448376]

Maisel AS și colab. Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgență al insuficienței cardiace. N Engl J Med. 18 iulie 2002; 347(3):161-7. [PMID: 12124404]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Insuficiență cardiacă. JAMA. 13 mai 2009; 301(18):1950. [PMID: 19436025]

► Tratament

Deși diureticele sunt adesea utile la pacienții cu **insuficiență - ventriculară dreaptă** , celelalte tratamente descrise în această secțiune (digitale, vasodilatatoare, inotrope) pot fi inadecvate.

A. Corectarea cauzelor reversibile

Principalele cauze reversibile ale insuficienței cardiace cronice includ leziunile valvulare, ischemia miocardică, hipertensiunea arterială necontrolată, aritmiile (în special tahicardiile persistente), depresia miocardică indusă de alcool sau medicamente, șunturile intracardiace și stările de debit cardiac crescut. Blocantele canalelor de calciu (în special verapamilul sau diltiazemul), antiaritmicele, tiazolidindionele și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot contribui semnificativ la agravarea insuficienței cardiace. Printre cardiomiopatiile metabolice și infiltrative care pot fi parțial reversibile sau a căror progresie poate fi încetinită se numără hemocromatoza, sarcoidoza și amiloidoza. Cauzele reversibile ale disfuncției diastolice includ afectarea pericardică și hipertrofia ventriculară stângă din cauza hipertensiunii arteriale. Odată ce se stabilește că nu există o componentă reversibilă, următoarele măsuri sunt adecvate.

B. Farmacologic

Vezi și secțiunea următoare, Insuficiență cardiacă acută și edem pulmonar.

1. Tratament diuretic. Diureticele sunt cele mai eficiente mijloace de ameliorare a simptomelor la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC *)* moderată până la severă . Puțini pacienți cu semne sau simptome de retenție de lichide pot fi tratați optim fără un diuretic. Cu toate acestea, diureza excesivă poate duce la dezechilibru electrolitic și activare neurohormonală. **La majoritatea pacienților simptomatici, tratamentul inițial trebuie să includă o combinație între un diuretic și un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).**

Când retenția de lichide este ușoară, diureticele tiazidice sau o clasă similară de medicamente (hidroclorotiazidă, 25 până la 100 mg; metolazonă, 2,5 până la 5 mg; clortalidonă, 25 până la 50 mg; etc.) sunt aproape întotdeauna suficiente. Tiazidele sau diureticele înrudite controlează adesea hipertensiunea arterială mai bine decât diureticele de ansă cu acțiune scurtă. Tiazidele sunt în general ineficiente atunci când rata de filtrare glomerulară (RFG) scade sub 30 până la 40 ml/min, o situație nu neobișnuită la persoanele cu insuficiență cardiacă severă. Metolazona rămâne eficientă până la o RFG de 20 până la 30 ml/min. Reacțiile adverse includ hipokaliemie și depleție a volumului intravascular, cu azotemie prerenală rezultată, erupții cutanate, neutropenie și trombocitopenie, hiperglicemie, hiperuricemie și disfuncție hepatică.

Pacienții cu insuficiență cardiacă mai severă trebuie tratați cu unul dintre diureticele de ansă, cum ar fi furosemid (20 până la 320 mg zilnic), bumetanid (1 până la 8 mg zilnic) și torsemid (20 până la 200 mg zilnic). Aceste medicamente au un debut rapid al acțiunii și o durată de acțiune relativ scurtă. La pacienții cu funcție renală prezervată, două sau mai multe doze sunt preferabile unei singure doze mai mari. În situații acute sau când există îndoieli cu privire la absorbția gastrointestinală, acestea trebuie administrate intravenos. Sunt eficiente chiar și în insuficiența renală severă, dar uneori sunt necesare doze mai mari (până la 500 mg de furosemid sau echivalent). Principalele reacții adverse includ depleția volumului intravascular, azotemia prerenală și hipotensiune arterială. O problemă semnificativă este hipokaliemia, în special atunci când apare concomitent cu terapia cu digitalină. Reacțiile adverse mai puțin frecvente includ erupții cutanate, tulburări gastrointestinale și ototoxicitate (aceasta din urmă fiind mai frecventă cu acidul etacrinic și mai puțin cu bumetanid).

Medicamentele care economisesc potasiu, cum ar fi spironolactona, triamterenul și amiloridul, sunt utile în combinație cu diuretice de ansă și tiazidice. Triamterenul și amiloridul acționează la nivelul tubului distal prin reducerea secreției de potasiu. Potența lor diuretică este doar ușoară și insuficientă pentru majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă, dar pot minimiza hipokaliemia indusă de medicamente mai puternice. Efectele secundare includ hiperkaliemie, simptome gastrointestinale și disfuncție renală. Spironolactona este un inhibitor specific al aldosteronului, care este de obicei crescut în insuficiența cardiacă congestivă, și are efecte notabile pe lângă retenția de potasiu (vezi mai jos). Acțiunea sa este mai lentă decât cea a altor medicamente care economisesc potasiu, iar efectele sale secundare includ ginecomastia. Combinațiile de suplimente de potasiu sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA *)* și medicamente care economisesc potasiu pot produce hiperkaliemie, dar au fost utilizate cu succes la persoanele cu hipokaliemie persistentă.

Persoanele cu edem refractar răspund adesea la combinații de diuretic de ansă și diuretice tiazidice. Cel mai util medicament pentru această combinație este metolazona, care își păstrează activitatea în insuficiența renală. Este esențială o prudență extremă cu această metodă, deoarece apar frecvent diureze masive și dezechilibre electrolitice; 2,5 mg de metolazonă trebuie adăugate la doza anterioară de diuretic de ansă. În multe cazuri, este nevoie doar de o dată sau de două ori pe săptămână, dar au fost administrate doze de până la 10 mg zilnic.

2. Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Inhibarea acestui sistem cu inhibitori ai ECA trebuie considerată parte a tratamentului inițial pentru acest sindrom, datorită beneficiilor sale în ceea ce privește supraviețuirea.

A. Inhibitori ai ECA . Sunt disponibili mulți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, iar cel puțin șapte s-au dovedit a fi eficienți pentru tratamentul insuficienței cardiace sau al indicației asociate de disfuncție ventriculară stângă post-infarct (Tabelul 11-8). Inhibitorii ECA reduc mortalitatea cu 20% la persoanele cu insuficiență cardiacă simptomatică și, de asemenea, s-a demonstrat că previn spitalizările, cresc toleranța la efort și ameliorează simptomele. Prin urmare, inhibitorii ECA ar trebui să facă parte din tratamentul de primă linie pentru pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă simptomatică (fracție de ejecție <40%), de obicei

în combinație cu un diuretic. De asemenea, sunt indicați pentru tratamentul pacienților cu fracție de ejecție redusă fără simptome, deoarece previn progresia către insuficiență cardiacă clinică.

Deoarece inhibitorii ECA pot induce hipotensiune arterială semnificativă, în special după administrarea dozelor inițiale, aceștia trebuie prescriși cu precauție. Hipotensiunea arterială este cea mai pronunțată la pacienții cu tensiune arterială deja scăzută (tensiune sistolică <100 mmHg), hipovolemie, azotemie prerenală (în special dacă este indusă de diuretice) și hiponatremie (un indicator al activării sistemului renină-angiotensină). Acești pacienți ar trebui, de obicei, să înceapă tratamentul cu doze mici (6,25 mg captopril de trei ori pe zi; enalapril 2,5 mg zilnic; sau echivalent), dar la alți pacienți, tratamentul poate începe cu dublul acestor doze. Pe parcursul a câteva zile (la persoanele cu markeri de risc crescut) sau cel mult două săptămâni, pacienții trebuie întrebați despre simptomele de hipotensiune arterială, iar funcția renală și nivelurile de potasiu trebuie monitorizate.

Inhibitorii ECA trebuie ajustați treptat la dozele eficiente în studiile clinice (captopril, 50 mg de trei ori pe zi; enalapril, 10 mg de două ori pe zi; lisinopril, 20 mg pe zi; sau echivalentul) pentru o perioadă de una până la trei luni. Aproape toți pacienții tolerează aceste doze. Hipotensiunea arterială asimptomatică nu este o contraindicație pentru creșterea sau continuarea administrării -inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Unele persoane prezintă creșteri ale creatininei serice sau ale potasiului , dar întreruperea tratamentului nu este necesară dacă concentrațiile se stabilizează, chiar și la niveluri de până la 3 mg/100 ml și, respectiv, 5,5 mEq/L. Disfuncția renală este mai frecventă la diabetici, vârstnici și cei cu tensiune arterială sistolică scăzută, iar aceste grupuri trebuie monitorizate mai atent. Cele mai frecvente efecte secundare ale inhibitorilor ECA la subiecții cu insuficiență cardiacă sunt amețelile (adesea fără legătură cu nivelul tensiunii arteriale) și tusea, deși aceasta din urmă se datorează aproape întotdeauna atât insuficienței cardiace, fie afecțiunilor pulmonare intercurente, cât și inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei.

B. DE ANGIOTENSINĂ II. O altă metodă de inhibare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron este utilizarea blocantelor receptorilor de angiotensină (BRA *) (* Tabelul 11-8), care blochează sau atenuează aproape toate efectele sistemului. În plus, deoarece există și alte căi pentru producerea de angiotensină II în multe țesuturi, blocantele receptorilor pot induce o blocadă mai completă a sistemului.

Cu toate acestea, aceste medicamente nu prezintă efectele inhibitorilor ECA asupra altor căi potențial importante care determină creșteri ale bradikininei, prostaglandinelor și oxidului nitric în inimă, vasele de sânge și alte țesuturi. *Studiul Valsartan în Insuficiența Cardiacă* (Val-HeFT) a examinat eficacitatea adăugării valsartanului (ajustat la o doză de 160 mg de două ori pe zi) la terapia cu inhibitori ECA. Deși adăugarea valsartanului nu a redus mortalitatea, aceasta a redus semnificativ cauzele compozite de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. În studiul clinic CHARM, 7.601 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică ventriculară stângă (VS *)* , sau fără disfuncție VS, și cu sau fără antecedente de terapie cu inhibitori ECA, au fost repartizați aleatoriu să primească candesartan (ajustat la 32 mg o dată pe zi) sau placebo. La persoanele cu o *fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS)* <40%, s-a observat o reducere cu 18% a mortalității cardiovasculare sau a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă și o reducere semnificativă statistic de 12% a mortalității din orice cauză. Beneficii similare au fost observate la persoanele care au tratat inhibitori ai ECA, inclusiv la cele care au tratat inhibitori ai ECA cu doze complete. Prin urmare, ARA-urile, în special candesartanul sau valsartanul, oferă beneficii semnificative ca alternativă sau adjuvant la inhibitorii ECA în insuficiența cardiacă cronică cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă. Într-un studiu clinic amplu efectuat pe pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și fracție de ejecție a ventriculului stâng prezervată, nu s-a observat niciun beneficiu cu ARA-ul irbesartan.

C. SPIRONOLACTONĂ. Dovezile tot mai numeroase sugerează că aldosteronul mediază unele dintre efectele majore ale activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cum ar fi remodelarea și fibroza miocardică, precum și retenția de sodiu și pierderea de potasiu în tubii distali. Prin urmare, spironolactona ar trebui considerată un antagonist neurohormonal, mai degrabă decât un simplu diuretic care economisește potasiu. Studiul RALES a comparat 25 mg zilnic de spironolactonă cu placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată (clasa IV actuală sau recentă) care primeau deja inhibitori ai ECA și diuretice, observându-se o reducere cu 29% a mortalității, împreună cu reduceri similare ale altor rezultate clinice. Hiperkaliemia a fost rară la această populație din studiul clinic, cu insuficiență cardiacă severă menținută cu diuretice în doze mari; cu toate acestea, se pare că hiperkaliemia este frecventă în practica generală cu spironolactonă. Nivelurile de potasiu trebuie monitorizate îndeaproape în etapele inițiale ale acestei medicații (după una și patru săptămâni de tratament), în special la pacienții cu insuficiență renală chiar ușoară și la pacienții care primesc inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Eficacitatea și siguranța spironolactonei nu au fost stabilite la marea majoritate a pacienților cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată care primesc diuretice în doze mici, deși acest medicament poate fi luat în considerare la pacienții care necesită suplimentare cu potasiu. Nu se știe dacă inhibitorul mai selectiv al aldosteronului, eplerenona, este eficient în îmbunătățirea rezultatelor în insuficiența cardiacă cronică.

3. Beta - blocante . Beta-blocantele sunt o piatră de temelie a îngrijirii insuficienței cardiace cronice datorită beneficiilor lor potențial salvatoare de vieți. Mecanismul acestui beneficiu nu este încă pe deplin înțeles, dar este probabil ca creșterile cronice ale catecolaminelor și ale activității sistemului nervos simpatic să provoace leziuni miocardice progresive care agravează funcția și dilată ventriculul stâng. Principala dovadă pentru această ipoteză este că, pe o perioadă de trei până la șase luni, beta-blocantele induc creșteri substanțiale și uniforme ale fracției de ejecție (cu o creștere absolută medie de 10%) și scăderi ale dimensiunii și masei ventriculului stâng.

Sunt disponibile rezultatele studiilor clinice pentru aproape 14.000 de pacienți (de la disfuncție ventriculară stângă asimptomatică post-infarct miocardic până la insuficiență cardiacă severă cu funcție ventriculară stângă <35-40%) care au primit inhibitori ai ECA și diuretice și au fost randomizați pentru a li se administra blocante P sau placebo. Carvedilolul, un blocant al receptorilor P1 și P2 neselectiv cu activitate blocantă suplimentară slabă, a fost primul blocant P aprobat pentru insuficiența cardiacă în Statele Unite, după ce a demonstrat o reducere a mortalității și a spitalizărilor în patru studii mai mici, cu un total de aproape 1.100 de participanți. Studiile clinice ulterioare cu doi blocante selectivi ai receptorilor P1 , bisoprolol (CIBIS II, cu 2.647 de pacienți) și -succinat de metoprolol cu eliberare prelungită (MERIT, cu aproape 4.000 de pacienți), au demonstrat reduceri cu 35% ale mortalității și mai puține spitalizări. Un studiu clinic care a utilizat carvedilol la

2.200 de pacienți cu insuficiență cardiacă severă *(clasele III/IV conform New York Heart Association* [NYHA]) a fost încheiat înainte de termen din cauza unei reduceri cu 35% a mortalității. Studiul SENIORS, efectuat pe 2.135 de pacienți, a arătat că nebivololul a fost eficient la pacienții vârstnici (cu vârsta de 70 de ani și peste) cu insuficiență cardiacă cronică, deși datele privind gradul de beneficiu nu au fost la fel de concludente ca în cazul celor trei blocante P testate: carvedilol, succinat de metoprolol sau bisoprolol. Aceste studii au arătat o reducere a numărului de decese subite și decese datorate agravării insuficienței cardiace, iar beneficiile au fost observate la persoanele cu boală coronariană preexistentă și cardiomiopatie primară. În aceste protocoale, blocantele P au fost aproape întotdeauna bine tolerate, un număr similar de pacienți retrăgându-se din grupurile activ și placebo. Acest lucru a condus la recomandarea ca pacienții stabili (definiți ca cei fără deteriorare recentă sau dovezi de supraîncărcare volemică) cu insuficiență cardiacă ușoară, moderată sau chiar severă să fie tratați cu blocante P, cu excepția cazului în care există o contraindicație non-cardiacă. În studiul clinic COPERNICUS, carvedilolul a fost bine tolerat și extrem de eficient în reducerea mortalității și a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă la un grup de persoane cu simptome severe (clasa NYHA III sau IV), dar s-a efectuat o screening atentă pentru a se asigura că aceștia nu au prezentat retenție de lichide la momentul inițial. Acest studiu a prevenit un deces la fiecare 13 pacienți tratați pe parcursul unui an, cel mai remarcabil efect observat în cazul oricărei terapii medicamentoase din istoria medicinei cardiovasculare. Într-un studiu clinic care a comparat carvedilolul și tartratul de metoprolol (cu acțiune scurtă) (COMET), s-au observat scăderi considerabile ale mortalității din orice cauză și ale mortalității cardiovasculare în cazul utilizării carvedilolului și, în consecință, persoanele ar trebui tratate cu metoprolol, bisoprolol sau carvedilol cu eliberare prelungită, dar nu cu metoprolol cu acțiune scurtă.

Deoarece chiar și pacienții aparent stabili se pot deteriora atunci când se inițiază tratamentul cu blocante P, aceste medicamente trebuie inițiate treptat și cu extremă precauție. Carvedilolul se inițiază cu o doză de 3,125 mg de două ori pe zi și poate fi crescută la 6,25, 12,5 și 25 mg de două ori pe zi, la intervale de aproximativ două săptămâni. Protocoalele pentru utilizarea metoprololului cu eliberare prelungită au fost inițiate cu 12,5 sau 25 mg zilnic și dublate la intervale de două săptămâni până la o doză de 200 mg zilnic (utilizând formularea cu eliberare prelungită a metoprololului). Bisoprololul a fost administrat în doze de 1,25, 2,5, 3,75, 5, 7,5 și 10 mg zilnic, cu creșteri la intervale de una până la patru săptămâni. O creștere mai graduală este adesea mai convenabilă și poate fi mai bine tolerată.

Pacienților trebuie recomandați să își monitorizeze greutatea acasă, ca indicator al retenției de lichide, și să raporteze imediat orice creștere sau modificare a simptomelor. Înainte de fiecare creștere a dozei, pacientul trebuie consultat și examinat pentru a se asigura că nu există retenție de lichide și că simptomele nu se agravează. Dacă insuficiența cardiacă se agravează, aceasta se tratează prin creșterea dozei de diuretic și amânarea creșterilor ulterioare ale dozei de P-blocant, deși uneori este necesară reducerea sau întreruperea tratamentului cu P-blocant. Datorită activității sale alfa-blocante, carvedilolul poate provoca amețeli sau hipotensiune arterială. Acestea sunt de obicei tratate prin reducerea dozelor altor vasodilatatoare și încetinirea ritmului de creștere a dozei.

4. Glicozide digitalice. Deși glicozidele digitalice au fost cândva principalul tratament pentru insuficiența cardiacă congestivă, utilizarea lor la persoanele cu ritm sinusal a scăzut deoarece nu au beneficiile prognostice ale antagoniștilor neurohormonali, iar preocupările legate de siguranță persistă. Cu toate acestea, eficacitatea lor în reducerea simptomelor insuficienței cardiace a fost stabilită în cel puțin patru studii multicentrice care au demonstrat că retragerea digoxinei a fost asociată cu agravarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, spitalizări mai frecvente pentru decompensare și toleranță redusă la efort. Acest lucru a fost recunoscut și în studiul clinic al *Digitalis Investigators Group* (DIG) pe 6.800 de pacienți, deși acest protocol nu a demonstrat niciun beneficiu (sau prejudiciu) în ceea ce privește supraviețuirea. O reducere a mortalității cauzate de insuficiența cardiacă progresivă a fost compensată de o creștere a mortalității cauzate de evenimente ischemice și aritmice. Pe baza acestor rezultate, digoxina ar trebui utilizată la persoanele care prezintă simptome atunci când primesc diuretice și inhibitori ai ECA, precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă care se află în fibrilație atrială și necesită controlul frecvenței cardiace.

Digoxina, singura digitalică utilizată pe scară largă, are un timp de înjumătățire plasmatică de 24 până la 36 de ore și este eliminată aproape complet prin rinichi. Doza orală de întreținere poate varia de la 0,125 mg de trei ori pe săptămână până la 0,5 mg zilnic. Este mai mică la subiecții cu insuficiență renală, la vârstnici și la cei cu o masă musculară slabă mai mică. Deși o doză de încărcare de 0,75 până la 1,25 mg (în principal în funcție de masa musculară slabă) poate fi administrată pe parcursul a 24 până la 48 de ore atunci când se dorește un efect timpuriu, la majoritatea pacienților cu - insuficiență cardiacă cronică este suficient să se înceapă cu doza de întreținere așteptată (de obicei 0,125 până la 0,25 mg zilnic). Amiodaronă, chinidină-
Propafenona și verapamilul sunt câteva dintre medicamentele care pot crește nivelurile de digoxină cu până la 100%. Este prudent să se măsoare concentrațiile sanguine după șapte până la 14 zile (și la cel puțin 6 ore după administrarea ultimei doze). Aproape tot efectul inotrop pozitiv este evident la niveluri serice de digoxină de 0,7 până la 1,2 ng/ml, iar concentrațiile peste aceste limite pot fi asociate cu un risc mai mare de aritmii și rate de supraviețuire mai mici, deși toxicitatea clinică evidentă este rară la concentrații sub 1,8 ng/ml.
Digoxina poate induce aritmii ventriculare, în special în cazurile de hipokaliemie sau ischemie miocardică.

Toxicitatea digoxinei devine din ce în ce mai puțin frecventă datorită unei mai bune înțelegeri a farmacologiei sale, dar relația dintre tratament și toxicitate rămâne foarte strânsă. Simptomele toxicității digoxinei includ anorexie, greață, cefalee, vedere încețoșată sau îngălbenită și dezorientare. Toxicitatea cardiacă se poate manifesta prin depresie a conducerii AV sau depresie a nodului sinusal; bătăi premature sau tahicardie joncțională, atrială sau ventriculară; sau fibrilație ventriculară. Administrarea de potasiu (pe baza măsurătorilor potasiului seric, deoarece toxicitatea severă poate fi asociată cu hiperkaliemie) este adesea indicată pentru tahiaritmii chiar și atunci când nivelurile sunt în limite normale, deși poate agrava tulburările de conducere. Lidocaina sau fenitoina sunt utile pentru aritmiile ventriculare, la fel ca și stimularea cu overdrive, dar chinidina, amiodarona și propafenona trebuie evitate deoarece cresc concentrațiile de digoxină. Cardioversia electrică trebuie evitată dacă este posibil, deoarece poate provoca fibrilație ventriculară refractară sau stop cardiac. Stimularea cardiacă este indicată în blocul atrioventricular de gradul trei (bloc cardiac complet) și în blocul simptomatic sau sever (frecvență cardiacă <40 bpm) dacă acesta persistă după tratamentul cu atropină. Digoxina fab (ovină) imună este disponibilă pentru toxicitate sau supradoze mari, care pun viața în pericol, dar trebuie reținut că timpul său de înjumătățire este mai scurt decât cel al digoxinei și, în consecință, administrarea repetată este uneori necesară.

5. Vasodilatatoare. Deoarece majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă moderată până la severă au o precarcină crescută și un debit cardiac redus, beneficiul maxim poate fi obținut prin terapia vasodilatatoare utilizând un singur medicament sau o combinație de medicamente cu ambele acțiuni. Mulți pacienți cu insuficiență cardiacă au regurgitare mitrală sau tricuspidiană; medicamentele care reduc rezistența la fluxul ventricular tind să redirecționeze fluxul retrograd într-o direcție anterogradă.

Deși vasodilatatoarele care sunt și antagoniști neurohumoral, în special inhibitorii ECA, îmbunătățesc prognosticul, acest beneficiu este mai puțin clar în cazul vasodilatatoarelor cu acțiune directă. Combinația de hidralazină și dinitrat de izosorbid a îmbunătățit, de asemenea, supraviețuirea, dar într-o măsură mai mică decât inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Studiul clinic A-HeFT a studiat hidralazina (75 mg) și dinitrat de izosorbid (40 mg) de trei ori pe zi la 1.050 de subiecți afro-americani cu insuficiență cardiacă cronică clasa NYHA III sau IV, majoritatea fiind tratați cu inhibitori ECA și beta-blocante. Criteriul principal de evaluare a fost un compozit clinic. Studiul a fost oprit prematur din cauza unei reduceri semnificative de 43% a mortalității din orice cauză în grupurile cu hidralazină și nitrați, deși dimensiunea relativ mică a eșantionului limitează încrederea în aceste rezultate. Nu se știe dacă beneficiile acestei metode sunt limitate la afro-americanii, care pot avea un sistem renină-angiotensină mai puțin activ, dar în prezent este prudent să se utilizeze această combinație în plus față de alte tratamente eficiente la afro-americanii cu insuficiență cardiacă severă.

Consultați secțiunea despre Infarctul miocardic acut, anterior în acest capitol, pentru o explicație a vasodilatatoarelor venoase și a dozelor acestora.

A. Nitrați. Vasodilatatoarele intravenoase (nitroprusid de sodiu sau nitroglicerină) sunt utilizate în principal pentru insuficiența cardiacă cronică acută sau sever decompensată, în special atunci când este însoțită de hipertensiune arterială sau ischemie miocardică. Dacă niciuna dintre acestea nu este prezentă, este recomandat să se inițieze și să se ajusteze tratamentul în funcție de măsurătorile hemodinamice. Doza inițială de nitroglicerină este de aproximativ 10 mcg/min, care este crescută la 10 până la 20 mcg/min (până la maximum 200 mcg/min) până când tensiunea arterială medie scade cu 10%. Trebuie evitată hipotensiunea arterială (tensiune arterială sistolică <100 mmHg). În cazul nitroprusidului de sodiu, doza inițială este de 0,3 până la 0,5 mcg/kg/min, cu creșteri până la o doză maximă de 10 mcg/kg/min.

Mai multe studii de mică amploare au arătat că dinitratul de izosorbid, administrat oral în doze de 20 până la 80 mg de trei ori pe zi, este eficient. Unguentul cu nitroglicerină, administrat în doze de 12,5 până la 50 mg (2,5 până la 10 ml) la fiecare 6 până la 8 ore, pare a fi la fel de eficient, deși este oarecum incomod pentru tratamentul pe termen lung. Nitrații sunt eficienți într-o oarecare măsură în ameliorarea dispneei, în special la pacienții cu simptome ușoare până la moderate, dar mai puțin în insuficiența cardiacă avansată, probabil pentru că au un efect redus asupra debitului cardiac. Tratamentul cu nitrați este în general bine tolerat, dar cefaleea și hipotensiunea arterială pot limita doza tuturor medicamentelor. Toleranța se dezvoltă în cazul terapiei prelungite cu nitrați. Aceasta este redusă la minimum prin tratament intermitent, în special dacă se utilizează un interval fără nitrați de 8 până la 12 ore în fiecare zi, deși se poate dezvolta într-o oarecare măsură la majoritatea pacienților care primesc aceste medicamente. Plasturii transdermici cu nitroglicerină nu au un efect susținut la persoanele cu insuficiență cardiacă și nu ar trebui prescriși pentru această indicație.

B. Nesiritidă. Acest medicament, o formă recombinantă a peptidei natriuretice din creierul uman, este un vasodilatator puternic care reduce presiunile de umplere ventriculară și îmbunătățește debitul cardiac. Efectele sale hemodinamice sunt similare cu cele ale nitroglicerinei intravenoase, cu o curbă doză-răspuns mai previzibilă și o durată de acțiune mai lungă. În studiile clinice, nesiritida (administrată sub formă de bolus intravenos de 2 mcg/kg, urmată de o perfuzie intravenoasă de 0,01 mcg/kg/min, care poate fi crescută dacă este necesar) a oferit o ameliorare rapidă a dispneei și a hemodinamicii. Principalul efect secundar este hipotensiunea arterială, care poate fi simptomatică și persistentă. Deoarece majoritatea persoanelor cu insuficiență cardiacă acută răspund bine la tratamentul convențional, nesiritida poate fi deosebit de importantă la pacienții care continuă să prezinte simptome după tratamentul inițial cu diuretice și nitrați non-parenterali. În plus, au apărut îngrijorări cu privire la efectul nesiritidei asupra mortalității, un subiect de studii în curs.

C. Hidralazină. Hidralazina administrată oral este un dilatator arteriolar puternic și crește semnificativ debitul cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Cu toate acestea, ca agent unic, nu s-a demonstrat că îmbunătățește simptomele sau toleranța la efort în timpul tratamentului prelungit. Combinația de nitrați și hidralazină administrată oral provoacă efecte hemodinamice mai pronunțate.

Tratamentul cu hidralazină este limitat de efectele sale secundare . Aproximativ 30% dintre indivizi nu tolerează dozele relativ mari necesare pentru a obține o ameliorare hemodinamică în insuficiența cardiacă (200 până la 400 mg zilnic în doze divizate). Principalul efect secundar este disconfortul gastrointestinal, dar cefaleea, tahicardia și hipotensiunea arterială sunt, de asemenea, frecvente. Blocantele receptorilor de angiotensină au înlocuit în mare măsură combinația de hidralazină și dinitrat de izosorbid la pacienții care nu tolerează enzimele de conversie a angiotensinei.

6. Combinație de tratamente medicale. Tratamentul optim al insuficienței cardiace cronice include combinații de terapii medicamentoase dovedite a fi vitale. Pe lângă inhibitorii ECA și beta-blocante, la persoanele care rămân simptomatice trebuie luat în considerare un tratament suplimentar sub formă de blocante ale receptorilor de angiotensină (mai dovedite în insuficiența cardiacă de clasa II și III), spironolactonă (mai dovedită în insuficiența cardiacă de clasa IV anterioară sau recentă) sau hidralazină și dinitrat de izosorbid (cu dovezi de beneficiu la afro-americanii).

7. Medicamente inotrope pozitive. Derivații digitalici sunt singurele medicamente inotrope orale disponibile în Statele Unite (vezi mai sus). Mai multe alte medicamente inotrope orale pozitive au fost investigate pentru tratamentul pe termen lung al insuficienței cardiace, dar toate au crescut mortalitatea fără dovezi convingătoare de ameliorare a simptomelor. Medicamentele intravenoase, cum ar fi agonistul P1 dobutamina și inhibitorul de fosfodiesterazei milrinona, sunt uneori utilizate pentru perioade lungi de timp sau intermitent. Datele limitate disponibile sugerează că tratamentul continuu este, de asemenea, probabil să crească mortalitatea; terapia inotropă intermitentă nu a fost niciodată evaluată în studii clinice controlate, iar utilizarea sa se bazează în mare măsură pe experiența anecdotică. Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, efectuat pe 950 de pacienți, care a evaluat milrinona intravenoasă la pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă decompensată care nu aveau indicații clare pentru terapia inotropă, nu a arătat niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea, reducerea duratei de spitalizare sau prevenirea readmiterii (și a crescut semnificativ ratele

de hipotensiune arterială susținută și fibrilație atrială). Prin urmare, se pare că rolul agenților inotropi pozitivi este limitat la persoanele cu semne și simptome de debit cardiac scăzut (în principal flux sanguin redus și funcție renală afectată) și la cei care nu răspund la diureticele intravenoase. În unele cazuri, dobutamina sau milrinona pot ajuta la menținerea pacienților care așteaptă un transplant de inimă.

8. Blocante ale canalelor de calciu. Blocantele canalelor de calciu de primă generație pot accelera progresia insuficienței cardiace congestive. Cu toate acestea, două studii clinice cu amlodipină la persoane cu insuficiență cardiacă severă au demonstrat că acest medicament a fost sigur, deși nu superior placebo. Aceste medicamente trebuie evitate, cu excepția cazului în care sunt administrate pentru tratamentul anginei pectorale sau al hipertensiunii arteriale asociate, iar pentru aceste indicații, amlodipina este medicamentul de elecție.

9. Anticoagulare. Pacienții cu insuficiență ventriculară stângă și fracție de ejecție redusă prezintă un risc ușor crescut de formare a trombilor intracardiaci și embolie arterială sistemică. Cu toate acestea, acest risc pare să fie în principal la persoanele cu fibrilație atrială sau care au suferit un infarct miocardic (IM *)* recent și care sunt, în general, anticoagulați cu warfarină timp de trei luni post-IM. Alți subiecți cu insuficiență cardiacă au rate de embolie de doi la 100 de pacienți pe an de urmărire, ceea ce este similar cu rata sângerărilor majore, iar anticoagularea regulată nu pare a fi justificată, cu excepția persoanelor cu evenimente embolice anterioare sau cu trombi mobili în ventriculul stâng.

10. Tratament antiaritmic. Subiecții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă au o incidență mai mare de aritmii simptomatice și asimptomatice. Deși mai puțin de 10% prezintă sincopă sau presincopă ca urmare a tahicardiei ventriculare , monitorizarea ambulatorie arată că până la 70% dintre pacienți suferă episoade asimptomatice de tahicardie ventriculară nesusținută. Aceste aritmii indică un prognostic rezervat, independent de severitatea disfuncției ventriculare stângi, dar multe decese sunt probabil fără legătură cu aritmiile. La acești pacienți, precum și la alții cu insuficiență cardiacă, trebuie inițiat tratamentul cu beta-blocante datorită efectului lor semnificativ favorabil asupra prognosticului general și a incidenței morții subite. Tratamentul antiaritmic empiric cu amiodaronă nu a îmbunătățit rezultatul final în studiul clinic SCD-HeFT și aproape toate celelalte medicamente sunt contraindicate din cauza efectelor lor proaritmice la această populație și a efectelor lor secundare asupra funcției cardiace.

11. Terapia cu statine. Deși mulți pacienți cu insuficiență cardiacă cronică prezintă vasculopatie, rolul statinelor la această populație nu este încă stabilit. Două studii clinice (CORONA și GISSI-HF) nu au reușit să demonstreze că statinele au efecte pozitive la populația cu insuficiență cardiacă cronică.

C. Tratament non-farmacologic

1. Dispozitive cardioverter-defibrilatoare implantabile. Studiile clinice randomizate au extins indicațiile dispozitivelor cardioverter-defibrilatoare implantabile (ICD *)* la populația generală de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică ventriculară stângă după terapia medicamentoasă stabilită, nu doar la pacienții cu aritmii simptomatice sau asimptomatice. În cel de-al doilea *studiu multicentric privind implantarea defibrilatoarelor automate* (MADIT II), 1.232 de subiecți cu infarct miocardic anterior și o fracție de ejecție <30% au fost repartizați aleatoriu într-un grup ICD sau într-un grup de control; mortalitatea a fost cu 31% mai mică în grupul ICD, ceea ce s-a tradus prin salvarea a nouă vieți pentru fiecare 100 de pacienți care au primit un dispozitiv și au fost monitorizați timp de trei ani. *Studiul Sudden Cardiac Death in Heart Failure* (SCD-HeFT) a întărit și extins aceste rezultate, demonstrând o reducere relativă de 23% (7,2% absolută) a mortalității pe parcursul a cinci ani cu un ICD cu o singură derivație la o populație de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică și o fracție de ejecție <35%. Persoanele cu simptome de clasa II par să fi beneficiat chiar mai mult decât pacienții cu simptome de clasa III. Acești subiecți au fost bine controlați prin scheme terapeutice contemporane pentru insuficiența cardiacă, cum ar fi beta-blocantele. Pe baza acestor rezultate, *Centrele pentru Servicii Medicare și Medicaid din Statele Unite* au extins protecția rambursărilor pentru a include pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și cardiomiopatie ischemică sau non-ischemică cu o fracție de ejecție <35%.

2. Stimulare biventriculară (terapie de resincronizare). Mulți pacienți cu insuficiență cardiacă din cauza disfuncției sistolice prezintă o conducere intraventriculară anormală, rezultând disincronizare și, în consecință, contracții ineficiente. Mai multe studii au evaluat eficacitatea stimulării multi-site, utilizând electrozi care stimulează ventriculul drept din apex și ventriculul stâng din peretele lateral prin sinusul coronarian. Au fost evaluați pacienții cu complexe QRS largi (de obicei >120 ms), fracții de ejecție reduse și simptome moderate până la severe. Studiile clinice cu o perioadă de urmărire de până la doi ani au demonstrat o creștere a fracției de ejecție, o ameliorare a simptomelor și a toleranței la efort și o scădere a mortalității și a spitalizării. Studiul clinic COMPANION a inclus 1.520 de pacienți cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III sau IV, o fracție de ejecție <35% și o durată a QRS >120 ms. Pe lângă terapia medicamentoasă optimă, terapia de resincronizare cardiacă (CRT) cu stimulare biventriculară, cu sau fără capacitate de defibrilator implantabil, a redus mortalitatea și spitalizările din orice cauză cu aproape 20%. Studiul clinic CARE-HF a randomizat 813 pacienți similari, care au necesitat și testare mecanică pentru disincronizare dacă durata complexului QRS a fost de 120 până la 149 ms, la terapia CRT. Pe parcursul unei perioade mediane de urmărire de 29 de luni, mortalitatea cardiacă și spitalizările au scăzut cu 37%, iar mortalitatea din orice cauză a fost redusă cu 36%. Prin urmare, terapia CRT este indicată la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă, fracție de ejecție <35% și prelungire a complexului QRS. Un studiu recent (MADIT-CRT) a arătat o scădere a episoadelor de insuficiență cardiacă (dar nu a mortalității) în urma terapiei de resincronizare cardiacă la persoanele cu simptome ușoare de insuficiență cardiacă, fracție de ejecție a ventriculului stâng <30% și QRS >130 ms.

3. Managementul cazurilor, dietă și antrenament fizic. Între 30 și 50% dintre pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă congestivă se vor întoarce la spital în termen de trei până la șase luni. Strategiile de prevenire a deteriorării clinice, cum ar fi îngrijirea pacientului, monitorizarea la domiciliu a greutății și a stării clinice și diureticele ajustate în funcție de pacient, pot preveni reinternările și ar trebui să facă parte din regimul terapeutic pentru insuficiența cardiacă avansată. Implicarea unei echipe multidisciplinare (mai degrabă decât a unui singur medic) și comunicarea față în față (mai degrabă decât telefonică) par a fi caracteristici importante ale programelor de succes.

Pacienții trebuie să își reducă moderat aportul zilnic de sare (2 până la 2,5 g de sodiu sau 5 până la 6 g de sare pe zi). În general, o

restricție mai strictă a sodiului este dificil de realizat și inutilă din cauza disponibilității diureticelor puternice.

Exercițiile fizice îmbunătățesc semnificativ toleranța la activitate prin inversarea modificărilor periferice legate de insuficiența cardiacă și pierderea condiției fizice. În insuficiența cardiacă severă, restricționarea activității facilitează compensarea temporară. Un studiu amplu (HF ACTION, 2.331 de pacienți) nu a arătat niciun beneficiu (sau prejudiciu) semnificativ în cazul unui program structurat de antrenament fizic asupra ratei decesului sau spitalizării. Prin urmare, o creștere prudentă a activității sau un regim regulat de exerciții fizice poate fi recomandată la pacienții stabili. De fapt, un program de exerciții gradate este asociat cu o scădere a simptomelor și o creștere substanțială a capacității de efort.

4. Revascularizarea coronariană. Dacă boala coronariană subiacentă este considerată cauza insuficienței cardiace la majoritatea pacienților, revascularizarea coronariană poate ameliora simptomele și poate preveni progresia. Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii clinice la pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică. Cu toate acestea, testarea neinvazivă pentru miocard ischemic, dar viabil, este un prim pas adecvat în cazurile de boală coronariană cunoscută, dar fără dovezi clinice actuale de ischemie. Pacienții cu angină pectorală care sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală ar trebui evaluați pentru revascularizare, aproape întotdeauna prin angiografie coronariană. În general, chirurgia de bypass este preferabilă angioplastiei coronariene transluminale percutanate (ACTP *)* în insuficiența cardiacă, deoarece oferă cea mai completă revascularizare.

5. Transplantul de inimă. Din cauza prognosticului slab pentru persoanele cu insuficiență cardiacă avansată, transplantul de inimă a fost frecvent utilizat. În prezent, multe centre au rate de supraviețuire la un an mai mari de 80 până la 90% și rate de supraviețuire la cinci ani mai mari de 70%. Principalele complicații au fost infecțiile, hipertensiunea arterială și disfuncția renală cauzate de ciclosporină, ateroscleroza coronariană rapid progresivă și cancerele legate de imunosupresoare. Costul ridicat și numărul limitat de organe donatoare necesită o selecție atentă a pacienților în primele etape ale bolii.

6. Alte opțiuni de tratament chirurgical. Mai multe proceduri chirurgicale pentru insuficiența cardiacă severă au primit o atenție considerabilă. Cardiomioplastia este o procedură în care mușchiul latissimus dorsi este înfășurat în jurul inimii și stimulat să se contracte sincron cu aceasta. În chirurgia de reducere ventriculară, o mare porțiune a peretelui anterolateral este îndepărtată pentru a face funcția inimii mai eficientă. Ambele metode prezintă un risc foarte ridicat pentru persoanele aflate în stadiu terminal, iar studiile clinice controlate nu au demonstrat încă că îmbunătățesc prognosticul sau simptomele, așa că au fost în mare parte întrerupte. Dispozitivele de asistență ventriculară implantabile, alimentate extern, pot fi utilizate la pacienții care au nevoie de suport ventricular pentru a permite inimii să se recupereze sau ca procedură intermediară înainte de transplant. Cea mai recentă generație de dispozitive este suficient de mică pentru a permite pacienților să se miște liber și chiar să fie externați din spital. Cu toate acestea, complicațiile sunt frecvente și includ hemoragii, tromboembolism și infecții, iar costul este foarte mare, depășind 200.000 de dolari în primele trei luni.

Deși rata de supraviețuire la un an s-a îmbunătățit în studiul clinic randomizat REMATCH, toți cei 129 de pacienți au decedat în decurs de 26 de luni.

7. Îngrijiri paliative. În ciuda progreselor tehnologice din ultimii ani, inclusiv terapia de resincronizare cardiacă, defibrilatoarele implantabile, dispozitivele de asistență ventriculară stângă și inimile artificiale total implantabile, este important să ne amintim că multe persoane cu insuficiență cardiacă cronică sunt vârstnice și au multiple comorbidități asociate. Multe dintre ele nu prezintă îmbunătățiri semnificative ale supraviețuirii în urma tratamentului intensiv, iar obiectivul schemei terapeutice ar trebui să fie ameliorarea simptomatică și paliația (Capitolul 5).

► Prognoză

Odată ce devine evidentă, insuficiența cardiacă are un prognostic rezervat . Chiar și cu tratament modern, rata mortalității la cinci ani se apropie de 50%. Ratele mortalității variază de la mai puțin de 5% pe an la cei cu puține sau fără simptome, până la peste 30% pe an la cei cu simptome severe și rezistente. Aceste cifre subliniază importanța crucială a detectării și intervenției precoce. Mortalitatea mai mare este asociată cu vârsta înaintată și o fracție de ejecție mai mică.

Disfuncție ventriculară stângă, simptome mai severe, insuficiență renală și diabet. Prognosticul insuficienței cardiace s-a îmbunătățit în ultimii 20 de ani, poate cel puțin parțial datorită utilizării mai răspândite a inhibitorilor ECA și a beta-blocantelor, care îmbunătățesc semnificativ supraviețuirea.

Bardy GH. Investigatorii studiului clinic privind moartea subită cardiacă în insuficiența cardiacă (SCD-HeFT). Amiodaronă sau un defibrilator cardioverter implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med. 20 ianuarie 2005;352(3):225-37. [PMID: 15659722]

Califf RM și colab. Utilitatea beta-blocantelor la pacienții cu risc crescut după infarctul miocardic în asociere cu captopril și/sau valsartan (din studiul VALsartan In Acute Myocardial Infarction [VALIANT]). Am J Cardiol. 15 iulie 2009;104(2):151-7. [PMID: 19576338]

Cleland JG și colab. Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med. 14 aprilie 2005;352(15):1539-49. [PMID: 15753115]

Investigatorii Gissi-HF; Tavazzi L și colab. Efectul rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (studiul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet. 4 octombrie 2008;372(9645):1231-9. [PMID: 18757089]

Hammermeister KE și colab. Eficacitatea hidralazinei/izosorbid dinitratului în subgrupurile rasiale/etnice cu insuficiență cardiacă. Clin Ther. 2009 Mar;31(3):632-43. [PMID: 19393854]

Hunt SA și colab., actualizare concentrată din 2009, încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și gestionarea insuficienței cardiace la adulți: un raport al Grupului de lucru al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind Ghidurile de practică: elaborate în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămâni. Circulation. 14 aprilie 2009;119(14):e391-479. [PMID: 19324966]

Moss AJ și colab. Terapie de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă. N Engl J Med. 1 octombrie 2009; 361 (14): 1329-38. [PMID: 19723701]

Sochalski J și colab. Ce funcționează în gestionarea îngrijirii cronice: cazul insuficienței cardiace. Health Aff (Millwood). Ian.-Feb. 2009;28(1):179-89. [PMID: 19124869]

Steinhart B și colab. Îmbunătățirea diagnosticului insuficienței cardiace acute utilizând un model de predicție validat. J Am Coll Cardiol. 13 octombrie 2009;54(16): 1515-21. [PMID: 19815122]

Swedberg K și colab. Ghiduri pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice: rezumat executiv (actualizare 2005): Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J. iunie 2005;26(11):1115-40. [PMID: 15901669]

Yancy CW și colab. Dovezi privind siguranța și tolerabilitatea continuă a dozei fixe de dinitrat de izosorbid/hidralazină la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (extinderea studiului Afro-American Heart Failure Trial). Am J Cardiol. 15 august 2007;100(4):684-9. [PMID: 17697829]

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ ȘI EDEM PULMONAR

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Debut acut sau agravare a dispneei în repaus.
- Tahicardie, diaforeză, cianoză.
- Crepitante, ronghii pulmonare; respirație șuierătoare la expirație.
- Radiografia arată edem interstițial și alveolar, cu sau fără cardiomegalie.
- Hipoxemie arterială.

► Informații generale

Cauzele tipice ale edemului pulmonar cardiogen acut includ infarctul miocardic acut sau ischemia severă, exacerbarea insuficienței cardiace cronice, supraîncărcarea volumică acută a ventriculului stâng (VS) (insuficiență valvulară) și stenoza mitrală. De departe cea mai frecventă manifestare în țările dezvoltate este agravarea acută sau subacută a insuficienței cardiace cronice, precipitată de întreruperea medicației, aportul excesiv de sare, ischemia miocardică, tahiaritmiile (în special fibrilația atrială rapidă) sau infecțiile intercurente. Frecvent, în acest ultim grup, există o supraîncărcare volumică preexistentă cu agravarea edemului și dispnee progresivă; în aceste cazuri, intervenția la timp poate preveni necesitatea spitalizării.

► Manifestări clinice

Edemul pulmonar acut se prezintă cu un tablou clinic caracteristic cu dispnee severă, producere de spută spumoasă, rozalie, diaforeză și cianoză. Se aud crepituri în toate câmpurile pulmonare, împreună cu respirație șuierătoare generalizată și ronghii. Edemul pulmonar poate apărea acut sau subacut în cazurile de insuficiență cardiacă cronică sau poate fi prima manifestare a unei boli de inimă, cel mai adesea infarct miocardic acut, care poate fi dureros sau silențios. Decompensarea mai puțin severă se prezintă de obicei cu dispnee în repaus, crepituri și alte semne de retenție de lichide, dar fără hipoxie severă.

Cauzele non-cardiace ale edemului pulmonar includ opioidele intravenoase, creșterea presiunii intracraniene, altitudinea mare, sepsisul, diverse medicamente, toxinele inhalate, reacțiile la transfuzie, șocul și coagularea intravasculară diseminată. Acestea se disting de edemul pulmonar cardiogen prin tabloul clinic, istoricul bolii și examenul fizic. În schimb, o anomalie cardiacă subiacentă este de obicei detectată clinic sau prin ECG, radiografie toracică sau ecocardiografie la majoritatea pacienților cu edem pulmonar cardiogen.

Radiografia toracică arată semne de redistribuire vasculară pulmonară, estompare a contururilor vasculare, creșterea marcajelor interstițiale și, în mod caracteristic, modelul în fluture al edemului alveolar. Inima poate fi mărită sau de dimensiuni normale, în funcție de prezența prealabilă a insuficienței cardiace. Este important să se evalueze funcția cardiacă prin ecocardiografie, deoarece o proporție semnificativă de pacienți au fracții de ejecție normale cu presiuni atriale crescute din cauza disfuncției diastolice. În edemul pulmonar cardiogen, *presiunea capilară pulmonară în pană (PCWP) este invariabil crescută,* de obicei peste 25 mmHg. În edemul pulmonar noncardiogen, PCWP poate fi normală sau chiar scăzută.

► Tratament

În cazul edemului pulmonar complet, pacientul trebuie plasat în - poziție șezând, cu picioarele atârnând peste marginea patului; acest lucru facilitează respirația și reduce returul venos. Oxigenul se administrează prin mască facială pentru a obține o PaO2 arterială mai mare de 60 mmHg. Ventilația nepenetrantă susținută de presiune poate îmbunătăți oxigenarea și poate preveni retenția severă de CO2 în timp ce se inițiază intervențiile farmacologice. Cu toate acestea, dacă severitatea insuficienței respiratorii nu este atenuată, pot fi necesare intubație endotraheală și ventilație mecanică.

Morfina este foarte eficientă în edemul pulmonar și poate fi utilă în decompensările mai puțin severe atunci când pacientul se confruntă cu disconfort. Doza inițială este de 2 până la 8 mg intravenos (administrarea subcutanată este eficientă în cazurile mai ușoare) și poate fi repetată după 2 până la 4 ore. Morfina crește capacitatea venoasă, reduce presiunea atrială stângă și ameliorează anxietatea, ceea ce poate scădea eficiența ventilației. Cu toate acestea, morfina poate provoca retenție de CO_2 prin reducerea impulsului ventilator. Trebuie evitată la persoanele cu edem pulmonar indus de opioide, care de obicei se ameliorează cu antagoniști opioizi, și la cele cu edem pulmonar neurogen.

Terapia diuretică intravenoasă (furosemid, 40 mg; sau bumetanid, 1 mg sau doze mai mari dacă pacientul a primit tratament diuretic prelungit) este frecvent indicată, chiar dacă pacientul nu a avut anterior retenție de lichide. Aceste medicamente provoacă venodilatație înainte de începerea diurezei.

Tratamentul cu nitrați accelerează ameliorarea clinică prin reducerea tensiunii arteriale și a presiunilor de umplere a ventriculului stâng . Nitroglicerina sublinguală sau dinitratul de izosorbid, nitroglicerina topic sau nitrații intravenoși ameliorează rapid dispneea înainte de începerea diurezei, iar aceste medicamente sunt deosebit de valoroase la persoanele cu hipertensiune arterială asociată. Atunci când nesiritida (BNP recombinant) este administrată intravenos sub formă de bolus, urmată de perfuzie intravenoasă, aceasta ameliorează dispneea mai rapid decât nitroglicerina intravenoasă, deși acest lucru poate reflecta prudența cu care mulți medici cresc doza de nitroglicerină. Acest medicament, la fel ca nitrații, poate precipita hipotensiunea arterială, în special pentru că aceste medicamente sunt adesea utilizate în combinație cu mai multe medicamente care scad tensiunea arterială. Agenții inotropi pozitivi sunt indicați la persoanele cu stări de debit cardiac scăzut (în special atunci când este prezentă hipotensiune arterială). Aceste strategii de tratament au fost discutate anterior.

Bronhospasmul poate apărea ca răspuns la edemul pulmonar și poate exacerba hipoxemia și dispneea. Tratamentul cu agoniști P-adrenergici inhalatori sau aminofilină intravenoasă este adesea util, dar ambele pot provoca, de asemenea, tahicardie și aritmii supraventriculare.

În aproape toate cazurile, edemul pulmonar răspunde rapid la tratament. Odată ce starea pacientului se ameliorează, este necesar să se determine cauza sau factorul precipitant. La pacienții fără insuficiență cardiacă preexistentă, evaluarea trebuie să includă ecocardiografie și, în multe cazuri, cateterism cardiac și angiografie coronariană. Persoanele cu decompensare acută a insuficienței cardiace cronice trebuie tratate până când se obține o stare euvolemică și se optimizează regimul lor medical. De obicei, se inițiază tratamentul cu un diuretic oral și un inhibitor al ECA; eficacitatea și tolerabilitatea acestora sunt confirmate înainte de externare. La anumite persoane, trebuie luată în considerare inițierea timpurie, dar cu prudență, a tratamentului cu doze mici de blocante ale P2.

DiMarco F și colab. Factori de risc pentru eșecul tratamentului la pacienții cu edem pulmonar cardiogen acut sever. Anaesth Intensive Care. Mai 2008;36(3):351-9. [PMID: 18564795]

Gauthier N și colab. Noi terapii în insuficiența cardiacă acută decompensată. Curr Opin Cardiol. Martie 2008;23(2):134-40. [PMID: 18303526]

Gray AJ și colab. Investigatorii studiului 3CPO. Un studiu multicentric randomizat controlat privind utilizarea presiunii pozitive continue în căile respiratorii și a ventilației neinvazive cu presiune pozitivă în tratamentul precoce al pacienților care se prezintă la departamentul de urgență cu edem pulmonar cardiogen acut sever: studiul 3CPO. Health Technol Assess. Iulie 2009; 13(33):1-106. [PMID: 19615296]]

Johnson JM. Managementul edemului pulmonar cardiogen acut: o analiză a literaturii de specialitate. Adv Emerg Nurs J. 2009 ian.-mar.;31(1):36-43. [PMID: 20118852]

Rimoldi SF și colab. Edem pulmonar fulgerător. Prog Cardiovasc Dis. 2009 noiembrie-decembrie;52(3):249-59. [PMID: 19917337]

Summers RL și colab. Fiziopatologia insuficienței cardiace acute decompensate. Heart Fail Clin. Ianuarie 2009;5(1):9-17. [PMID: 19026381]

Tribouilloy C și colab. Mortalitatea intraspitalică și factorii prognostici la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă de nouă apariție cu fracție de ejecție păstrată sau redusă: un studiu observațional prospectiv. Arch Cardiovasc Dis. 2008 Apr;101(4):226-34. [PMID: 18654097]

Vital FM și colab. Ventilație cu presiune pozitivă neinvazivă (CPAP sau NPPV pe două niveluri) pentru edemul pulmonar cardiogen. Cochrane Database Syst Rev. 16 iulie 2008;(3):CD005351. [PMID: 18646124]

MIOCARDITA SI MIOCARDIOPAȚIE

MIOCARDITĂ INFEȚIOSĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Por lo general este consecutivă a unei infecții de căi res piratorii superioare.
- Se poate manifesta prin dureri toracice (pleuritice sau nespecifice) sau semne de insuficiență cardiacă.
- Ecocardiografie cu teste pentru cardiomegalie și disfuncție contractilă.
- Biopsia miocardică, deși nu este sensibilă, poate evidenția un model inflamator caracteristic. RMN-ul poate juca un rol important în diagnostic.

► Informații generale

Disfuncția cardiacă secundară miocarditei primare se presupune a fi cauzată de o infecție virală acută sau de o reacție imună postvirală. Miocardita secundară rezultă din inflamația indusă de agenți patogeni nonvirali, medicamente, substanțe chimice , agenți fizici sau boli inflamatorii, cum ar fi lupusul eritematos sistemic. Lista cauzelor infecțioase ale miocarditei este extinsă și include virusuri cu nuclee atât de ADN, cât și de ARN. Virusul predominant este virusul Coxsackie, dar au fost raportate multe altele. Miocardita rickettsială se dezvoltă însoțită de tifosul de mărunțiș, febra pătată a Munților Stâncoși și febra Q. Miocardita difteritică este atribuită exotoxinei și se manifestă prin anomalii de conducere și insuficiență cardiacă.

Trypanosoma cruzi, transmis de insecte , este o formă comună de miocardită în America Centrală și de Sud. Principalele manifestări clinice apar după o perioadă de latență de peste un deceniu. Pacienții dezvoltă apoi cardiomiopatie, anomalii de conducere și moarte subită. Există întotdeauna leziuni gastrointestinale asociate (megaesofag și megacolon). Toxoplasmoza provoacă miocardită care este cel mai adesea asimptomatică, dar poate duce la insuficiență cardiacă. Printre infecțiile parazitare, trichinoza este cea mai frecventă cauză de afectare cardiacă. HIV poate provoca miocardită, deși prevalența acestei complicații este necunoscută și pare a fi legată de încărcătura

virală și de numărul de CD4. În plus, alte cauze infecțioase ale miocarditei sunt frecvente la pacienții cu SIDA. O listă completă a cauzelor infecțioase ale miocarditei este inclusă în Tabelul 10-11.

Miocardita cu celule gigante este o afecțiune idiopatică rară, caracterizată prin infiltrarea mușchiului cardiac cu celule gigante și limfocite. Pacienții mor aproape întotdeauna din cauza aritmiilor ventriculare sau a insuficienței cardiace, deși uneori răspund la terapia imunosupresoare sau la transplantul precoce.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Persoanele se pot prezenta la câteva zile până la câteva săptămâni după debutul unei boli febrile acute sau al unei infecții respiratorii sau cu insuficiență cardiacă fără simptome premergătoare. Debutul insuficienței cardiace poate fi gradual sau brusc și fulminant. Pot apărea embolii. Durerea toracică pleurală și pericardică este frecventă. Examinarea relevă tahicardie, ritm de galop și alte dovezi de insuficiență cardiacă sau defecte de conducere. Multe infecții acute sunt subclinice, deși ulterior se pot prezenta ca cardiomiopatie idiopatică sau cu aritmii ventriculare. Ocazional, tabloul poate imita infarctul miocardic acut cu modificări ale segmentului ST, markeri cardiaci pozitivi și anomalii regionale ale mișcării peretelui, în ciuda arterelor coronare normale. Microanevrismele sunt, de asemenea, posibile și sunt însoțite de aritmii ventriculare semnificative.

Tabelul 10-11. Principalele cauze ale miocarditei infecțioase .

Viral

Adenovirus, arbovirus (dengue, febră galbenă), arenavirus (febră Lassa), virusul Coxsackie, citomegalovirus, virusul ECHO, virusul encefalomiocarditei, virusul Epstein-Barr, hepatita B, virusul herpesului, HIV-1, virusul gripal, virusul oreionului, virusul poliomielitei, rabie, virusul sincițial respirator, virusurile rubeolei și rujeolei, virusul vaccinia , virusul varicelei, virusul variolei

Bacterian

Bruceloză, *Clostridium,* **difterie,** *Francisella* **(tularemie), gonococ,** *Haemophilus, Legionella,* **meningococ,** *Mycobacterium, Mycoplasma, Pneumococ,* **sitacoză,** *Salmonella, Staphylococcus, Streptococ,* **boala Whipple**

Fungică

Actinomyces, Aspergillus, Blastomyces, Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Nocardia, Sporothrix

Rickettsiale

Febra pătată a Munților Stâncoși, febra Q, tifosul de mărunțiș , tifos

Spirochete

Borrelia **(boala Lyme și febră recurentă),** *Leptospira, sifilis,* **infecții helmintice** *Cysticercus, Echinococcus, Schistosoma, Toxocara* **(larva migrans viscerală),** *Trichinella*

Protozoare

Entamoeba, Leishmania, Tripanosoma **(boala Chagas), Toxoplasmoza**

Modificat cu permisiunea lui Pisani B și colab. Boala miocardică inflamatorie și cardiomiopatii. Am J Med. 1997 mai;102(5):459-69.

Acestea se pot prezenta într-o varietate de forme, cu miocardită fulminantă, subacută sau cronică.

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

ECG-ul poate evidenția tahicardie sinusală, alte aritmii, modificări nespecifice ale repolarizării și anomalii de conducere intraventriculară. Prima și singura constatare clinică poate fi ectopia ventriculară. Radiografia toracică este nespecifică, dar este adesea prezentă cardiomegalie. Dovezile de hipertensiune venoasă pulmonară sunt frecvente și poate fi prezent edem pulmonar evident.

C. Studii diagnostice

Nu există un singur test de laborator care să fie întotdeauna utilizat , deși numărul de leucocite este de obicei crescut, iar rata de sedimentare a eritrocitelor și proteina C reactivă sunt probabil crescute. Nivelurile de troponină I sunt crescute într-o treime din cazuri, dar CK-MB este crescut doar în 10%. Ecocardiografia este cea mai convenabilă metodă de evaluare a funcției cardiace și permite excluderea multor alte afecțiuni. Scintigrafia cu galiu-67 relevă o captare cardiacă crescută în miocardita acută sau subacută, dar nu este foarte sensibilă. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cu gadoliniu arată zone izolate de leziuni în tot miocardul. Titrurile virale serice variate și testele serologice pentru alte microorganisme pot ajuta la determinarea cauzei.

D. Biopsie endomiocardică

Examenul histopatologic relevă o reacție limfocitară inflamatorie cu necroză, dar distribuția în placă a anomaliilor o face relativ insensibilă. Biopsia a stabilit diagnosticul de miocardită conform criteriilor Dallas din 1986. Diagnosticul depinde de descrierea severității unui infiltrat inflamator cu necroză și degenerare a miocitelor adiacente. Tipul de infiltrat depinde de cauză; este adesea limfocitar în cazul unei boli virale, dar poate fi și neutrofil, eozinofil, cu celule gigante, granulomatos sau mixt.

► Tratament și prognostic

Persoanele cu miocardită fulminantă pot suferi șoc cardiogen acut. Ventriculele nu sunt aproape niciodată dilatate, dar sunt îngroșate (poate din cauza mioedemului). Există o rată ridicată a mortalității, deși pacienții care se recuperează nu prezintă cardiomiopatie reziduală. Persoanele cu boală subacută au cardiomiopatie dilatativă și, de obicei, se recuperează incomplet. Cei cu afectare cronică tind să aibă doar o dilatare ușoară a ventriculului stâng și, în cele din urmă, o cardiomiopatie mai restrictivă.

Când se identifică un microorganism infecțios, este indicat un tratament antimicrobian specific. Toți pacienții ar trebui să primească regimul terapeutic standard pentru insuficiența cardiacă și supresia aritmiei. Exercițiile fizice ar trebui reduse în timpul fazei de recuperare. Unii consideră că digoxina nu ar trebui prescrisă. Terapia imunosupresoare cu corticosteroizi intravenoși și imunoglobuline îmbunătățește rezultatul atunci când procesul este acut (<6 luni) și biopsia sugerează inflamație continuă. Cu toate acestea, studiile clinice nu au fost pozitive, așa că valoarea biopsiilor miocardice de rutină la subiecții cu boală miocardică acută este incertă; terapia imunosupresoare fără confirmare histologică nu este cu siguranță rezonabilă și există puține date care să susțină utilizarea acesteia. Pacienții cu miocardită fulminantă necesită suport radical pe termen scurt, cum ar fi o pompă cu balon intra-aortic sau un dispozitiv de asistență ventriculară stângă. Dacă miocardita fulminantă este însoțită de infiltrate pulmonare, poate fi necesar suport temporar cu oxigenare mecanică extracorporală. Sunt în curs de desfășurare studii pentru a evalua dacă pacienții cu miocardită cu celule gigante răspund la medicamentele imunosupresoare, ca un caz special. În general, dacă nu există nicio ameliorare, mulți pacienți pot fi eligibili pentru transplant de inimă sau pentru utilizarea pe termen lung a unor dispozitive mai noi de asistență ventriculară stângă.

Friedrich MG și colab. Grupul Internațional de Consens privind Rezonanța Magnetică Cardiovasculară în Miocardită. Rezonanța magnetică cardiovasculară în miocardită: O lucrare albă JACC. J Am Coll Cardiol. 28 aprilie 2009;53(17):1475-87. [PMID: 19389557]

Kindermann I și colab. Predictori ai prognosticului la pacienții cu suspiciune de miocardită. Circulation. 5 august 2008; 118(6):639-48. [PMID: 18645053]
Magnani JW și colab. Miocardita: tendințe actuale în diagnostic și tratament. Circulation. 14 februarie 2006;113(6):876-90. [PMID: 16476862]

MIOCARDITA FARMACOLÓGICA Y TÓXICA

O varietate de medicamente, droguri ilicite și substanțe toxice pot provoca leziuni miocardice acute sau cronice; tabloul clinic este foarte variabil. Doxorubicina și alte medicamente citotoxice, emetina și catecolaminele (în special în cazul feocromocitomului) pot produce un tablou patologic de inflamație și necroză, împreună cu insuficiență cardiacă și aritmii clinice; toxicitatea primelor două este legată de doză. Fenotiazinele, litiul, clorochina, disopiramida, compușii care conțin antimoniu și arsenicalele pot provoca, de asemenea, anomalii ECG, aritmii sau insuficiență cardiacă. Reacțiile de hipersensibilitate la sulfonamide, peniciline, acid aminosalicilic și alte medicamente duc adesea la disfuncție cardiacă. Radiațiile pot precipita o reacție inflamatorie acută și fibroză cronică a mușchiului cardiac, de obicei în asociere cu pericardită.

Incidența cardiotoxicității induse de cocaină a crescut semnificativ; acest drog poate provoca spasme ale arterelor coronare, infarct miocardic, aritmii și miocardită. Deoarece se consideră că multe dintre aceste procese sunt mediate de efectul inhibitor al cocainei asupra recaptării norepinefrinei de către nervii simpatici, în tratament au fost utilizate blocantele P. Blocantele canalelor de calciu și nitrații pot fi eficienți în spasmul coronarian dovedit.

Floyd JD și colab. Cardiotoxicitatea terapiei împotriva cancerului. J Clin Oncol. 20 octombrie 2005;23(30):7685-96. [PMID: 16234530]
Gupta S și colab. Miocardită fulminantă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008 noiembrie;5(11):693-706. [PMID: 18797433]
Khakoo AY și colab. Therapy Insight: gestionarea bolilor cardiovasculare la pacienții cu cancer și complicațiile cardiace ale terapiei împotriva cancerului. Nat Clin Pract Oncol. 2008 Nov;5(11):655-67. [PMID: 18797437]

CARDIOMIOPATIE DILATATĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Semne și simptome ale insuficienței cardiace.
- Ecocardiografia confirmă dilatarea, subțierea și disfuncția globală a ventriculului stâng.
- Severitatea disfuncției ventriculare drepte este crucială pentru prognosticul pe termen lung.

Informații generale

Cardiomiopatiile reprezintă un grup eterogen de afecțiuni care afectează în principal miocardul și nu sunt asociate cu principalele cauze ale bolilor de inimă, și anume cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, afectarea pericardică, valvulopatia cardiacă sau defectele congenitale . Mai recent, pe listă au fost adăugate încă două entități: o cardiomiopatie tranzitorie datorată unei eliberări crescute de catecolamine (cardiomiopatia Takotsubo) și un defect embriologic care duce la formarea masivă de trabecule în ventriculul stâng (tulburare de compresie ventriculară). Deși unele au origini specifice, multe cazuri sunt idiopatice. În prezent, se acceptă o clasificare bazată pe caracteristicile de prezentare și fiziopatologie (Tabelul 10-12).

Cardiomiopatiile dilatate cauzează aproximativ 25% din toate cazurile de insuficiență cardiacă congestivă (ICC) . Acestea se prezintă de obicei cu semne și simptome de ICC (cel mai adesea dispnee). Ocazional, episodul inițial constă în aritmii ventriculare simptomatice. Dilatarea și disfuncția sistolică a ventriculului stâng (fracție de ejecție <50%) sunt esențiale pentru diagnostic. Cardiomiopatia dilatativă apare mai frecvent la persoanele de culoare decât la cele caucaziene și la bărbați decât la femei. Un număr tot mai mare de cardiomiopatii datorate anomaliilor genetice sunt recunoscute și pot reprezenta 25% până la 30% din cazuri. Adesea, nu se poate identifica nicio cauză, dar abuzul cronic de alcool și miocardita nediagnosticată sunt probabil factori care contribuie la aceasta. Este din ce în ce mai acceptat faptul că tahicardia cronică poate precipita, de asemenea, cardiomiopatia dilatativă, care se ameliorează în timp dacă ritmul cardiac este reglat. Amiloidoza, sarcoidoza, hemocromatoza și diabetul se pot manifesta, de asemenea, deși rar, ca cardiomiopatie dilatativă, la fel ca și modelul restrictiv mai clasic. Ventriculul drept este afectat în principal în displazia aritmogenă a ventriculului drept, o cardiomiopatie rară în care țesutul adipos înlocuiește celulele miocardice sau în boala Uhl, în care pereții ventriculului drept devin excesiv de subțiri. Funcția ventriculului drept determină adesea prognosticul pe termen lung pentru pacienți, deoarece disfuncția ventriculului drept nu este întotdeauna prezentă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă.

În prezent, cardiomiopatia dilatativă este considerată secundară altor afecțiuni, cum ar fi defectele citoscheletale. Clonarea poziționlă și tehnicile de gene candidate au identificat peste 40 de loci asociați cu această boală, multe dintre acestea permițând izolarea genelor pentru cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia restrictivă, cardiomiopatia dilatativă și displazia aritmogenă a ventriculului drept. Până în prezent,

Explorând acest subiect fascinant. Întrucât majoritatea deosebire de insuficiența cardiacă diastolică). Modelele de flux

Cuadro 10-12. Clasificación de las miocardiopatías.

	Dilatada	Hipertrófica	Restrictiva
Causas frecuentes	Idiopática, alcohólica, liberación mayor de catecolaminas, miocarditis, posparto, doxorrubicina, endocrinopatías, enfermedades genéticas	Síndrome hereditario, tal vez hipertensión crónica en los ancianos	Amiloidosis, posradiación, posoperatorio de intervención a corazón abierto, diabetes, fibrosis endomiocárdica
Síntomas	Insuficiencia cardiaca congestiva izquierda o biventricular	Disnea, dolor torácico, síncope	Disnea, fatiga, insuficiencia cardiaca congestiva derecha
Exploración física	Cardiomegalia, S3, presión en la vena yugular elevada, estertores	Punto de máximo impulso sostenido, S4, soplo sistólico variable, pulso carotídeo bisferiens	Presión en la vena yugular elevada, signo de Kussmaul
Electrocardiograma	Cambios de ST-T, anomalías de la conducción, ectopia ventricular	Hipertrofia ventricular izquierda, ondas Q del tabique exageradas	Cambios de ST-T, anomalías de la conducción, voltaje bajo
Radiografía de tórax	Corazón crecido, congestión pulmonar	Cardiomegalia leve	Cardiomegalia leve a moderada
Ecocardiografía, estudios nucleares, MRI	Dilatación y disfunción ventriculares izquierdas	Hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia del tabique asimétrica, tamaño del ventrículo izquierdo pequeño, función normal o supranormal, movimiento mitral anterior sistólico, disfunción diastólica	Tamaño del ventrículo izquierdo pequeño o normal, función ventricular izquierda normal o apenas reducida
Cateterismo cardiaco	Dilatación y disfunción ventriculares izquierdas, presión diastólica alta, gasto cardiaco bajo	Ventrículo izquierdo pequeño, hipercontráctil, gradiente de flujo dinámico del flujo de salida, disfunción diastó- lica	Presión diastólica alta, signo de la "raíz cuadrada", función ventricular izquierda normal o apenas reducida

cardiomiopatiilor dilatate sunt considerate de natură „idiopatică", posibilitatea descoperirii unei predispoziții genetice este foarte promițătoare.

Trombii intraventriculari nu sunt neobișnuiți în cardiomiopatia dilatativă. Histologic, aceasta se caracterizează prin fibroză extinsă, cu excepția cazului în care se stabilește un diagnostic specific. Biopsia miocardică rareori permite diagnosticul, dar uneori poate ajuta la definirea cauzei subiacente (de exemplu, sarcoidoză, hemocromatoză). Biopsia este cea mai utilă în cazurile de rejet de transplant.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

La majoritatea pacienților, simptomele insuficienței cardiace se dezvoltă treptat. Examenul fizic relevă crepitături și *presiune venoasă jugulară (VPJ) crescută, cardiomegalie, un* ritm de galop S3 , adesea sufluri de regurgitare mitrală sau tricuspidiană funcțională, edem periferic sau ascită. În insuficiența cardiacă congestivă severă, se pot observa respirație Cheyne-Stokes, alternanță de puls , paloare și cianoză.

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

Tabelul 10-12 include principalele constatări. Tahicardia sinusală este frecventă. Alte anomalii includ blocul de ramură stângă și aritmiile ventriculare sau atriale. Radiografia toracică arată cardiomegalie, dovezi de insuficiență ventriculară stângă sau dreaptă, sau ambele, și revărsate pleurale (dreapta > stânga).

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia este indicată pentru a exclude leziunile valvulare sau alte leziuni nesuspectate și pentru a confirma prezența cardiomiopatiei dilatative și a funcției sistolice reduse (spre mitral la ecografia Doppler ajută, de asemenea, la diagnosticarea disfuncției diastolice. Ecografia Doppler color relevă regurgitarea tricuspidiană sau mitrală, iar Doppler cu undă continuă poate ajuta la definirea presiunilor arterelor pulmonare. Imagistica perfuziei miocardice cu efort fizic sau stres farmacologic sugerează uneori posibilitatea unei boli coronariene subiacente. Ventriculografia radionuclidică oferă o măsurare neinvazivă a fracției de ejecție și a mișcării peretelui *ventriculelor drept (VD)* și stâng (VS). Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă este deosebit de utilă în procesele inflamatorii sau infiltrative, cum ar fi sarcoidoza sau hemocromatoza, și este studiul diagnostic de elecție pentru displazia VD, în care există infiltrare grasă. De asemenea, permite - identificarea unei cauze ischemice atunci când creșterea gadoliniului coincide cu o cicatrice miocardică. Cateterismul cardiac are rareori o valoare specifică, cu excepția cazului în care se suspectează ischemie miocardică sau un anevrism ventricular stâng. Feritina serică este un test de screening potrivit pentru hemocromatoză. Rata de sedimentare a eritrocitelor poate fi scăzută din cauza congestiei hepatice dacă este prezentă insuficiența ventriculară dreaptă. Nivelurile serice de BNP sau pro-BNP sunt utile pentru evaluarea severității insuficienței cardiace congestive.

► Tratament

Tratamentul standard pentru insuficiența cardiacă congestivă ar trebui să includă un inhibitor al ECA, beta-blocante, un diuretic și un antagonist al aldosteronului. Digoxina este un medicament de linia a doua, dar unii medici îl recomandă în continuare ca adjuvant. În general, blocantele canalelor de calciu trebuie evitate, cu excepția cazului în care există o nevoie absolută de control al frecvenței cardiace în fibrilația atrială. Restricția de sodiu este recomandabilă, în special în insuficiența cardiacă congestivă acută. În prezența fibrilației atriale, este important să se controleze frecvența cardiacă dacă ritmul sinusal nu poate fi stabilit sau menținut. Mulți pacienți sunt eligibili pentru sincronie cardiacă, cu controlul ritmului

biventricular și un defibrilator cardioverter implantabil. Puține cazuri de cardiomiopatie sunt susceptibile de tratament specific cauzei subiacente. Consumul de alcool trebuie întrerupt, deoarece în cardiomiopatia alcoolică există adesea o recuperare marcată a funcției cardiace după o perioadă de abstinență. Cauzele endocrine (disfuncție tiroidiană, acromegalie și feocromocitom) trebuie tratate. Terapia imunosupresoare nu este indicată în cardiomiopatia dilatativă cronică. Tratamentul ICC este descris în secțiunea despre insuficiența cardiacă. Unii pacienți beneficiază de dispozitive implantabile de asistență ventriculară stângă, fie ca o punte către transplant, fie pentru a câștiga timp în timp ce funcția cardiacă se recuperează.

► Prognoză

Prognosticul cardiomiopatiei dilatative fără insuficiență cardiacă clinică este variabil; unii pacienți rămân stabili, alții se deteriorează treptat, iar alții se agravează rapid. Odată ce se dezvoltă insuficiența cardiacă, evoluția naturală este similară cu cea a insuficienței cardiace din alte cauze, cu o rată anuală a mortalității de 11-13%. Emboliile arteriale și pulmonare sunt mai frecvente în cardiomiopatia dilatativă decât în cardiomiopatia ischemică. Persoanele eligibile beneficiază de anticoagulare pe termen lung, iar toți pacienții cu fibrilație atrială ar trebui să primească acest tratament. Unii pacienți sunt eligibili pentru transplant de inimă.

► Când să se facă referire

- Trimiterea la un cardiolog este indicată atunci când există vreo îndoială cu privire la etiologia hipofuncției sistolice.
- Toți pacienții cu cardiomiopatie dilatativă necesită evaluare coronariană pentru a exclude o cauză ischemică subiacentă care ar putea fi tratată.
- De asemenea, trebuie luată în considerare trimiterea pacientului atunci când există simptome de insuficiență cardiacă, în special dacă există posibilitatea ca pacientul să fie în cele din urmă eligibil pentru un transplant de inimă.

Anderson L și colab. Rolul biopsiei endomiocardice în gestionarea bolilor cardiovasculare: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii, Colegiului American de Cardiologie și Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J. Decembrie 2008;29(13):1696-97. [PMID: 18456711]

Ashrafian H și colab. Recenzii ale medicinei translaționale și genomicii în bolile cardiovasculare: taxonomie nouă a bolilor și implicații terapeutice. - Cardiomiopatii: terapii bazate pe fenotipul molecular. J Am Coll Cardiol. 27 martie 2007;49(12):1251-64. [PMID: 17394955]

La Vencchia L și colab. Funcția ventriculară dreaptă prezice supraviețuirea fără transplant în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2006 sept.;7(9):706-10. [PMID: 16932086]

Marcus F și colab. Misterul displaziei/cardiomiopatiei aritmogene a ventriculului drept: de la observație la explicația mecanicistă. Circulation. 24 octombrie 2006;114(17):1794-5. [PMID: 17060394]

MIOCARDIOPATIA TAKO-TSUBO

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Apare după o descărcare intensă de catecolamine.
► Dolor toracico agudo o disnea.
► Afectează în principal femeile aflate la postmenopauză.
► Se prezintă ca un infarct miocardic anterior acut, dar arterele coronare apar normale la cateterismul cardiac.
► Imaginile relevă dilatarea apicală a ventriculului stâng datorită asomării anteroapicale a miocardului.
► Majoritatea pacienților se recuperează complet.

► Generalități

Stresul cauzat de creșterea nivelului de catecolamine duce uneori la umflarea porțiunii apicale a ventriculului stâng. Forma rezultată seamănă cu o ampulă rotunjită, similară cu o oală japoneză de caracatiță (oală takotsubo). Ocazional, ventriculul mijlociu se umflă și el. Leziunile miocardice acute sunt mai frecvente la femeile aflate la postmenopauză. Au fost descrise în urma unor evenimente stresante precum hipoglicemia, loviturile de trăsnet, cutremurele, tahicardia postventriculară, în timpul sevrajului alcoolic, după intervenții chirurgicale, în timpul hipertiroidismului și după stresul emoțional.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele sunt similare cu cele ale oricărui sindrom coronarian acut. De obicei, este însoțit de angină pectorală tipică și dispnee. Sincopa este mai puțin frecventă.

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

Electrocardiograma relevă supradenivelare de segment ST cu - inversie profundă a undei T în derivațiile anterioare. Radiografia toracică este normală sau relevă congestie pulmonară. Inversiile drastice ale undei T se rezolvă treptat în timp.

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia evidențiază diskinezie apicală a ventriculului stâng . Cateterismul cardiac de urgență evidențiază o protuberanță apicală a ventriculului stâng, însoțită de artere coronare normale. Enzimele cardiace inițiale sunt pozitive, dar adesea scad rapid.

► Tratament

Tratamentul imediat este similar cu cel pentru orice infarct miocardic acut. Inițierea tratamentului pe termen lung depinde de persistența disfuncției ventriculare stângi. Majoritatea pacienților primesc aspirină, blocante P și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) până când ventriculul stâng se recuperează complet.

► Prognoză

Prognosticul este bun, cu excepția cazului în care există o complicație gravă (cum ar fi regurgitarea mitrală, ruptura ventriculară sau tahicardia ventriculară). În majoritatea cazurilor, recuperarea este așteptată după câteva săptămâni până la luni. Uneori, funcția ventriculară stângă se recuperează în câteva zile.

Singh NK. Sindromul de balonare apicală: dovezi emergente ale unei baze neurocardiogene. Am Heart J. 2008 sept.;156(3):e33. [PMID: 18760116]

Valente AM și colab. Cardiomiopatii neobișnuite: necompactare ventriculară și cardiomiopatie takotsubo. Rev Cardiovasc Med. Vara 2006; 7(3):111-8. [PMID: 17088856]

CARDIOMIOPATIE HIPERTROFICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Reacțiile adverse posibile includ dificultăți de respirație, dureri în piept și sincopă.
► Deși gradientul de ejecție este tipic, simptomele sunt legate în mare parte de disfuncția diastolică.

- Ecocardiografia evidențiază hipertrofie septală, adesea asimetrică, și o contractilitate crescută. Atunci când există obstrucție a căilor de ejecție, se observă mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale anterioare.
- Grupul cu cel mai mare risc de moarte subită este cel al pacienților cu hipertrofie ventriculară stângă marcată, antecedente familiale de moarte subită, ectopie ventriculară și un răspuns anormal al tensiunii arteriale la exerciții fizice.

► Informații generale

Hipertrofia miocardică fără legătură cu nicio supraîncărcare prin presiune sau volum reduce *efortul sistolic* al ventriculului stâng (VS), crește fracția de ejecție (FE) și poate duce la un „ventricul gol" la sfârșitul sistolei. Poate implica în mod disproporționat septul interventricular (hipertrofie septală asimetrică), dar în unele cazuri, hipertrofia este localizată la nivelul ventriculului mijlociu sau apexului (forma apicală a cardiomiopatiei hipertrofice). Calea de ejecție a VS este frecvent îngustată în timpul sistolei între septul bombat și o valvă mitrală deplasată anterior, provocând obstrucție dinamică. Obstrucția se agravează din cauza factorilor care cresc contractilitatea miocardică (stimulare simpatică, digoxină, bătăi post-extrasistolice) sau reduc umplerea ventriculară stângă (manevra Valsalva, vasodilatatoare periferice). Gradul de obstrucție este variabil, în funcție de preîncărcare sau postîncărcare, chiar și de la o zi la alta. Consecințele hipertrofiei sunt presiuni diastolice ridicate, mai degrabă decât disfuncție sistolică. Foarte rar apare disfuncția sistolică în stadiile avansate ale bolii. De obicei, ventriculul stâng este mai afectat decât cel drept, iar atriile prezintă adesea o mărire considerabilă. Se recunoaște din ce în ce mai mult că cardiomiopatia obstructivă hipertrofică (HOCM) este moștenită ca o trăsătură autosomal dominantă cu penetranță variabilă și se datorează mutațiilor în mai multe gene, majoritatea codificând lanțuri grele de miozină sau proteine care reglează controlul calciului. Prognosticul este legat de mutația genetică specifică. Acești pacienți se prezintă de obicei la începutul vieții adulte. Sportivii de înaltă performanță pot prezenta o hipertrofie considerabilă, care poate fi confundată cu cardiomiopatia hipertrofică (HCM), dar disfuncția diastolică este rară. Varianta apicală este deosebit de frecventă la persoanele de origine asiatică. Este cunoscută și o formă obstructivă medioventriculară. Cardiomiopatia hipertrofică la vârstnici (cel mai adesea asociată cu hipertensiune arterială) a fost, de asemenea, definită ca o entitate distinctă. Calcificarea inelară mitrală este frecvent observată.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cele mai frecvente simptome sunt dispneea și durerea toracică (Tabelul 10-12). Sincopa este, de asemenea, frecventă, apărând caracteristic după efort, când umplerea diastolică scade și obstrucția fluxului de ejecție crește. Aritmiile reprezintă o problemă majoră. Fibrilația atrială este o consecință pe termen lung a presiunilor atriale stângi crescute prelungit și este un semn prognostic slab. Aritmiile ventriculare sunt, de asemenea, frecvente, iar moartea subită este posibilă, adesea la sportivi după o activitate intensă.

La examenul fizic, caracteristicile includ un puls carotidian bisferiens, un impuls apical triplu (datorită undei de umplere atrială proeminente și impulsurilor sistolice timpurii și tardive) și un S4 intens . Presiunea în vena jugulară relevă o undă proeminentă din cauza complianței ventriculare drepte (VD) reduse . La persoanele cu obstrucție a fluxului de ejecție, există un murmur sistolic puternic de-a lungul marginii *sternale stângi* , care crește odată cu ortostatismul sau manevra Valsalva și scade odată cu ghemuirea. Aceste manevre ajută la diferențierea murmurului cardiomiopatiei hipertrofice de cel al stenozei aortice . Regurgitarea mitrală este, de asemenea, frecvent prezentă.

B. Electrocardiogramă și radiografie toracică

La persoanele simptomatice , hipertrofia ventriculară stângă (HVS) *este aproape întotdeauna prezentă,* deși ECG-urile sunt complet normale în 25%, în general la cei cu hipertrofie localizată. Undele Q inferolaterale exagerate în sept imită infarctul miocardic. Radiografiile toracice adesea nu relevă nicio constatare semnificativă. Spre deosebire de stenoza aortică, aorta ascendentă nu este dilatată.

C. Studii diagnostice

Ecocardiografia este diagnostică și evidențiază hipertrofie ventriculară stângă (HVS) asimetrică, mișcare sistolică anterioară a valvei mitrale, închidere precoce urmată de redeschiderea valvei aortice, un ventricul stâng (VS) mic, dar hipercontractil, și relaxare și umplere întârziată a VS în timpul diastolei. Septul are de obicei o grosime de 1,3 până la 1,5 ori mai mare decât peretele posterior. Mișcarea septală tinde să fie redusă. Ecografia Doppler arată un flux turbulent și un gradient dinamic de-a lungul căii de ejecție a VS și, adesea, regurgitare mitrală. Anomaliile modelului de umplere diastolică sunt prezente la 80% dintre pacienți. Imagistica perfuziei miocardice relevă ischemie septală în prezența arterelor coronare normale. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă confirmă hipertrofia, iar creșterea contrastului arată adesea dovezi de cicatrizare la joncțiunea ventriculului stâng cu septul. Cateterismul cardiac confirmă diagnosticul și evaluează boala coronariană. Punțile arteriale coronariene (care sunt comprimate în timpul sistolei) sunt adesea identificate, în special în arterele septale.

► Tratament

La pacienții simptomatici, blocantele P ar trebui să fie medicația inițială, în special atunci când ecocardiografia evidențiază obstrucție dinamică a fluxului de ejecție. Ritmul cardiac mai lent rezultat promovează umplerea diastolică a ventriculului stâng rigid. Dispneea, angina pectorală și aritmiile răspund în aproximativ 50% din cazuri. Blocantele canalelor de calciu, în special verapamilul, au fost, de asemenea, eficiente la pacienții simptomatici. Efectul lor se datorează în principal unei îmbunătățiri a funcției diastolice, dar acțiunile lor vasodilatatoare pot, de asemenea, crește obstrucția fluxului de ejecție și pot provoca hipotensiune arterială. Disopiramida este, de asemenea, administrată pentru efectele sale inotrope negative; este utilizată în plus față de alte tratamente. Diureticele sunt adesea necesare din cauza creșterii presiunii diastolice și a presiunii capilare pulmonare. Pacienții se simt mai bine cu ritm sinusal, iar fibrilația atrială trebuie tratată agresiv cu antiaritmice. Stimulatorul cardiac bicameral previne progresia hipertrofiei și a obstrucției. Ablația nechirurgicală a septului prin injectarea de alcool în ramurile septului arterei coronare stângi a fost efectuată cu rezultate bune la serii mici de pacienți. La persoanele cu aritmii ventriculare maligne și sincopă inexplicabilă, în prezența unui istoric familial de moarte subită, cu sau fără un răspuns anormal al tensiunii arteriale la exerciții fizice, un defibrilator cardioverter implantabil este probabil cel mai bun tratament. La persoanele cu simptome severe, îndepărtarea parțială a septului miocardic de ejecție (miotomie-miomectomie) de către chirurgi cu experiență în această procedură a avut succes. Câțiva chirurgi recomandă înlocuirea valvei mitrale, deoarece aceasta rezolvă și gradientul și evită regurgitarea mitrală asociată.

► Prognoză

Evoluția cardiomiopatiei hipertrofice este extrem de variabilă. Mai

multe mutații specifice sunt asociate cu o incidență mai mare a aritmiilor maligne precoce și a morții subite, iar identificarea anomaliei genetice permite cea mai bună evaluare prognostică. Unii pacienți rămân asimptomatici timp de mulți ani sau întreaga viață. Evenimentul inițial poate fi moartea subită, în special în timpul exercițiilor fizice. Persoanele cu ***cel mai mare risc*** sunt persoanele cu antecedente familiale de moarte subită, cele cu hipertrofie marcată și cele la care tensiunea arterială sistemică nu crește în timpul exercițiilor fizice. Cardiomiopatia hipertrofică este cea mai frecventă caracteristică patologică în moartea subită în rândul sportivilor. În general, este bine tolerată în timpul sarcinii. Este indicată profilaxia endocarditei. La 5% până la 10% dintre indivizi, stadiul final poate fi tranziția la cardiomiopatie dilatativă din cauza efectelor pe termen lung ale remodelării ventriculului stâng.

► Când să se facă referire

Pacienții trebuie îndrumați către un cardiolog atunci când simptomele sunt dificil de controlat, a apărut sincopa sau sunt prezente oricare dintre caracteristicile de risc ridicat descrise mai sus.

Fifer MA și colab. Managementul simptomelor în cardiomiopatia hipertrofică . Circulation. 22 ianuarie 2008;117(3):429-39. [PMID: 18212300]
Harris KM și colab. Prevalența, profilul clinic și semnificația remodelării ventriculului stâng (VS) în faza terminală a cardiomiopatiei hipertrofice. Circulation. 18 iulie 2006;114(3):216-25. [PMID: 16831987]
Ho CY și colab. O abordare contemporană a cardiomiopatiei hipertrofice. Circulation. 20 iunie 2006;113(24):e858-62. [PMID: 16785342]

Sherrod MV. Fiziopatologia și tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice . Prog Cardiovasc Dis. 2006 sept.-oct.;49(2):123-51. [PMID: 17046437]
Sorajja P și colab. Rezultatul ablației septale alcoolice pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Circulation. 8 iulie 2008; 118(2): 131-9. [PMID: 18591440]

CARDIOMIOPATIE RESTRICTIVĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Insuficiența ventriculară dreaptă tinde să predomine față de insuficiența ventriculară stângă.
► Există hipertensiune pulmonară.
► Cea mai frecventă cauză este amiloidoza.
► Ecocardiografia este esențială pentru diagnostic. Este însoțită de umplere inițială rapidă cu disfuncție diastolică. Fracția de ejecție este normală sau aproape normală.
► Rezonanța magnetică și cateterismul cardiac sunt utile. Biopsia miocardică poate fi confirmatoare.

► Generalități

Cardiomiopatia restrictivă este caracterizată prin afectarea umplerii diastolice cu conservarea rezonabilă a funcției tractile. Afecțiunea este relativ rară, iar cea mai frecventă cauză este amiloidoza. În Africa se observă fibroza endomiocardică, o entitate specifică în care există o fibroză severă a endocardului, adesea cu eozinofilie (sindromul Löffler). Alte cauze ale cardiomiopatiei restrictive includ cardiomiopatiile infiltrative (de exemplu, hemocromatoza, sindromul carcinoid) și bolile țesutului conjunctiv (cum ar fi sclerodermia).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Este necesar să se diferențieze cardiomiopatia restrictivă de - pericardita constrictivă (Tabelul 10-12). În cea din urmă, caracteristica cheie este interacțiunea ventriculară marcată cu respirația; în cardiomiopatia restrictivă, nu există o astfel de interacțiune. În mod invariabil, presiunea pulmonară este crescută în cardiomiopatia restrictivă și este normală în pericardita constrictivă necomplicată.

B. Studii diagnostice

Anomaliile de conducere sunt frecvent prezente. Tensiunile ECG scăzute combinate cu hipertrofia ventriculară evidențiată la ecocardiografie sunt sugestive. Rezonanța magnetică cardiacă arată un model caracteristic de creștere extremă a gadoliniului în amiloidoză și este un test de screening valoros. Ecocardiografia relevă un ventricul stâng mic, îngroșat, cu miocard luminos, umplere diastolică precoce rapidă indicată prin ecografie Doppler și mărire biatrială. Îngroșarea septului interatrial poate fi, de asemenea, evidentă. Biopsiile rectale, de grăsime abdominală sau gingivale pot confirma afectarea sistemică, dar chiar și cu rezultate negative, poate fi prezentă implicarea miocardică, făcând necesară biopsia pentru confirmarea diagnosticului. Demonstrarea infiltrării țesuturilor în probele de biopsie folosind colorații speciale, urmată de studii imunohistochimice și teste genetice pentru a identifica proteina specifică afectată este esențială.

► Tratament

Din păcate, sunt disponibile foarte puține tratamente eficiente pentru afecțiunile subiacente sau pentru cardiomiopatia restrictivă în sine . Diureticele pot fi utile, dar diureza excesivă agravează de obicei simptomele renale. Ca și în cazul majorității pacienților cu insuficiență ventriculară dreaptă severă, diureticele de ansă, tiazidice și antagoniste ale aldosteronului sunt utile. Recent, utilizarea dispozitivelor de ultrafiltrare a permis o diureză mai bună. Digoxina poate precipita aritmii și aproape niciodată nu ar trebui administrată. Blocantele P ajută la scăderea ritmului cardiac și la îmbunătățirea umplerii. În sarcoidoză, corticosteroizii pot fi utili, dar sunt mai predispuși să amelioreze anomaliile de conducere decât insuficiența cardiacă. În amiloidoză, strategia terapeutică depinde de caracterizarea proteinei amiloide și de extinderea bolii și poate consta în chimioterapie sau transplant de măduvă osoasă. În amiloidoza familială, transplantul hepatic este o opțiune. Transplantul de inimă a fost utilizat și la pacienții cu amiloidoză cardiacă primară.

► Când să se facă referire

Toți pacienții diagnosticați cu cardiomiopatie restrictivă ar trebui să consulte un cardiolog pentru a determina cauza și a dezvolta un plan de tratament adecvat. Acest lucru este important mai ales atunci când se suspectează amiloidoza.

Goldstein JA. Tamponadă cardiacă, pericardită constrictivă și cardiomiopatie restrictivă. Curr Probl Cardiol. 2004 sept.;29 (9):503-67. [PMID: 15365561]
Selvanayagam JB și colab. Evaluarea și gestionarea amiloidozei cardiace. J Am Coll Cardiol. 27 noiembrie 2007;50(22):2101-10. [PMID: 18036445]
Yazdani K și colab. Diferențierea pericarditei constrictive de cardiomiopatia restrictivă. Rev Cardiovasc Med. 2005 Spring; 6(2):61-71. [PMID:

15976729]

FEBRA REUMATICĂ ACUTĂ ȘI CARDIOPASTOMIA REUMATICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Este mai puțin frecventă în Statele Unite (aproximativ 2 cazuri/100.000 de locuitori); este mai frecventă (100 de cazuri/100.000 de locuitori) în țările în curs de dezvoltare.
- Incidența maximă se înregistrează între vârsta de cinci și 15 ani.
- Diagnosticul se bazează pe criteriile Jones și confirmarea infecției streptococice.
- Poate afecta acut valva mitrală și alte afecțiuni, cu insuficiență cardiacă în cele din urmă.

Informații generale

Febra reumatică este un proces imun sistemic, o consecință a infecției faringelui cu streptococ hemolitic de grup P. Infecțiile cu piodermă nu sunt asociate cu febra reumatică. Semnele febrei reumatice încep de obicei la două până la trei săptămâni după infecție, dar pot apărea încă din prima săptămână sau chiar mai târziu de cinci săptămâni. În ultimii ani, boala a devenit foarte rară în Statele Unite, cu excepția imigranților. Cu toate acestea, există raportări de noi focare în mai multe regiuni ale țării. Incidența maximă este recunoscută între cinci și 15 ani; febra reumatică este mai puțin frecventă înainte de vârsta de patru ani sau după vârsta de 40 de ani. Cardita și valvulita reumatică se pot vindeca spontan sau pot duce la o deformare valvulară lent progresivă. Leziunea caracteristică este o reacție granulomatoasă perivasculară cu vasculită. În 75 până la 80% din cazuri, valva mitrală este afectată, valva aortică în 30% (dar rareori este singura valvă) și valvele tricuspidă și pulmonară la mai puțin de 5% dintre pacienți.

Cardiopatia reumatică cronică rezultă din unul sau mai multe atacuri de febră reumatică, care provoacă rigidizare și deformare a cuspidelor valvulare, fuziunea comisurilor sau scurtarea și fuziunea corzilor tendinoase. Aceasta duce la stenoză sau insuficiență valvulară; adesea, ambele coexistă. În 50 până la 60% din cazuri, valva mitrală este afectată singură; în 20%, există leziuni combinate ale valvelor aortică și mitrală; leziunile aortice izolate sunt mai puțin frecvente. În aproximativ 10% din cazuri, există afectarea valvei tricuspide, dar numai în prezența bolii mitrale sau aortice; se consideră că este mai frecventă atunci când au existat infecții recurente. Valva pulmonară este afectată foarte rar. Un istoric de febră reumatică se găsește doar la 60% dintre pacienții cu cardiopatie reumatică.

Manifestări clinice

În 1992, criteriile de diagnostic descrise inițial de Jones au fost actualizate. Prezența a două criterii majore sau a unui criteriu major și a două criterii minore stabilește diagnosticul. Studiile ecocardiografice care relevă anomalii valvulare sugerează că aplicarea strictă a criteriilor Jones poate duce la trecerea cu vederea a leziunilor cardiace subclinice. Ghiduri revizuite au fost deja publicate în India, Noua Zeelandă și Australia.

A. Criterii majore

1. Cardită. Cardita este foarte probabil să fie evidentă la copii și adolescenți. Oricare dintre următoarele sugerează prezența carditei: 1) pericardită; 2) cardiomegalie, detectată prin semne fizice, radiografii sau ecocardiografie; 3) insuficiență cardiacă congestivă, dreaptă sau stângă, prima poate fi mai vizibilă la copii, cu angorgare hepatică dureroasă din cauza regurgitării tricuspidiene; și 4) sufluri de regurgitație mitrală sau aortică, indicând dilatarea inelului valvular cu sau fără valvulită concomitentă. Poate fi prezent și suflul mitral mediodiastolic scurt de tip Carey-Coombs.

Când nu se observă niciunul dintre semnele definitive de mai sus , diagnosticul de cardită depinde de următoarele anomalii mai puțin specifice: 1) anomalii ECG, cum ar fi modificări ale conturului undei P sau inversiunea undei T; 2) modificarea calității sunetelor cardiace; și 3) tahicardie sinusală, aritmie sau bătăi ectopice.

2. Eritem marginat și noduli subcutanați. Eritemul marginat începe cu macule cu creștere rapidă, care iau forma unor inele sau semiluni cu centre normale. Acestea pot fi ridicate, confluente și tranzitorii sau persistente.

Nodulii subcutanați sunt rari, cu excepția copiilor. Sunt mici (<2 cm în diametru), fermi și insensibili și sunt atașați de fascia sau tecile tendinoase peste proeminențe osoase. Persistă zile sau săptămâni, sunt recurenți și nu pot fi distinși de nodulii reumatoizi.

3. Coreea Sydenham. Coreea Sydenham, caracterizată prin mișcări coreoatetoide involuntare, în principal ale feței, limbii și extremităților superioare, poate fi singura manifestare; doar 50% dintre pacienți prezintă alte semne evidente de febră reumatică. Afectează cel mai frecvent fetele și apare rar la adulți. Este cea mai puțin frecventă (3% din cazuri), dar cea mai diagnostică manifestare a febrei reumatice.

4. Poliartrită. Aceasta este o poliartrită migratoare care afectează secvențial articulațiile mari. La adulți, poate fi afectată o singură articulație izolată. Artrita durează de la una la cinci săptămâni și se vindecă fără deformare reziduală. O trăsătură caracteristică este răspunsul rapid al artritei la doze terapeutice de salicilați sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

B. Criterii minore

Simptomele pot include febră, poliartralgie, prelungirea reversibilă a intervalului PR și creșterea ratei de sedimentare a eritrocitelor sau a proteinei C reactive (CRP). Testele de susținere includ o cultură faringiană pozitivă sau un test rapid pentru antigenul streptococic sau un titru de anticorpi streptococici crescut sau în creștere.

C. Date de laborator

Nu există un test specific pentru bolile inflamatorii, demonstrat de o rată rapidă de sedimentare a eritrocitelor. Titruri mari sau în creștere de anticorpi antistreptococici (antistreptolizina O și anti-DNază B) sunt utilizate pentru a confirma infecția recentă; în 10% din cazuri, aceste date serologice nu sunt disponibile.

Diagnostic diferențial

Febra reumatică poate fi confundată cu următoarele afecțiuni : artrita reumatoidă, osteomielită, endocardită, boala meningococică cronică, lupus eritematos sistemic, boala Lyme, anemia falciformă, „abdomenul chirurgical” și multe alte boli.

Complicații

În cazuri severe, se dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă. - Principala problemă pe termen lung este apariția cardiopatiei reumatice. Valvulara reumatică afectează cel mai adesea valva mitrală, urmată de valva aortică și apoi de valva tricuspidă. Afectarea valvei pulmonare este extrem de rară. Uneori este prezentă și afectarea miocardică. Alte complicații includ aritmii, pericardită cu revărsat și pneumonită reumatică.

► Tratament

A. Măsuri generale

Pacientul trebuie să rămână în repaus absolut la pat până când temperatura (fără utilizarea de antipiretice) și rata de sedimentare, împreună cu pulsul în repaus, se normalizează, iar ECG-ul revine la valoarea inițială.

B. Măsuri medicale

1. Salicilați. Aceste medicamente reduc semnificativ febra și ameliorează durerile și umflăturile articulare. Nu au niciun efect asupra evoluției bolii. Adulții necesită doze mari de acid acetilsalicilic, de la 0,6 la 0,9 g la fiecare 4 ore; copiii sunt tratați cu doze mai mici.

2. Penicilină. Penicilina (benzatină, 1,2 milioane de unități intramuscular o dată, sau procaină, 600.000 de unități intramuscular zilnic timp de 10 zile) se administrează pentru eradicarea infecției streptococice, dacă este prezentă. Aceasta poate fi înlocuită cu eritromicină (40 mg/kg/zi).

3. Corticosteroizi. Nu s-a dovedit că corticosteroizii previn sau reduc la minimum afectarea cardiacă. O cură scurtă de corticosteroizi (prednison, 40 până la 60 mg zilnic, pe cale orală, redusă treptat pe parcursul a două săptămâni) ameliorează rapid simptomele articulare și este indicată atunci când răspunsul la salicilați a fost inadecvat.

► Prevenirea febrei reumatice recidivante

Episodul inițial de febră reumatică este de obicei prevenit prin tratamentul prompt al amigdalitei streptococice (Capitolul 33). Prevenirea recurențelor este esențială. Recurențele febrei reumatice sunt mai frecvente la persoanele care au avut cardită în timpul episodului inițial și la copii, dintre care 20% vor avea un al doilea episod în decurs de cinci ani. Metoda profilactică de elecție este penicilina G benzatinică, 1,2 milioane de unități intramuscular la fiecare patru săptămâni. Penicilina orală (200.000 până la 250.000 de unități de două ori pe zi) este mai puțin fiabilă.

Dacă pacientul este alergic la penicilină, aceasta poate fi înlocuită cu sulfadiazină (sau sulfisoxazol), 1 g pe zi, sau eritromicină, 250 mg administrată oral, de două ori pe zi. Macrolida azitromicină are o eficacitate similară împotriva infecției cu streptococi de grup A. Dacă pacientul nu a prezentat o reacție de hipersensibilitate imediată (tip anafilactic) la penicilină, atunci se poate prescrie și o cefalosporină.

Recurențele la cinci ani după primul episod și la persoanele cu vârsta peste 25 de ani sunt excepționale. După aceste vârste, profilaxia este de obicei întreruptă, cu excepția grupurilor cu risc crescut de infecție streptococică (părinți sau profesori ai copiilor mici, asistente medicale, recruți militari etc.). Prevenirea secundară a febrei reumatice depinde de apariția anterioară a carditei. Dacă nu există dovezi de cardită, tratamentul preventiv poate fi întrerupt la vârsta de 21 de ani. Când a apărut cardita, dar nu există boală valvulară reziduală, acesta poate fi întrerupt la 10 ani după episod. Dacă a apărut cardita cu boală valvulară reziduală, aceasta trebuie continuată timp de 10 ani după ultimul episod sau până la vârsta de 40 de ani dacă...

Subiectul se află într-o situație în care este de așteptat o nouă expunere.

► Prognoză

Episoadele inițiale de febră reumatică pot dura luni de zile la copii și săptămâni la adulți. Rata mortalității imediate este de 1 până la 2%. Cardita reumatică persistentă cu cardiomegalie , insuficiență cardiacă și pericardită are un prognostic rezervat; din acest motiv, 30% dintre copiii afectați mor în decurs de 10 ani de la episodul inițial. După 10 ani, două treimi dintre indivizi prezintă anomalii valvulare detectabile (de obicei, îngroșare valvulară cu mobilitate limitată), dar cardiomiopatia valvulară simptomatică severă sau cardiomiopatia persistentă se dezvoltă la mai puțin de 10% dintre pacienți cu un singur episod. În țările în curs de dezvoltare, febra reumatică acută se prezintă mai devreme în viață, recidivează mai frecvent, iar progresia către boala valvulară cronică este accelerată și mai severă.

Atatoa-Carr P și colab. Diagnosticul, gestionarea și prevenția secundară a febrei reumatice: un ghid din Noua Zeelandă. NZ Med J. 4 aprilie 2008; 121(1271):59-69. [PMID: 18392063]

Lee GM și colab. Schimbările epidemiologice ale febrei reumatice acute în Statele Unite. Clin Infect Dis. 15 februarie 2006;42(4):448-50. [PMID: 16421786]

Saxena A și colab. Grupul de lucru pentru febra reumatică acută pediatrică și capitolul de cardiologie al Academiei Indiene de Pediatrie. Ghiduri consensuale privind febra reumatică acută pediatrică și cardiopatia reumatică. Indian Pediatr. Iulie 2008;45(7):565-73. [PMID: 18695275]

Tubridy-Clark M și colab. Cardita subclinică în febra reumatică: o analiză sistematică. Int J Cardiol. 25 iunie 2007;119(1):54-8. [PMID: 17034886]

ᶠAFEȚIUNI ALE PERICARDULUI

PERICARDITA INFLAMATORIA AGUDA

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Durere toracică pleuritică anterioară, mai intensă în poziție supină decât în poziție verticală.

► Frecare pericardică.

► Febra este frecventă.

► Rata de sedimentare a eritrocitelor este aproape întotdeauna - ridicată.

► ECG-ul relevă supradenivelare a segmentului ST legată de depresia PR.

► Informații generale

Inflamația acută (<2 săptămâni) a pericardului poate fi de origine infecțioasă sau poate fi cauzată de afecțiuni sistemice (sindroame autoimune, uremie), neoplasme, radiații, toxicitate medicamentoasă , hemopericard, în urma unei proceduri chirurgicale cardiace sau procese inflamatorii contigue în miocard sau plămân. În multe dintre aceste afecțiuni, procesul patologic implică atât pericardul, cât și miocardul.

Infecțiile virale (în special cu virusul Coxsackie și virusul ECHO, dar și cu virusurile gripal, Epstein-Barr, varicelă, hepatită, oreion și HIV) sunt cele mai frecvente cauze ale pericarditei acute și pot explica multe cazuri clasificate drept idiopatice. Aceasta afectează mai des bărbații, cel mai frecvent pe cei sub 50 de ani. Principalul diagnostic diferențial este infarctul miocardic. **Pericardita tuberculoasă este** acum rară în țările dezvoltate, dar este încă frecventă în alte regiuni. Aceasta rezultă din diseminarea limfatică sau hematogenă directă; afectarea pulmonară clinică poate fi minoră sau absentă, deși revărsatele pleurale asociate sunt frecvente. **Pericardita bacteriană** a devenit rară și se datorează aproape întotdeauna răspândirii infecțiilor pulmonare . Pneumococii pot provoca infecții pericardice primare. *Borrelia burgdorferi,* microorganismul care provoacă boala Lyme, poate produce, de asemenea, miopericardită. Pericardita uremică este o complicație frecventă a insuficienței renale. Patogeneza sa este necunoscută; apare atât la uremia netratată, cât și la pacienții stabili dializați. Diseminarea cancerului pulmonar adiacent, precum și invazia de către cancerul de sân, carcinomul cu celule renale, boala Hodgkin și limfoamele, sunt cele mai frecvente **procese neoplazice** care afectează pericardul și au devenit cauze frecvente ale tamponadei pericardice în multe țări. Pericardita poate apărea la două până la cinci zile după infarct din cauza reacției inflamatorii la necroza miocardică transmurală **(pericardită după infarct miocardic sau cardiotomie [sindromul Dressler])** . **Radiațiile** pot iniția un proces fibrinos și fibrotic în pericard care se manifestă ca pericardită subacută sau constricție. Pericardita prin radiații apare de obicei după tratamente cu peste 4.000 cGy aplicate la porturi care includ mai mult de 30% din inimă.

Alte cauze ale pericarditei includ bolile țesutului conjunctiv, - cum ar fi lupusul eritematos și artrita reumatoidă, pericardita indusă de medicamente (minoxidil, peniciline, clozapină) și mixedemul.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Prezentarea și evoluția pericarditei inflamatorii depind de cauza acesteia, dar toate sindroamele sunt adesea (dar nu întotdeauna) însoțite de durere toracică, care este de obicei pleuritică și posturală (ameliorată prin șezut). Durerea este substernală, dar poate iradia la gât, umeri, spate sau epigastru. Dispneea poate fi, de asemenea, prezentă, iar febra este frecventă. O frecare pericardică este caracteristică, cu sau fără dovezi de acumulare de lichid sau constricție (vezi mai jos). **Pericardita tuberculoasă** tinde să se prezinte subacut, dar simptome nespecifice (febră, transpirații nocturne, oboseală) pot fi prezente timp de zile până la luni. Afectarea pericardică apare la 1% până la 8% dintre pacienții cu tuberculoză pulmonară. Semnele și simptomele **pericarditei bacteriene** sunt similare cu cele ale altor tipuri de pericardită inflamatorie, dar pacienții par toxici, iar starea lor este adesea critică. Pericardita uremică nu provoacă întotdeauna simptome; nu există febră. Adesea, **pericardita neoplazică** este nedureroasă, iar simptomele de prezentare apar din cauza deteriorării hemodinamice sau a bolii primare. **Pericardita post-infarct miocardic sau cardiotomie (sindromul Dressler)** se prezintă aproape întotdeauna ca o recurență a durerii pleurale sau pericardice. Se aude adesea un sunet de frecare, iar modificările repolarizării ECG pot fi confundate cu ischemie. Revărsatele mari sunt mai puțin frecvente, iar rezoluția spontană se realizează de obicei în câteva zile.

Sindromul Dressler apare la săptămâni până la câteva luni după infarctul miocardic sau o intervenție chirurgicală pe cord deschis, poate fi recurent și poate fi un sindrom autoimun. Pacienții prezintă dureri tipice, febră, stare generală de rău și leucocitoză. Rareori, sunt prezente și alte simptome ale unei boli autoimune, cum ar fi durerile articulare și febra. Tamponada este rară în sindromul Dressler după infarctul miocardic, dar nu și atunci când apare după o intervenție chirurgicală. **Pericardita clinică de radiații** se manifestă de obicei în primul an, dar uneori este întârziată cu câțiva ani; adesea, trec până la 10 ani înainte ca constricția să devină evidentă.

B. Date de laborator și studii de diagnostic

Diagnosticul **pericarditei virale** este aproape întotdeauna clinic, iar leucocitoza este adesea prezentă. Titrurile virale în creștere pot fi măsurate în probe serice pereche pentru confirmare. Enzimele cardiace pot fi ușor crescute, reflectând o componentă de miocardită. Ecocardiografia este frecvent normală sau relevă doar o cantitate neglijabilă de lichid în timpul procesului inflamator acut. Diagnosticul **pericarditei tuberculoase** poate fi dedus dacă se observă bacili acido-rezisteți în altă parte. Revărsatele pericardice tuberculoase sunt de obicei de dimensiuni mici până la moderate, deși pot fi mari atunci când sunt cronice. Numărul de microorganisme obținute prin pericardiocenteză este mic; biopsia pericardică oferă mai multe rezultate, dar și ea poate fi negativă, iar pericardiectomia este uneori necesară. Dacă se suspectează **pericardita bacteriană** pe baza constatărilor clinice, pericardiocenteza diagnostică poate fi utilă. La **pacienții uremici** care nu efectuează dializă, incidența pericarditei este în general legată de nivelurile de *azot ureic din sânge (BUN)* și creatinină. Pericardul caracteristic este „încâlcit" în pericardita uremică, iar revărsatul este hemoragic și exudativ. Diagnosticul **pericarditei neoplazice** poate fi uneori pus prin examinarea citologică a revărsatului sau prin biopsie pericardică, dar ocazional este dificil de stabilit clinic dacă pacientul a primit radiații mediastinale în anul precedent. Revărsatele pericardice neoplazice se dezvoltă pe o perioadă lungă de timp și pot atinge volume mari (>2 L). Rata de sedimentare a eritrocitelor este crescută **după infarctul miocardic sau în pericardita postcardiotomie** . Revărsatele pericardice mari și revărsatele pleurale însoțitoare sunt frecvente. Revărsatele pericardice datorate mixedemului secundar hipotiroidismului sunt caracterizate prin prezența cristalelor de colesterol.

C. Alte studii

ECG-ul prezintă de obicei modificări extinse ale segmentului ST și ale undei T și poate prezenta o progresie caracteristică începând cu o supradenivelare difuză a segmentului ST, urmată de revenirea la valoarea inițială și apoi inversarea undei T. Leziunile atriale sunt adesea prezente, manifestate prin depresia PR, în special la nivelul derivațiilor membrelor. Radiografia toracică este frecvent normală, dar poate arăta mărirea inimii în prezența revărsatului pericardic, precum și semne de boală pulmonară asociată. Masele și ganglionii limfatici măriți sugerează un proces neoplazic. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și tomografia computerizată (CT) pot vizualiza tumora adiacentă în pericardita neoplazică. Screening-ul prin CT sau RMN toracic este adesea recomandat pentru a se asigura că nu există tulburări extracardiace adiacente pericardului.

► Tratament

Tratamentul **pericarditei virale** este aproape întotdeauna simptomatic . Aspirina (650 mg la fiecare 3 până la 4 ore) sau un alt medicament antiinflamator (de exemplu, indometacin, 100 până la 150 mg zilnic în doze divizate) este de obicei eficient. O cură scurtă (două săptămâni) de corticosteroizi poate fi benefică la pacienții care nu răspund la tratament. Simptomele se remită, în general, în câteva zile până la câteva săptămâni. Prima complicație majoră este tamponada, care apare în mai puțin de 5% din cazuri. Recidivele sunt posibile în primele săptămâni sau luni. Un număr foarte mic de pacienți continuă să prezinte recurențe cronice. Acești indivizi pot necesita medicamente antiinflamatoare pe termen lung, fie corticosteroizi, fie colchicină. Ocazional, pericardita recurentă necesită imunosupresie mai intensivă, cum ar fi cu ciclofosfamidă sau metotrexat. Dacă imunosupresia este ineficientă, detașarea pericardică este uneori necesară în cazurile recurente, chiar și fără pericardită constrictivă. Tratamentul standard antituberculos este în general eficient pentru **pericardita tuberculoasă** (Capitolul 9), dar poate apărea pericardită constrictivă. **Pericardita uremică** se rezolvă aproape întotdeauna odată cu inițierea sau intensificarea dializei. Tamponada este destul de frecventă, iar pericardiectomia parțială (fereastră pericardică) poate fi necesară. Deși medicamentele antiinflamatoare pot ameliora durerea și febra pericarditei uremice, indometacinul și corticosteroizii sistemici nu îi modifică evoluția naturală. Prognosticul pentru **revărsatul neoplazic** este slab; doar o mică minoritate supraviețuiește un an. Dacă afectează confortul clinic al pacientului, revărsatul este inițial drenat percutanat. Încercările timpurii de a distendi pericardul printr-un abord subxifoidian au fost în mare parte abandonate în favoarea strategiilor chirurgicale. O fereastră pericardică, obținută fie printr-un abord subxifoidian, fie prin chirurgie toracică video-asistată, permite pericardiectomia parțială. Instilarea de medicamente antineoplazice sau tetraciclină poate fi utilizată pentru a reduce rata de recurență. Acidul acetilsalicilic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), în dozele utilizate pentru pericardita virală, timp de mai mult de două până la patru săptămâni, sunt aproape întotdeauna eficiente în tratarea pericarditei **după infarct miocardic sau cardiotomie (sindromul Dressler)** . În cazurile mai severe, corticosteroizii trebuie administrați cu reducere rapidă a dozelor. Apar recidive, uneori necesitând întreruperea lentă a tratamentului antiinflamator pe parcursul a câteva luni. Colchicina este necesară ocazional timp de luni de zile pentru a preveni recurența. Tratamentul simptomatic este strategia inițială în **pericardita cauzată de iradiere** , dar efuziunile și constricția recurente justifică adesea intervenție chirurgicală.

Imazio M și colab. Managementul, factorii de risc și rezultatele pericarditei recurente. Am J Cardiol. 1 septembrie 2005;96(5):736-9. [PMID:16125506]
Ross AM și colab. Pericardită acută. Evaluarea și tratamentul cauzelor infecțioase și de altă natură. Postgrad Med. 2004 Mar;115(3):67-70, 73-5. [PMID: 15038256]
Shabetai R. Corticosteroizi pentru pericardita recurentă: pe drumul spre medicina bazată pe dovezi. Circulation. 5 august 2008;118(6):612-3. [PMID: 18678782]
Tingle LE și colab. Pericardită acută. Am Fam Physician. 15 noiembrie 2007; 76(10):1509-14. [PMID: 18052017]

DERMAME PERICÁRDICO ȘI TUȘINARE

Revărsatul pericardic apare în timpul oricăruia dintre procesele pericardice descrise mai sus. Rata de acumulare determină semnificația fiziologică a revărsatului. Deoarece pericardul se întinde, revărsatele mari (>1000 ml) se pot acumula lent și nu au efecte hemodinamice. În schimb, revărsatele mici care se formează rapid pot provoca tamponadă datorită relației curbilinii dintre volumul de lichid și presiunea pericardică. Tamponada se caracterizează printr-o creștere a presiunii pericardice (>15 mmHg),

care restricționează întoarcerea venoasă și umplerea ventriculară. Ca urmare, volumul-bătaie și presiunea pulsului scad, în timp ce frecvența cardiacă și presiunea venoasă cresc. Pot apărea șoc și deces.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Revărsatele pericardice pot fi dureroase dacă apar ca parte a unui proces inflamator acut sau pot fi nedureroase, așa cum se întâmplă adesea în cazul revărsatelor neoplazice sau uremice. Dispneea și tusea sunt frecvente, în special în cazurile de tamponadă. Ocazional, sunt prezente și alte simptome ale bolii primare.

O frecare pericardică se aude uneori, chiar și în cazul - revărsaturilor mari. În tamponada cardiacă, sunt caracteristice tahicardia, tahipneea, îngustarea presiunii pulsului și conservarea relativă a presiunii sistolice. Constatările tipice sunt pulsul paradoxal, o scădere >10 mmHg a presiunii sistolice în timpul inspirației din cauza afectării suplimentare a *umplerii ventriculului stâng (VS),* dar aceasta poate apărea și în boala pulmonară obstructivă. Presiunea venoasă centrală este crescută și nu există o scădere evidentă a presiunii sistolice *pe* trasatele hemodinamice ale atriului drept, ventriculului drept sau ventriculului stâng. Este important de reținut că scăderea presiunii sistolice *reprezintă* umplerea diastolică precoce a ventriculului drept (VD) și este redusă în tamponadă, deoarece presiunea intrapericardică este deja crescută atunci când valva tricuspidă se deschide. Aceasta diferă de constricție, în care cea mai mare parte a umplerii inițiale a ventriculelor drept și stâng are loc într-o fază precoce a diastolei. Edemul sau ascita sunt rareori prezente; aceste semne favorizează un proces mai cronic.

B. Date de laborator

Testele de laborator tind să reflecte procesele subiacente (vezi Cauzele pericarditei, mai sus).

C. Studii diagnostice

O radiografie toracică poate sugera o efuziune cronică datorată unei siluete cardiace mărite, cu aspect globular, deși silueta este probabil normală în situații acute. ECG-ul relevă adesea modificări nespecifice ale undei T și un voltaj QRS scăzut. Alternanța electrică este rareori prezentă, dar este patognomonică; rezultă din mișcarea inimii în cadrul efuziunii mari. Ecocardiografia este metoda principală pentru demonstrarea efuziunii pericardice și este foarte sensibilă. Dacă este prezentă tamponadă, presiunea intrapericardică crescută este probabil să colapseze structurile cardiace cu presiune mai scăzută, cum ar fi atriul și ventriculul drept. În tamponadă, declinul inspirator normal al umplerii ventriculare stângi este accentuat din cauza interacțiunii VD-VS și există o reducere mai mare de 25% a vitezei maxime de intrare a fluxului mitral. Colapul VD este cel mai evident în diastolă, când VS, care crește diastolic, comprimă VD. Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică a inimii demonstrează, de asemenea, lichidul pericardic și orice leziune adiacentă asociată.

Pericardiocenteza diagnostică sau biopsia pentru teste microbiologice sau citologice sunt adesea indicate; o biopsie pericardică poate fi efectuată relativ ușor printr-o mică incizie subxifoidiană. Din păcate, calitatea lichidului pericardic duce rareori la un diagnostic, iar în majoritatea cazurilor se poate observa orice tip de lichid (seros, serosangvin, sanguinolent etc.).

► Tratament

Revărsatele mici pot fi monitorizate în clinică prin observarea atentă a *presiunii venoase jugulare (VPJ)* și testarea pentru puls paradoxal. Ecocardiogramele seriate sunt indicate dacă nu se anticipează intervenția imediată. În cazurile de tamponadă, este necesară pericardiocenteza urgentă. Deoarece relația presiune-volum a lichidului pericardic este curbilinie și ascendentă, îndepărtarea unei cantități mici de lichid produce adesea o scădere dramatică a presiunii intrapericardice și un beneficiu imediat, dar drenajul complet cu un cateter este preferabil. Drenajul continuu sau repetat este uneori indicat, în special în cazul revărsatelor maligne. Ferestrele pericardice obținute prin toracoscopie video-asistată au fost foarte eficiente în prevenirea recurențelor.

Tratamentul ulterior depinde de natura procesului primar. În special, revărsatul recurent în bolile neoplazice și uremia justifică uneori pericardiectomia parțială, așa cum s-a menționat anterior.

► Când să se facă referire

- Orice revărsat pericardic inexplicabil trebuie trimis imediat la un cardiolog pentru evaluare completă și tratament .
- Revărsatele pericardice banale sunt frecvente, în special în insuficiența cardiacă congestivă, iar trimiterea la medic nu este necesară decât dacă există simptome evidente de pericardită .
- În cazurile de hipotensiune arterială sau puls paradoxal care indică faptul că revărsatul pericardic provoacă tulburări hemodinamice, pacientul necesită trimitere imediată la medic.
- Semnele ecocardiografice de tamponadă sunt întotdeauna o indicație de trimitere la medic.

Burgess LJ și colab. Rolul testelor biochimice în diagnosticul revărsaturilor pericare mari. Chest. 2002 Feb;121(2):495-9. [PMID: 11834663]

Kühn B și colab. Etiologia, gestionarea și prognosticul revărsaturilor pericardice pediatrice. Pediatr Cardiol. Ianuarie 2008;29(1):90-4. [PMID: 17674083]

Roy CL și colab. Acest pacient cu revărsat pericardic are tamponadă cardiacă? JAMA. 25 aprilie 2007;297(16):1810-8. [PMID: 17456823]

PERICARDITĂ CONSTRICTIVĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Date despre insuficiența ventriculară dreaptă cu creșterea presiunii venoase jugulare (VPJ) , edem, hepatomegalie și ascită.

► Absența unei coborâri sau a unei ridicări a JVP la inspirație - (semnul Kussmaul).

► Date ecocardiografice ale reboundului septal și scăderea vitezei fluxului mitral la inspirație.

► Date privind cateterizarea interacțiunii dintre ventriculele drept și stâng, semnul „rădăcinii pătrate", egalizarea presiunilor diastolice, presiunea normală a arterei pulmonare și curba îngustă a presiunii ventriculare drepte care crește odată cu inspirația.

► Generalități

Inflamația poate duce la un pericard îngroșat, fibros și aderent, care restricționează umplerea diastolică și induce presiuni venoase cronic crescute. Anterior, cea mai frecventă cauză a pericarditei constrictive

era tuberculoza, dar astăzi apare mai frecvent după radioterapie, chirurgie cardiacă sau pericardită virală; o altă cauză rară este histoplasmoza.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Principalele simptome sunt dispneea, oboseala și slăbiciunea, care progresează lent. Edemul cronic, congestia hepatică și ascita sunt aproape întotdeauna prezente. Ascita apare disproporționată față de gradul de edem periferic. La examinare, aceste semne sunt relevate, împreună cu o presiune venoasă jugulară caracteristic crescută, cu undă *y descendentă rapidă* . Aceasta poate fi detectată la capul patului prin observarea atentă a pulsului jugular și a unei unde de puls crescute, evidentă la sfârșitul sistolei (datorită accentuării undei *v* de către unda *y* descendentă rapidă). Semnul lui Kussmaul (eșecul scăderii presiunii venoase jugulare la inspirație) este, de asemenea, o constatare frecventă. De fapt, apexul se poate retrage odată cu sistola, iar la începutul diastolei se poate auzi o „bătaie" pericardică. Pulsul paradoxal este mai puțin frecvent. Fibrilația atrială este adesea prezentă.

B. Studii diagnostice

Uneori, pericardita constrictivă este foarte dificil de distins de cardiomiopatia restrictivă. Când diagnosticul este neclar, sunt necesare teste neinvazive și cateterism cardiac pentru a diferenția între cele două.

1. Constatări radiografice. Radiografia toracică poate evidenția o inimă de dimensiuni normale sau cardiomegalie. Calcificarea pericardică se observă cel mai bine pe imaginea laterală și este mai puțin frecventă. Foarte rar afectează apexul ventriculului stâng, iar calcificarea în această zonă este mai degrabă consistentă cu anevrismul miocardic. Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică a inimii sunt utile doar ocazional. Pentru a stabili diagnosticul, trebuie să fie prezentă o îngroșare pericardică >4 mm, deși această anomalie nu este demonstrată la 20 până la 25% dintre pacienții cu pericardită constrictivă.

2. Ecocardiografie. Ecocardiografia evidențiază rareori un pericard îngroșat. Cu toate acestea, o recul septal este frecventă, reflectând o umplere rapidă și precoce. Interacțiunea VD/VS poate fi demonstrată printr-o reducere a fluxului mitral mai mare de 25%, foarte similară cu ceea ce se întâmplă în tamponadă.

3. Cateterizare cardiacă. În general, presiunea pulmonară este scăzută în cazurile de constricție (spre deosebire de cardiomiopatia restrictivă) și ar trebui să existe semne de interacțiune VD/VS (model redus de umplere a ventriculului stâng la inspirație) la ecocardiografie și ecografie Doppler. În pericardita constrictivă, din cauza necesității de a demonstra interacțiunea VD/VS, cateterizarea cardiacă ar trebui să includă măsurarea simultană a ambelor ventricule, stâng și drept. Din punct de vedere hemodinamic, pacienții cu constricție prezintă egalizarea presiunilor telediastolice în toate camerele cardiace, umplere rapidă timpurie urmată de o creștere bruscă a presiunii diastolice (semnul rădăcinii pătrate), presiune atrială dreaptă (VD) la telediastolă mai mare de o treime din presiunea sistolică, măsurători simultane ale presiunii sistolice a VD și a ventriculului stâng (VS) relevă o discordanță cu inspirația (presiunea VD crește pe măsură ce presiunea VS scade) și aproape întotdeauna este prezent un semn Kussmaul (presiunea atrială dreaptă nu scade la inspirație). Aria de presiune a VD poate fi, de asemenea, mai mică în timpul expirației și mai mare în timpul inspirației, reflectând variabilitatea umplerii VD la respirație. Recent, s-a demonstrat că raportul variabil dintre ariile de presiune ale VD și VS permite confirmarea diagnostică. În cardiomiopatia restrictivă, presiunea diastolică a VS este aproape întotdeauna cu 5 mmHg mai mare decât presiunea diastolică a VD, există hipertensiune pulmonară, iar măsurătorile simultane ale presiunii sistolice a ventriculului drept și stâng relevă o scădere concordantă a presiunilor sistolice ventriculare de vârf în timpul inspirului.

► Tratament

Tratamentul inițial constă în diureză. Ca și în alte afecțiuni cu insuficiență ventriculară dreaptă, diureza trebuie să fie viguroasă, utilizând diuretice de ansă (torsemid dacă se suspectează edem intestinal), tiazide și antagoniști ai aldosteronului (în special dacă este prezentă ascită). Aquaforeza este uneori foarte utilă. Pericardiectomia chirurgicală trebuie efectuată atunci când simptomele nu pot fi controlate cu diuretice. Cu toate acestea, pericardiectomia îndepărtează doar pericardul dintre căile nervului frenic, iar majoritatea pacienților necesită în continuare diuretice după procedură, deși simptomele se ameliorează aproape întotdeauna dramatic. Morbiditatea și mortalitatea după pericardiectomie sunt ridicate (până la 15%), cele mai mari rate fiind înregistrate la pacienții cu cea mai mare dizabilitate înainte de operație. Din acest motiv, majoritatea experților recomandă pericardiectomia precoce, mai degrabă decât amânată, atunci când sunt prezente simptome.

► Când să se facă referire

Dacă diagnosticul de pericardită constrictivă este neclar sau simptomele nu se ameliorează cu tratamentul medical, este indicată trimiterea la un cardiolog pentru a stabili diagnosticul și a recomanda tratamentul.

Ariyarajah V și colab. Utilitatea rezonanței magnetice cardiovasculare în boala pericardică constrictivă. Cardiol Rev. 2009 Mar-Apr;17(2):77-82. [PMID: 19367149]

Bansal R și colab. Constricție pericardică după transplant cardiac. J Heart Lung Transplant. 2010 Mar;29(3):371-7. [PMID: 19804990]

Dal-Bianco JP și colab. Rolul ecocardiografiei în diagnosticul pericarditei constrictive. J Am Soc Echocardiogr. Ianuarie 2009;22(1):24-33. [PMID: 19130999]

Garg R și colab. Pericardită constrictivă efuzivă. Insuficiență cardiacă congestivă. Iulie-august 2009;15(4):199-201. [PMID: 19627296]

Marnejon T și colab. Inima îngustată. Postgrad Med. 2008 aprilie; 120(1): 8-10. [PMID: 18467803]

Schwefer M și colab. Pericardita constrictivă, încă o provocare diagnostică: o analiză cuprinzătoare a managementului clinic. Eur J Cardiothorac Surg. 2009 sept.;36(3):502-10. [PMID: 19394850]

Sengupta PP și colab. Pericardită constrictivă. CircJ. 2008Oct;72(10):1555-62. [PMID: 18762706]

Talreja DR și colab. Pericardita constrictivă în epoca modernă: criterii noi de diagnostic în laboratorul de cateterism cardiac. J Am Coll Cardiol. 22 ianuarie 2008;51(3):315-9. [PMID: 18206742]

HIPERTENSIUNE PULMONARĂ ȘI CARDIOPATOLOGIE PULMONARĂ

HIPERTENSIUNE PULMONARĂ IDIOPATICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Se observă mai des la femeile tinere.
- Dispnee, adesea cianoză, fără dovezi de boală a inimii stângi.
- Mărirea arterei pulmonare la radiografia toracică.
- Creșterea presiunii în vena jugulară și elevația ventriculului drept.
- Ecocardiografia este adesea diagnostică.

► Informații generale

Patul vascular pulmonar normal oferă o rezistență la fluxul sanguin de aproape 10 ori mai mică decât sistemul arterial sistemic. - Hipertensiunea pulmonară este clasificată ca ușoară dacă presiunea medie a arterei pulmonare (PAM) este >20 mmHg, moderată dacă este >30 mmHg și severă când este >45 mmHg. Experții recomandă acum ca diagnosticul de hipertensiune pulmonară idiopatică să se bazeze ferm pe o PAM medie >25 mmHg, însoțită de o presiune capilară pulmonară de tip pană <16 mmHg în repaus. Spre deosebire de circulația sistemică, rezistența vasculară pulmonară este modificată mult mai mult de mediatorii vasculari locali decât de sistemul nervos adrenergic, deși receptorii ***α-*** și P-adrenergici sunt prezenți în mușchiul neted vascular pulmonar. Celulele endoteliale pulmonare normale mențin mușchiul neted vascular într-o stare relaxată. Vasoconstricția pulmonară este mediată de hipoxie, precum și de endotelină și angiotensină II. Vasodilatația poate fi modificată de anumite prostaglandine, antagoniști ai receptorilor de endotelină, relaxante ale mușchilor netezi și oxid nitric.

Deși anterior se numea **hipertensiune pulmonară „primară”** , termenul preferat acum este „hipertensiune pulmonară idiopatică”, definită ca hipertensiune pulmonară și rezistență vasculară pulmonară crescută în absența altor boli pulmonare sau cardiace. Cauza sa este necunoscută, deși au fost identificate tipare genetice clare și probabil reprezintă o modificare a uneia sau mai multor căi biologice descrise anterior. O mutație a genei *BMPR2* (care codifică proteina receptorului morfogenetic osos 2), un receptor de suprafață celulară pentru factorul de creștere transformant P (TGF-β), este cea mai frecvent identificată anomalie genetică. În cazuri rare, au fost identificate două gene suplimentare pentru receptorii de suprafață celulară, inclusiv kinaza 1 de tip activin *(ALK-1)* și endoglina *(ENG).* Aproximativ 20% dintre pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică au *mutația BMPR2.* Examenul patologic relevă de obicei o îngustare difuză a arteriolelor pulmonare. Dovezile indirecte sugerează că emboliile pulmonare recurente neidentificate sau tromboza *in situ* pot juca un rol în unele cazuri. Totuși, acesta din urmă ar putea fi un factor agravant (declanșat de leziuni endoteliale locale) mai degrabă decât o cauză a sindromului. Hipertensiunea pulmonară idiopatică trebuie diferențiată de alte cauze de hipertensiune pulmonară secundară severă, cum ar fi scleroza sistemică, hipertensiunea pulmonară asociată cu HIV, ciroza și cardiopatia congenitală (în special cele cu șunt distal la nivelul valvei tricuspide). În cazuri rare, pot fi prezente boli venoase pulmonare (boală veno-ocluzivă pulmonară) sau stenoza arterei pulmonare periferice. De asemenea, trebuie excluse bolile inimii stângi, în special stenoza mitrală, sau orice cauză de creștere a presiunii atriale stângi. Tabelul 10-13 enumeră afecțiunile care cauzează hipertensiune pulmonară.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tabloul clinic este similar cu cel al hipertensiunii pulmonare din alte cauze. Bolile pulmonare cronice, în special apneea în somn, pot fi trecute cu vederea ca o cauză a hipertensiunii pulmonare. Pacienții tipici sunt femei tinere cu dovezi de insuficiență ventriculară dreaptă, aproape întotdeauna progresivă, care duce la deces în decurs de doi până la opt ani. În aceste cazuri, prognosticul este foarte diferit de cel al pacienților cu fiziologie Eisenmenger din cauza unui șunt stânga-dreapta; 40% dintre persoanele cu fiziologie Eisenmenger sunt în viață la 25 de ani de la diagnosticare. Pacienții prezintă manifestări de debit cardiac scăzut, cu slăbiciune și oboseală, precum și edem și ascită pe măsură ce insuficiența ventriculară dreaptă progresează. Este prezentă cianoza periferică, iar sincopa poate apărea la efort.

B. Studii diagnostice

În hipertensiunea pulmonară idiopatică, testele de laborator ar trebui să excludă o cauză secundară. O stare de hipercoagulabilitate trebuie evaluată prin cuantificarea proteinelor C și S, detectarea anticoagulantului lupic și măsurarea NIVELURILOR FACTORULUI V LEIDEN ȘI ALE D-DIMERULUI. Embolia pulmonară cronică trebuie exclusă (aproape întotdeauna prin scintigrafie pulmonară sau tomografie computerizată spiralată cu substanță de contrast). Radiografie toracică

Tabelul 10-13. Cauzele hipertensiunii pulmonare.

- **Hipertensiune arterială pulmonară**
  - **Cauze primare**
    - **Hipertensiune pulmonară primară**
    - **Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului**
  - **Cauze secundare**
    - **Boala țesutului conjunctiv**
    - **Fiziologia Eisenmenger (cardiopatie congenitală)**
    - **Hipertensiune portală**
    - **HIV**
    - **Medicamente/toxine (în special anorexigene)**
- **Hipertensiune venoasă pulmonară**
  - **Boala inimii stângi**
  - **Obstrucția venoasă pulmonară**
    - **Boala veno-ocluzivă**
    - **Mediastinită fibrozantă (poate fi legată de histoplasmoză sau radiații)**
- **Tulburări pulmonare sau hipoxemie**
  - **Boala pulmonară obstructivă cronică**
  - **Boala pulmonară interstițială**
  - **Apnee în somn**
  - **Altitudine mare (expunere cronică)**
  - **Displazie alveolocapilară**
- **Boala tromboembolică cronică**
  - **Obstrucție trombotică (cheag)**
  - **Embolii pulmonare (tumoare, corp străin)**
- **Tulburări ale vascularizației pulmonare**
  - **Schistosomiază**
  - **Sarcoidoză**
  - **Histiocitoza X**
  - **Alții**

Modificat după Rich S (editor). Hipertensiunea pulmonară primară: Rezumat executiv al Simpozionului Mondial - Hipertensiunea pulmonară primară, 1998.

O radiografie toracică ajută la excluderea unei cauze pulmonare primare (edemul pulmonar în zone irregulare poate ridica suspiciunea unei boli veno-ocluzive pulmonare). Dacă se suspectează apneea în somn, este indicat un studiu al somnului. ECG-ul indică de obicei hipertrofia ventriculară dreaptă (HVD) și

mărirea ventriculului drept (VD). Ecocardiografia și studiile Doppler demonstrează mărirea VD și a atriului drept; uneori acestea sunt enorme și au o contractilitate slabă. Poate fi prezentă regurgitare pulmonară sau tricuspidiană severă. Aplatizarea septală sugerează - hipertensiune pulmonară. Imagistica Doppler a jetului retrograd în valva tricuspidă ajută la estimarea presiunii sistolice a VD. Testele funcției pulmonare pot exclude alte tulburări, deși hipertensiunea pulmonară primară este uneori prezentă cu o scădere a capacității de difuzie a plămânului pentru monoxidul de carbon (DLCO2) ȘI desaturație severă (în special dacă foramenul oval permeabil este mărit și există un șunt dreapta-stânga). O tomografie computerizată toracică arată mărirea arterei pulmonare și exclude alte cauze, cum ar fi emfizemul pulmonar sau boala pulmonară interstițială. Angiografia pulmonară (sau angiografia prin rezonanță magnetică sau angiografia CT) relevă pierderea vaselor pulmonare acinare mai mici și îngustarea treptată a celor mari. Cateterismul cardiac permite măsurarea presiunilor pulmonare și testarea reactivității vasculare cu diverși agenți, cum ar fi oxigen 100%, adenozina, epoprostenolul și oxidul nitric. Un răspuns pozitiv este o scădere a presiunii pulmonare medii cu >20%, iar presiunea pulmonară medie este redusă la <45 mmHg.

► Tratament și prognostic

Până de curând, singurul tratament pentru hipertensiunea pulmonară idiopatică era un studiu clinic cu blocante ale canalelor de calciu (cum ar fi amlodipina, diltiazemul și nifedipina), oxigenoterapia și, în cele din urmă, transplantul pulmonar. În prezent, sunt disponibile mai multe opțiuni terapeutice aprobate. Algoritmul de tratament se bazează pe răspunsul la vasodilatatoare în laboratorul de cateterism cardiac. Dacă pacientul răspunde la vasodilatatoare, blocantele canalelor de calciu sunt medicamentele de primă linie. Dacă acestea sunt ineficiente sau pacientul nu răspunde la vasodilatatoare, tratamentul depinde de funcția pulmonară. Dacă pacientul prezintă simptome de clasa II OMS, se recomandă inhibitori ai fosfodiesterazei (sildenafil sau tadalafil) sau antagoniști ai receptorilor de endotelină (bosentan sau ambrisentan). Dacă pacientul prezintă simptome de clasa III OMS, la regim trebuie adăugați analogi de prostaciclină (epoprostenol intravenos; iloprost inhalator; sau beraprost sau treprostinal subcutanat). Pentru pacienții cu simptome clasa 4 OMS, epoprostenolul sau iloprostul trebuie utilizate în monoterapie, deși unii experți sugerează în continuare terapii combinate. Majoritatea autorităților recomandă anticoagularea orală pe termen lung. Oxigenul suplimentar, în special noaptea, pare să amelioreze simptomele și să ajute la reducerea presiunii pulmonare. Diureticele ameliorează edemul inimii drepte. Transplantul pulmonar este o opțiune viabilă în unele centre, deși mortalitatea chirurgicală este ridicată (aproximativ 20 până la 25%), iar supraviețuirea la doi ani este de doar aproximativ 55%. Femeile cu hipertensiune pulmonară semnificativă nu ar trebui să rămână însărcinate; trebuie luată în considerare contracepția permanentă. Progresele terapeutice viitoare includ posibila utilizare a inhibitorilor angiogenezei, inhibitorilor factorilor de creștere și citoblastelor endoteliale sau a celulelor progenitoare.

Majoritatea pacienților decedează din cauza insuficienței ventriculare drepte; s-a demonstrat că dilatarea marcată a ventriculului drept și funcția contractilă deficitară prezic mortalitatea precoce. Rezonanța magnetică este cea mai bună metodă de evaluare a volumului și funcției.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică trebuie trimiși la un cardiolog sau pneumolog specializat în evaluarea și tratamentul persoanelor cu hipertensiune pulmonară inexplicabilă (presiune sistolică a ventriculului drept >35 mmHg măsurată prin ecocardiografie).

Barst RJ și colab. Algoritm de tratament actualizat bazat pe dovezi în hipertensiunea arterială pulmonară. J Am Coll Cardiol. 30 iunie 2009;54(1 Suppl): S78-84. [PMID: 19555861]

Ghofrani HA și colab. Incertitudini în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare și arteriale. Circulation. 9 septembrie 2008; 118(11):1195-201. [PMID: 18779455]

Hoeper MM și colab. Diagnosticul, evaluarea și tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale non-pulmonare. J Am Coll Cardiol. 30 iunie 2009; 54(1 Suppl):S85-96. [PMID: 19555862]

Rubin LJ și colab. Evaluarea și gestionarea pacientului cu hipertensiune arterială pulmonară. Ann Intern Med. 16 august 2005;143(4):282-92. [PMID: 16103472]

CARDIOPOLIE PULMONARĂ (coronaropulmonară)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Semne și simptome ale bronșitei cronice și ale emfizemului pulmonar .

► Presiune crescută în vena jugulară, ridicare parasternală , edem, hepatomegalie, ascită.

► ECG-ul prezintă unde P înalte, apicale (P pulmonale), deviație a axei spre dreapta și hipertrofie ventriculară dreaptă.

► Radiografie toracică: ventriculul drept și artera pulmonară mărite.

► Ecocardiografia sau angiografia cu radionuclizi exclude disfuncția ventriculară stângă primară.

► Generalități

Termenul „cor pulmonale” se referă la insuficiența ventriculară dreaptă sistolică și diastolică rezultată din boli pulmonare și hipoxia consecventă sau din boli vasculare pulmonare (hipertensiune pulmonară). Manifestările sale clinice depind de boala primară subiacentă și de efectele acesteia asupra inimii.

Cea mai frecventă cauză a bolii cardiopulmonare este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Cauzele mai puțin frecvente includ pneumoconioza, fibroza pulmonară, cifoscolioza, hipertensiunea pulmonară primară , episoadele repetate de embolizare pulmonară subclinică și clinică, sindromul Pickwick, schistosomioza și infiltrarea capilară pulmonară restrictivă sau limfangitică prin carcinom metastatic.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele predominante ale bolii cardiopulmonare compensate - sunt legate de afecțiunea pulmonară și includ tuse productivă cronică, dispnee de efort, respirație șuierătoare, oboseală ușoară și slăbiciune. Când boala pulmonară provoacă insuficiență ventriculară dreaptă, aceste simptome se intensifică. Pot exista, de asemenea, edeme în regiunile dependenți și durere în cadranul superior drept al abdomenului. Semnele bolii cardiopulmonare includ cianoză, imbolnavirea degetelor, vene cervicale distendite, împingere sau galop ventricular drept (sau ambele), pulsații sternale sau epigastrice joase proeminente, hepatomegalie sensibilă, edeme în regiunile

dependenți și ascită.

B. Date de laborator

Policitemia este adesea prezentă în cor pulmonale secundară bolii pulmonare obstructive cronice. Saturația arterială a oxigenului este frecvent mai mică de 85%; PCO2 nu este întotdeauna crescută.

C. ECG și radiografie toracică

ECG-ul va prezenta probabil deviații ale axei drepte și unde P vârfuri. Undele S profunde sunt prezente în derivația V6 . Deviațiile axei drepte și voltajul scăzut sunt observate ocazional la pacienții cu emfizem pulmonar. Hipertrofia ventriculară dreaptă evidentă este mai puțin frecventă, cu excepția hipertensiunii pulmonare idiopatice. ECG-ul imită adesea infarctul miocardic; undele Q pot fi prezente în derivațiile II, III și aVF datorită poziției verticale a inimii, dar acestea sunt rareori profunde sau largi, ca în infarctul miocardic inferior. Aritmiile supraventriculare sunt frecvente și nespecifice.

Radiografia toracică arată prezența sau absența bolii parenchimatoase, precum și un ventricul drept și o arteră pulmonară proeminente.

D. Studii diagnostice

Testele funcționale pulmonare confirmă aproape întotdeauna boala pulmonară subiacentă. Ecocardiografia ar trebui să arate o dimensiune și o funcție normală a ventriculului stâng, dar cu dilatarea ventriculului drept și a atriului. Scintigrafia de perfuzie pulmonară este rareori utilă, dar un rezultat negativ ajută la excluderea emboliei pulmonare cronice. Tomografia computerizată multislice a înlocuit angiografia pulmonară ca fiind cea mai specifică metodă de diagnostic pentru embolia pulmonară. Nivelurile serice de BNP pot fi crescute din cauza disfuncției ventriculare drepte.

Diagnostic diferențial

În stadiile incipiente, cardiopatia pulmonară poate fi diagnosticată pe baza datelor radiologice, a ecocardiografiei sau a ECG-ului. Cateterismul cardiac drept permite un diagnostic definitiv, dar este aproape întotdeauna efectuat pentru a exclude insuficiența ventriculară stângă sau boala venoasă pulmonară, care poate fi o cauză neidentificată a insuficienței ventriculare drepte la unii pacienți. Diagnosticul diferențial ia în considerare în primul rând boala pulmonară specifică care a cauzat insuficiența ventriculară dreaptă (vezi mai sus).

► Tratament

Detaliile tratamentului bolilor pulmonare cronice (insuficiență respiratorie cronică) sunt descrise în Capitolul 9. În caz contrar, tratamentul este direcționat către procesul pulmonar care cauzează insuficiența ventriculară dreaptă. Principalele metode de tratament sunt oxigenul, restricția de sare și fluide și diureticele; un regim diuretic combinat (diuretice de ansă, tiazide și spironolactonă) este adesea util, așa cum s-a descris anterior pentru alte cauze de insuficiență ventriculară dreaptă.

► Prognoză

Cardiopatia compensată (sau cor pulmonale) are același prognostic ca și boala pulmonară subiacentă. Odată ce apar semne de congestie, speranța medie de viață este de doi până la cinci ani, dar supraviețuirea este mult mai lungă atunci când cauza este emfizemul necomplicat.

► Când să se facă referire

Pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă inexplicabilă sau dificil de tratat trebuie îndrumați către un cardiolog sau pneumolog în efortul de a descoperi cauzele corectabile și de a lua în considerare opțiunile terapeutice.

Han MK și colab. Boli pulmonare și inimă. Circulație. 18 decembrie 2007;116(25):2992-3005. [PMID: 18086941]

Hoeper MM și colab. Diagnosticul, evaluarea și tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale non-pulmonare. J Am Coll Cardiol. 30 iunie 2009; 54(1 Suppl):S85-96. [PMID: 19555862]

Lehrman S și colab. Hipertensiunea pulmonară primară și cor pulmonale. Cardiol Rev. 2002 sept.-oct.;10(5):265-78. [PMID: 12215190]

Morrison LK și colab. Utilitatea unui test rapid al peptidelor B-natriuretice în diferențierea insuficienței cardiace congestive de afecțiunile pulmonare la pacienții care prezintă dispnee. J Am Coll Cardiol. 16 ianuarie 2002;39(2):202-9. [PMID: 11788208]

Boli neoplazice ale inimii

Tumorile cardiace primare sunt rare și constituie doar o mică parte din toate tumorile care lezează inima sau pericardul. Cea mai frecventă tumoră primară este mixomul atrial , reprezentând aproximativ 50% din toate neoplasmele din seriile de cazuri la adulți. De obicei, este atașat de septul atrial și este mai probabil să lezeze atriul stâng decât cel drept. Mixoamele familiale apar ca parte a **complexului Carney ,** care constă din mixoame, leziuni cutanate pigmentate și neoplazie endocrină. Persoanele cu mixom pot prezenta caracteristici ale unei boli sistemice, cu obstrucție a fluxului sanguin prin inimă sau semne de embolizare periferică. Aceste caracteristici includ febră, stare generală de rău, pierdere în greutate, leucocitoză, rată crescută de sedimentare a eritrocitelor și emboli (periferici sau pulmonari, în funcție de localizarea tumorii). Este adesea confundată cu endocardita infecțioasă, limfom, alte tipuri de cancer sau boli autoimune. În alte cazuri, malformația poate crește la o dimensiune mare și poate provoca simptome datorate obstrucției fluxului mitral. Pot fi prezente edem pulmonar episodic (care apare de obicei în ortostatism) și semne de debit cardiac scăzut. Examenul fizic relevă de obicei un sunet diastolic legat de mișcarea tumorii („lovitură tumorală") sau un suflu diastolic similar cu cel din stenoza mitrală. Unele mixoame cu tendoană dreaptă induc simptome de insuficiență ventriculară dreaptă.

Diagnosticul se stabilește prin ecocardiografie sau prin examinarea histopatologică a materialului embolic. Rezonanța magnetică cardiacă este doar un adjuvant. Angiografia cu substanță de contrast nu este, în general, necesară. Îndepărtarea chirurgicală poate fi curativă, deși apar recurențe, și se recomandă monitorizarea ecocardiografică serială, cel puțin anual.

Pe locul doi, cele mai frecvente tumori cardiace sunt fibroelastomele papilare valvulare și lipoamele septale atriale. Aceste anomalii tind să fie benigne și nu necesită tratament . Alte tumori cardiace primare includ rabdomioamele (adesea multiple în ventriculele drept și stâng), histiocitoamele fibroase, hemangioamele și o varietate de sarcoame rare. Diagnosticul poate fi susținut de un contur cardiac anormal pe radiografia toracică. Ecocardiografia este utilă, dar uneori nu detectează tumorile care infiltrează peretele ventricular. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă devine metoda de diagnostic de elecție.

Inima poate fi afectată și de metastaze provenite de la tumori maligne. Acestea sunt cel mai frecvent observate în melanomul malign, deși alte neoplasme care afectează inima includ carcinomul bronhogen, carcinomul mamar, limfoamele, carcinomul renal și, la

pacienții cu SIDA, sarcomul Kaposi. Acestea sunt adesea silențioase clinic, deși pot provoca tamponadă pericardică, aritmii și tulburări de conducere, insuficiență cardiacă și embolii periferice. Diagnosticul se stabilește prin ecocardiografie, iar imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia computerizată sunt, de asemenea, utile. ECG-ul evidențiază unde Q regionale. Prognosticul este rezervat pentru tumorile cardiace secundare; nu există un tratament eficient. În cazuri excepționale, este indicată rezecția chirurgicală sau chimioterapia.

Multe tumori primare sunt rezecabile. Mixoamele atriale trebuie excizate din cauza incidenței ridicate a embolizării din cauza acestor neoplasme friabile. Fibroelastomele papilare sunt de obicei benigne, dar produc emboli, iar cele mari trebuie luate în considerare pentru excizie chirurgicală. Revărsatele pericardice mari din tumorile metastatice pot fi drenate pentru a îmbunătăți confortul pacientului, dar revărsatul recidivează. Rabdomioamele pot fi vindecate chirurgical dacă tumora este accesibilă și poate fi excizată în timp ce este încă prezent suficient miocard funcțional intact.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu suspiciune de tumori cardiace trebuie trimiși la un cardiolog sau chirurg cardiolog pentru evaluare și posibil tratament.

Bennett KR și colab. Complexul Carney: constatări cutanate neobișnuite și mixom cardiac recurent. Arch Dermatol. Iulie 2005;141(7): 916-8. [PMID: 16027322]
Butany J și colab. Tumori cardiace: diagnostic și tratament. Lancet Oncol. 2005 apr;6(4):219-28. [PMID: 15811617]
O'Donnell DH și colab. Tumori cardiace: secvențe RMN cardiace optime și spectrul de apariții imagistice. Am J Roentgen. 2009 august; 193(2):377-87. [PMID: 19620434]
Restrepo CS și colab. Constatări ale imagisticii CT și RMN ale tumorilor cardiace benigne. Curr Probl Diagn Radiol. 2005 ian.-feb.;34(1):12-21. [PMID: 15644859]

AFECTACIÓN DEL CORAZÓN EN DIVERSAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Inima poate fi afectată în mai multe sindroame sistemice. Multe dintre acestea au fost deja menționate pe scurt în acest capitol. Pericardul, miocardul, valvele cardiace și arterele coronare pot fi afectate, fie individual, fie în diverse combinații. În aproape toate cazurile, manifestările cardiace nu sunt caracteristica dominantă, dar în unele, ele sunt cauza principală a simptomelor și pot fi fatale.

Cel mai frecvent tip de afectare miocardică este cardiomiopatia infiltrativă, cum ar fi amiloidoza sistemică, sarcoidoza, hemocromatoza, boala de stocare a glicogenului sau boala Fabry. Aceasta are ca rezultat cardiomiopatia restrictivă. Calcinoza cardiacă poate apărea în hiperparatiroidism (de obicei forma secundară) și în oxaloza primară. Mai multe distrofii musculare pot duce la cardiomiopatie (în special distrofia miotonică Duchenne, mai puțin frecventă, și câteva forme mai rare). Implicarea inimii în distrofia musculară Duchenne are ca rezultat cardiomiopatia focală a peretelui posterior; ECG-ul tipic prezintă forțe precordiale anterioare proeminente. Pe lângă disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă, toate aceste afecțiuni provoacă adesea anomalii de conducere, care pot fi caracteristica de prezentare sau singura. Miocardul poate fi, de asemenea, afectat în bolile inflamatorii și autoimune. Este adesea implicat în polimiozită și dermatomiozită, dar este de obicei subclinic. Lupusul eritematos sistemic, sclerodermia și bolile mixte ale țesutului conjunctiv pot provoca miocardită, deși mai des sunt afectate pericardul, arterele coronare sau valvele. Mai multe endocrinopatii, inclusiv acromegalia, tireotoxicoza, mixedemul și feocromocitomul, pot produce cardiomiopatii dilatate care se rezolvă atunci când boala de bază este tratată corespunzător.

Leziunile pericardice sunt foarte frecvente în multe afecțiuni ale țesutului conjunctiv. Lupusul eritematos sistemic se poate prezenta cu pericardită, iar afectarea pericardică (deși mai puțin frecvent simptomatică) nu este neobișnuită în artrita reumatoidă, scleroza sistemică și bolile mixte ale țesutului conjunctiv. Implicarea endocardică ia forma unor plăci fibroase (predominant pe partea dreaptă) sau a unor leziuni inflamatorii sau sclerotice ale valvelor cardiace. Cardiopatia carcinoidă rezultă din depunerea de material asemănător plăcii pe valva tricuspidă, endocardul ventricular drept și valva pulmonară și se manifestă ca insuficiență ventriculară dreaptă din cauza regurgitării valvelor tricuspidă și pulmonară. Sindroamele hipereozinofilice implică endocardul și duc la cardiomiopatie restrictivă. Mai multe sindroame artritice sunt însoțite de valvulită aortică sau aortită, cu insuficiență aortică consecutivă, inclusiv spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă și sindromul Reiter. Tulburările de colagen (cel mai frecvent sindromul Marfan, urmat de sindromul Ehlers-Danlos) lezează adesea aorta ascendentă, rezultând dilatarea anevrismală și insuficiența aortică ulterioară. Prolapsul valvei mitrale este, de asemenea, observat frecvent în aceste afecțiuni.

Aproape orice sindrom vasculitic poate implica arterele coronare și poate duce la infarct miocardic. Este cel mai frecvent în poliarterita nodoasă și lupusul eritematos sistemic. Două sindroame mesvasculare au o predilecție deosebită pentru arterele coronare: boala Kawasaki și arterita Takayasu. Boala Kawasaki poate provoca anevrisme coronare, uneori mari. Arterita Takayasu afectează vasele mari mai mult decât arterele coronare, iar leziuni uniforme, fusiforme, sunt adesea observate, în special la orificiile vaselor. În această afecțiune, simptomul de prezentare poate fi un infarct miocardic.

Tratamentul este, în general, direcționat către boala subiacentă . Medicamentele antiinflamatoare au fost întotdeauna utilizate, dar există un interes reînnoit pentru utilizarea agenților biologici emergenți pentru unele boli. Unele terapii de substituție enzimatică (de exemplu, galactozidaza ***A*** pentru boala Fabry) sunt eficiente. Înlocuirea hormonală sau blocarea producției excesive de hormoni poate fi eficientă. Intervenția chirurgicală este indicată atunci când o leziune anatomică poate fi reparată.

Chung SA și colab. Progrese în utilizarea agenților biologici pentru tratamentul vasculitei sistemice. Current Opinion Rheumatol. Ianuarie 2009;21(1):3-9. [PMID: 19077713]
Freeman AF și colab. Boala Kawasaki: rezumatul ghidurilor Asociației Americane a Inimii. Am Fam Physician. 1 octombrie 2006;74(7):1141-8. [PMID: 17039750]
Magnani JW și colab. Miocardita: tendințe actuale în diagnostic și tratament. Circulation. 14 februarie 2006;113(6):876-90. [PMID: 16476862]

Riboldi P și colab. Implicarea cardiacă în bolile autoimune sistemice. Clin Rev Allergy Immunol. Decembrie 2002;23(3):247-61. [PMID: 12402411]
Strickberger SA și colab. Declarația științifică AHA/ACCF privind evaluarea sincopei: din partea Consiliilor Asociației Americane a Inimii pentru Cardiologie Clinică, Asistență Medicală Cardiovasculară, Boli Cardiovasculare la Tineri și Accident Vascular Cerebral și a Grupului de Lucru Interdisciplinar pentru Cercetarea Calității Îngrijirii și a Rezultatelor; și a Fundației Colegiului American de Cardiologie: în colaborare cu Societatea de Ritm Cardiac: aprobată de Societatea Autonomă Americană. Circulation. 17 ianuarie 2006;113(2):316-27. [PMID: 16418451]

CARDIOPATIA TRAUMATICĂ

Desigur, plăgile penetrante ale inimii sunt aproape întotdeauna fatale, cu excepția cazului în care sunt reparate chirurgical. Plăgile prin înjunghiere ale ventriculului drept provoacă uneori hemopericard care nu progresează spre tamponadă.

Traumatismul contondent este cea mai frecventă cauză de leziuni cardiace, în special în afara departamentelor de urgență. Acest tip de leziune este frecvent în accidentele rutiere și poate apărea în cazul oricărei forme de traumatism toracic, inclusiv în cazul eforturilor de resuscitare cardiopulmonară. Cele mai frecvente leziuni sunt contuziile miocardice sau hematoamele. Alte forme de leziuni cardiace non-ischemice includ leziunile metabolice cauzate de arsuri, șocuri electrice sau sepsis. Aceste leziuni pot fi asimptomatice (în special în cazurile mai severe) sau pot prezenta durere toracică nespecifică sau, nu rareori, o componentă pericardică. Nivelurile crescute ale enzimelor cardiace sunt frecvente, deși nivelurile nu se corelează cu prognosticul. Ecocardiografia poate evidenția un segment akinetic sau un revărsat pericardic. Pericardiocenteza este justificată dacă tamponada este evidentă. Insuficiența cardiacă este rară atunci când nu există leziuni cardiace sau pericardice concomitente, iar tratamentul conservator este suficient.

Traumatismele severe pot provoca, de asemenea, ruptură cardiacă sau valvulară. Ruptura inimii poate afecta orice cameră, dar supraviețuirea este mai probabilă dacă leziunea este provocată la unul dintre atrii sau la ventriculul drept. Manifestarea clinică obișnuită este hemopericardul sau tamponada pericardică, iar intervenția chirurgicală este aproape întotdeauna necesară. În timpul traumatismelor contondente foarte severe, poate apărea ruptura valvelor mitrală și aortică; prima, poate, dacă impactul are loc în timpul sistolei, iar cea de-a doua în timpul diastolei. Pacienții ajung la spital în stare de șoc sau insuficiență cardiacă severă. Repararea chirurgicală imediată este esențială. Aceleași tipuri de leziuni pot provoca transecția aortei, la nivelul arcului aortic sau într-un punct distal de originea arterei subclaviculare stângi. Cele mai utile și disponibile imediat tehnici de diagnostic sunt ecocardiografia transesofagiană și transtoracică.

Traumatismele contondente pot, de asemenea, afecta arterele coronare. Cea mai frecventă manifestare este tromboza coronariană acută sau subacută. Sindromul clinic este infarctul miocardic acut, cu anomalii ECG, enzimatice și contractile consecutive. Revascularizarea urgentă este uneori fezabilă, fie percutanată, fie prin bypass coronarian. Anevrismele ventriculare stângi sunt un rezultat frecvent al ocluziilor coronariene traumatice, probabil din cauza ocluziei bruște fără suport vascular colateral. Traumatismele cardiace contondente pot provoca, de asemenea, disecția sau ruptura unei artere coronare.

Embrey R. Traumatisme cardiace. Clinica de Chirurgie Toracică. 2007 februarie; 17(1):87-93. [PMID: 17650701]

Navid F și colab. Traumatisme ale vaselor mari și cardiace: strategii de diagnostic și gestionare. Semin Thorac Cardiovasc Surg. Primăvara 2008;20(1):31-8. [PMID: 18420124]

BOLI DE INIMĂ ȘI CHIRURGIE

În prezent, există ghiduri care ajută medicii și pacienții să definească mai bine riscul chirurgiei cardiace și non-cardiace. Cei mai ușori de utilizat algoritmi pentru chirurgia cardiacă pot fi găsiți pe două site-uri web: unul este euroSCORE (www.euroSCORE.org/calc.html), iar celălalt este baza de date *a Societății Chirurgilor Toracici* (STS), care oferă o perspectivă longitudinală asupra riscului chirurgiei cardiace (www.ctsnet.org/section/stsdatabase).

Pentru a evalua riscul intervențiilor chirurgicale non-cardiace, ghidurile Comitetului special ACC/AHA prezintă algoritmi utili (www.acc.org sau http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/50/17/e59). De asemenea, este disponibilă o actualizare recentă care include controversa din jurul utilizării profilaxiei cu beta-blocante.

Fleisher LA și colab. Ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea și îngrijirea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiacă: Rezumat executiv: Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 privind evaluarea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiacă) Elaborat în colaborare cu Societatea Americană de Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea de Ritm Cardiac, Societatea Anesteziștilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societatea pentru Medicină și Biologie Vasculară și Societatea pentru Chirurgie Vasculară. J Am Coll Cardiol. 23 octombrie 2007;50(17):1707-32. [PMID: 17950159]

Fleisher LA și colab. 2009 Actualizare ACCF/AHA axată pe beta-blocada perioperatorie încorporată în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea și îngrijirea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiacă. J Am Coll Cardiol. 24 noiembrie 2009;54(22):e13-e118. [PMID: 19926002]

COMPLICAȚII CARDIOVASCULARE DE SARCINĂ

Capitolul 19 descrie hipertensiunea arterială asociată sarcinii (eclampsia și preeclampsia).

1. Cardiomiopatia de sarcină (cardiomiopatia peripartum)

Cardiomiopatia dilatativă apare la una din 4.000 până la 15.000 de paciente în ultima lună de sarcină sau în primele șase luni postpartum. Cauza rămâne neclară, dar au fost sugerați factori imuni și virali. Recent, boala a fost legată de un produs al scindării catepsinei-D din hormonul prolactină, sugerând că blocarea prolactinei este o strategie terapeutică potențială dacă este demonstrată în studii clinice. Afecțiunea apare cel mai adesea la femeile cu vârsta peste 30 de ani, este de obicei asociată cu prima sau a doua sarcină și este legată de hipertensiunea gestațională și de medicamentele administrate pentru a opri contracțiile uterine. Evoluția problemei este variabilă; multe cazuri se ameliorează sau se rezolvă complet în câteva luni, dar altele progresează spre insuficiență cardiacă refractară. Aproximativ 60% dintre paciente se recuperează complet. Terapia imunosupresoare este adesea recomandată, dar există date limitate care să susțină utilizarea acesteia. Recent, beta-blocantele au fost administrate în doze rezonabile acestor paciente, cu doar succes anecdotic. Unii autori recomandă anticoagularea din cauza unui risc mai mare de precipitare a evenimentelor trombotice. În cazurile severe, utilizarea temporară a oxigenării extracorporale cu membrană (ECMO) a salvat vieți. Recidiva este frecventă în sarcinile ulterioare, mai ales dacă funcția cardiacă nu s-a recuperat complet.

Biteker M și colab. Rolul bromocriptinei în cardiomiopatia peripartum. A.M. J Obstet Gynecol. 2009 august;201(2):e13. [PMID: 19306960]

Leinwand LA. Evenimente moleculare care stau la baza cardiomiopatiei induse de sarcină . Cell. 9 februarie 2007;128(3):437-8. [PMID: 17289564]

Sliwa K și colab. Managementul cardiomiopatiei peripartum. Curr Heart Fail Rep. Decembrie 2008;5(4):238-44. [PMID: 19032920]

BOLI DE INIMĂ ȘI SARCINĂ

Tratamentul bolilor de inimă în timpul sarcinii este discutat pe larg în referințele enumerate mai jos. Această scurtă secțiune descrie doar câteva puncte cheie .

O analiză cuprinzătoare a siguranței medicamentelor în timpul sarcinii și alăptării poate fi găsită la www.perinatology.com/exposures/druglist.htm .

Elkayam U și colab. Boala valvulară cardiacă și sarcina: partea I: valve native . J Am Coll Cardiol. 19 iulie 2005;46(2):223-30. [PMID: 16022946]
Elkayam U și colab. Boala valvulară cardiacă și sarcina: partea a II-a: valve protetice. J Am Coll Cardiol. 2 august 2005;46(3):403-10. [PMID: 16053950]
Warnes CA și colab. ACC/AHA 2008 Ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale. Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulation. 2 decembrie 2008; 118(23):e714-833. [PMID: 18997169]

2. Anomalii ale arterelor coronare și alte anomalii vasculare

Există mai multe raportări de infarct miocardic în timpul sarcinii . Se știe că sarcina predispune la disecția aortei și a altor artere, probabil din cauza modificărilor asociate ale țesutului conjunctiv. Riscul poate fi foarte mare la pacientele cu sindroame Marfan sau Ehlers-Danlos. Cu toate acestea, disecția arterei coronare provoacă doar o minoritate de infarcte; majoritatea se datorează bolii coronariene aterosclerotice sau emboliei coronariene. Aproape toate incidentele apar aproape de termen sau la scurt timp după naștere; în unele cazuri, a fost raportată o embolie paradoxală printr-un foramen ovale permeabil. Tratamentul este similar cu cel pentru alți pacienți cu infarct acut, cu excepția cazului în care există o afecțiune a țesutului conjunctiv. Dacă există o disecție non-aterosclerotică, intervenția coronariană este periculoasă, deoarece poate exacerba disecția. În majoritatea cazurilor, este indicat un tratament conservator. Uneori, în disecția aortică extinsă, este necesară intervenția chirurgicală.

Goland S și colab. Sarcina în sindromul Marfan: riscuri materne și fetale și recomandări pentru evaluarea și gestionarea pacientelor. Cardiol Rev. 2009 noiembrie-decembrie;17(6):253-62. [PMID: 19829173]
James A.H. și colab. Infarctul miocardic acut în sarcină: un studiu populațional din Statele Unite. Circulation. 28 martie 2006;113(12): 1564-71. [PMID: 16534011]

PROBLEME SPECIALE

► Profilaxia endocarditei infecțioase

Grupul special ACC/AHA dedicat adulților cu cardiopatii congenitale a elaborat noi ghiduri cu recomandări pentru femeile însărcinate în timpul travaliului și nașterii.

Nu există indicații de clasa 1 sau contraindicații de clasa 3. Pacientele pentru care se ia în considerare administrarea de antibiotice în timpul nașterii sunt cele aparținând categoriei 2A (nivel de evidență: B).

La anumite femei cu risc crescut de evenimente adverse, este rezonabil să se ia în considerare administrarea profilaxiei antibiotice împotriva endocarditei infecțioase înainte de nașterea vaginală, în cazul rupturii membranelor. Aceasta include femeile cu următoarele indicații: 1) o valvă cardiacă protetică sau material protetic utilizat în repararea valvelor cardiace și 2) cardiopatie congenitală cianotică nereparată sau tratată paliativ, inclusiv bypass-uri chirurgicale paliative.

Warnes CA și colab. ACC/AHA 2008 Ghiduri pentru gestionarea adulților cu cardiopatii congenitale. Un raport al Grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Circulation. 2 decembrie 2008;118(23):e714-833. [PMID: 18997169]
Wilson W și colab. Prevenirea endocarditei infecțioase: ghiduri de la Asociația Americană a Inimii: un ghid de la Comitetul pentru Febră Reumatică, Endocardită și Boala Kawasaki al Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Boli Cardiovasculare la Tineri și Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul pentru Chirurgie Cardiovasculară și Anestezie și Grupul de Lucru Interdisciplinar pentru Cercetarea Calității Îngrijirii și a Rezultatelor. J Am Dent Assoc. 2007 iunie; 138(6):739-45, 747-60. [PMID: 17545263]

► Atención del trabajo de parto

Deși nașterea vaginală este în general bine tolerată, o cezariană trebuie planificată pentru pacientele instabile (cum ar fi cele cu hipertensiune arterială severă și insuficiență cardiacă agravată). La pacientele cu coarctație de aortă și dilatație severă a rădăcinii aortice cu sindrom Marfan, s-a observat un risc crescut de ruptură aortică în timpul nașterii; nașterea vaginală trebuie evitată în aceste cazuri. La aproape toate pacientele, inclusiv la cele cu cardiomiopatie congenitală, nașterea vaginală este preferabilă.

SCREENINGUL CARDIOVASCULAR AL ATLEȚILOR

Inevitabil, moartea subită a unui sportiv de înaltă performanță atrage atenția locală, dacă nu chiar națională. De fiecare dată, publicul și comunitatea medicală se întreabă dacă aceste evenimente ar fi putut fi prevenite printr-un screening mai atent sau mai cuprinzător. Deși fiecare eveniment este tragic , trebuie recunoscut faptul că există aproximativ cinci milioane de sportivi în liceu sau la alte niveluri de învățământ superior. Numărul de decese cardiace care apar în timpul participării la sport este necunoscut, dar estimările din licee variază de la unul la 300.000 la unul la 100.000 de participanți. Ratele mortalității la sportivii mai în vârstă cresc odată cu creșterea prevalenței bolilor coronariene. Aceste cifre evidențiază problema modului de screening al participanților individuali. Chiar și un test accesibil, cum ar fi un ECG, ar fi prohibitiv de costisitor dacă ar fi necesar pentru toți sportivii și probabil ar detecta doar câteva persoane cu risc. Ecocardiografia, ca studiu de rutină sau pentru urmărire din cauza ECG-urilor anormale, ar fi foarte costisitoare, cu excepția sportivilor de înaltă performanță. Într-o serie de 158 de decese ale sportivilor din Statele Unite între 1985 și 1995, cele mai frecvente afecțiuni subiacente au fost de departe cardiomiopatia hipertrofică (36%) și anomaliile coronariene (19%). În alte 10% cazuri s-a înregistrat hipertrofie ventriculară stângă, ruptură de aortă (poate secundară sindromului Marfan sau necrozei chistice mediale) la 6%, miocardită sau cardiomiopatie dilatativă la 6%, stenoză aortică la 4% și displazie aritmogenă a ventriculului drept la 3%. În plus, este posibilă contuzia cardiacă sau moartea subită din cauza leziunilor miocardice directe. Mai frecventă la copii, poate apărea chiar și după o lovitură directă minoră asupra inimii. Se crede că se datorează precipitării unei contracții ventriculare premature chiar înainte de vârful undei T pe electrocardiogramă.

Un istoric familial și medical amănunțit, precum și un examen cardiovascular, sunt susceptibile de a identifica unele persoane cu risc. Un istoric familial de deces prematur sau boli cardiovasculare sau oricare dintre aceste afecțiuni predispozante necesită o evaluare suplimentară, inclusiv ECG și ecocardiografie. Simptomele de

durere toracică, sincopă sau cvasi-sincopă necesită, de asemenea, o evaluare suplimentară. Un aspect asemănător sindromului Marfan, creșteri semnificative ale tensiunii arteriale sau anomalii ale ritmului cardiac și sufluri sau sunete cardiace anormale ar trebui, de asemenea, investigate înainte de a fi aprobată participarea la sport. Această evaluare este recomandată înainte de competițiile de liceu și facultate și la fiecare doi ani în timpul competițiilor sportive.

Sincopa indusă de stres sau presiune toracică poate fi primul indiciu al unei origini anormale a unei artere coronare. Anatomic, această leziune apare cel mai adesea acolo unde artera descendentă anterioară stângă pornește din cuspida coronariană dreaptă și trece printre trunchiurile aortic și pulmonar. Deschiderea asemănătoare unei fante care rezultă din formarea unui unghi la originea vasului pare să provoace ischemie atunci când aorta și arterele pulmonare se măresc în timpul exercițiilor fizice intense.

Cea mai dificilă diferențiere poate fi între sportivii sănătoși cu hipertrofie ventriculară stângă și cei cu cardiomiopatie hipertrofică. În general, inima sănătoasă a unui sportiv este *mai puțin probabilă* să prezinte un model neobișnuit de hipertrofie ventriculară stângă sau să se prezinte cu mărire atrială stângă, un ECG anormal, un diametru al cavității ventriculare stângi <45 mm la finalul diastolei, un model anormal de umplere diastolică sau un istoric familial de cardiomiopatie.

În plus, sportivul este mai probabil să fie bărbat decât persoana cu cardiomiopatie hipertrofică.

Utilizarea selectivă a ECG-ului standard și a testelor de efort este recomandată la bărbații cu vârsta peste 40 de ani și la femeile cu vârsta peste 50 de ani care participă la exerciții fizice intense, precum și la vârste mai tinere dacă există antecedente familiale de boală coronariană prematură, cardiomiopatie hipertrofică sau factori de risc multipli.

Hosey RG. Moarte cardiacă subită. Clin Sports Med. Ianuarie 2003; 22(1):51-66. [PMID: 12613086]

Maron BJ și colab. Grupurile de lucru ale Comitetului Asociației Americane a Inimii pentru Exerciții Fizice, Reabilitare Cardiacă și Prevenire; Consiliile pentru Cardiologie Clinică și Boli Cardiovasculare la Tineri. Recomandări pentru activitatea fizică și participarea la sporturi recreative pentru pacienții tineri cu boli cardiovasculare genetice. Circulation. 8 iunie 2004;109(22):2807-16. [PMID: 15184297]

11 Hipertensiune sistemică

Michael Sutters, MD, MRCP (Regatul Unit)

În Statele Unite, 66 de milioane de persoane au tensiune arterială crescută (sistolică >140 mmHg sau diastolică >90 mmHg); dintre aceștia, 72% știu că o au, 61% primesc tratament și doar 35% sunt controlate conform pragului de 140/90 mmHg. Prevalența hipertensiunii arteriale crește odată cu vârsta și este mai frecventă la persoanele de culoare decât la cele caucaziene. Ratele mortalității prin accident vascular cerebral și boală coronariană (două dintre cele mai importante complicații ale hipertensiunii arteriale) au scăzut cu 50 până la 60% în ultimele trei decenii, dar recent s-au stabilizat. Numărul pacienților cu boală renală în stadiu terminal și insuficiență cardiacă (alte două afecțiuni în care hipertensiunea arterială joacă un rol semnificativ) continuă să crească.

Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară cresc odată cu creșterea tensiunii arteriale sistolice și diastolice; cu toate acestea, la persoanele cu vârsta peste 50 de ani, presiunea sistolică și cea a pulsului sunt predictori mai buni ai complicațiilor decât presiunea diastolică. Tabelul 11-1 prezintă un rezumat al clasificării și tratamentului tensiunii arteriale la adulți, preluat din cel de-al șaptelea raport al *Comisiei Naționale Comune din SUA pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii Arteriale* (JNC 7).

CUM SE MĂSORĂ TENSIUNEA ARTERIALĂ? Și cum se diagnostichează hipertensiunea arterială?

Tensiunea arterială trebuie măsurată cu un tensiometru calibrat corespunzător. Lățimea lamei din interiorul manșetei trebuie să acopere cel puțin 80% din circumferința brațului. Măsurătorile trebuie efectuate după ce pacientul s-a odihnit confortabil timp de cel puțin 5 minute, cu spatele sprijinit în poziție așezată sau supină și la cel puțin 30 de minute după ce a fumat sau a consumat cofeină. Un videoclip care demonstrează tehnica corectă poate fi găsit la http://www.abdn.ac.uk/medical/bhs/tutorial/tutorial.htm .

Hipertensiunea arterială este diagnosticată atunci când tensiunea arterială sistolică rămâne peste 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică este peste 90 mmHg; o singură măsurare a tensiunii arteriale crescute nu este suficientă pentru a stabili un diagnostic de hipertensiune arterială .

Principalele excepții de la această regulă sunt manifestările hipertensiunii arteriale cu dovezi clare de afectare a organelor, așa cum se observă în urgențele hipertensive unde tensiunea arterială este >220/125 mmHg, dar nu există dovezi de afectare a organelor care să pună viața în pericol. În situații mai puțin severe, diagnosticul de hipertensiune arterială depinde de o serie de măsurători ale tensiunii arteriale, deoarece valorile pot varia și, de obicei, revin la medie în timp. Persoanele a căror tensiune arterială inițială este la limita hipertensiunii arteriale prezintă cel mai mare declin către limitele normale între prima și a doua vizită. Deși valorile tensiunii arteriale pot varia în continuare după a treia vizită, aceste modificări ulterioare sunt în mare parte aleatorii. Cu toate acestea, este necesar să se echilibreze interesul pentru acuratețea diagnosticului cu importanța stabilirii unui diagnostic de hipertensiune arterială cât mai curând posibil, deoarece o întârziere de trei luni a tratamentului la persoanele cu risc crescut este asociată cu o dublare a morbidității și mortalității cardiovasculare. Ghidurile Programului canadian de educație privind hipertensiunea arterială din 2005 oferă un algoritm pentru stabilirea promptă a unui diagnostic de hipertensiune arterială (Fig. 11-1). În acest scop, aceștia recomandă intervale scurte între vizitele inițiale la cabinet și identificarea la timp a leziunilor organelor vizate, ceea ce, atunci când sunt prezente, evită necesitatea confirmării prelungite a tensiunii arteriale crescute înainte de inițierea intervenției farmacologice. Ghidurile canadiene utilizează măsurători ambulatorii și la domiciliu ale tensiunii arteriale ca o completare a celor efectuate în cabinet. Hipertensiunea arterială este diagnosticată cu valori mai mici atunci când măsurătorile sunt obținute în afara cabinetului. Pe lângă evitarea rezultatelor false induse de mediul de lucru, măsurătorile ambulatorii ale tensiunii arteriale oferă o imagine mai cuprinzătoare asupra tensiunii arteriale și a răspunsului la tratament.

În prezent, există dovezi că măsurătorile ambulatorii ale tensiunii arteriale sunt predictori mai fiabili ai riscului cardiovascular decât cele efectuate în cabinetul medicului. Este normal ca tensiunea arterială să fie mai mică noaptea, iar absența acestei scăderi nocturne este puternic asociată cu riscul cardiovascular, în special cu tromboza cerebrală. O creștere exagerată a tensiunii arteriale matinale crește probabilitatea hemoragiei cerebrale.

Cuadro 11-1. Clasificación y tratamiento de la presión arterial en adultos de 18 años de edad o mayores.

					Tratamiento	
					Farmacoterapia inicial	
Clasificación de la BP	BP sistólica, mmHg[1]		BP diastólica, mmHg[1]	Modificación del estilo de vida	Sin indicación apremiante	Con indicación apremiante[2]
Normal	<120	y	<80	Fomentarlo		
Prehipertensión	120-139	o	80-89	Sí	No está indicado un fármaco antihipertensor	Fármacos para indicaciones de urgencia[3]
Hipertensión etapa 1	140-159	o	90-99	Sí	Diuréticos tiazídicos en la mayoría; pueden considerarse un inhibidor de la ACE, ARB, bloqueador 0, CCB o combinaciones	Fármaco(s) para indicaciones de urgencia Otros fármacos antihipertensivos (diuréticos, inhibidor de la ACE, ARB, bloqueador 0, CCB) según se requiera
Hipertensión etapa 2	>160	o	>100	Sí	Combinación de dos fármacos en la mayoría (por lo general diurético tiazídico e inhibidor de la ACE, ARB, bloqueador 0 o CCB)[4]	Fármaco(s) para indicaciones de urgencia Otros fármacos antihipertensivos (diuréticos, inhibidor de la ACE, ARB, bloqueador 0, CCB) según se requiera

[1]El tratamiento se establece por la categoría de la BP más alta.

[2]Véase el cuadro 11-4.

3Tratar a los pacientes con nefropatía crónica o diabéticos con un objetivo de BP <130/80 mmHg.

[4]La farmacoterapia combinada inicial debe utilizarse con cautela en quienes tienen riesgo de hipotensión ortostática.

ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor de angiotensina; BP, presión arterial; CCB, antagonista de los conductos del calcio.

Reimpreso con autorización de Chobanian AV et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560-72.

PREHIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Datele din Studiul Framingham Cohort indică faptul că tensiunea arterială este liniar corelată cu riscul cardiovascular la o tensiune arterială sistolică de 115 mmHg. Pe baza acestor date, se recomandă ca persoanele cu tensiune arterială în zona gri de 120–139/80–89 mmHg să fie clasificate ca prehipertensive (Tabelul 11-1). Aceasta reflectă o tendință de a se îndepărta de definirea hipertensiunii arteriale ca un simplu prag numeric și de a se orienta spre o perspectivă mai nuanțată asupra acesteia ca o componentă a riscului cardiovascular general. Această preferință a câștigat susținere din cauza dovezilor tot mai numeroase privind o relație între tensiunea arterială și funcția cardiovasculară afectată la niveluri sub pragul hipertensiv. Deoarece prehipertensiunea arterială progresează adesea spre hipertensiune arterială (50% dintre indivizi în decurs de patru ani), chiar și persoanele prehipertensive cu risc scăzut ar trebui monitorizate anual. Este necesar să se fie precaut atunci când se etichetează pacienții drept hipertensivi, deoarece se știe că simplul fapt de a spune cuiva că are hipertensiune arterială poate avea consecințe neprevăzute, deoarece transformă o percepție generală asupra sănătății într-una de boală.

Chobanian AV. Prehipertensiunea arterială revizuită. Hipertensiune arterială. 2006 noiembrie; 48(5):812-4. [PMID: 16982962]

Chobanian AV. Conferința Shattuck. Paradoxul hipertensiunii arteriale - o boală mai necontrolată în ciuda terapiei îmbunătățite. N Engl J Med. 27 august 2009;361(9):878-87. [PMID: 19710486]

Chobanian AV și colab. Al șaptelea raport al Comitetului Național Mixt pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Tensiunii Arteriale Hipertensiune: Raportul JNC 7. JAMA. 21 mai 2003;289(19):2560-72. [PMID: 12748199]

Mallick S și colab. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu în practica clinică: o trecere în revistă. Am J Med. 2009 sept.;122(9):803-10. [PMID: 19699371]

Metoki H și colab. Semnificația prognostică a tensiunii arteriale nocturne, dimineața devreme și diurnă asupra riscului de mortalitate cerebrovasculară și cardiovasculară: Studiul Ohasama. J Hypertens. 2006 sept.; 24(9): 1841-8. [PMID: 16915034]

Padwal RJ și colab. Recomandările Programului canadian de educație privind hipertensiunea arterială din 2008 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale: Partea 1 - măsurarea tensiunii arteriale, diagnosticarea și evaluarea riscului. Can J Cardiol.

2008 Iunie;24(6):455-63. [PMID: 18548142]

Redon J și colab. Soluții practice la provocările hipertensiunii arteriale necontrolate : o lucrare albă. J Hypertens. Decembrie 2008;26(4 Suppl):S1-14. [PMID: 19096292]

Waeber B și colab. Afectarea organelor țintă: cum se detectează și cum se

tratează? J Hypertens. 2009 iunie; 27 (Supliment 3): S13-8. [PMID: 19506446]

Williams B. Fața schimbătoare a tratamentului hipertensiunii arteriale: strategii de tratament din Ghidurile ESH/ESC pentru hipertensiune arterială din 2007. J Hypertens.

2009 Iun.;27 (Supliment 3):S19-26. [PMID: 19506447]

Presiune arterială alta (BP) medida în el consultorio o fuera del mismo

Hipertensiune arterială, consultație 1

• Criză sau urgență hipertensivă

• Măsurarea tensiunii arteriale (TA), a istoricului medical și a examenului fizic; efectuarea studiilor diagnostice (analiză de urină, electrocardiogramă , electroliți serici, creatinină, glucoză, profil lipidic)

Diagnosticul hipertensiunii arteriale

Continuă revizuirea

Hipertensiune arterială, consultația 2 (în luna următoare primei vizite)

TA >180/110 mmHg sau afectare a organelor țintă, ---------->• Diagnosticul hipertensiunii arteriale
diabet, leziuni renale cronice sau leziuni macrovasculare

TA 140-179/90-109 mmHg

Continuați monitorizarea într-unul din următoarele trei moduri:
• Consultații suplimentare la clinică (până la trei consultații suplimentare în termen de maximum șase luni)
• Măsurarea ambulatorie a tensiunii arteriale (ABPM) sau
• Măsurarea tensiunii arteriale personale/la domiciliu (P/C BPM)

Clinică BPM	ABPM (dacă este disponibilă)	BPM P/C (dacă este disponibil)
Hipertensiune arterială, consultație 3 • TA > 160 mmHg sistolică sau > 100 mmHg diastolic —>- Diagnosticul hipertensiunii arteriale • TA < 160/100 mmHg — ABPM sau BPM BPM P/C (dacă este disponibil) sau o vizită clinică ulterioară	• TA după trezire — > 135 mmHg sistolică > 85 mmHg diastolică, Tensiunea arterială pe 24 > 130 mmHg sistolică >80 mmHg diastolic —> Diagnostic de hipertensiune • TA după trezire —>• < 135/85 mmHg TA 24 ore < 130/80 mmHg — Continua următorul	• TA > 135 mmHg sistolică sau > 85 mmHg diastolică —>. Diagnostic de hipertensiune — • TA < 135/85 mmHg — Continua urmare- la sau folosi ABPM
Hipertensiune arterială, consultații 4-5 • TA > 140 mmHg sistolică sau > 90 mmHg diastolică —>■ Diagnosticul hipertensiunii arteriale • TA < 140/90 mmHg — următorul		

▲ **Figura 11-1.** Recomandările *Programului canadian de educație privind hipertensiunea din 2005* pentru evaluarea și diagnosticarea hipertensiunii arteriale . Pacienții cu tensiune arterială crescută măsurată în timpul vizitelor 4-5 pot avea în continuare „hipertensiune arterială de halat alb" (hipertensiune arterială indusă de cabinet). (Retipărit cu permisiunea lui Bolli P și colab. Programul canadian de educație privind hipertensiunea. Aplicarea recomandărilor Programului canadian de educație privind hipertensiunea din 2005: 1. Diagnosticul hipertensiunii arteriale. CMAJ. 30 august 2005;173(5):480-3. © 2005 CMA Media Inc.)

STUDIUL HIPERTENSiunii ARTERIOARE

Etiologie și clasificare

A. Hipertensiune arterială primară (esențială)

Hipertensiunea arterială primară (esențială) este termenul aplicat la 95% dintre pacienții hipertensivi la care nu este identificată o singură cauză. În acest grup, hipertensiunea arterială rezultă din interacțiuni complexe între mai mulți factori genetici și de mediu. Proporția considerată primară/esențială va scădea pe măsură ce detectarea cauzelor bine definite ale hipertensiunii arteriale secundare se îmbunătățește și odată cu o mai bună înțelegere a fiziopatologiei. Hipertensiunea arterială primară sau esențială este observată la 10% până la 15% dintre adulții caucazieni și 20% până la 30% dintre adulții de culoare din Statele Unite. De obicei, începe între vârstele de 25 și 55 de ani; este mai puțin frecventă înainte de vârsta de 20 de ani. Cei mai bine înțeleși factori determinanți endogeni și de mediu ai tensiunii arteriale sunt explicați mai jos.

1. Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic. Acest factor este mai evident la persoanele tinere cu hipertensiune arterială, posibilă tahicardie și debit cardiac crescut. Cu toate acestea, corelațiile dintre catecolaminele plasmatice și tensiunea arterială sunt slabe . Insensibilitatea baroreflexă poate contribui la dezvoltarea hiperactivității adrenergice.

2. Dezvoltare cardiovasculară sau renală anormală. Sistemul cardiovascular normal se dezvoltă astfel încât elasticitatea arterelor mari este egală cu rezistența periferică, optimizând presiunea vaselor mari. Acest lucru minimizează consumul miocardic de oxigen și maximizează fluxul sanguin coronarian. Creșterea tensiunii arteriale mai târziu în viață ar putea rezulta din dezvoltarea anormală a elasticității aortice sau din dezvoltarea insuficientă a rețelei microvasculare. Aceasta a fost postulată ca fiind secvența de evenimente la sugarii cu greutate mică la naștere care au un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială la vârsta adultă. O altă ipoteză propune că relația dintre greutatea mică la naștere și hipertensiune arterială provine dintr-un număr mai mic de nefroni.

3. Activitatea sistemului renină-angiotensină. Renina, o enzimă proteolitică, este secretată de celulele juxtaglomerulare care înconjoară arteriolele aferente ca răspuns la diverși stimuli, inclusiv reducerea presiunii de perfuzie renală, scăderea volumului intravascular, catecolaminele circulante, creșterea activității sistemului nervos simpatic, creșterea distensiei arteriolare și hipokaliemia. Renina acționează asupra angiotensinogenului pentru a-l scinda într-o peptidă formată din 10 aminoacizi numită angiotensină. Această peptidă este apoi vizată de enzima de conversie a angiotensinei (ECA) pentru a crea octapeptida angiotensină II, un vasoconstrictor puternic și stimulator al eliberării de aldosteron din glandele suprarenale. În ciuda rolului reninei în reglarea tensiunii arteriale, probabil că aceasta nu joacă un rol central în patogeneza majorității cazurilor de hipertensiune arterială primară (esențială). Doar 10% dintre pacienți au o activitate crescută a reninei, în timp ce 60% au niveluri normale și 30% au niveluri scăzute. Persoanele de culoare cu hipertensiune arterială și pacienții vârstnici au de obicei o activitate plasmatică mai scăzută a reninei, care poate fi legată de creșterea volumului intravascular.

4. Defect de natriureză. Indivizii normali cresc excreția renală de sodiu ca răspuns la creșterea tensiunii arteriale. La pacienții hipertensivi, această relație dintre tensiunea arterială și natriureză este reajustată, astfel încât menținerea homeostaziei sodiului necesită un volum crescut de lichid extracelular și o tensiune arterială mai mare.

5. Sodiu și calciu intracelular. $Na^{+}_{intracelular}$ este crescut în hipertensiunea arterială primară (esențială). Creșterea Na^{+} intracelulară ar putea duce la o creștere a concentrației intracelulare de $Ca2^{+}$ ca urmare a schimbului facilitat, ceea ce ar putea explica creșterea tonusului muscular neted vascular caracteristic hipertensiunii arteriale instalate.

6. Factori agravanți. Mai multe afecțiuni pot crește tensiunea arterială. **Obezitatea** este asociată cu o creștere a volumului intravascular, creșterea debitului cardiac, activarea sistemului renină-angiotensină și, eventual, o stimulare simpatică crescută. Pierderea în greutate produce o scădere modestă a tensiunii arteriale. La pacienții cu **apnee în somn ,** terapia cu presiune *pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP)* este asociată cu o îmbunătățire modestă a tensiunii arteriale. Relația dintre **aportul de sodiu și -** hipertensiune arterială este încă controversată, dar restricția alimentară de sodiu este recomandată la pacienții cu tensiune arterială crescută (vezi mai jos).

Consumul excesiv **de alcool** crește, de asemenea, tensiunea arterială, probabil prin creșterea catecolaminelor plasmatice. Hipertensiunea arterială poate fi dificil de controlat la persoanele care consumă mai mult de 40 g de alcool (două băuturi) pe zi sau care consumă excesiv de alcool. **Fumatul** crește, de asemenea, tensiunea arterială, prin creșterea norepinefrinei plasmatice. Deși efectul pe termen lung al fumatului asupra tensiunii arteriale este mai puțin clar, efectele sinergice ale fumatului și hipertensiunii arteriale asupra riscului cardiovascular sunt bine stabilite. Relația dintre exerciții fizice **și** hipertensiune arterială este variabilă. Exercițiile aerobice scad tensiunea arterială la persoanele anterior sedentare , dar exercițiile fizice din ce în ce mai viguroase au un efect mai mic la persoanele deja active. Relația dintre stres și hipertensiune arterială nu este încă pe deplin înțeleasă. **Policitemia** , fie primară, fie datorată scăderii volumului plasmatic, crește vâscozitatea sângelui și poate crește tensiunea arterială. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cresc tensiunea arterială cu o medie de 5 mmHg și este cel mai bine să fie evitate la persoanele cu tensiune arterială crescută sau fluctuantă. **Aportul scăzut de potasiu** este asociat cu o tensiune arterială mai mare la unele persoane; se recomandă un aport zilnic de 90 mmol.

Se recunoaște din ce în ce mai mult faptul că complexul de anomalii cunoscut sub numele de „sindrom metabolic" este asociat atât cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale, cât și cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse. Sindromul metabolic (uneori numit sindromul X sau „cvartetul letal") constă în obezitate la nivelul părții superioare a corpului, hiperinsulinemie și rezistență la insulină, hipertrigliceridemie și hipertensiune arterială. Persoanele afectate au, de asemenea, adesea niveluri scăzute de colesterol HDL și s-a observat că au catecolamine și markeri inflamatori crescuți, cum ar fi proteina C reactivă.

B. Hipertensiune arterială secundară

Aproximativ 5% dintre pacienții hipertensivi au cauze specifice identificabile (Tabelul 11-2). Hipertensiunea arterială secundară trebuie suspectată la persoanele a căror tensiune arterială crește la o vârstă fragedă, la cele care dezvoltă hipertensiune arterială pentru prima dată după vârsta de 50 de ani și la cele care anterior erau bine controlate, dar devin rezistente la tratament. Cauzele includ sindroame genetice, boli renale, hipertensiune vasculară renală, hiperaldosteronism primar.

Tabelul 11-2. Cauze identificabile ale hipertensiunii arteriale.

Apnee în somn
Indusă de medicamente sau înrudită
Nefropatie cronică
Aldosteronism primar
Boala renovasculară
Terapia prelungită cu corticosteroizi și sindromul Cushing
Feocromocitom
Coarctația aortei
Afecțiune tiroidiană sau paratiroidiană

Retipărit cu permisiunea lui Chobanian AV și colab. Al șaptelea raport al Comitetului Național Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Tensiunii Arteriale Hipertensiune: raportul JNC 7. JAMA. 21 mai 2003;289(19):2560-72.

Sindromul Cushing, feocromocitomul, coarctația de aortă, - hipertensiunea arterială legată de sarcină, utilizarea de estrogen, hipercalcemia și medicamentele.

1. Cauze genetice. Hipertensiunea arterială poate rezulta din mutații ale unor gene izolate, moștenite în mod mendelian. Deși rare, aceste tulburări oferă informații importante despre reglarea tensiunii arteriale și, probabil, despre baza genetică a hipertensiunii arteriale esențiale. **Aldosteronismul controlat de glucocorticoizi** este o cauză autosomal dominantă a hipertensiunii arteriale cu debut precoce, cu aldosteron normal sau ridicat și niveluri scăzute de renină. Acesta rezultă din formarea unei gene himerice care codifică atât enzima responsabilă de sinteza aldosteronului (reglată transcripțional de angiotensina II), cât și enzima responsabilă de sinteza cortizolului (reglată transcripțional de ACTH). În consecință, în acest caz, sinteza aldosteronului este stimulată de ACTH și poate fi suprimată de cortizolul exogen. În **sindromul de exces aparent de mineralocorticoizi** , hipertensiunea arterială cu debut precoce, cu alcaloză metabolică hipokaliemică, este moștenită autosomal recesiv. Deși la acești pacienți sunt prezente niveluri plasmatice de renină și niveluri plasmatice foarte scăzute de aldosteron, antagoniștii aldosteronului sunt eficienți în controlul hipertensiunii arteriale. Boala rezultă din pierderea enzimei 11β-hidroxisteroid dehidrogenază, care în mod normal protejează receptorul mineralocorticoid din nefronul distal, altfel promiscuu, de activarea inadecvată de către glucocorticoizi. În mod similar, acidul gliciretinic, găsit în lemn dulce, crește tensiunea arterială prin inhibarea 11β-hidroxisteroid dehidrogenazei. **Sindromul de exacerbare hipertensivă în sarcină** este moștenit într-o manieră autosomal dominantă. La acești pacienți, o mutație a receptorului mineralocorticoid provoacă un răspuns anormal la progesteron și, paradoxal, la spironolactonă. **Sindromul Liddle** este o tulburare autosomal dominantă caracterizată prin hipertensiune arterială cu debut precoce, alcaloză hipokaliemică și niveluri scăzute de renină și aldosteron. Acesta rezultă dintr-o mutație care duce la activarea constitutivă a canalului epitelial de sodiu al nefronului distal, cu reabsorbția neregulată a sodiului și expansiunea volumului rezultate.

2. Boală renală. Boala parenchimatoasă renală este cea mai frecventă cauză a hipertensiunii arteriale secundare. Majoritatea cazurilor sunt legate de creșterea volumului intravascular sau de creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

3. Hipertensiune vasculară renală. Stenoza arterei renale este identificată la 1 până la 2% dintre pacienții hipertensivi. La - persoanele mai tinere, cauza acesteia este displazia fibromusculară, în special la femeile sub 50 de ani. Boala vasculară renală rămasă se datorează stenozei aterosclerotice a arterelor renale. Mecanismul hipertensiunii arteriale este eliberarea excesivă de renină din cauza scăderii presiunii de perfuzie renală.

Hipertensiunea renovasculară trebuie suspectată atunci când: 1) debutul apare înainte de vârsta de 20 de ani sau după vârsta de 50 de ani; 2) hipertensiunea este rezistentă la trei sau mai multe medicamente; 3) sunt prezente sufluri ale arterelor epigastrice sau renale; 4) este prezentă afectarea aterosclerotică a aortei sau a arterelor periferice (15% până la 25% dintre pacienții cu vasculopatie aterosclerotică simptomatică a extremităților inferioare au stenoză de arteră renală); 5) există un declin brusc al funcției renale după administrarea de inhibitori ai ECA; sau 6) episoadele de edem pulmonar sunt asociate cu creșteri bruște ale tensiunii arteriale. Nu există un test de screening ideal pentru hipertensiunea renovasculară. Când suspiciunea acestei afecțiuni este mare și intervenția endovasculară este fezabilă, arteriografia renală este cea mai bună procedură și testul de diagnostic definitiv. Acest studiu nu este recomandat ca adjuvant la evaluările coronariene. Când suspiciunea este moderată până la scăzută, angiografia prin rezonanță magnetică neinvazivă (MRA) sau tomografia computerizată (CT) reprezintă o abordare rezonabilă. Odată cu îmbunătățirile tehnologice, ecografia Doppler ar putea juca un rol din ce în ce mai important în detectarea stenozei arterei renale, oferind indici fiziologici ai severității stenozei și permițând o examinare repetată ușoară pentru a detecta progresia. Cu toate acestea, rezultatele tuturor acestor modalități variază considerabil de la o instituție la alta. Un avertisment de sănătate publică privind utilizarea gadoliniului (un agent de contrast utilizat în MRA) emis în 2006 indică faptul că acesta poate precipita fibroza sistemică nefrogenică la subiecții cu insuficiență renală avansată. În mod evident, niciun studiu diagnostic nu trebuie efectuat fără o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor. La pacienții tineri cu boli fibromusculare, angioplastia este foarte eficientă, dar există controverse considerabile cu privire la cea mai bună cale de acțiune pentru tratarea stenozei arterei renale aterosclerotice. Corectarea stenozei la anumite persoane poate reduce cantitatea de medicamente necesară pentru controlul tensiunii arteriale și protejarea funcției renale, dar amploarea afectării parenchimatoase preexistente la nivelul rinichilor afectați și contralaterali are o influență semnificativă asupra tensiunii arteriale și a prognosticului funcțional renal după revascularizare. O abordare rezonabilă este de a oferi tratament medical atâta timp cât hipertensiunea arterială poate fi bine controlată și nu există progresie a insuficienței renale. Trebuie luată în considerare adăugarea unei statine. Intervenția endovasculară poate fi luată în considerare la persoanele cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență renală progresivă sau edem pulmonar episodic atribuibil leziunii. Angioplastia este, de asemenea, indicată atunci când se demonstrează sau se anticipează

progresia stenozei pe baza unui grup de factori de risc, inclusiv tensiune arterială sistolică mai mare de 160 mmHg, vârstă înaintată, diabet zaharat și stenoză de grad înalt (>60%) la momentul diagnosticării. Deși inhibitorii ECA au îmbunătățit rata de succes a tratamentului medical pentru hipertensiunea arterială secundară stenozei arterei renale, aceștia sunt asociați cu hipotensiune arterială marcată și disfuncție renală (aproape întotdeauna reversibilă) la pacienții cu afectare bilaterală. Prin urmare, la pacienții luați în considerare pentru această clasă de medicamente, funcția renală și tensiunea arterială trebuie monitorizate îndeaproape în primele săptămâni de tratament.

4. Hiperaldosteronism primar. În ultimii 10 ani, studiile au sugerat că hiperaldosteronismul primar cauzează aproximativ 10% din cazurile de hipertensiune arterială esențială. Cu toate acestea, această estimare poate fi supraevaluată din cauza erorii de eșantionare și a problemelor legate de specificitatea testelor de screening bazate pe concentrația plasmatică de aldosteron (normal: 1 până la 16 ng/100 ml) și activitatea reninei plasmatice (normal: 1 până la 2,5 ng/ml/h) și calcularea raportului plasmatic aldosteron/renină (normal <30). Acest lucru se întâmplă deoarece concentrațiile scăzute de renină în testele clinice duc la o creștere exponențială a raportului plasmatic aldosteron/renină, chiar și atunci când concentrațiile de aldosteron sunt normale. Prin urmare, un raport plasmatic ridicat aldosteron/renină nu ar trebui considerat o dovadă de hiperaldosteronism, cu excepția cazului în care concentrația de aldosteron este crescută. Importanța aldosteronului în hipertensiunea arterială la pacienții cu niveluri scăzute de renină a fost, de asemenea, pusă sub semnul întrebării, deoarece spironolactona, care are o potență unică în hiperaldosteronism, pare a fi mai eficientă în reducerea tensiunii arteriale decât diureticele tiazidice la persoanele hipertensive cu renină scăzută. Leziunea care provoacă hiperaldosteronism este un adenom adrenal sau o hiperplazie adrenală bilaterală, iar acestea se observă la scanările CT sau RMN. Acest tip de screening este potrivit la persoanele cu hipertensiune arterială rezistentă (care necesită mai mult de trei medicamente pentru a o controla) și la cele cu hipokaliemie spontană sau indusă de tiazide, constatări incidentale sau antecedente familiale de hiperaldosteronism primar.

În timpul evaluării hiperaldosteronismului, medicamentele care modifică nivelurile de renină și aldosteron, cum ar fi inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), diureticele (în special spironolactona), blocantele P și clonidina, trebuie întrerupte cu cel puțin o săptămână înainte de recoltarea probei. Blocantele canalelor de calciu și antagoniștii receptorilor alfa-1 ***pot*** fi utilizați pentru a controla tensiunea arterială în această perioadă de întrerupere a tratamentului medicamentos. Pe baza acestei strategii, pacienții cu raporturi aldosteron/renină >30 și concentrații plasmatice de aldosteron >16 ng/100 ml pot necesita o evaluare suplimentară pentru hiperaldosteronism primar.

5. Sindromul Cushing. Hipertensiunea arterială este prezentă la aproape 80% dintre pacienții cu sindrom Cushing spontan. Excesul de glucocorticoizi poate induce retenție de sare și apă prin efectele lor mineralocorticoide, prin creșterea concentrației de angiotensinogen sau prin efecte permisive asupra reglării tonusului vascular.

Diagnosticul și tratamentul sindromului Cushing sunt descrise în Capitolul 26.

6. Feocromocitom. Feocromocitoamele sunt rare; acestea se găsesc probabil la mai puțin de 0,1% din totalul pacienților hipertensivi și la aproximativ două persoane la un milion de locuitori. Cu toate acestea, studiile de autopsie indică faptul că feocromocitoamele sunt adesea trecute cu vederea în timpul vieții. Creșterea tensiunii arteriale cauzată de excesul de catecolamine se datorează în principal vasoconstricției arteriolare mediate de receptorul alfa, cu o contribuție din partea creșterii debitului cardiac și a eliberării de renină mediate de receptorul P1 . Vasoconstricția cronică a paturilor arteriale și venoase duce la scăderea volumului plasmatic și predispune la hipotensiune posturală. Unii pacienți dezvoltă intoleranță la glucoză. Criza hipertensivă datorată feocromocitomului poate fi declanșată de diverse medicamente, inclusiv antidepresive triciclice, antidopaminergice, metoclopramidă și naloxonă. Diagnosticul și tratamentul feocromocitomului sunt descrise în Capitolul 26.

7. Coarctația de aortă. Această cauză mai puțin frecventă de hipertensiune arterială este discutată în Capitolul 10.

8. Hipertensiunea arterială asociată sarcinii. Hipertensiunea arterială care apare pentru prima dată sau se agravează în timpul sarcinii, inclusiv preeclampsia și eclampsia, este una dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate maternă și fetală (Capitolul 19).

9. Utilizarea estrogenului. Majoritatea femeilor care iau contraceptive orale prezintă o ușoară creștere a tensiunii arteriale, dar ocazional apar creșteri semnificative. Aceasta se datorează expansiunii volumului din cauza sintezei hepatice crescute a angiotensinogenului, cu activarea consecventă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Cinci procente dintre femeile care iau contraceptive orale pentru o perioadă lungă de timp prezintă valori ale tensiunii arteriale peste 140/90 mmHg, dublu față de prevalența așteptată. Hipertensiunea arterială asociată cu contraceptivele este mai frecventă la pacientele cu vârsta peste 35 de ani, la cele care au luat contraceptive mai mult de cinci ani și la persoanele obeze. În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială se remite la întreruperea tratamentului cu contraceptive, dar acest lucru poate dura câteva săptămâni. Estrogenul postmenopauză nu provoacă de obicei hipertensiune arterială, ci mai degrabă menține vasodilatația mediată de endoteliu.

10. Alte cauze ale hipertensiunii arteriale secundare. Hipertensiunea arterială este, de asemenea, asociată cu hipercalcemie, hipertiroidism, hipotiroidism, denervarea baroreceptorilor, compresia medularei oblongate rostrale ventrolaterale și creșterea presiunii intracraniene. Mai multe medicamente pot provoca sau exacerba hipertensiunea arterială, în special ciclosporina, tacrolimusul, inhibitorii angiogenezei, decongestionantele și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene; cocaina și alcoolul trebuie, de asemenea, luate în considerare.

► Când să se facă referire

Pacienții hipertensivi trebuie îndrumați către un specialist în cazurile de hipertensiune arterială rezistentă, hipertensiune arterială cu debut precoce sau tardiv sau când studiile de screening sugerează hipertensiune arterială secundară.

Beetz N şi colab. Fosducina influenţează activitatea simpatică şi previne hipertensiunea indusă de stres la oameni şi şoareci. J Clin Invest. Decembrie 2009;119(12):3597-612. [PMID: 19959875]
Bogaert YE şi colab. Rolul obezităţii în patogeneza hipertensiunii arteriale. Nat Clin Pract Nephrol. 2009 Feb;5(2):101-11. [PMID: 19107106]
Gonzaga CC şi colab. Hipertensiune arterială rezistentă şi hiperaldosteronism. Curr Hypertens Rep. Decembrie 2008;10(6):496-503. [PMID: 18959838]
Hollenberg NK şi colab. Nemodulaţie şi hipertensiune arterială esenţială. Curr Hypertens Rep. 2006 mai;8(2):127-31. [PMID: 16672145]
Hood SJ şi colab. Studiul crossover dublu-orb cu spironolactonă, amiloridă, losartan şi tiazidă (SALT) la pacienţi cu hipertensiune arterială cu renină scăzută şi raport aldosteron-renină crescut. Circulation. 17 iulie 2007;116(3):268-75. [PMID: 17606839]
Karagiannis A şi colab. Feocromocitomul: o actualizare a geneticii şi managementului. Endocr Relat Cancer. Decembrie 2007;14(4):935-56. [PMID: 18045948]
Messerli FH şi colab. Hipertensiune arterială esenţială. Lancet. 18 august 2007; 370(9587): 591-603. [PMID: 17707755]

Nuyt AM şi colab. Programarea dezvoltării şi hipertensiunea arterială. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009 Mar;18(2):144-52. [PMID: 19434052] Schirpenbach C şi colab. Aldosteronism primar: cunoştinţe actuale şi controverse în sindromul Conn. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007 Mar;3(3):220-7. [PMID: 17315030]

Stevens LM şi colab. Pagina pacientului JAMA. Hipertensiune arterială. JAMA. 25 iunie 2008;299(24):2914. [PMID: 18577738]
Textor SC. Abordări actuale ale hipertensiunii renovasculare. Med Clin North Am. Mai 2009;93(3):717-32. [PMID: 19427501]

Complicaţii ale hipertensiunii nu tratate

Complicaţiile hipertensiunii arteriale sunt legate de creşteri susţinute ale tensiunii arteriale, cu modificări consecutive ale structurii şi funcţiei vascularizaţiei şi inimii. Aproape toate rezultatele adverse ale hipertensiunii arteriale sunt însoţite de tromboză mai degrabă decât de hemoragie, probabil pentru că forţele crescute de forfecare vasculară transformă endoteliul (în mod normal anticoagulant) într-o stare protrombotică. Morbiditatea şi mortalitatea excesive legate de hipertensiune arterială sunt progresive pe întreg intervalul tensiunii arteriale sistolico-diastolice; riscul aproape se dublează pentru fiecare creştere de 6 mmHg a tensiunii arteriale diastolice. Cu toate acestea, afectarea finală a organelor variază considerabil între pacienţii cu valori similare ale tensiunii arteriale la cabinet. Valorile tensiunii arteriale obţinute în ambulatoriu sunt superioare valorilor obţinute în cabinet în prezicerea afectării finale a organelor.

A. Boala cardiovasculară hipertensivă

Principalele cauze ale morbidităţii şi mortalităţii în hipertensiunea arterială primară (esenţială) sunt complicaţiile cardiace, ceea ce face ca prevenirea acestora să fie un obiectiv terapeutic cheie. Dovezile electrocardiografice ale hipertrofiei ventriculare stângi se găsesc la până la 15% dintre persoanele cu hipertensiune arterială cronică. La orice nivel al tensiunii arteriale, prezenţa acesteia este asociată cu un risc cardiovascular crescut. Hipertrofia ventriculară stângă ecocardiografică este un factor prognostic puternic. Hipertrofia ventriculară stângă este asociată cu insuficienţă cardiacă congestivă (datorată disfuncţiei sistolice sau diastolice), aritmii ventriculare, ischemie miocardică şi moarte subită.

Apariţia acesteia din urmă este redusă cu 50% prin tratamentul antihipertensiv. Hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă se rezolvă odată cu regimul terapeutic şi este mai strâns legată de gradul de reducere a tensiunii arteriale sistolice. Diureticele au indus reduceri egale sau mai mari ale masei ventriculare stângi în comparaţie cu alte clase de medicamente. Blocantele P sunt mai puţin eficiente în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi, dar au un rol specific la pacienţii cu boală coronariană deja instalată sau cu funcţie ventriculară stângă afectată.

B. Boala cerebrovasculară hipertensivă şi demenţa

Hipertensiunea arterială este principalul factor predispozant pentru accidentul vascular cerebral hemoragic şi ischemic. Complicaţiile vasculare cerebrale sunt mai strâns corelate cu tensiunea arterială sistolică decât cu cea diastolică. Incidenţa acestor complicaţii este semnificativ redusă prin tratamentul antihipertensiv. Hipertensiunea arterială preexistentă este asociată cu o rată mai mare de demenţă vasculară şi Alzheimer ulterioară. Controlul eficient al tensiunii arteriale reduce riscul de a dezvolta disfuncţii cognitive mai târziu în viaţă, dar odată ce boala vaselor mici ale creierului este instalată, tensiunea arterială scăzută poate exacerba această problemă.

C. Nefropatie hipertensivă

Hipertensiunea cronică provoacă nefroscleroză, o cauză frecventă a bolilor renale, în special în rândul persoanelor de culoare. Controlul agresiv al tensiunii arteriale la 130/80 mmHg sau mai puţin încetineşte progresia tuturor formelor de boală renală cronică, în special atunci când este prezentă proteinuria.

D. Disecţia aortică

Hipertensiunea arterială este un factor care contribuie la apariţia disecţiei de aortă la mulţi pacienţi. Diagnosticul şi tratamentul acesteia sunt discutate în Capitolul 12.

E. Complicaţii aterosclerotice

Aproape toţi americanii cu hipertensiune arterială mor din cauza complicaţiilor aterosclerozei, dar relaţia dintre hipertensiune arterială şi boala cardiovasculară aterosclerotică nu este la fel de clară ca în cazul complicaţiilor discutate anterior. Prin urmare, tratamentul antihipertensiv eficient nu previne complet complicaţiile bolii coronariene.

Blacher J şi colab. Rigiditatea arterelor mari, hipertensiunea arterială şi riscul cardiovascular la pacienţii vârstnici. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005 sept.;2(9):450-5. [PMID: 16265585]
Hill GS. Nefroscleroză hipertensivă. Curr Opinion Nephrol Hypertens. Mai 2008;17(3):266-70. [PMID: 18408477]
Persu A şi colab. Informaţii recente despre dezvoltarea leziunilor organelor cauzate de hipertensiune arterială. Acta Cardiol. 2004 Aug;59(4):369-81. [PMID: 15368798]
Qiu C şi colab. Relaţia dependentă de vârstă dintre tensiunea arterială, funcţia cognitivă şi demenţa. Lancet Neurol. 2005 august; 4(8): 487-99. [PMID: 16033691]

► Manifestări clinice

Manifestările clinice şi de laborator sunt limitate în special la afectarea organelor ţintă: inimă, creier, rinichi , ochi şi artere periferice.

A. Simptome

Hipertensiunea arterială primară (esenţială) uşoară până la moderată rămâne în mare parte asimptomatică timp de mulţi ani. Cel mai frecvent simptom, cefaleea, este, de asemenea, nespecifică. Hipertensiunea arterială rapidă este însoţită de somnolenţă, confuzie, tulburări de vedere şi greaţă şi vărsături (encefalopatie hipertensivă).

Hipertensiunea arterială la persoanele cu feocromocitom care -

secretă predominant norepinefrină este aproape întotdeauna susținută, dar poate fi episodică. Atacul caracteristic durează de la minute la ore și este însoțit de cefalee, anxietate, palpitații, transpirații abundente, paloare, tremor, greață și vărsături. Tensiunea arterială crește semnificativ și poate apărea angină pectorală sau edem pulmonar acut. În aldosteronismul primar, pacienții prezintă slăbiciune musculară, poliurie și nicturie din cauza hipokaliemiei; hipertensiunea arterială malignă este rară. Hipertensiunea arterială cronică provoacă frecvent hipertrofie ventriculară stângă, care se poate manifesta ca dispnee nocturnă de efort și paroxistică. Afectarea cerebrală duce la accident vascular cerebral din cauza trombozei sau hemoragiei din microanevrismele din arterele intracraniene mici penetrante. Encefalopatia hipertensivă este probabil datorată congestiei capilare acute și exudației cu edem cerebral, care este reversibil.

B. Semne

Ca și în cazul simptomelor, constatările fizice depind de cauza hipertensiunii arteriale, de durata și severitatea acesteia, precum și de gradul de afectare a organului țintă.

1. Tensiunea arterială. Tensiunea arterială se măsoară la ambele brațe; dacă pulsul este diminuat sau întârziat la nivelul extremităților inferioare, se măsoară și la nivelul picioarelor pentru a exclude coarctația de aortă. Hipotensiunea ortostatică se observă în feocromocitom. Pacienții mai în vârstă pot avea valori fals crescute la sfigmomanometrie, deoarece vasele lor nu sunt compresibile. Acest lucru este de obicei suspectat atunci când este prezent semnul Osler (o arteră brahială sau radială palpabilă atunci când manșeta este umflată peste presiunea sistolică). Măsurarea directă a presiunii intra-arteriale poate fi necesară, în special la pacienții cu hipertensiune arterială severă manifestată care nu tolerează tratamentul.

2. Retină. Îngustarea diametrului arterial la mai puțin de 50% din diametrul venos, aspectul de fir de cupru sau argint, exudatele, hemoragiile sau edemul papilar sunt asociate cu un prognostic mai descurajant.

3. Inimă. Ridicarea ventriculară stângă indică o hipertrofie severă și prelungită. Insuficiența aortică poate fi auscultată la până la 5% dintre pacienți, iar la 10 până la 20%, ecocardiografia Doppler poate detecta insuficiență aortică cu semnificație hemodinamică minoră. La pacienții cu ritm sinusal, un galop presistolic (S4) este foarte frecvent din cauza scăderii complianței ventriculare stângi.

4. Pulsuri. Întârzierea radial-femurală sugerează coarctația aortei; pierderea pulsurilor periferice se datorează aterosclerozei, mai rar disecției de aortă și rareori arteritei Takayasu, toate acestea putând afecta arterele renale.

C. Date de laborator

Se recomandă următoarele studii: hemoglobină; analiză de urină și teste funcționale renale pentru a detecta hematuria, proteinuria și cilindrii, care indică în principal nefropatie sau nefroscleroză; glicemia à jeun, deoarece hiperglicemia se observă în diabet și feocromocitom; lipidele plasmatice, ca indicator al riscului de ateroscleroză și o țintă terapeutică ulterioară; acidul uric seric, care, atunci când este crescut, reprezintă o contraindicație relativă pentru terapia diuretică; și electroliții inițiali. Măsurarea raportului aldosteron/renină plasmatică este indicată pentru detectarea excesului de mineralocorticoizi la pacienții hipertensivi cu alcaloză hipokaliemică (chiar dacă iau diuretice), hipertensiune arterială rezistentă sau incidentam adrenal (vezi Hiperaldosteronism primar mai sus).

D. Electrocardiografie și radiografii toracice

Criteriile electrocardiografice sunt foarte specifice, dar nu foarte sensibile pentru hipertrofia ventriculară stângă . Modelul undelor ST-T de supraîncărcare este un semn al unei boli mai avansate și este asociat cu un prognostic rezervat. Radiografiile toracice nu sunt necesare în evaluarea hipertensiunii arteriale necomplicate.

E. Ecocardiografie

Funcția principală a ecocardiografiei ar trebui să fie evaluarea persoanelor cu semne sau simptome clinice corespunzătoare bolilor de inimă.

F. Studii diagnostice

Studiile diagnostice suplimentare sunt indicate numai atunci când tabloul clinic sau testele de rutină sugerează hipertensiune arterială secundară sau complicată. Acestea includ, în general, cortizolul liber urinar pe 24 de ore, metanefrina plasmatică și raportul aldosteron-renină plasmatică pentru cauzele endocrine ale hipertensiunii arteriale; ecografie renală pentru diagnosticarea bolii renale primare (boală renală polichistică, uropatie obstructivă); și testarea stenozei arterei renale. Evaluarea ulterioară poate include studii imagistice abdominale (ecografie, CT sau RMN) sau arteriografie renală.

G. Rezumat

Deoarece majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială sunt „primare”, sunt necesare doar câteva teste suplimentare pe lângă cele deja menționate. Atunci când tratamentul convențional eșuează sau simptomele sugerează o cauză secundară, sunt indicate teste suplimentare.

Wong TY și colab. Ochiul în hipertensiune arterială. Lancet. 3 februarie 2007; 369(9559): 425-35. [PMID: 17276782]

► Tratament non-farmacologic

Modificările stilului de viață pot avea un efect important asupra morbidității și mortalității. O dietă bogată în fructe și legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, precum și săracă în grăsimi saturate și totale (dieta DASH), s-a dovedit a reduce tensiunea arterială. Măsurile suplimentare enumerate în Tabelul 11-3 pot preveni sau atenua hipertensiunea arterială sau consecințele acesteia cardiovasculare.

Toți pacienții cu tensiune arterială mare sau normală crescută și antecedente familiale de complicații cardiovasculare cauzate de hipertensiune arterială, precum și cei cu factori de risc coronarian multipli, ar trebui consiliați cu privire la metodele non-farmacologice de scădere a tensiunii arteriale. Metodele cu beneficii dovedite (deși modeste) includ pierderea în greutate, reducerea consumului de alcool și, la unele persoane, reducerea aportului de sare. Creșterea treptată a activității ar trebui încurajată la persoanele sedentare, dar programele de exerciții fizice intense la persoanele

deja active pot oferi beneficii minore. Suplimentarea cu calciu și potasiu este adesea recomandată, dar potențialul său de a scădea tensiunea arterială este limitat. Renunțarea la fumat reduce riscul cardiovascular general. În general, efectele modificării stilului de viață asupra tensiunii arteriale sunt modeste. Deși toți pacienții ar trebui îndemnați să își modifice factorii de risc, este probabil să fie necesare intervenții suplimentare.

Tabelul 11-3. Modificări ale stilului de viață pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. [1]

Modificare	Recomandare	Limite aproximative de reducere a tensiunii arteriale sistolice
Slăbește	Mențineți o greutate corporală normală (IMC: 18,5-24,9)	5-20 mmHg/10 kg pierdere în greutate
Adoptă planul alimentar DASH	Consumați o dietă bogată în fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, reducând în același timp grăsimile saturate și totale.	8-14 mmHg
Reduceți sodiul din dietă	aportul alimentar de sodiu la maximum 100 meq/l (2,4 g de sodiu sau 6 g de clorură de sodiu)	2-8 mmHg
Activitatea fizică	Începeți activitatea fizică aerobă regulată, cum ar fi mersul rapid (cel puțin 30 de minute pe zi, în majoritatea zilelor săptămânii)	4-9 mmHg
Consum moderat de alcool	Limitați consumul la cel mult două băuturi pe zi (30 ml de alcool [de exemplu, 750 ml de bere, 300 ml de vin sau 90 ml de whisky 40° GL]) pentru majoritatea bărbaților și la cel mult o băutură pe zi pentru femei și persoanele cu greutate mai mică.	2-4 mmHg

[1.] Pentru reducerea totală a riscului cardiovascular, renunțați la fumat. Efectele acestor modificări depind de doză și timp și pot fi mai vizibile la unele persoane.
IMC, indicele de masă corporală calculat ca greutatea în kilograme împărțită la pătratul înălțimii în metri; TA, tensiunea arterială; DASH, Abordări dietetice pentru oprirea hipertensiunii.
Retipărit cu permisiunea lui Chobanian AV și colab. Al șaptelea raport al Comitetului Național Mixt pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Tensiunii Arteriale Hipertensiune: raportul JNC 7. JAMA. 21 mai 2003;289(19):2560-72.

medicamente pentru controlul optim al tensiunii arteriale în hipertensiunea arterială în stadiul 1.

Cook NR și colab. Grupul de Cercetare Colaborativă pentru Prevenirea Hipertensiunii. Efecte comune ale aportului de sodiu și potasiu asupra bolilor cardiovasculare ulterioare: studiul de urmărire Trials of Hypertension Prevention. Arch Intern Med. 12 ian. 2009;169(1):32-40. [PMID: 19139321] Elmer PJ și colab. Grupul de Cercetare Colaborativă PREMIER. Efectele modificării cuprinzătoare a stilului de viață asupra dietei, greutății, stării fizice și controlului tensiunii arteriale: rezultate la 18 luni ale unui studiu randomizat. Ann Intern Med. 4 apr. 2006;144(7):485-95. [PMID: 16585662]

Stewart KJ și colab. Efectul exercițiilor fizice asupra tensiunii arteriale la persoanele în vârstă: un studiu controlat randomizat. Arch Intern Med. 11 aprilie 2005;165(7): 756-62. [PMID: 15824294]

Swift PA și colab. Reducerea modestă a sării reduce tensiunea arterială și excreția de proteine urinare la hipertensivii de culoare: un studiu randomizat controlat. Hipertensiune arterială. 2005 august;46(2):308-12. [PMID: 15983240]

Cine ar trebui tratat cu medicamente?

Decizia de a iniția farmacoterapia este relativ simplă odată ce hipertensiunea arterială este diagnosticată fără echivoc (Tabelul 11-1 și Fig. 11-1), dar este mai puțin evidentă la pacienții cu prehipertensiune arterială (tensiune arterială de 120-139/80-89 mmHg). Unii experți sugerează că creșterea precoce a tensiunii arteriale și, probabil, tulburările metabolice preexistente duc la leziuni vasculare care promovează creșteri suplimentare ale tensiunii arteriale într-o spirală din ce în ce mai rapidă. Dacă este așa, intervenția la timp ar putea modifica cursul natural al bolii, reducând nevoia de medicamente antihipertensive multiple și având, probabil, un efect mult mai dramatic asupra riscului cardiovascular decât inițierea tratamentului odată ce hipertensiunea arterială este deja instalată. Pentru a clarifica această întrebare, studiul TROPHY a arătat că tratarea prehipertensiunii arteriale la o populație fără risc particular de tulburări cardiovasculare părea doar să întârzie apariția hipertensiunii arteriale, deoarece tensiunea arterială din grupul tratat a avut tendința de a se egaliza cu cea din grupul placebo atunci când tratamentul a fost întrerupt. Situația este oarecum mai evidentă la persoanele non-hipertensive cu risc cardiovascular crescut, la care studiile HOPE și PROGRESS au indicat rezultate mai bune cu medicamente antihipertensive (inhibitor ECA și respectiv inhibitor ECA plus diuretic). Astfel de observații i-au determinat pe unii medici să ia în considerare „optimizarea" tensiunii arteriale la o țintă sugerată de 120/80 mmHg. Cu toate acestea, consecințele asupra sănătății publice ale unor astfel de recomandări pentru tratarea hipertensiunii ar fi enorme. Până la 48% dintre toți americanii au hipertensiune arterială sau prehipertensiune arterială, iar un procent mult mai mare se încadrează în această categorie în populația tipică de medicină de familie. Ghidurile JNC 7 sugerează oferirea de medicamente antihipertensive persoanelor cu prehipertensiune arterială atunci când există indicații definitive pentru tratament, cum ar fi boala renală cronică sau diabetul (Tabelul 11-4). Conform recomandărilor *Societății Britanice de Hipertensiune* (BHS), analiza riscului ar trebui utilizată pentru a ghida tratamentul la pacienții cu hipertensiune arterială la limită, care sunt cel mai probabil să beneficieze, în special atunci când prezintă un risc combinat ridicat de boală coronariană sau accident vascular cerebral (>20 până la 30% în 10 ani) (Fig. 11-2). Riscul este calculat conform criteriilor Studiului Framingham Heart (pe baza mai multor factori de risc enumerați în Tabelul 11-5). Unui pacient cu risc scăzut, cu tensiune arterială de 120-139/80-89 mmHg, i se poate recomanda să își modifice stilul de viață (Tabelul 11-3) pentru monitorizare, fără a stabili un diagnostic absolut de prehipertensiune arterială. O metodă de calculare a riscului poate fi obținută de pe site-ul BHS (http://www.bhsoc.org/Cardiovascular_Risk_Charts_and_Calculators.stm). Atunci când se utilizează această metodă, colesterolul este convertit din mg/100 ml în mmol/L prin împărțirea la 38,7. Sunt disponibile și aplicații gratuite *pentru iPhone* cu calculatoare de risc

pentru boli coronariene. În general, un risc cardiovascular total (inclusiv accident vascular cerebral) de 20% este echivalent cu un risc de 15% pentru boli coronariene.

Tabelul 11-4. Studii clinice și ghiduri pentru indicații obligatorii pe clase specifice de medicamente. [1]

Tulburări cu risc crescut și indicație clară [2]	Medicamente recomandate						Studii clinice
	Diuretic	Blocante b	Inhibitori ai ECA	ARB	CCB	Antagonistul aldosteronului	
Insuficiență cardiacă	•	•	•	•		•	Ghid pentru insuficiență cardiacă de la ACC/AHA, MERIT-HF, COPERNICUS, CIBIS, SOLVD, AIRE, TRACE, ValHEFT, RALES
Posterior infarctului miocardic		•	•			•	Gama post-infarct miocardic ACC/AHA, BHAT, SAVE, Capricorn, EPHESUS
Risc ridicat de boală coronariană	•	•	•		•		TOTUL, SPERANȚĂ, ANBP2, VIAȚĂ, CONVINGE
Diabetul zaharat	•	•	•	•	•		Program de la NKF-ADA, UKPDS, ALLHAT
Nefropatie cronică			•	•			Linia NKF, Studiu Captopril, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Prevenirea accidentului vascular cerebral recurent	•		•				PROGRES

[1] Indicațiile obligatorii pentru medicamentele antihipertensive se bazează pe beneficiile stabilite prin studii clinice sau ghiduri existente; indicația obligatorie este tratată în paralel cu tensiunea arterială.

Situații în care studiile clinice demonstrează beneficiile unor clase specifice de medicamente antihipertensive.

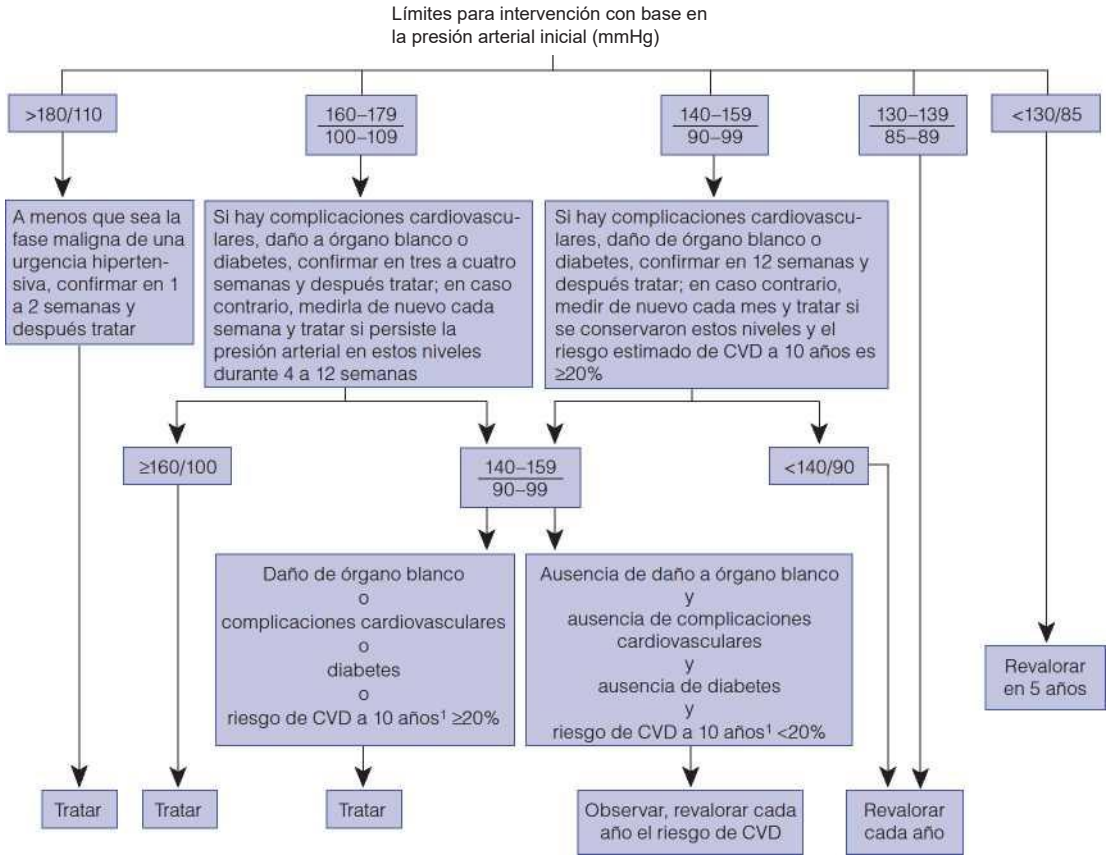
AASK, Studiul Afro-American privind Bolile Renale și Hipertensiunea Arterială; ACC/AHA, Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii; ACE, enzimă convertoare de angiotensină; AIRE, Eficacitatea Ramiprilului în Infarct Acut; ALLHAT, Studiu privind Tratamentul Antihipertensiv și Hipolipemiant pentru Prevenirea Infarctului de Miocardiu; ANBP2, Al Doilea Studiu Național Australian privind Tensiunea Arterială; ARB, antagonist al receptorilor de angiotensină; BHAT, Studiu privind Infarctul de Miocardiu cu 0- blocante; CCB, antagonist al conductelor de calciu; CIBIS, Studiu privind Insuficiența Cardiacă și Bisoprolol; CONVINCE, Investigarea Verapamilului cu Debut Controlat a Criteriilor de Evaluare a Criteriilor de Evaluare Cardiovasculare; COPERNICUS, Studiu Prospectiv Randomizat Cumulativ privind Supraviețuirea Carvedilolului; EPHESUS, Studiu privind Eficacitatea și Supraviețuirea la Insuficiența Cardiacă Post-Infarct Miocardic Acut; HOPE, Studiu de Evaluare a Prevenirii Rezultatelor Cardiace; IDNT, Studiu privind irbesartanul și nefropatia diabetică; LIFE, Studiu privind intervenția cu losartan pentru reducerea criteriilor de evaluare a hipertensiunii arteriale; MERIT-HF, Studiu de intervenție randomizată cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă; NKF-ADA, Fundația Națională a Rinichiului - Asociația Americană de Diabet; PROGRESS, Studiu privind protecția perindoprilului împotriva accidentului vascular cerebral recurent; RALES, Studiu randomizat de evaluare a aldactonei; REIN, Studiu privind eficacitatea ramiprilului în nefropatie; RENAAL, Reducerea criteriilor de evaluare în diabetul zaharat non-insulinodependent cu ajutorul studiului losartan antagonist al angiotensinei II; SAVE, Studiu privind supraviețuirea și mărirea ventriculară; SOLVD, Studii privind disfuncția ventriculară stângă; TRACE, Studiu de evaluare cardiacă cu trandolapril; UKPDS, Studiu prospectiv privind diabetul din Regatul Unit; ValHEFT, Studiu privind insuficiența cardiacă cu valsartan.

Reimprimat cu autorizația Chobanian AV și colab. Al șaptelea raport al Comitetului Național Mixt pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Tensiunii Arteriale Hipertensiune: raportul JNC 7. JAMA. 21 mai 2003;289(19):2560-72.

Obiective terapeutice

În mod ideal, tratamentul ar trebui oferit tuturor persoanelor la care scăderea tensiunii arteriale, indiferent de nivelurile inițiale, reduce riscul cardiovascular general. Țintele tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi cu risc crescut de evenimente cardiovasculare (în special pacienții diabetici și cei cu boli renale cronice) ar trebui să fie mai mici (<130/80 mmHg) comparativ cu persoanele cu risc cardiovascular general mai mic (<140/90 mmHg). Cu toate acestea, deoarece se pare că nu există un nivel al tensiunii arteriale sub care riscul se stabilizează, aceste recomandări ar trebui considerate ținte rezonabile până când devin disponibile mai multe informații despre țintele optime, care pot fi chiar mai mici. Pe de altă parte, o valoare mai mică nu înseamnă întotdeauna mai bine. Relația dintre declinul cognitiv și tensiunea arterială scăzută la vârstnici a condus la propunerea că hipertensiunea arterială la vârsta mijlocie provoacă modificări ale vaselor cerebrale mici, predispunând la hipoperfuzia substanței albe subcorticale și declin cognitiv mai târziu în viață. În mod similar, scăderea excesivă a tensiunii arteriale diastolice, poate sub 70 mmHg, ar trebui evitată la pacienții cu boală coronariană. Cu toate acestea, mai multe studii efectuate pe adulți în vârstă cu hipertensiune arterială predominant sistolică au confirmat că tratamentul antihipertensiv previne infarctul miocardic fatal și non-fatal, precum și mortalitatea cardiovasculară generală. Aceste studii s-au concentrat, de asemenea, pe controlul tensiunii arteriale sistemice, spre deosebire de accentul pus anterior pe tensiunea arterială diastolică.

Nu există un consens clar cu privire la țintele tensiunii arteriale în tratamentul prehipertensiunii arteriale, dar tensiunea arterială - trebuie tratată până când devine sub 130/80 mmHg la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat sau boală renală cronică și, eventual, și la cei cu risc de tulburări cardiovasculare.



[1] Valorado de acuerdo con un índice de riesgo cardiovascular.

▲ **Figura 11-2.** Algoritmo de la *British Hypertension Society* para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión. Incorpora el riesgo cardiovascular total en la decisión de qué pacientes "prehipertensos" deben tratarse. (CVD, enfermedad cardiovascular.) (Reproducida con autorización de Guidelines for management of hypertension: report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. J Hum Hypertens. 2004 Mar;18(3):139-185.)

Mai multe studii clinice la scară largă privind hipertensiunea arterială s-au concentrat pe criterii de evaluare specifice care au apărut la intervale relativ scurte, punând astfel un accent mai mare pe prevenirea evenimentelor catastrofale în boala avansată. Mai recent, în paralel cu un accent reînnoit pe hipertensiunea arterială în contextul riscului cardiovascular general, atenția s-a mutat către importanța pe termen lung. În consecință, tratamentul persoanelor cu hipertensiune arterială ar trebui să fie orientat spre reducerea generală a riscului; iar potențialele consecințe adverse pe termen lung ale tulburărilor metabolice asociate cu unii agenți antihipertensivi (în special blocantele P convenționale și diureticele tiazidice) trebuie analizate mai atent.

Utilizarea pe scară largă a statinelor este esențială. În acest sens, *studiul anglo-scandinav privind rezultatele cardiace* (ASCOT) a demonstrat că statinele pot îmbunătăți semnificativ rezultatele la pacienții hipertensivi (cu risc cardiovascular inițial moderat) al căror colesterol este <250 mg/dl. În plus, acest efect pare a fi sinergic cu schemele terapeutice cu blocante ale canalelor de calciu/inhibitori ai ECA, dar nu și cu schemele terapeutice cu blocante ale canalelor de calciu/diuretice. Ghidurile BHS recomandă oferirea statinelor ca prevenție secundară pacienților cu colesterol total >135 mg/dl care au boală coronariană diagnosticată sau antecedente de accident vascular cerebral ischemic. În plus, statinele ar trebui luate în considerare pentru prevenția primară la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 de lungă durată sau la cei cu diabet zaharat de tip 2 care au peste 50 de ani și, probabil, la toate persoanele cu diabet zaharat de tip 2. În mod ideal, colesterolul total și colesterolul *lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) ar trebui* reduse cu 30%, respectiv 40%, sau la aproximativ <155 mg/100 ml și <77 mg/100 ml, oricare dintre acestea este mai mare. Cu toate acestea, țintele acceptabile clinic sunt nivelurile colesterolului total și ale colesterolului LDL <194 mg/100 ml și respectiv <116 mg/100 ml sau reduceri de 25% și 30%. De asemenea, ar fi rezonabil să se extindă prevenția primară cu statine la toți pacienții cu colesterol total >135 mg/100 ml și un risc cardiovascular general >20% (la niveluri țintă similare ale colesterolului), dar în prezent lipsesc dovezile clinice în acest sens. Aspirina în doze mici (81 mg/zi) este probabil benefică la persoanele cu vârsta peste 50 de ani cu leziuni ale organelor țintă sau risc cardiovascular general ridicat (>20 până la 30%). Este esențial să se asigure că tensiunea arterială este controlată în limitele recomandate la pacienții care primesc aspirină pentru a minimiza riscul de sângerare.

Tabelul 11-5. Factori de risc cardiovascular.

Principalii factori de risc

- **Hipertensiune arterială**[xxxv]
- **Fumat**
- **Obezitate (IMC > 30)** 1
- **Inactivitate fizică**
- **Dislipidemie** [1]
- **Diabetul zaharat de** [tip 1]
- **Microalbuminurie sau RFG calculat < 60 ml/min**
- **Vârstă (> 55 de ani la bărbați, > 65 de ani la femei)**
- **Antecedente familiale de boli cardiovasculare premature (bărbați < 55 ani sau femei < 65 ani)**

Afectarea organelor țintă

- **Inimă**
  - **Hipertrofia ventriculară stângă**
  - **Angina pectorală sau infarct miocardic anterior**
  - **Revascularizare coronariană anterioară**
  - **Insuficiență cardiacă**
- **Creier**
  - **Accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu**
- **Nefropatie cronică**
- **Boala arterială periferică**

Medicamentele antihipertensive (blocantele canalelor de calciu și -blocantele receptorilor de angiotensină) sunt potrivite pentru tratamentul inițial al retinopatiei, în funcție de eficacitatea lor și de toleranța pacientului. Selectarea medicamentului inițial pentru o anumită persoană are în vedere mai multe aspecte, inclusiv setul de dovezi privind efectele favorabile asupra rezultatelor clinice, siguranța și tolerabilitatea medicamentelor, costul, diferențele demografice în răspuns, afecțiunile medicale concomitente și factorii de stil de viață. Mai jos sunt discutate clase specifice de medicamente antihipertensive și sunt furnizate recomandări pentru selecția inițială a medicației.

A. Diuretice

Diureticele tiazidice (Tabelul 11-6) sunt cele mai studiate antihipertensive și au demonstrat cea mai mare eficacitate în protocoalele clinice. Inițial, acestea scad tensiunea arterială prin - reducerea volumului plasmatic, dar principalul lor efect hemodinamic în cazul tratamentului prelungit este reducerea rezistenței vasculare periferice. Cea mai mare parte a efectului antihipertensiv al acestor medicamente se obține cu doze mai mici decât cele administrate anterior (aproape întotdeauna 12,5 sau 25 mg de hidroclorotiazidă sau echivalent), deși efectele lor biochimice și metabolice sunt legate de doză. Clortalidona oferă avantajul unei reglări mai bune a tensiunii arteriale pe parcursul a 24 de ore decât hidroclorotiazida. Diureticele de ansă (cum ar fi furosemidul) pot provoca pierderi de electroliți și volum mai ușor decât tiazidele, iar acțiunile lor au o durată mai scurtă de viață. În consecință, acestea nu trebuie administrate la pacienții cu hipertensiune arterială, cu excepția cazului în care există disfuncție renală (creatinină serică >2,5 mg/100 ml). Comparativ cu beta-blocantele și inhibitorii ECA, diureticele sunt mai puternice la persoanele de culoare, vârstnici, persoane obeze și alte subgrupuri cu volum plasmatic crescut sau activitate plasmatică scăzută a reninei. Interesant este că acestea sunt oarecum mai eficiente la fumători decât la nefumători. Administrarea prelungită de tiazide atenuează, de asemenea, pierderea minerală osoasă la femeile în vârstă cu risc de osteoporoză.

În general, diureticele singure controlează tensiunea arterială la 50% dintre pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată și pot fi administrate cu succes în combinație cu alte medicamente . De asemenea, acestea ajută la scăderea hipertensiunii arteriale izolate sau predominant sistolice. Efectele adverse ale diureticelor sunt legate în principal de tulburările metabolice enumerate în Tabelul 11-6. Impotența, erupțiile cutanate și fotosensibilitatea sunt mai puțin frecvente. Hipokaliemia este o preocupare, dar este mai puțin frecventă la dozele recomandate (12,5 până la 25 mg hidroclorotiazidă). Riscul poate fi redus la minimum prin restricționarea aportului de sare din dietă sau prin creșterea

[xxxv]Componentele sindromului metabolic.

IMC reprezintă indicele de masă corporală, calculat ca greutatea în kilograme împărțită la pătratul înălțimii în metri; RFG este rata de filtrare glomerulară.

Reimprimat cu autorizația Chobanian AV și colab. Al șaptelea raport al Comitetului Național Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Tensiunii Arteriale Hipertensiune: raportul JNC 7. JAMA. 21 mai 2003;289(19):2560-72.

Giles TD. Obiectivele tensiunii arteriale pentru ghidurile de hipertensiune arterială: ce este în neregulă cu „optim”? J Clin Hypertens (Greenwich). Decembrie 2006;8(12):835-9. [PMID: 17170608]

Julius S și colab. Cercetătorii studiului TROPHY (Studiu de prevenire a hipertensiunii arteriale). Fezabilitatea tratării prehipertensiunii arteriale cu un blocant al receptorilor de angiotensină-sinus. N Engl J Med. 20 aprilie 2006;354(16): 1685-97. [PMID: 16537662]

Papadopoulos DP și colab. Este momentul să tratăm prehipertensiunea? Hypertens Res. 2008 sept.;31(9):1681-6. [PMID: 18971545]

Sever PS și colab. Investigatorii ASCOT. Prevenirea evenimentelor coronariene și a accidentului vascular cerebral cu atorvastatină la pacienții hipertensivi care au concentrații de colesterol medii sau mai mici decât media, în cadrul studiului Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet. 5 aprilie 2003;361(9364):1149-58. [PMID: 12686036]

Sever P și colab. Membrii Comitetului Director ASCOT. Sinergie potențială între scăderea lipidelor și scăderea tensiunii arteriale în cadrul studiului anglo-scandinav privind rezultatele cardiace. Eur Heart J. Decembrie 2006; 27(24):2982-8. [PMID: 17145722]

Turnbull F și colab. Colaborarea trialiștilor privind tratamentul de scădere a tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu și fără diabet zaharat: rezultatele studiilor generale prospective ale studiilor randomizate. Arch Intern Med. 27 iunie 2005;165(12):1410-9. [PMID: 15983291]

Williams B și colab. Tensiunea sistolică este tot ce contează. Lancet. 28 iunie 2008;371(9631):2219-21. [PMID: 18561995]

FARMACOTERAPIE: MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE ACTUALE

Astăzi, sunt disponibile multe clase de medicamente cu potențial antihipertensiv, dintre care șase (diuretice, beta-blocante, inhibitori de renină, inhibitori ai ECA,

aportului de potasiu din dietă; suplimentarea cu potasiu nu este de obicei necesară pentru a menține K^+_{seric} >3,5 mmol/L. - Concentrațiile serice mai mari sunt prudente la pacienții cu risc deosebit de pierdere intracelulară de potasiu, cum ar fi cei care primesc digoxină sau cu antecedente de aritmii ventriculare. Atunci când sunt necesare doze mai mari de diuretic, acesta trebuie utilizat în combinație cu un diuretic care economisește potasiul, un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină. Comparativ cu inhibitorii ECA și ARA-ii, terapia diuretică este asociată cu o incidență ușor mai mare a diabetului zaharat nou apărut. Diureticele cresc, de asemenea, acidul uric seric și pot provoca gută. Acestea pot crește

Tabelul 11-6. Antihipertensive: diuretice.

Droguri	Limite de dozaj: Doza orală inițială	Limite de dozaj:	Efecte adverse	Comentarii
Tiazide și diuretice înrudite				
Hidroclorotiazidă	12,5 sau 25 mg 1 dată/zi	12,5-50 mg 1 dată/zi	↓ K^+, ↓ Mg^{2+}, ↑ Ca^{2+}, ↓ Na^+, acid uric turmeric, ↑ glucoză, ↑ colesterol LDL, ↑ trigliceride; erupție cutanată, disfuncție erectilă.	Dozele mici sunt eficiente la mulți pacienți fără anomalii metabolice concomitente; metolazona este mai eficientă în cazul insuficienței renale concomitente; indapamida nu modifică concentrațiile serice. cazuri lipidice.
Clortalidonă	12,5 sau 25 mg 1 dată/zi	12,5-50 mg 1 dată/zi		
Metolazonă	1,25 sau 2,5 mg 1 dată/zi	1,25-5 mg 1 dată/zi		
Indapamidă	2,5 mg o dată pe zi	2,5-5 mg 1 dată/zi		
Diuretice de ansă				
Furosemid	20 mg de două ori pe zi	40-320 mg în 2 sau 3 doze	Similar tiazidelor, dar cu un risc mai mare de diureză	Furosemid: durata scurtă de acțiune este un dezavantaj; trebuie rezervat pacienților cu insuficiență renală sau retenție de lichide; efect antihipertensiv slab.
Acid etacrinic	50 mg o dată pe zi	50-100 mg 1 sau de 2 ori/zi	Excreție excesivă de calciu și dezechilibru electrolitic. Excreție crescută de calciu.	
Bumetanidă	0,25 mg de două ori pe zi	0,5-10 mg în 2 sau 3 doze		
Torsemidă	2,5 mg o dată pe zi	5-10 mg 1 dată/zi		Torsemid: un medicament eficient pentru tensiunea arterială scăzută.
Antagoniști ai receptorilor de aldosteron				
Spironolactonă	12,5 sau 25 mg 1 dată/zi	12,5-100 mg 1 dată/zi	Hiperkaliemie, acidoză metabolică, ginecomastie.	Poate fi o completare utilă a terapiei pentru persoanele cu hipertensiune arterială rezistentă.
Amiloridă	5 mg o dată pe zi	5-10 mg o dată pe zi		
Eplerenonă	25 mg o dată pe zi	25-100 mg 1 dată/zi		
Produse combinate				
Hidroclorotiazidă și triamteren	1 comprimat 1 dată/zi	1 sau 2 comprimate 1 dată/zi	Ca și în cazul tiazidelor, mai multe tulburări gastro-intestinale, hiperkaliemie-mia în loc de hipokaliemie, cefalee; triamterenul poate produce Calculi renali și disfuncție renală; spironolactona provoacă ginecomastie. Poate apărea hiperkaliemie dacă - această combinație este administrată pacienților cu insuficiență renală sau celor care utilizează inhibitori ai	Utilizarea sa trebuie limitată la pacienții cu o nevoie demonstrabilă de medicament care economisește potasiu.
Hidroclorotiazidă și amiloridă	% tabletă 1 dată/zi	1 sau 2 comprimate 1 dată/zi		
Hidroclorotiazidă și spironolactonă	1 comprimat 1 dată/zi	1 sau 2 comprimate 1 dată/zi		

LDL, lipoproteine cu densitate mică; GI, gastrointestinal; ECA, enzimă de conversie a angiotensinei.

Glicemia, trigliceridele, colesterolul LDL și nivelurile plasmatice de insulină cresc, dar creșterile sunt mici în cazul tratamentului prelungit cu doze mici.

B. Blocante adrenergice p

Aceste medicamente sunt eficiente în hipertensiune arterială deoarece scad ritmul cardiac și debitul cardiac. Chiar și după utilizarea continuă a beta-blocantelor, debitul cardiac rămâne mai mic, iar rezistența vasculară sistemică mai mare în cazul medicamentelor care nu au activitate simpatomimetică sau ***alfa - blocantă*** intrinsecă . Beta-blocantele scad, de asemenea, eliberarea de renină și sunt cele mai eficiente la populațiile cu activitate plasmatică crescută a reninei, cum ar fi tinerii caucazieni. Acestea contracarează tahicardia reflexă indusă de vasodilatatoare și sunt deosebit de utile la persoanele cu afecțiuni concomitente, care beneficiază de efectele cardioprotectoare ale acestor medicamente; aceștia includ pacienții cu angină pectorală, infarct miocardic anterior și insuficiență cardiacă congestivă stabilă, precum și cei care suferă de migrene și manifestări somatice de anxietate.

Deși toți inhibitorii de protează par să aibă o potență antihipertensivă similară și să controleze tensiunea arterială la aproximativ 50% dintre pacienți, aceștia posedă proprietăți farmacologice diferite (diferențele sunt rezumate în Tabelul 11-7), inclusiv specificitatea lor relativă pentru inhibitorii de protează cardiacă (cardioselectivitate) și capacitatea lor de a bloca, de asemenea, inhibitorii de protează în bronhii și vasele de sânge; cu toate acestea, la doze mai mari, medicamentele nu sunt selective. Inhibitorii de prostată diferă, de asemenea, prin farmacocinetică și solubilitate lipidică (care determină dacă traversează bariera hematoencefalică și afectează incidența efectelor secundare ale sistemului nervos central) și prin căile metabolice . Labetalolul și carvedilolul sunt inhibitori de protează combinați și inhibitori de protează și, spre deosebire de aproape toți inhibitorii de protează, atenuează rezistența vasculară periferică.

Efectele secundare ale beta-blocantelor includ inducerea sau exacerbarea bronhospasmului la persoanele predispuse (de exemplu, cele cu astm sau boală pulmonară obstructivă cronică [BPOC *]); disfuncția nodului sinusal și* depresia conducerii atrioventriculare (AV *)* (care provoacă bradicardie sau bloc AV); congestie nazală; fenomen Raynaud; și simptome ale sistemului nervos central, cum ar fi coșmaruri, agitație, depresie și confuzie. Pot apărea și oboseală, letargie și impotență. Toate beta-blocantele tind să crească trigliceridele plasmatice. Beta-blocantele neselective și, într-o măsură mai mică, beta-blocantele cardioselective (P1-selective) tind să scadă fracția protectoare de colesterol HDL din plasmă. Ca și în cazul diureticelor, aceste efecte se diminuează în timp și în cazul modificărilor dietei.

P-blocantele au fost considerate contraindicate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Experiența tot mai mare sugerează că acestea au un efect favorabil asupra evoluției pacienților cu insuficiență cardiacă cronică stabilă și fracție de ejecție redusă (Capitolul 10). P-blocantele sunt utilizate cu precauție la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, deoarece adesea maschează simptomele hipoglicemiei și prelungesc aceste episoade prin inhibarea gluconeogenezei. Deși uneori cresc nivelul glicemiei la diabeticii de tip 2, bilanțul general îmbunătățește prognosticul pentru acești pacienți. Aceste medicamente trebuie administrate cu precauție la pacienții cu boală vasculară periferică avansată, însoțită de dureri de repaus sau ulcere nevindecătoare, deși persoanele cu claudicație ușoară le tolerează în general bine. P-blocantele nu trebuie administrate în tratamentul feocromocitomului până când nu se instalează alfa-blocada. În schimb, blocarea receptorilor p2-adrenergici vasodilatatori permite activarea neopusă a receptorilor alfa-adrenergici vasoconstrictori, agravând hipertensiunea arterială. Din același motiv, p2-blocantele nu trebuie utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale secundare consumului de cocaină.

Din cauza lipsei lor de eficacitate în prevenirea infarctului miocardic și a inferiorității lor față de alte medicamente în prevenirea accidentului vascular cerebral și a hipertrofiei ventriculare stângi, este din ce în ce mai puțin probabil ca beta-blocantele să fie considerate medicamente de primă linie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale fără indicații specifice, urgente (cum ar fi boala coronariană activă). Pe lângă modificările metabolice adverse asociate cu utilizarea lor, unii experți au sugerat că limitele terapeutice ale beta-blocantelor rezultă dintr-un profil hemodinamic particular legat de aceste medicamente. Creșterile presiunii aortice sunt afectate de reflectarea undelor de presiune din circulația periferică. Aceste unde reflectate sunt întârziate la persoanele care primesc inhibitori ai ECA și diuretice tiazidice, ducând la scăderea presiunii sistolice și a pulsului. În schimb, P-blocantele nu au niciun efect asupra reflectării undelor de presiune, probabil pentru că vasele de rezistență periferică sunt un punct reflex, iar rezistența periferică nu este redusă de P-blocante. Acest lucru ar explica de ce P-blocantele sunt mai puțin eficiente în controlul presiunii sistolice și a pulsului.

În ciuda acestor îngrijorări, există încă indicații urgente pentru beta-blocante, cum ar fi boala coronariană activă și funcția ventriculară stângă afectată. Este necesară o prudență extremă atunci când se decide întreruperea administrării beta-blocantelor din schema terapeutică atunci când nu există indicații urgente, deoarece întreruperea bruscă poate precipita evenimente coronariene acute și creșteri severe ale tensiunii arteriale.

C. Inhibitori de renină

Întrucât disocierea reninei de angiotensinogen este etapa limitatoare a vitezei în cascada renină-angiotensină, ne-am putea aștepta ca cea mai eficientă modalitate de a dezactiva acest sistem să fie prin inhibarea reninei, dar această opțiune a devenit disponibilă abia recent. Inhibitorii ECA și BRA convenționali pot oferi o blocare incompletă, chiar și atunci când sunt combinați. FDA a aprobat recent alisquirenul, un inhibitor de renină, pentru utilizare ca monoterapie sau în terapie combinată pentru hipertensiune arterială. Acest medicament se leagă de situsul proteolitic al reninei, prevenind scindarea angiotensinei. Ca urmare, concentrațiile de angiotensină I și II scad, în timp ce concentrațiile de renină cresc. Alisquirenul are un efect sinergic cu diureticele, inhibitorii ECA și BRA în scăderea tensiunii arteriale. Până în prezent nu există încă date dintr-un studiu clinic cu acest nou medicament, așa că efectul alisquirenului asupra hipertensiunii arteriale, diabetului sau bolilor cardiovasculare este necunoscut.

D. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Aceste medicamente sunt utilizate din ce în ce mai mult ca tratament inițial pentru hipertensiunea arterială ușoară până la moderată (Tabelul 11-8). Acționează în principal prin suprimarea sistemului renină-angiotensină.

Tabelul 11-7. Antihipertensive: blocante adrenergice p.

Droguri	Doza orală inițială	Limite de dozaj	Selectivitate [1] P,	ISA [2]	Proprietăți speciale			
					MSA [3]	Liposolubilitate	Eliminare renală sau hepatică	Comentarii [4]
Acebutolol	200 mg o dată pe zi	200-1 200 mg în 1 sau 2 doze	+	+	+	+	H > R	ANA pozitiv; sindrom LE rar; indicat și pentru aritmii . Dozele >800 mg au efecte p, $_{yp2}$.
Atenolol	25 mg o dată pe zi	25-200 mg o dată pe zi	+	0	0	0	R	De asemenea, indicat pentru angina pectorală și după infarct miocardic. Dozele >100 mg au efecte p, $_{yp2}$.
Betaxolol	10 mg o dată pe zi	10-40 mg o dată pe zi	+	0	0	+	H > R	
Bisoprolol și - hidroclorotiazidă	5 mg/6,25 mg o dată pe zi	2,5-10 mg plus 6,25 mg	+	0	0	0	R = H	Combinație cu doze mici aprobată pentru tratamentul inițial. Bisoprololul este eficient și în cazul insuficienței cardiace.
Carvedilol	6,25 mg de două ori pe zi	12,5-100 mg în 2 doze	0	0	0		H > R	Activitatea bloggerului εp, 1:9; poate provoca simptome ortostatice; eficient pentru - insuficiența cardiacă congestivă. Oxidul nitric sporește activitatea vasodilatatoare
Labetalol	100 mg de două ori pe zi	200-1 200 mg în 2 doze	0	0/+	0	++	H	Activitatea bloggerului œp, 1:3; plus hipotensiune ortostatică, febră, hepatotoxicitate.

Metoprolol	50 mg în 1 sau 2 doze 50 mg o dată pe zi	50-200 mg în 1 sau 2 doze 50-200 mg o dată pe zi	+	0	+		H	De asemenea, indicat pentru angina pectorală și după infarct miocardic. Aprobat pentru insuficiența cardiacă. Dozele >100 mg au efecte de 0 și $_{02}$.
Metoprolol și hidroclorotiazidă	50 mg/25 mg 1 dată/zi	50 mg/25 mg - 100 mg/25 mg	+	0	+	+-H-	H	
Nadolol	20 mg o dată pe zi	20-160 mg 1 dată/zi	0	0	0	0	R	
Nebivolol	5 mg o dată pe zi	40 mg o dată pe zi	+	0	0	++	H	Oxidul nitric amplifică activitatea vasodilatatoare.
Penbutolol	20 mg o dată pe zi	20-80 mg o dată pe zi	0	+	0	++	R > H	
Pindolol	5 mg de două ori pe zi	10-60 mg în 2 doze	0	++	+	+	H > R	La adulți, eliminare renală de 35%.
Propranolol	20 mg de două ori pe zi	40-320 mg în 2 Doza SR	0	0	++	+-H-	H	De asemenea, disponibil în preparate- este o dată pe zi. Indicat de asemenea, în angina pectorală și după infarct miocardic.
Timolol	5 mg de două ori pe zi	10-40 mg în două doze	0	0	0	++	H > R	Indicat și după infarct miocardic. Eliminare hepatică de 80%.

[1] Medicamentele cu selectivitate O1 sunt mai puțin susceptibile de a precipita bronhospasm și scăderea fluxului sanguin periferic la doze mici, dar selectivitatea este doar relativă.

[2] Medicamentele cu ISA provoacă mai puțină bradicardie în repaus și modificări ale lipidelor.

[3] MSA apare de obicei la concentrații mai mari decât cele necesare pentru blocarea 0-adrenergică. Semnificația clinică a MSA provenită de la 0-blocante nu este încă definită.

[4] Reacții adverse ale tuturor blocantelor: bronhospasm, oboseală, tulburări de somn și coșmaruri, bradicardie și bloc atrioventricular, agravarea insuficienței cardiace congestive, extremități reci, disconfort digestiv, impotență, trigliceride T, colesterol d-HDL, discrazii sanguine rare.

ISA, activitate simpatomimetică intrinsecă; MSA, activitate de stabilizare a membranei; ANA, anticorp antinuclear; LE, lupus eritematos; IM, infarct miocardic; SR, eliberare susținută; 0, fără efect; +, un anumit efect; ++, efect moderat; +++, efect major.

Tabelul 11-8. Medicamente antihipertensive: inhibitori de renină și ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II.

Droguri	Doza orală inițială	Limite de dozaj	Efecte adverse	Comentarii
Inhibitori de renină				
Aliskiren	150 mg o dată pe zi	150-300 mg/zi	Angioedem, hipotensiune arterială, hiperkaliemie	Probabil metabolizat de CYP3A4. Absorbția sa este inhibată de mesele foarte grase.
Aliskiren și hidrodotiazidă	150 mg/12,5 mg o dată pe zi	150 până la 300 mg de aliskiren zilnic	mina. Contraindicat în sarcină.	
Inhibitori ai ECA				
Benazepril	10 mg o dată pe zi	5 până la 40 mg în 1 sau 2 doze	Tuse, hipotensiune arterială, amețeli, disfuncție	La pacienții cu disfuncție renală, ex-
Benazepril și hidrodotiazidă	5 mg/6,25 mg o dată pe zi	5 mg/6,25 mg - 20 mg/25 mg	Tulburări renale, hiperkaliemie, angioedem; tulburări de gust și eritem (mai frecvente cu captopril); rar proteinurie, discrazie sanguină . Contraindicat în sarcină.	Metabolizat în Cretacic în fosinopril de către ficat (reducerea dozei nu este întotdeauna necesară). Captoprilul și lisinoprilul sunt active fără metabolizare. Captoprilul, enalaprilul, lisinoprilul și sau au fost autorizate pentru insuficiență cardiacă congestivă.
Benazepril și amlodipină	10 mg/2,5 mg o dată pe zi	10 mg/2,5 mg - 40 mg/10 mg	om.	
Captopril	25 mg de 2 ori/zi	50-300 mg în 2 sau 3 doze		
Captopril și hidrodorotiazidă	25 mg/15 mg de 2 ori/zi	25 mg/15 mg - 50 mg/25 mg		
Enalapril	5 mg 1 dată/zi	5-40 mg în 1 sau 2 doze		
Enalapril și hidrodorotiazidă	5 mg/12,5 mg o dată pe zi	5 mg/12,5 mg - 10 mg/25 mg		
Fosinopril	10 mg 1 dată/zi	10-80 mg în 1 sau 2 doze		
Fosinopril și hidroclorotiazidă	10 mg/12,5 mg o dată pe zi	10 mg/12,5 mg-20 mg/12,5 mg		
Lisinopril	5-10 mg 1 dată/zi	5-40 mg 1 dată/zi		
Lisinopril și hidroclorotiazidă	10 mg/12,5 mg o dată pe zi	10 mg/12,5 mg-20 mg/12,5 mg		
Moexipril	7,5 mg 1 dată/zi	7,5-30 mg în 1 sau 2 doze		
Moexipril și hidroclorotiazidă	7,5 mg/12,5 mg o dată pe zi	7,5 mg/12,5 mg-15 mg/25 mg		
Perindopril	4 mg 1 dată/zi	4-16 mg în 1 sau 2 doze		

Quinapril	10 mg 1 dată/zi	10-80 mg în 1 sau 2 doze		
Quinapril și hidroclorotiazidă	10 mg/12,5 mg o dată pe zi	10 mg/12,5 mg-20 mg/25 mg		
Ramipril	2,5 mg 1 dată/zi	2,5-20 mg în 1 sau 2 doze		
Trandolapril	1 mg o dată pe zi	1-8 mg 1 dată/zi		
Trandolapril și verbul	2 mg/180 mg ER 1 dată/zi	2 mg/180 mg ER - 4 mg/240 mg ER		
Antagoniști ai receptorilor de angiotensină II				
Cilexitilo de candesartan	16 mg 1 dată/zi	8-32 mg 1 dată/zi	Hiperkaliemie, disfuncție renală, rar angioedem. Combinațiile au și alte efecte adverse. Contraindicat în sarcină.	Losartanul are o curbă doză-răspuns foarte plată. Valsartanul și irbesartanul au cele mai largi intervale doză-răspuns, iar acțiunea lor durează mai mult. Adăugarea unei doze reduse de diuretic (fie singur, fie în comprimate combinate) crește răspunsul.
Cilexitilo de candesartan/HCTZ	16 mg/12,5 mg o dată pe zi	8-32 mg candesartan o dată pe zi		
Eprosartan	600 mg o dată pe zi	400-800 mg în 1-2 doze		
Eprosartan/HCTZ	600 mg/12,5 mg o dată pe zi	600 mg/12,5 mg sau 600 mg/25 mg 1 dată/zi		
Irbesartan	150 mg o dată pe zi	150-300 mg o dată pe zi		
Irbesartan și HCTZ	150 mg/12,5 mg o dată pe zi	150-300 mg irbesartan o dată pe zi		
Losartan	50 mg o dată pe zi	25-100 mg în 1-2 doze		
Losartan și HCTZ	50 mg/12,5 mg o dată pe zi	1 sau 2 comprimate o dată pe zi		
Olmesartan	20 mg o dată pe zi	20-40 mg o dată pe zi		
Olmesartan și HCTZ	20 mg/12,5 mg o dată pe zi	20-40 mg olmesartan o dată pe zi		
Olmesartan și amlodipină	20 mg/5 mg o dată pe zi	20 mg/5 mg - 40 mg/10 mg		
Telmisartan	40 mg o dată pe zi	20-80 mg o dată pe zi		
Telmisartan și HCTZ	40 mg/12,5 mg o dată pe zi	20-80 mg telmisartan o dată pe zi		

(continuu)

Tabelul 11-8. Medicamente antihipertensive: inhibitori ai reninei și ECA și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. *(Continuare)*

Droguri	Doza orală inițială	Limite de dozaj	Efecte adverse	Comentarii
Telmisartan și amlodipină	40 mg/5 mg o dată pe zi		Hiperkaliemie, disfuncție renală, rar angioedem. Combinații Au și alte efecte adverse. Contraindicat în sarcină.	Losartanul are o curbă doză-răspuns foarte plată. Valsartanul și irbe- Sartanii au cele mai largi marje doză-răspuns si actiunea lor Are o durată mai lungă. Adăugarea unei doze reduse de diuretic (fie singur, fie în comprimate combinate) crește răspunsul.
Valsartan	80 mg o dată pe zi	80-320 mg o dată pe zi		
Valsartan și HCTZ	80 mg/12,5 mg o dată pe zi	80-320 mg valsartan o dată pe zi		
Valsartan și amlodipină	160 mg/5 mg o dată pe zi	160 mg/5 mg - 320 mg/10 mg 1 dată/zi		
Alte produse combinate				
Alisquiren și valsartan	150 mg/160 mg o dată pe zi	150 mg/160 mg - 300 mg/320 mg 1 dată/zi	Angioedem, hipotensiune arterială, hiperkaliemie. Contraindicat în sarcină.	
Amlodipină/HCTZ/ valsartan	5 mg/12,5 mg/160 mg 1 dată/zi	10 mg/25 mg/320 mg până la 1 dată/zi	Angioedem, hipotensiune arterială, hiperkaliemie. Contraindicat în sarcină.	

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; HCTZ, hidroclorotiazidă.

Inhibitorii ECA inhibă sine-aldosteronul, dar suprimă și degradarea bradikininei, stimulează sinteza prostaglandinelor vasodilatatoare și uneori reduc activitatea sistemului nervos simpatic . Aceste din urmă acțiuni ar putea explica de ce au un anumit efect chiar și la subiecții cu activitate plasmatică scăzută a reninei. Inhibitorii ECA par a fi mai eficienți la pacienții tineri caucazieni. Aceștia sunt ceva mai puțin activi la persoanele de culoare și la vârstnici, precum și la hipertensiunea arterială predominant sistolică. Deși un control antihipertensiv adecvat se obține în monoterapie doar la 40 până la 50% dintre pacienți, combinația unui inhibitor ECA cu un diuretic sau un blocant al canalelor de calciu este puternică.

Inhibitorii ECA sunt medicamentele de elecție la persoanele cu diabet zaharat de tip 1 și proteinurie evidentă sau dovezi de disfuncție renală, deoarece întârzie progresia către boala renală în stadiu terminal. Multe autorități au extins această indicație pentru a include persoanele cu diabet zaharat de tip 2 și pe cele cu diabet zaharat de tip 1 și microalbuminurie, chiar și atunci când nu îndeplinesc criteriile obișnuite pentru tratamentul antihipertensiv. Inhibitorii ECA pot, de asemenea, întârzia progresia nefropatiei nondiabetice. Studiul clinic *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) a demonstrat că inhibitorul ECA ramipril reduce mortalitatea cardiovasculară, precum și infarctul miocardic nonfatal și accidentul vascular cerebral; de asemenea, reduce incidența insuficienței cardiace de nouă apariție, a disfuncției renale și a diabetului zaharat de nouă apariție la o populație de indivizi cu risc crescut de evenimente vasculare. Deși această populație de studiu nu a inclus în mod specific pacienți hipertensivi, beneficiile au fost însoțite de o scădere moderată a tensiunii arteriale, iar rezultatele susțin, prin deducție, utilizarea inhibitorilor ECA la pacienți hipertensivi similari. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, acești inhibitori sunt medicamentele de elecție (aproape întotdeauna în combinație cu un diuretic și un P-blocant); De asemenea, aceștia sunt indicați la persoanele asimptomatice cu o fracție de ejecție scăzută. Un avantaj al acestor inhibitori este absența relativă a efectelor secundare problematice. Hipotensiunea arterială severă poate apărea la pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale, iar insuficiența renală acută este posibilă, dar este aproape întotdeauna reversibilă la întreruperea administrării medicamentelor. Hiperkaliemia poate apărea la subiecții cu nefropatie intrinsecă și acidoză tubulară renală de tip IV (frecventă la diabetici), precum și la vârstnici. Tusea seacă este frecventă, apărând la 10% sau mai mult dintre pacienți și uneori necesită întreruperea administrării medicamentului. Erupțiile cutanate sunt observate la orice inhibitor ECA. Angioedemul este un efect secundar rar, dar potențial periculos, al tuturor medicamentelor din această clasă, deoarece acestea inhibă kininaza. Expunerea fetală la inhibitori ECA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină este asociată cu diverse malformații congenitale din cauza hipotensiunii arteriale și a scăderii fluxului sanguin renal.

E. Antagoniști ai receptorilor de angiotensină II

Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că blocantele receptorilor de angiotensină (BRA *) pot* îmbunătăți rezultatele cardiovasculare la persoanele cu hipertensiune arterială, precum și la pacienții cu afecțiuni conexe, cum ar fi insuficiența cardiacă și diabetul de tip 2 cu nefropatie. BRA nu au fost încă comparați cu inhibitorii ECA în studii clinice randomizate, controlate, efectuate pe subiecți hipertensivi, dar două studii clinice care au comparat losartanul cu captoprilul în insuficiența cardiacă și disfuncția ventriculară stângă după infarctul miocardic au arătat o tendință spre rezultate mai slabe în grupul cu losartan. Rămâne neclar dacă această sugestie de eficacitate redusă este specifică losartanului sau este observată și în cazul altor blocante ale receptorilor de angiotensină. Cu toate acestea, studiul clinic *Losartan Intervention for Endpoints* (LIFE) efectuat pe aproape 9.000 de pacienți hipertensivi cu dovezi electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stângă, care a comparat acest medicament cu beta-blocantul atenolol ca tratament inițial, a demonstrat o reducere marcată a accidentului vascular cerebral cu losartan. Este important de menționat că, la pacienții diabetici, mortalitatea și infarctele miocardice au scăzut, iar incidența diabetului zaharat nou apărut a fost mai mică. În acest studiu clinic, la fel ca în *studiul ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*), care a utilizat un inhibitor al ECA, tensiunea arterială a scăzut mai puțin la persoanele de culoare, iar beneficiul a fost mai mic în ceea ce privește criteriile de evaluare clinice. BRA au un efect sinergic cu inhibitorii ECA în ceea ce privește protecția cardiacă și renală, iar combinațiile BRA/inhibitori ECA îmbunătățesc, de asemenea, controlul hipertensiunii arteriale.

Spre deosebire de inhibitorii ECA, ARA-urile nu produc tuse și sunt mai puțin susceptibile de a fi însoțite de dermatoză sau angioedem. Cu toate acestea (ca și în cazul inhibitorilor ECA), acestea pot provoca hiperkaliemie, iar pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale pot prezenta hipotensiune arterială și funcție renală afectată.

F. Antagoniști ai receptorilor de aldosteron

Spironolactona și eplerenona sunt agenți natriuretici în afecțiuni cu retenție de sodiu, cum ar fi insuficiența cardiacă și ciroza , dar au doar un efect foarte slab asupra hipertensiunii arteriale. Aceste medicamente au reapărut în tratamentul hipertensiunii arteriale, în special la persoanele rezistente, și sunt completări utile la majoritatea terapiilor antihipertensive. În conformitate cu importanța din ce în ce mai recunoscută a aldosteronului în hipertensiunea esențială, antagoniștii receptorilor de aldosteron sunt eficienți în scăderea tensiunii arteriale la toți subiecții hipertensivi, indiferent de nivelurile lor de renină, și sunt eficienți și la pacienții de culoare. Aldosteronul joacă un rol central în afectarea organelor țintă, inclusiv dezvoltarea hipertrofiei ventriculare, hipertrofiei vasculare și fibrozei. Antagoniștii receptorilor de aldosteron atenuează aceste consecințe ale hipertensiunii arteriale, într-o oarecare măsură independent de efectele lor asupra tensiunii arteriale. La bărbați, spironolactona poate provoca dureri mamare și ginecomastie datorită activității sale la nivelul receptorilor de progesteron, un efect care nu a fost observat în cazul eplerenonei, care este mai specifică. Ambele medicamente pot provoca hiperkaliemie, în special la pacienții cu boală renală cronică.

G. Antagoniști ai canalelor de calciu

Aceste medicamente acționează prin vasodilatație periferică, dar cu mai puține tahicardie reflexă și retenție de lichide decât alte vasodilatatoare. Sunt eficiente ca monoterapie la aproape 60% dintre pacienți, din toate grupele demografice și în toate stadiile de hipertensiune arterială (Tabelul 11-9). Din aceste motive, acestea pot fi preferabile blocantelor P și inhibitorilor ECA la pacienții de culoare și la vârstnici. Verapamilul și diltiazemul trebuie combinate cu precauție cu blocantele P, deoarece acestea au potențialul de a deprima conducerea AV și automatismul nodului sinusal, precum și contractilitatea.

Tabelul 11-9. Medicamente antihipertensive: antagoniști ai canalelor de calciu.

Droguri	Doza orală inițială	Limite de dozaj	Proprietăți speciale: Vasodilatație periferică	Proprietăți speciale: Automatismul și conducerea cardiacă	Proprietăți speciale: Contractilitate	Efecte adverse	Comentarii
Alte medicamente decât dihidropiridina							
Diltiazem	90 mg de două ori pe zi 180 mg o dată pe zi 180 sau 240 mg 1 dată/zi 240 mg o dată pe zi	180-360 mg în 2 doze 180-360 mg 1 dată/zi 180-480 mg 1 dată/zi 180-540 mg 1 dată/zi		■ U	■ U	Edem, cefalee, bradicardie, disconfort gastrointestinal, amețeli, bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă congestivă, frecvență urinară.	De asemenea, aprobat pentru angina pectorală.
Verapamil	180 mg o dată pe zi	180-480 mg în 1 sau 2 doze	++	„L'L'L”	„L'L'L”	Similar cu diltiazemul, dar mai probabil să provoace constipație și insuficiență cardiacă congestivă .	De asemenea, aprobat pentru angină pectorală și aritmii.
Dihidropiridine							
Amlodipină	2,5 mg o dată pe zi	2,5-10 mg 1 dată/zi		4-/0	4-/0	Edem, amețeli, palpitații, bufeuri , cefalee, hipotensiune arterială, tahicardie, disconfort gastrointestinal, urinare frecventă, agravarea insuficienței cardiace congestive (poate fi mai puțin frecventă cu felodipină, amlodipină).	Amlodipina, nicardipina și nifedipina sunt, de asemenea, aprobate pentru angina pectorală.
Amlodipină și atorvastatină	2,5 mg/10 mg 1 dată/zi	10 mg/80 mg 1 dată/zi	+++	Miopatie, hepatotoxicitate, edem			
Felodipină	5 mg o dată pe zi	5-20 mg o dată pe zi	+++	4-/0	4-/0		

Isradipină	**2,5 mg de 2 ori/zi** **5 mg o dată pe zi**	**2,5-5 mg de 2 ori/zi** **5-10 mg 1 dată/zi**		intrare/ieşire	ei
Nicardipină	**20 mg de 3 ori/zi** **30 mg de 2 ori/zi**	**20-40 mg de 3 ori/zi** **30-60 mg de 2 ori/zi**		intrare/ieşire	ei
Nifedipină	**30 mg 1 dată/zi** **30 mg 1 dată/zi**	**30-120 mg 1 dată/zi** **30-120 mg 1 dată/zi**	+++	ei	al doilea
Nisoldipina	**20 mg zilnic**	**20-60 mg zilnic**	+++	intrare/ieşire	Yo

Gl, gastrointestinal; AV, atrioventricular.

Îngrijorările inițiale cu privire la potențialele efecte adverse cardiace ale blocantelor canalelor de calciu au fost în mod convingător atenuate de mai multe studii ulterioare ample, care au demonstrat că blocantele canalelor de calciu sunt echivalente inhibitorilor ECA și diureticelor tiazidice în prevenirea bolilor coronariene, a evenimentelor cardiovasculare majore, a decesului cardiovascular și a mortalității din orice cauză. Un efect protector împotriva accidentului vascular cerebral al acestor medicamente a fost bine stabilit, iar în două studii clinice (ALLHAT și studiul clinic *Systolic Hypertension in Europe)* , acestea au părut a fi mai eficiente decât terapia pe bază de diuretice.

Cele mai frecvente efecte secundare ale blocantelor canalelor de calciu sunt cefaleea, edemul periferic, bradicardia și constipația (în special cu verapamil la vârstnici). Medicamentele dihidropiridinice (nifedipină, nicardipină, isradipină, felodipină, nisoldipină și amlodipină) sunt mai susceptibile de a provoca simptome vasodilatatoare, cum ar fi cefaleea, înroșirea feței, palpitațiile și edemul periferic. Blocantele canalelor de calciu au efecte inotrope negative și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu disfuncție cardiacă. Amlodipina este singurul blocant al canalelor de calciu cu siguranță stabilită la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. În prezent, aproape toate blocantele canalelor de calciu sunt disponibile în preparate cu administrare unică pe zi.

H. Antagoniști alfa -adrenergici

Prazosina, terazosina și doxazosina (Tabelul 11-10) blochează -receptorii alfa postsinaptici, relaxează mușchii netezi și scad tensiunea arterială prin scăderea rezistenței vasculare periferice. Aceste medicamente sunt eficiente ca monoterapie în unele cazuri; cu toate acestea, în timpul farmacoterapiei prelungite, acestea pot provoca tahifilaxie, iar efectele secundare, inclusiv hipotensiune arterială marcată și sincopă după prima doză (care, în consecință, trebuie să fie mică și administrată la culcare), sunt relativ frecvente. Palpitațiile, cefaleea și nervozitatea pot persista după fiecare doză în timpul tratamentului pe termen lung; acestea sunt de obicei mai puțin frecvente sau severe în cazul doxazozinei, deoarece acțiunea acesteia începe mai gradual. Îndepărtarea cataractei la persoanele care primesc alfa-blocante ***este*** complicată de sindromul irisului hipotonic, chiar și după întreruperea administrării medicamentului; prin urmare, oftalmologul trebuie informat că pacientul a luat medicamentul înainte de intervenția chirurgicală.

Spre deosebire de P-blocante și diuretice, alfa-blocantele nu au efecte adverse asupra concentrațiilor serice de lipide; de fapt, acestea cresc colesterolul HDL, reducând în același timp colesterolul total. Nu s-a stabilit încă dacă acest lucru este benefic pe termen lung. În studiul ALLHAT, subiecții care au primit doxazosin ca tratament inițial au prezentat o creștere semnificativă a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă și o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral în comparație cu cei care au primit diuretice și au fost ulterior excluși din studiu. În concluzie, alfa-blocantele nu ar trebui, în general, administrate ca medicamente inițiale în tratamentul hipertensiunii arteriale, cu excepția, poate, a bărbaților cu prostatism simptomatic.

I. Medicamente cu acțiune simpatolică centrală

Metildopa, clonidina, guanabenzul și guanfacina (Tabelul 11-10) scad tensiunea arterială prin stimularea receptorilor alfa-adrenergici din sistemul nervos central și, prin urmare, reducerea impulsurilor eferente simpatice periferice. Aceste medicamente sunt eficiente în monoterapie la unii pacienți, dar sunt de obicei administrate ca medicamente de a doua sau a treia linie din cauza frecvenței ridicate a intoleranței la medicamente, care include sedare, oboseală, uscăciune a gurii, hipotensiune posturală și impotență. O preocupare majoră este hipertensiunea arterială de rebound după întreruperea tratamentului. Metildopa provoacă, de asemenea, hepatită și anemie hemolitică; trebuie evitată, cu excepția pacienților care au tolerat deja tratamentul pentru o perioadă lungă de timp. Există o experiență vastă cu metildopa la femeile însărcinate și este încă utilizată la această populație. Clonidina este disponibilă sub formă de plasturi și poate fi deosebit de valoroasă la cei care au dificultăți de a respecta tratamentul.

J. Dilatatoare arteriolare

Hidralazina și minoxidilul (Tabelul 11-10) relaxează mușchiul neted vascular și induc vasodilatație periferică. Administrate singure, acestea stimulează tahicardia reflexă, cresc contractilitatea miocardică și provoacă cefalee, palpitații și retenție de lichide. La persoanele rezistente, acestea sunt de obicei administrate în combinație cu diuretice și beta-blocante. Hidralazina provoacă disconfort gastrointestinal frecvent și, ocazional, induce un sindrom asemănător lupusului. Minoxidilul produce hirsutism și retenție marcată de lichide; acest medicament este rezervat cazurilor cele mai rezistente.

K. Inhibitori ai sistemului nervos simpatic periferic

Aceste medicamente sunt acum rareori utilizate și sunt prescrise mai ales pentru hipertensiunea rezistentă. Rezerpina este încă un antihipertensiv ieftin (Tabelul 11-10); a căzut în dizgrație deoarece inducea depresie mentală și avea efecte secundare (sedare, congestie nazală, tulburări de somn și ulcere peptice), deși aceste probleme sunt mai puțin frecvente la doze mici. Guanetidina și guanadrelul inhibă eliberarea de catecolamine din neuronii periferici, dar adesea provoacă hipotensiune ortostatică (în special dimineața sau după exerciții fizice), diaree și retenție de lichide.

► Dezvoltarea unui regim terapeutic antihipertensiv

Din punct de vedere istoric, datele din mai multe studii ample au susținut concluzia generală că tratamentul antihipertensiv cu diuretice și beta-blocante are un efect benefic semnificativ asupra unui spectru larg de rezultate cardiovasculare, reducând incidența accidentului vascular cerebral cu 30 până la 50% și a insuficienței cardiace congestive cu 40 până la 50%, pe lângă oprirea progresiei către sindroame hipertensive accelerate. Reducerile bolilor coronariene fatale și non-fatale, precum și ale mortalității cardiovasculare și din orice cauză au fost mai puțin dramatice: 10 până la 15%. Date similare nu sunt disponibile din studii cu grupuri controlate cu placebo în comparație cu medicamentele mai noi, cu excepția reducerii accidentului vascular cerebral cu blocantul canalelor de calciu nitrendipină în *studiul clinic Systolic Hypertension in Europe.* Cu toate acestea, dovezi substanțiale indică faptul că inhibitorii ECA și, într-o măsură mai mică, ARA-urile reduc rezultatele cardiovasculare adverse la alte populații asociate (de exemplu, pacienți cu nefropatie diabetică, insuficiență cardiacă sau post-infarct miocardic și persoane cu risc crescut de...).

Tabelul 11-10. Blocante ale receptorilor adrenergici, simpatolice și *vasodilatatoare* .

Droguri	Doza inițială	Limite de dozaj	Efecte adverse	Comentarii
Blocante *alfa -adrenergice*				
Prazosin	1 mg la culcare	2-20 mg în 2 sau 3 doze	Sincopă la prima doză; după amețeli, palpitații, dureri de cap, slăbiciune, somnolență , disfuncție sexuală, efecte anticolinergice, incontinență urinară; efectele primei doze pot fi mai puțin intense în cazul	Poate crește nivelurile de colesterol HDL și LDL . De obicei oferă
Terazosin	1 mg la culcare	1-20 mg în 1 sau 2 doze		Pentru ameliorarea pe termen scurt a simptomelor obstructive
Doxazosin	1 mg la culcare	1-16 mg o dată pe zi		decât diureticele în prevenirea evenimentelor cardiovasculare .
Simpatolice centrale				
Clonidină	0,1 mg de două ori pe zi 0,1 mg/zi, plasture săptămânal	0,2-0,6 mg în 2 doze Plasture săptămânal 0,1-0,3 mg/zi	Sedare, uscăciunea gurii, disfuncție sexuală, cefalee, bradiaritmii; efectele secundare pot fi mai puțin severe în cazul guanfacinei. Dermatită prin contactul cu plasturele cu clonidină. Metildopa provoacă, de asemenea, hepatită, anemie hemolitică și febră.	Hipertensiunea arterială de rebound poate apărea - chiar și după retragerea treptată. Metildopa trebuie evitată și trebuie preferate macOS mai sigur.
Clonidină și clortalidonă	0,1 mg/15 mg 1-3 ori /zi	0,1 mg/15 mg 0,3 mg/15 mg		
Guanabenz	4 mg de două ori pe zi	8-64 mg în 2 doze		
Guanfacine	1 mg o dată pe zi	1-3 mg o dată pe zi		
Metildopa	250 mg de două ori pe zi	500-2000 mg în 2 doze		
Antagoniști neuronali periferici				
Rezerpină	0,05 mg o dată pe zi	0,05-0,25 mg 1 dată /zi	Depresie (mai puțin probabilă la doze mici, adică < 0,25 mg), terori nocturne , congestie nazală, somnolență, afecțiuni peptice, tulburări digestive, bradicardie.	
Vasodilatatoare directe				
Hidralazină	25 mg de două ori pe zi	50-300 mg în 2 până la 4 doze	Tulburări digestive, tahicardie, cefalee, congestie nazală, erupție cutanată, sindrom asemănător leziunilor lobulare	Poate agrava sau precipita angina pectorală.
Minoxidil	5 mg o dată pe zi	5-40 mg/zi	Tahicardie, retenție de lichide , cefalee, hirsutism, revărsat pericardic, trombocitopenie.	Trebuie utilizat în combinație cu un beta - blocant și un diuretic.

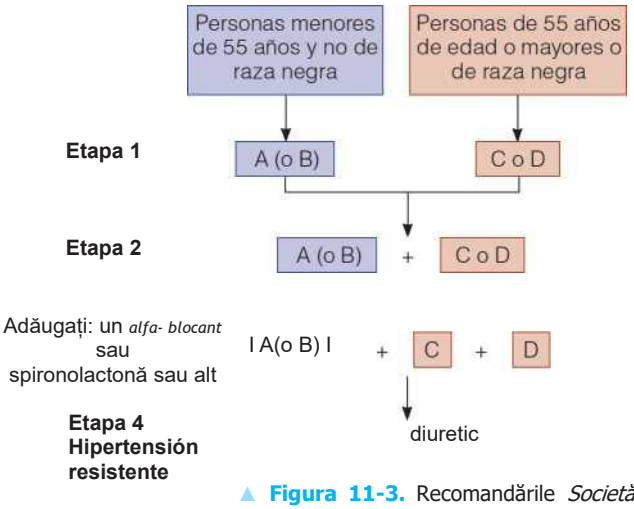
GI, gastrointestinal; LE, lupus eritematos.

evenimente cardiovasculare). Aproape niciunul dintre studiile clinice ample care au comparat rezultatele la pacienți selectați relativ aleatoriu nu a demonstrat vreo diferență între medicamentele mai noi (cum ar fi inhibitorii ECA, blocantele canalelor de calciu și BRA) și diureticele și blocantele P mai vechi în ceea ce privește supraviețuirea, infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. Atunci când au fost identificate diferențe, acestea sunt atribuite în primul rând asimetriilor subtile în controlul tensiunii arteriale, mai degrabă decât avantajelor inerente ale unui medicament față de altul. În consecință, experții recomandă diureticele tiazidice ca tratament de primă linie la majoritatea pacienților vârstnici și poate la toți indivizii cu hipertensiune arterială, deoarece sunt mai puțin costisitoare decât medicamentele mai noi. Mai recent, recomandările pentru tratamentul inițial au devenit mai flexibile, stabilind inhibitorii ECA, BRA și blocantele canalelor de calciu ca opțiuni valide. Excepțiile sunt adecvate pentru persoanele cu indicații specifice (sau „obligatorii") pentru o altă clasă de medicamente, așa cum se arată în Tabelul 11-4.

Așa cum s-a explicat anterior, mulți experți ar putea sugera că P-blocantele nu ar trebui să mai fie considerate medicamente ideale de primă linie pentru tratarea hipertensiunii arteriale, cu excepția cazului în care există indicații convingătoare pentru utilizarea lor. Deși considerațiile teoretice sugerează că P-blocantele vasodilatatoare (labetalol, carvedilol, nebivolol) pot fi superioare medicamentelor mai vechi, acest lucru trebuie încă dovedit.

Pentru a concepe un regim terapeutic optim, medicamentele pot fi împărțite în două grupe complementare, ușor de reținut ca AB și CD. A și B se referă la medicamente care perturbă sistemul renină-angiotensină (inhibitori ai ECA, BRA, inhibitori ai reninei și blocante P); C și D se referă la cele care nu îl afectează (blocante ale canalelor de calciu și diuretice tiazidice). Combinațiile de medicamente din ambele grupuri sunt probabil mai puternice în scăderea tensiunii arteriale decât combinațiile dintr-un singur grup. Medicamentele A/B sunt cele mai eficiente la tinerii caucazieni, la care nivelurile de renină tind să fie mai ridicate, iar medicamentele C/D sunt cele mai eficiente la pacienții vârstnici și de culoare, la care nivelurile de renină sunt aproape întotdeauna mai scăzute. Figura 11-3 ilustrează ghidurile stabilite de BHS pentru dezvoltarea unui regim antihipertensiv rațional. În ghidurile BHS, „B" este plasat între paranteze pentru a reflecta opinia din ce în ce mai comună că blocantele P nu ar trebui să mai fie considerate un medicament ideal de primă linie. În studiile care au implicat pacienți cu hipertensiune arterială sistolică, majoritatea subiecților necesită două sau mai multe medicamente și, chiar și în acest caz, un procent substanțial nu ating tensiunea arterială sistolică țintă de <140 mmHg (<130 mmHg la persoanele cu risc crescut). Diabeticii necesită aproape întotdeauna trei sau patru medicamente pentru a scădea tensiunea arterială sistolică la <140 mmHg. La mulți pacienți, nu este posibil să se mențină ținta recomandată de <130 mmHg cu nicio combinație. În consecință, dezbaterea privind medicamentul de primă linie adecvat este mai puțin relevantă decât identificarea celor mai potrivite combinații de medicamente. Acest lucru a determinat mulți experți și medici să reconsidere utilizarea medicamentelor antihipertensive combinate în doze fixe ca tratament de primă linie la pacienții cu tensiune arterială sistolică foarte mare (>160/100 mmHg) sau hipertensiune arterială dificil de controlat (care este adesea asociată cu diabet sau disfuncție renală). Pe baza atât a eficacității antihipertensive, cât și a complementarității, combinațiile unuia...

Etapa 3



▲ **Figura 11-3.** Recomandările *Societății Britanice de Hipertensiune* pentru combinarea medicamentelor antihipertensive. Regula „ABCD". A, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al receptorilor de angiotensină; B, blocant P (parantezele indică faptul că blocantele P nu ar trebui să mai fie considerate medicamente de primă linie); C, blocant al canalelor de calciu; D, diuretic (tiazidă). (Reprodus cu permisiunea lui Williams B; Societatea Britanică de Hipertensiune. Ghiduri pentru gestionarea hipertensiunii arteriale: raportul celui de-al Patrulea Grup de Lucru al Societății Britanice de Hipertensiune, 2004-BHS IV. J Hum Hypertens. 2004 Mar;18[3]:139-185.)

Un inhibitor ECA sau un BRA plus un blocant al canalelor de calciu sau un diuretic. Având în vedere profilurile efectelor secundare , unii experți au sugerat că blocantele canalelor de calciu ar putea fi preferabile tiazidelor la pacienții hipertensivi mai tineri. În plus, pe baza rezultatelor studiului ACCOMPLISH, combinația dintre un inhibitor ECA și un blocant al canalelor de calciu ar putea fi, de asemenea, optimă pentru pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Utilizarea inițială a combinațiilor în doze mici permite o reducere mai rapidă a tensiunii arteriale fără creșteri substanțiale ale ratelor de intoleranță, iar pacienții sunt predispuși să le accepte mai bine. Terapia dual cu un inhibitor ECA plus un BRA oferă un efect hipotensiv suplimentar redus, dar crește riscul de efecte adverse. Blocada combinată a sistemului renină-angiotensină cu un inhibitor ECA sau un BRA plus un inhibitor de renină ar putea fi mai puternică. Tabelul 11-11 prezintă o strategie de tratament sugerată, ajustată în funcție de caracteristicile demografice ale pacienților.

La alegerea medicamentului inițial, pacienții trebuie informați despre efectele secundare frecvente ale acestuia și despre necesitatea de a respecta cu sârguință regimul de tratament. Tratamentul trebuie să înceapă cu o doză mică și, cu excepția cazului în care tensiunea arterială inițială este foarte mare (>160/100 mmHg), vizitele de urmărire trebuie, în general, programate la intervale de patru până la șase săptămâni pentru a permite stabilirea efectelor complete ale medicamentului (în special ale diureticelor) înainte de ajustări ulterioare. Dacă, după creșterea treptată a dozelor la dozele obișnuite, pacientul prezintă un răspuns perceptibil, dar incomplet și o bună toleranță la medicamentul inițial, trebuie adăugat un al doilea medicament. Ca regulă generală, se poate aștepta o reducere cu 10 mmHg a tensiunii arteriale pentru fiecare antihipertensiv suplimentar adăugat la regim.

Cuadro 11-11. Elección del fármaco antihipertensor con base en aspectos demográficos.[1,2]

	Raza negra, todas las edades	Todos los demás, edad <55 años	Todos los demás, edad >55 años
Primera línea	Diurético o CCB	ACE, ARB,[3,4] diurético[5] o CCB	Diurético[6] o CCB
Segunda línea	ACE, ARB[3,4] o bloqueador 0	Bloqueador 0[5]	ACE, ARB o bloqueador 0
Alternativas	Agonista a o antagonista a[7]	Agonista a o antagonista a	Agonista a o antagonista a[7]
Hipertensión resistente	Espironolactona	Espironolactona	Espironolactona

[1]Las indicaciones obligatorias pueden alterar la selección de un fármaco antihipertensor.

[2]Iniciar con la dosis completa de un fármaco o dosis menores del tratamiento combinado.

[3]Los ACE y ARB pueden ser sinérgicos cuando se combinan.

[4]Las mujeres en edad reproductiva deben evitar los ACE y ARB o suspenderlos en cuanto se diagnostique un embarazo.

[5]Los efectos metabólicos adversos de los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores 0 deben considerarse en pacientes jóvenes, pero pueden ser menos importantes en el paciente mayor.

[6]Para pacientes con daño renal significativo, usar diurético de asa en lugar de tiazídico.

[7]Los antagonistas *a* pueden desencadenar o exacerbar hipotensión ortostática en el anciano.

CCB, bloqueadores de los conductos del calcio; ACE, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista de los receptores de angioten- sina II.

Persoanele care aderă la tratamentul respectiv și nu răspund la aceste combinații trebuie evaluate pentru hipertensiune arterială secundară înainte de a li se prescrie scheme terapeutice mai complexe.

► Considerații speciale pentru tratamentul pacienților diabetici hipertensivi

Pacienții diabetici hipertensivi prezintă un risc deosebit de ridicat de complicații cardiovasculare. La acești pacienți, tratamentul mai agresiv al hipertensiunii arteriale previne nefropatia progresivă, iar o meta-analiză susține ideea că țintele terapeutice mai mici (probabil cea mai mică concentrație tolerată) sunt deosebit de eficienți în reducerea riscului cardiovascular la diabetici, comparativ cu non-diabeticii. Datorită efectelor lor benefice asupra nefropatiei diabetice, inhibitorii ECA (ARA la pacienții care nu îi tolerează) ar trebui să facă parte din regimul terapeutic inițial. Cu toate acestea, pentru a atinge aceste obiective, aproape toți diabeticii necesită combinații de trei până la cinci medicamente, care includ, în general, un diuretic și un blocant al canalelor de calciu sau beta-blocant. Pe lângă controlul riguros al tensiunii arteriale, regimul terapeutic pentru persoanele cu diabet zaharat ar trebui să includă tratamentul intensiv al altor factori de risc și intervenția la timp pentru boala coronariană și disfuncția ventriculară stângă.

► Tratamentul hipertensiunii arteriale în boala renală cronică

la 40% dintre pacienții cu o rată de filtrare glomerulară (RFG *)* de 60 până la 90 ml/min și la 75% dintre cei cu un RFG <30 ml/min. S-a demonstrat că inhibitorii ECA și ARA încetinesc progresia insuficienței renale la persoanele cu diabet zaharat de tip 1, respectiv de tip 2. Inhibarea sistemului renină-angiotensină este, de asemenea, probabil să protejeze funcția renală în cazul bolii renale non-diabetice însoțite de proteinurie semnificativă . Există dovezi ale unui efect antiproteinuric aditiv considerabil, prin blocarea mai multor puncte din cascada renină-angiotensină. Dacă inhibitorii ECA, ARA sau inhibitorii reninei oferă o eficacitate suplimentară dincolo de activitatea lor antihipertensivă este încă dezbătut; controlul tensiunii arteriale cu alte medicamente este, de asemenea, foarte eficient în protejarea funcției renale.

Așa cum s-a discutat, la persoanele cu boală renală cronică, - hipertensiunea arterială trebuie tratată până când tensiunea arterială este redusă la <130/80 mmHg. Nu există date definitive care să demonstreze că un control mai strict al tensiunii arteriale întârzie scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) la persoanele cu boală renală hipertensivă cronică fără proteinurie de grad înalt. Cu toate acestea, deoarece toți pacienții cu boală renală cronică prezintă un risc crescut de afectare cardiovasculară, este recomandabil să se trateze tensiunea arterială până la o țintă de <130/80 mmHg și pare rezonabil să se întrerupă sistemul renină-angiotensină. O tranziție de la un diuretic tiazidic la un diuretic de ansă este adesea necesară pentru a gestiona expansiunea volemică pe măsură ce funcția renală se deteriorează. Dovezile au arătat că inhibitorii ECA oferă în continuare protecție și siguranță în cazul bolilor renale însoțite de proteinurie semnificativă și niveluri serice de creatinină de până la 5 mg/100 ml. Trebuie menționat că acest tratament ar putea duce la o agravare acută a funcției renale la pacienții cu stenoză severă a arterei renale. Prin urmare, după inițierea tratamentului cu inhibitori ECA, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale și a electroliților. În orice caz, utilizarea unui inhibitor ECA/ARA-ului probabil nu este indicată în prezența hiperkaliemiei, deoarece alte medicamente antihipertensive oferă protecție renală atâta timp cât tensiunile arteriale dorite sunt menținute.

► Tratamentul hipertensiunii arteriale la persoanele de culoare

Dovezi solide indică faptul că persoanele de culoare nu numai că sunt mai predispuse la dezvoltarea hipertensiunii arteriale și a complicațiilor cardiovasculare ale acesteia, dar răspund și diferit la multe medicamente antihipertensive. Acest lucru poate reflecta diferențe genetice în cauza hipertensiunii arteriale sau în răspunsul ulterior la aceasta, precum și în dezvoltarea comorbidităților concomitente, cum ar fi diabetul sau obezitatea; sau prezența factorilor de mediu, cum ar fi dieta, activitatea fizică, stresul sau accesul la servicii medicale. În orice caz (ca în cazul tuturor persoanelor hipertensive), este necesar un program cuprinzător de educație și modificare a stilului de viață. A fost sugerată introducerea la timp a terapiei combinate. Deoarece inhibitorii ECA și ARA-ii par a fi mai puțin eficienți la pacienții de culoare decât la cei caucazieni, în absența diureticelor concomitente, tratamentul inițial ar trebui să constea aproape întotdeauna dintr-un diuretic sau o combinație între un diuretic și un blocant al canalelor de calciu.

Monitorizarea pacienților care au primit tratament pentru hipertensiune arterială

Odată ce tensiunea arterială este controlată cu un regim terapeutic

bine tolerat, vizitele de urmărire pot fi mai puțin frecvente, iar testele de laborator pot fi limitate la cele adecvate pentru pacient și medicația prescrisă. Se recomandă monitorizarea anuală a lipidelor din sânge și electrocardiograme repetate la intervale de doi până la patru ani, în funcție de anomaliile inițiale, prezența factorilor de risc coronarian și vârstă. Programele de asistență farmaceutică au îmbunătățit aderența la medicație. La pacienții care au menținut un control excelent al tensiunii arteriale timp de mai mulți ani (în special dacă au pierdut în greutate și au inițiat modificări favorabile ale stilului de viață), trebuie luată în considerare reducerea treptată a tratamentului pentru a determina dacă sunt fezabile doze mai mici sau întreruperea administrării medicației.

Chobanian AV. Contează cum este controlată hipertensiunea arterială? N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2485-8. [PMID: 19052130]
Cohen JD. Gestionarea hipertensiunii arteriale: stadiul actual al științei. J Clin Hypertens (Greenwich). Octombrie 2006;8(10 Suppl 3):5-11. [PMID: 17028478]
Epstein BJ și colab. Schimbări recente în peisajul blocadei RAS combinate. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009 Nov;7(11):1373-84. [PMID: 19900020]
Ferdinand KC și colab. Managementul hipertensiunii arteriale la afro-americani. Crit Pathw Cardiol. 2007 iunie;6(2):67-71. [PMID: 17667868]
Jamerson K și colab. Investigatorii studiului ACCOMPLISH. Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotiazidă pentru hipertensiune arterială la pacienții cu risc crescut. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2417-28. [PMID: 19052124]
Khan NA și colab. Recomandările Programului canadian de educație privind hipertensiunea arterială din 2008 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale: partea a 2-a - rapia. Can J Cardiol. Iunie 2008;24(6):465-75. [PMID: 18548143]
Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc crescut, randomizați la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai canalelor de calciu față de diuretic. Studiul privind tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA. 18 decembrie 2002;288(23):2981-97. [PMID: 12479763]
Turnbull F și colab. Colaborarea studiilor clinice privind tratamentul de scădere a tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu și fără diabet zaharat: rezultatele studiilor generale prospective concepute ale studiilor randomizate. Arch Intern Med. 27 iunie 2005; 165(12): 1410-9. [PMID: 15983291]

HIPERTENSIUNE REZISTENTĂ

În JNC 7, hipertensiunea arterială rezistentă este definită ca lipsa - controlului tensiunii arteriale la persoanele care primesc doze complete dintr-un regim adecvat cu trei medicamente (inclusiv un diuretic). În aceste cazuri, medicul trebuie mai întâi să excludă cauzele identificabile ale hipertensiunii arteriale (Tabelul 11-2) și apoi să evalueze cu atenție posibilele motive pentru care pacientul nu își poate reduce tensiunea arterială la valorile țintă (Tabelul 11-12). Medicul trebuie să acorde o atenție deosebită tipului de diuretic administrat în raport cu funcția renală a pacientului. Aldosteronul poate juca un rol important în hipertensiunea arterială rezistentă, iar antagoniștii receptorilor de aldosteron pot fi de mare ajutor. Dacă tensiunea arterială dorită nu poate fi atinsă după parcurgerea acestor etape, trebuie luată în considerare consultarea unui specialist în hipertensiune arterială.

Chapman N și colab. Efectul spironolactonei asupra tensiunii arteriale la subiecții cu hipertensiune arterială rezistentă. Hipertensiune arterială. 2007 Apr;49(4):839-45. [PMID: 17309946]
Epstein M. Hipertensiune arterială rezistentă: prevalență și concepte în evoluție. J Clin Hypertens (Greenwich). Ianuarie 2007;9(1 Suppl 1):2-6. [PMID: 17215648]

URGENȚE ȘI CRIZE HIPERTENSIVE

Urgențele hipertensive au devenit mai puțin frecvente în ultimii ani , dar necesită în continuare un diagnostic rapid și un tratament intensiv și atent. Există o varietate de manifestări urgente, iar regimul terapeutic adecvat variază în consecință.

Crizele hipertensive sunt situații în care este necesară scăderea tensiunii arteriale pe parcursul a câteva ore. Acestea includ pacienți cu hipertensiune arterială asimptomatică severă (tensiune arterială sistolică >220 mmHg sau tensiune arterială diastolică >125 mmHg care persistă după perioada de observație) și pe cei cu edem al discului optic, afectare progresivă a organelor țintă și hipertensiune arterială perioperatorie severă.

Tabelul 11-12. Cauzele hipertensiunii arteriale rezistente.

Măsurarea incorectă a tensiunii arteriale
Supraîncărcare volumică și pseudo-toleranță
Aport excesiv de sodiu
Retenție de volum cauzată de nefropatie
Tratament diuretic inadecvat
Indusă de medicamente sau alte cauze
Nerespectarea obligațiilor
Doze insuficiente
Combinații nepotrivite
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; inhibitori ai ciclooxigenazei-2; cocaină, amfetamină, alte droguri ilicite
Simpatomimetice (decongestionante, anorectice) Contraceptive orale
Steroizi suprarenali
Ciclosporină și tacrolimus
Eritropoietină
Lemn dulce (inclusiv anumite tipuri de tutun de mestecat)
Suplimente alimentare selectate și medicamente fără prescripție medicală (de exemplu, efedră, ma huang, portocală amară)
Statele înrudite
Obezitatea
Consumul excesiv de alcool
Cauze identificabile ale hipertensiunii arteriale (Tabelul 11-2)

Retipărit cu permisiunea lui Chobanian AV și colab. Al șaptelea raport al Comitetului Național Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii Arteriale: raportul JNC 7. JAMA. 21 mai 2003;289(19):2560-72.

Nivelurile izolate ale tensiunii arteriale ridicate (fără simptome sau leziuni recente sau progresive ale organelor țintă) necesită rareori tratament de urgență. Farmacoterapia parenterală este aproape niciodată necesară, iar obiectivul este o reducere parțială a tensiunii arteriale cu ameliorarea simptomelor.

În **urgențele hipertensive,** este necesară reducerea semnificativă a tensiunii arteriale în decurs de 1 oră pentru a evita riscul de morbiditate severă sau deces. Deși tensiunea arterială este de obicei foarte mare (diastolică >130 mmHg), corelația dintre presiune și afectarea finală a organelor este adesea limitată. Aceasta din urmă determină gradul de urgență și forma de tratament. Urgențele includ encefalopatia hipertensivă (durere de cap, iritabilitate, confuzie și stare mentală alterată din cauza spasmului vascular cerebral), nefropatia hipertensivă (hematurie, proteinurie și disfuncție renală progresivă din cauza necrozei arteriolare și hiperplaziei intimale a arterelor interlobulare), hemoragia intracraniană, disecția de aortă, preeclampsia-eclampsia, edem pulmonar, angină instabilă sau infarct miocardic. Prin definiție istorică, **hipertensiunea arterială malignă** este caracterizată prin encefalopatie sau nefropatie cu edem papilar concomitent; atunci când nu este tratată, se dezvoltă frecvent insuficiență renală

progresivă. Abordarea terapeutică este identică cu cea adoptată în alte urgențe hipertensive.

Tratamentul parenteral este indicat în aproape toate urgențele hipertensive , în special dacă este prezentă encefalopatia. Scopul inițial este de a reduce tensiunea arterială cu până la 25% (în câteva minute până la 1 sau 2 ore) și apoi la 160/100 mmHg în decurs de 2 până la 6 ore. Reducerile excesive ale tensiunii arteriale pot precipita ischemie coronariană, cerebrală sau renală. Pentru a evita astfel de scăderi, este de preferat să se administreze medicamente cu efect antihipertensiv previzibil, dependent de doză, tranzitoriu și non-brusc. În acest sens, este recomandat să se evite administrarea de preparate orale sublinguale sau cu acțiune rapidă pe bază de nifedipină.

Accidentul vascular cerebral ischemic acut este adesea asociat cu o creștere marcată a tensiunii arteriale, care, de obicei, scade - spontan. În aceste cazuri, medicamentele antihipertensive trebuie administrate numai atunci când tensiunea arterială depășește 220/120 mmHg și este necesară reducerea acesteia cu prudență cu 10 până la 15%. În cazurile în care se administrează trombolitice, tensiunea arterială trebuie menținută sub 185/110 mmHg în timpul tratamentului și timp de 24 de ore după întreruperea terapiei medicamentoase.

În accidentul vascular cerebral hemoragic, scopul este de a minimiza sângerarea cu o presiune arterială medie (PAM) țintă de <130 mmHg. În hemoragia subarahnoidiană acută, până când sursa sângerării este corectată, trebuie găsit un compromis între prevenirea sângerărilor ulterioare și păstrarea perfuziei cerebrale în prezența vasospasmului cerebral. În astfel de cazuri, țintele tensiunii arteriale depind de tensiunea arterială obișnuită a pacientului. La persoanele normotensive, ținta ar trebui să fie o tensiune arterială sistolică de 110 până la 120 mmHg; la persoanele hipertensive, tensiunea arterială trebuie controlată la 20% sub valoarea inițială. În tratamentul urgențelor hipertensive complicate de (sau declanșate de) leziuni ale sistemului nervos central, labetalolul sau nicardipina sunt opțiuni bune, deoarece nu produc sedare și nu par să producă creșteri semnificative ale fluxului sanguin cerebral sau ale presiunii intracraniene în aceste circumstanțe. În urgențele hipertensive datorate mecanismelor catecolaminergice, cum ar fi feocromocitomul sau consumul de cocaină, blocantele P pot agrava hipertensiunea arterială prin vasoconstricție periferică neopusă; Fentolamina este o alegere mai potrivită. Labetalolul este util la acești pacienți dacă este necesar controlul ritmului cardiac.

► Tratament farmacologic

A. Medicamente parenterale

Un număr tot mai mare de medicamente sunt disponibile pentru tratamentul problemelor hipertensive acute (Tabelul 11-13 include medicația, dozele și efectele adverse). Medicamentul de elecție pentru cele mai presante urgențe este nitroprusiatul de sodiu, datorită acțiunii sale rapide și ușurinței monitorizării, dar monitorizarea continuă este esențială. Când este prezentă ischemia miocardică, sunt preferabile nitroglicerina sau un P-blocant intravenos, cum ar fi labetalolul sau esmololul.

1. Nitroprusiat de sodiu. Acest medicament se administrează prin perfuzie intravenoasă controlată, ajustată treptat până la obținerea efectului dorit. Scade tensiunea arterială în câteva secunde prin dilatarea arteriolară și venoasă directă. Monitorizarea cu acces intraarterial previne hipotensiunea. Nitroprusiatul (combinat cu un P-blocant) este foarte util la pacienții cu disecție de aortă.

2. Nitroglicerină intravenoasă. Acest medicament este un antihipertensiv mai puțin puternic decât nitroprusiatul și ar trebui rezervat persoanelor cu sindroame ischemice acute concomitente.

3. Labetalol. Această combinație de P și ***alfa -blocante*** este cel mai puternic blocant adrenergic pentru scăderea rapidă a tensiunii arteriale. Alte P-blocante sunt mult mai puțin puternice. Rareori scade excesiv tensiunea arterială. Experiența cu acest medicament în sindroamele hipertensive legate de sarcină a fost favorabilă.

4. Esmolol. Acest P-blocant cu acțiune rapidă este aprobat doar pentru tratamentul tahicardiei supraventriculare, dar este frecvent utilizat pentru scăderea tensiunii arteriale. Este mai puțin potent decât labetalolul și ar trebui rezervat pacienților cu date îngrijorătoare privind evenimentele adverse semnificative asociate cu P-blocante.

5. Fenoldopam este un agonist al receptorilor dopaminergici periferici de tip 1 (DA1) care scade tensiunea arterială într-un mod dependent de doză, fără dovezi de toleranță, rebound, supresie sau afectare a funcției renale. Tahicardia poate apărea la limite de dozaj mai mari.

6. Nicardipină. Nicardipina intravenoasă este cel mai puternic și cu cea mai lungă acțiune antihipertensivă dintre blocantele canalelor de calciu administrate parenteral. Fiind un vasodilatator arterial, - poate precipita tahicardia reflexă; din acest motiv, nu trebuie administrată fără un blocant P la pacienții cu boală coronariană.

7. Enalaprilat. Aceasta este forma activă a enalaprilului, un inhibitor ECA oral. Acțiunea sa începe de obicei în decurs de 15 minute, dar efectul maxim poate apărea abia după 6 ore.

Tabelul 11-13. Medicamente pentru crize hipertensive și urgențe.

Droguri	Acțiune	Doza	Început	Durată	Efecte adverse	Comentarii
Medicamente parenterale (intravenoase, dacă nu este indicat altfel)						
Nitroprusiat	vasodilatator	0,25-10 μg/kg/min	Secunde	3-5 minute	GI, SNC; toxicitate la tiocianați și cianuri, în special în insuficiență renală și hepatică ; hipotensiune arterială.	Tratament mai eficient și mai ușor de ajustat. Se utilizează împreună cu un blocant P în disecția aortică.
Nitroglicerină	vasodilatator	0,25-5 μg/kg/min	2-5 minute	3-5 minute	Cefalee, greață, hipotensiune arterială, bradicardie.	Se poate dezvolta toleranță. Este util în special în - ischemia miocardică.
Labetalol	p și blocant la	20-40 mg la fiecare 10 minute până la 300 mg; perfuzie intravenoasă, 2 mg/ min	5-10 minute	3-6 ore	GI, hipotensiune arterială, bronhospasm, bradicardie, bloc cardiac.	A se evita în insuficiență cardiacă congestivă, astm. Se poate continua administrarea pe cale orală.
Esmolol	Blocator p	Doza de încărcare: 500 pg/kg timp de 1 minut; doza de întreținere: 25-200 pg/kg/min	1-2 minute	10-30 minute	Bradicardie, greață.	Evitați în insuficiența cardiacă congestivă, astm. Antihipertensiv slab.
Fenoldopam	Agonist al receptorilor de dopamină	0,1-1,6 g /kg/min	4-5 minute	< 10 minute	Tahicardie reflexă, hipotensiune arterială , presiune intraoculară .	Poate proteja funcția renală.
Nicardipină	Antagonistul canalelor de calciu	5 mg/oră; poate fi crescută cu 1-2,5 mg/oră la fiecare 15 minute până la 15 mg/oră	1-5 minute	3-6 ore	Hipotensiune arterială, tahicardie, cefalee .	Poate precipita ischemie miocardică.
Enalaprilat	Inhibitor ECA	1,25 mg la fiecare 6 ore	15 minute	Încă 6 ore	Hipotensiune arterială excesivă.	Aditiv cu diuretice; poate fi continuat pe cale orală.
Furosemid	Diuretic	10-80 mg	15 minute	4 ore	Hipokaliemie, hipotensiune arterială.	Adjuvant al vasodilatatoarelor .
Hidralazină	vasodilatator	5-20 mg intravenos sau intramuscular (mai puțin recomandat); se poate repeta după 20 de minute	10-30 minute	2-6 ore	Tahicardie, cefalee, probleme gastrointestinale.	A se evita în cazul bolilor coronariene și disecției. Rareori utilizat, cu excepția sarcinii.
Diazoxid	vasodilatator	50-150 mg repetate la intervale de 5-15 minute sau 15-30 mg/min prin perfuzie, până la un maxim de 600 mg	1-2 minute	4-24 ore	Hipotensiune arterială excesivă, tahicardie , ischemie miocardică, cefalee, greață, vărsături, hiperglicemie. Necroză cu extravazare.	A se evita în cazul bolilor coronariene și disecției. A se utiliza împreună cu un beta -blocant și un diuretic . În mare parte învechit.
Trimetafan	Blocant al ganglionilor - gliotici	0,5-5 mg/min	1-3 minute	10 minute	Hipotensiune arterială, ileus, retenție urinară, stop respirator. Eliberează histamină; utilizați cu precauție la pacienții alergici .	Util în disecția aortică. În rest, este rar utilizat.
Medicamente orale						
Nifedipină	Antagonistul canalelor de calciu	Doză inițială de 10 mg; se poate repeta după 30 de minute	15 minute	2-6 ore	Hipotensiune arterială excesivă, tahicardie , cefalee, angină pectorală, infarct miocardic, accident vascular cerebral	Răspuns imprevizibil.
Clonidină	Simpatolice centrale	0,1-0,2 mg inițial; apoi, 0,1 mg la fiecare oră până la 0,8 mg	30-60 de minute	6-8 ore	Sedare.	O revenire este posibilă.
Captopril	Inhibitor ECA	12,5-25 mg	15-30 minute	4-6 ore	Hipotensiune arterială excesivă.	

GI, gastrointestinal; SNC, sistem nervos central; ECA, enzimă de conversie a angiotensinei.

târziu. Prin urmare, enalaprilatul este utilizat în principal ca medicament adjuvant.

8. Diuretice. Diureticele de ansă intravenoase pot fi foarte utile atunci când pacientul prezintă semne de insuficiență cardiacă sau retenție de lichide; cu toate acestea, debutul răspunsului hipotensor este lent, ceea ce înseamnă că sunt mai degrabă un adjuvant decât un medicament primar pentru urgențele hipertensive. Inițial trebuie administrate doze mici (furosemid, 20 mg sau bumetanid, 0,5 mg). Acestea facilitează răspunsul la vasodilatatoare, care stimulează frecvent retenția de lichide.

9. Diazoxid. Acest medicament acționează rapid ca vasodilatator fără a reduce fluxul sanguin renal. Pentru a evita hipotensiunea arterială, trebuie administrat în bolusuri mici sau prin perfuzie intravenoasă în loc de bolusul mare recomandat anterior. Diazoxidul este indicat în cazurile de preeclampsie și eclampsie. Pot apărea hiperglicemie și retenție de sodiu și apă. Trebuie administrat doar pentru perioade scurte și este cel mai bine combinat cu un diuretic de ansă.

10. Hidralazină. Poate fi administrată intravenos sau intramuscular , dar efectul său este mai puțin previzibil decât cel al altor medicamente din această clasă. Produce tahicardie reflexă și nu trebuie administrată fără blocante P la persoanele cu suspiciune de boală coronariană sau disecție de aortă. Hidralazina este prescrisă în prezent în principal în timpul sarcinii și la copii, dar chiar și în aceste cazuri a pierdut teren în fața medicamentelor mai noi.

11. Trimetafan. Doza acestui blocant ganglionar se ajustează cu pacientul în poziție așezat, deoarece activitatea sa depinde de această poziție. Pacientul poate fi plasat în decubit dorsal dacă efectul hipotensiv este excesiv. Acțiunea acestui medicament se exercită în câteva minute și persistă pe tot parcursul perfuziei intravenoase. Trimetafanul a fost în mare parte înlocuit de nitroprusiat și de medicamente mai noi.

B. Medicamente orale

Pacienții cu sindroame hipertensive acute mai puțin severe pot primi adesea tratament oral. La persoanele asimptomatice, o scădere bruscă a tensiunii arteriale este de obicei inutilă, iar utilizarea medicamentelor cu acțiune rapidă, cum ar fi nifedipina, este probabil să provoace mai multe efecte adverse decât beneficii.

1. Nifedipină. Efectul capsulelor de nifedipină cu acțiune rapidă este imprevizibil și poate fi excesiv, provocând hipotensiune arterială și tahicardie reflexă. Deoarece în aceste cazuri au fost raportate infarct miocardic și accident vascular cerebral, nifedipina sublinguală nu este recomandată fără tratament concomitent cu un beta-blocant.

2. Clonidină. La doze inițiale de 0,2 mg administrate oral, urmate de 0,1 mg la fiecare oră până la un total de 0,8 mg, acest medicament reduce tensiunea arterială pe o perioadă de câteva ore. Sedarea este frecventă, iar hipertensiunea arterială de rebound poate apărea dacă administrarea medicamentului este întreruptă.

3. Captopril. Captoprilul, în doze de 12,5 până la 25 mg administrat oral, scade și tensiunea arterială în decurs de 15 până la 30 de minute. Răspunsul este variabil și poate fi excesiv.

C. Tratament ulterior

Odată ce tensiunea arterială este controlată, se pot adăuga combinații de medicamente antihipertensive orale, pe măsură ce medicamentele parenterale sunt reduse treptat pe o perioadă de două până la trei zile. Aproape toate schemele terapeutice ulterioare ar trebui să includă un diuretic.

Flanigan JS și colab. Urgență hipertensivă și hipertensiune arterială severă: ce trebuie tratat, pe cine trebuie tratat și cum trebuie tratat. Med Clin North Am. 2006 mai;90(3):439-51. [PMID: 16473099]

Migneco A și colab. Crize hipertensive: diagnostic și gestionare în camera de gardă. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 iul.-aug.; 8(4):143-52. [PMID: 15636400]

12 Tulburări ale vaselor sanguine și limfatice

Joseph H. Rapp, MD
Christopher D. Owens, doctor în medicină, master în științe
Meshell D. Johnson, MD

Vasculopatie PERIFERICĂ ATEROSCLEROTICĂ

BOALĂ OCLUZIVĂ: AORTA ȘI ARTERELE ILIACE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Claudicație: durere asemănătoare crampelor sau oboseală la nivelul gambei , coapsei sau șoldului în timpul mersului.
- Scăderea pulsului femural.
- Pierdere de țesut (ulcerație, gangrenă) sau durere în - repaus.

Informații generale

Leziunile aterosclerotice se pot dezvolta în vasele picioarelor și, mai rar, ale brațelor. Aceste leziuni periferice sunt simptomatice ale unui proces aterosclerotic sistemic. Modificările patologice ale aterosclerozei pot fi difuze, dar sunt prezente stenoze segmentare care limitează fluxul. La nivelul extremităților inferioare, acestea apar aproape întotdeauna în trei segmente anatomice ale arborelui arterial: segmentele aortoiliac, femuropopliteu și infrapopliteu sau tibial. Leziunile din aorta distală și arterele iliace comune proximale se găsesc adesea la bărbații cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani. De obicei, pacientul cu boală aortoiliacă este fumător, iar aceasta este prima manifestare a aterosclerozei sistemice. Progresia bolii poate duce la ocluzia completă a uneia sau ambelor artere iliace comune, ceea ce declanșează ocluzia întregii aorte abdominale până la arterele renale. Leziunile care afectează arterele iliace externe sunt mai puțin frecvente, la fel ca și leziunile aortice izolate. Acest lucru este valabil mai ales pentru segmentul aortoiliac, deoarece acești pacienți pot avea o îngustare vasculară limitată sau deloc în segmentele mai distale ale extremităților inferioare.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Claudicația intermitentă apare deoarece organismul nu poate menține un flux sanguin adecvat pentru a face față cerințelor crescute ale exercițiilor fizice. Durerea nu apare niciodată în repaus, ci mai degrabă în timpul exercițiilor fizice; este intensă, - asemănătoare crampelor și aproape întotdeauna localizată în mușchii gambei. Durerea poate iradia la coapsă și fese în timpul exercițiilor fizice continue. Poate fi bilaterală dacă ambele părți sunt afectate. În cazuri rare, persoanele se plâng doar de slăbiciune a picioarelor la mers sau pur și simplu de oboseală excesivă a membrelor. Simptomele sunt ameliorate prin repaus. Când sunt implicate ambele artere iliace comune, disfuncția erectilă este o plângere frecventă. Pulsurile femurale sunt absente sau foarte slabe, la fel ca și pulsurile distale. Ocazional, se aude un suflător peste aortă, arterele iliace, arterele femurale sau toate acestea.

B. Datele studiului Doppler

Raportul dintre tensiunea arterială sistolică detectată prin ecografie Doppler la nivelul gleznei și cea a arterei brahiale este redus la mai puțin de 0,9 (raport normal, 1,0 până la 1,2); această diferență este exagerată în timpul exercițiilor fizice. Formele de undă segmentare sau înregistrările volumului pulsului obținute folosind tehnologia de examinare bazată pe tensiune cu manșete de măsurare a tensiunii arteriale demonstrează atenuarea fluxului arterial la nivelul extremității inferioare.

C. Imagistică

Angiografia prin tomografie computerizată (CTA) și angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) au înlocuit angiografia invazivă pentru identificarea localizării anatomice a zonei afectate. Imagistica este necesară numai atunci când simptomele necesită intervenție, deoarece istoricul pacientului și examenul fizic cu analiza segmentară a formelor de undă permit identificarea adecvată a nivelurilor afectate ale vascularizației.

Tratament

A. Tratament conservator

Distanța de mers pe jos poate fi crescută substanțial printr-un program care include renunțarea la fumat, reducerea factorilor de risc, pierderea în greutate și exerciții fizice moderate și constante. În aproape 66% din cazuri, este recomandabil un tratament cu inhibitori de fosfodiesterază, cum ar fi cilostazol 100 mg administrat oral la fiecare 12 ore. Agenții antiplachetari scad morbiditatea cardiovasculară generală, dar nu ameliorează simptomele. Mai multe studii ample nu au reușit să demonstreze niciun beneficiu al tratamentului cu warfarină. La începutul unui program de recuperare, simpla scădere a vitezei de mers permite pacienților să parcurgă distanțe mai mari fără durere.

B. Tehnici endovasculare

Dacă leziunile aterosclerotice sunt cu adevărat segmentare, acestea

pot fi corectate prin angioplastie și plasare de stent. Această metodă obține rezultate similare intervenției chirurgicale pentru stenozele unice, dar eficacitatea și durabilitatea acesteia scad odată cu prezența stenozelor multiple.

C. Intervenție chirurgicală

O proteză de bypass aortofemural care salvează segmentele afectate ale sistemului aortoiliac este un tratament extrem de eficient și de lungă durată pentru această afecțiune. Pacienții cu risc chirurgical ridicat pot fi tratați cu o grefă de arteră axilară la nivelul arterelor femurale (grefă de bypass axilofemural) sau, în cazurile rare de afectare unilaterală a arterei iliace, cu o grefă de arteră femurală contralaterală (bypass femorofemural). Grefele axilofemurale și femorofemurale prezintă un risc chirurgical mai mic, dar sunt mai puțin durabile.

Complicații

Complicațiile bypass-ului aortofemural sunt cele ale oricărei reconstrucții abdominale majore la o populație de pacienți cu prevalență ridicată a bolilor cardiovasculare. Mortalitatea ar trebui să fie scăzută, între 2% și 3%, dar morbiditatea este mai mare, cu o rată de infarct miocardic de 5% până la 10%. Rata generală a complicațiilor poate depăși 10%. Complicațiile reparării endovasculare includ embolizarea și disecția vasculară. Acestea sunt relativ rare, iar rata generală a complicațiilor este mai mică de 3%.

► Prognoză

Fără intervenție chirurgicală, persoanele cu boală aortoiliacă pot fi nevoite să reducă și mai mult distanța de mers pe jos , însă simptomele foarte rar evoluează spre durere în repaus sau risc de pierdere a membrelor inferioare. Speranța de viață este legată de bolile de inimă coexistente, cu rate ale mortalității la cinci ani de 25 până la 40%.

Ameliorarea simptomelor este de obicei excelentă după - intervenția chirurgicală. Este obișnuit ca rata de permeabilitate la cinci ani după o grefă aortofemurală să fie de 90%. Ratele de permeabilitate și de ameliorare a simptomelor pentru proceduri mai puțin extinse sunt, de asemenea, bune, recurența simptomelor apărând în 20 până la 30% din cazuri în decurs de trei ani.

► Când să se facă referire

Persoanele cu o distanță de mers în scădere progresivă și cele cu limitări de deplasare care le interferează cu activitățile zilnice ar trebui trimise la consultarea unui chirurg vascular.

Hirsch AT și colab. ACC/AHA 2005 Ghiduri de practică pentru gestionarea pacienților cu boli arteriale periferice (extremități inferioare, renale, mezenterice și aortice abdominale): un raport colaborativ al Asociației Americane pentru Chirurgie Vasculară/Societății pentru Chirurgie Vasculară, Societății pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare, Societății pentru Medicină și Biologie Vasculară, Societății de Radiologie Intervențională și Grupului de lucru ACC/AHA privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru elaborarea ghidurilor pentru gestionarea pacienților cu boli arteriale periferice): aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Asistență Medicală Vasculară; Consensul Transatlantic Intersocietal; și Fundația pentru Boli Vasculare. Circulation. 21 martie 2006;113(11):e463-654. [PMID: 16549646]

Sontheimer DL. Boala vasculară periferică: diagnostic și tratament. Am Fam Physician. 1 iunie 2006;73(11):1971-6. [PMID: 16770929]

Investigatorii WAVE. Efectele anticoagulantelor orale la pacienții cu boală arterială periferică: justificare, design și caracteristici inițiale ale studiului Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE), inclusiv o meta-analiză a studiilor. Am Heart J. 2006 ian;151(1):1-9. [PMID: 16368284]

BOALĂ OCLUZIVĂ: ARTERE FEMORALE ȘI POPLITEALE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Crampe; durere sau senzație de oboseală la nivelul gambelor în timpul exercițiilor fizice.
- Scăderea pulsurilor poplitee sau pedale.
- Durere de picior în repaus, care este ameliorată prin plasarea picioarelor într-o poziție descendente.
- Gangrenă sau ulcerație a picioarelor.

► Generalități

Artera femurală superficială este vasul cel mai frecvent ocluzat de ateroscleroză. Leziunile sunt de obicei localizate acolo unde artera femurală superficială trece prin canalul adductor în treimea distală a coapsei. Artera femurală profundă și artera poplitee sunt mai puțin frecvent afectate, cu excepția pacienților diabetici. Ca și în cazul aterosclerozei segmentului aortoiliac, aceste leziuni au o asociere puternică cu antecedentele de fumat.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele claudicației intermitente se limitează la gambă . Când pacientul are un flux colateral bun din artera femurală profundă, ocluzia arterei femurale superficiale la nivelul canalului adductor provoacă claudicație după mersul pe jos de două până la patru blocuri. Cu toate acestea, cu implicarea simultană a arterei femurale profunde sau poplitee, simptomele pot fi declanșate de distanțe mult mai scurte. În cazul claudicației pe distanțe scurte, se poate observa roșeață a picioarelor în poziția declivă și paloare în poziția ridicată. Stările cronice de flux scăzut provoacă, de asemenea, modificări atrofice la nivelul extremităților inferioare și al picioarelor, cu căderea părului, subțierea pielii și a țesutului subcutanat și atrofie musculară din cauza neutilizării. În prezența bolii ocluzive segmentare a arterei femurale superficiale, pulsul femural este normal, dar pulsurile popliteu și dorsal al piciorului sunt diminuate.

B. Date de laborator

Indicele gleznă-braț (IGB) scade; valorile sub 0,5 sugerează o reducere severă a fluxului sanguin. Valorile acestui indice depind de compresia arterială. La persoanele diabetice și la persoanele în vârstă, vasele de sânge pot fi calcificate și, prin urmare, valorile IGB pot fi inexacte și trebuie însoțite de o analiză a formei de undă a pulsului. Înregistrările volumului pulsului cu manșete plasate la nivelul coapsei superioare, mijlocului coapsei, gambei și gleznei definesc nivelurile de obstrucție cu presiuni scăzute și unde de puls aplatizate. Angiografia, angiografia CT sau angiografia RM demonstrează clar localizarea anatomică a obstrucției. În general, aceste studii sunt efectuate numai dacă se ia în considerare revascularizarea.

► Tratament

A. Tratament conservator

Ca și în cazul bolii aortoiliace, tratamentul conservator are un rol important la unii pacienți, în special la cei cu ocluzie a arterei femurale subiliace (AFS) și vase femurale profunde colaterale adecvate. La acești pacienți, tratamentul conservator descris mai sus poate da rezultate excelente fără a fi nevoie de intervenție.

B. Intervenție chirurgicală

1. Bypass arterial. Intervenția chirurgicală este indicată dacă există claudicație intermitentă, progresivă, invalidantă sau claudicație care interferează semnificativ cu activitățile zilnice esențiale. Intervenția este obligatorie dacă există durere în repaus sau risc de pierdere de țesut la nivelul piciorului. Cel mai durabil și eficient tratament pentru leziunile arterei femurale superficiale este bypass-ul femuropopliteu cu grefă autologă de venă safenă. Se poate utiliza material sintetic, cel mai adesea politetrafluoroetilenă (PTFE), dar aceste grefe nu au durabilitatea unui bypass venos.

2. Chirurgie endovasculară. Tehnicile endovasculare sunt eficiente pentru leziunile superficiale ale arterei femurale. Există mai multe alternative . Angioplastia poate fi combinată cu plasarea de stent, fie cu stenturi metalice nude, fie cu stenturi acoperite cu PTFE, pentru a forma un bypass endoluminal. Crioplastia, angioplastia cu balon cu o înclinare de -20°C și aterectomia endoluminală sunt tehnici preferate de unii medici și sunt asociate cu o morbiditate mai mică decât bypass-ul, dar au și rate de succes și durabilitate mai mici.

Tratamentul endovascular este cel mai eficient atunci când leziunile au o lungime mai mică de 10 cm și când factorii de risc sunt radical modificați.

3. Tromboendarterectomie. Îndepărtarea plăcii aterosclerotice este limitată la leziunile arterelor femurale comune și femurale profunde, unde grefele de bypass și tehnicile endovasculare au un rol mai limitat.

Complicații

Procedurile chirurgicale deschise la nivelul extremităților inferioare, în special bypass-urile lungi cu vene autologe, prezintă un risc mai mare de infecție a locului operat în comparație cu alte zone ale corpului. Infecția plăgii sau seroma apare în 15 până la 20% din cazuri. Ratele infarctului miocardic după intervențiile chirurgicale deschise sunt de 5 până la 10%, cu o rată a mortalității de 1 până la 4%. Ratele complicațiilor în cazul tratamentelor endovasculare sunt de 1 până la 5%, ceea ce le face atractive în ciuda duratei lor de viață mai scurte.

► Prognoză

La persoanele motivate cu boală izolată a arterei femurale superficiale, prognosticul este excelent, iar intervenția chirurgicală nu este recomandată pentru claudicație ușoară sau moderată. Cu toate acestea, atunci când claudicația limitează semnificativ activitățile zilnice și afectează calitatea vieții și sănătatea cardiovasculară generală, intervenția este indicată. Toate operațiile necesită monitorizare postoperatorie atentă cu ghidaj ecografic pentru a trata prompt orice stenoză recurentă și a preveni ocluzia completă. Ratele de permeabilitate publicate pentru grefele de bypass și procedurile endovasculare ale arterelor femurale, femurale superficiale și poplitee pot ajunge până la 70% la trei ani. Singurul studiu amplu randomizat, cu grup de control, pe acest subiect sugerează că rezultatele precoce (unu până la doi ani) sunt similare, dar rezultatele tardive (trei până la cinci ani) favorizează bypass-ul.

Din cauza bolii aterosclerotice extinse, inclusiv a leziunilor coronariene asociate, supraviețuirea la cinci ani la pacienții cu afectarea extremităților inferioare poate fi de doar 50%, în special atunci când sunt afectate vasele distale de artera poplitee (vezi mai jos). Cu toate acestea, odată cu modificarea radicală a factorilor de risc, există rapoarte despre o îmbunătățire substanțială a longevității.

► Când să se facă referire

Pacienții cu simptome progresive, aproape de claudicație, durere în repaus sau orice ulcerație trebuie îndrumați către un specialist în vascularizație periferică.

Adam DJ și colab. Participanți la studiul BASIL. Bypass versus angioplastie în ischemia severă a piciorului (BASIL): studiu multicentric, randomizat, controlat. Lancet. 3 decembrie 2005;366(9501): 1925-34. [PMID: 16325694] Diehm C. Asocierea dintre indicele brahial scăzut al gleznei și mortalitatea ridicată în asistența medicală primară. Eur Heart J. Iulie 2006;27(14):1743-9. [PMID: 16782720] McDermott MM și colab. Funcția nervilor extremităților inferioare la pacienții cu ischemie a extremităților inferioare. Arch Intern Med. 9 octombrie 2006;166(18):1986-92. [PMID: 17030832]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Boala arterială periferică. JAMA. 14 ianuarie 2009;301(2):236. [PMID: 19141772]

White C. Claudicație intermitentă. N Engl J Med. 22 martie 2007; 356(12):1241-50. [PMID: 17377162]

ENFERMEDAD OCLUSIVA: ARTERIAS DE LAS PIERNAS Y LOS PIES

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Durere în repaus în antepicior, care este ameliorată prin poziția înclinată.

► Durere sau amorțeală la nivelul piciorului la mers.

► Ulcerație sau gangrenă a piciorului sau a degetelor de la picioare.

► Paloare odată cu ridicarea piciorului.

► Generalități

Procesul ocluziv al extremităților inferioare și al picioarelor afectează în principal vasele tibiale, iar arterele picioarelor sunt implicate doar în cazurile de boală extinsă. Calcificarea extinsă a peretelui vascular este adesea prezentă. Această distribuție a aterosclerozei se observă în principal la persoanele cu diabet zaharat.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Dacă nu există leziuni asociate în segmentele aortoiliace sau în arterele femurale profunde sau superficiale, claudicația nu este întotdeauna evidentă. Mușchii gastrocnemius și soleus pot primi un flux sanguin adecvat din vasele colaterale ale arterei poplitee și, prin urmare, atunci când boala afectează vasele tibiale izolat, ischemia piciorului poate apărea fără claudicație asociată, iar durerea de repaus ar putea fi primul semn al insuficienței vasculare severe. De obicei, durerea de repaus este limitată la dosul piciorului în zona capetelor metatarsiene și este ameliorată printr-o poziție descendente. Durerea este de obicei intensă, arzătoare și trezește

pacientul noaptea. Din cauza incidenței ridicate a neuropatiei la acești indivizi, este important să se facă distincția între durerea de repaus și disesteziile neuropatice. Dacă durerea este ameliorată prin plasarea piciorului descendente pe marginea patului, ceea ce crește fluxul sanguin către picior, atunci durerea de repaus este cauzată de insuficiența vasculară. La examinare, pulsurile femurale și popliteale pot fi prezente sau absente în funcție de existența unei boli proximale asociate, dar pulsurile pedale sunt absente. Roșeața este de obicei evidentă în poziția declivă, cu paloare după ridicarea membrului. Pielea piciorului este aproape întotdeauna rece, atrofică și fără păr.

B. Date de laborator

Indicele gleznă-braț (IGB) este de obicei destul de scăzut (în jur de 0,3 sau mai puțin), dar poate apărea o creștere falsă a acestui indice din cauza incapacității de a comprima vasele tibiale calcificate. În aceste cazuri, analiza formei undei pulsului este importantă, deoarece un model de flux monofazic indică un flux foarte scăzut. Înregistrările segmentare ale volumului pulsului arată o reducere a tensiunii arteriale între gambă și gleznă , deși înregistrările volumului pulsului pot fi afectate de calcificarea vaselor tibiale.

C. Imagistică

Adesea este necesară efectuarea CT, RM sau angiografiei pentru a defini anatomia segmentului tibiopopliteu.

► Tratament

Îngrijirea adecvată a picioarelor poate preveni ulcerațiile, iar majoritatea pacienților diabetici răspund bine la tratamentul conservator. Cu toate acestea, dacă se dezvoltă ulcerații și nu are loc o vindecare semnificativă în decurs de două până la trei săptămâni, este necesară revascularizarea. Durerea ocazională în repaus nu este o indicație absolută pentru revascularizare. Cu toate acestea, durerea în repaus care apare noaptea și este însoțită de unde monofazice - necesită revascularizare pentru a preveni pierderea de țesut.

A. Trimitere și tehnici endovasculare

Bypass-ul venos la nivelul porțiunii distale a arterelor tibiale sau ale piciorului s-a dovedit eficient în tratarea durerii de repaus și oprirea gangrenei sau a ulcerelor ischemice ale piciorului. Piciorul este adesea în mare parte neafectat de vasculopatie și, prin urmare, aceste bypass-uri au rate bune de permeabilitate (70% la trei ani). Din fericire, în aproape toate seriile de cazuri, ratele de salvare a membrelor sunt mult mai mari decât ratele de permeabilitate.

Utilizarea tehnicilor endovasculare în vasele tibiale a început cu rezultate modeste, dar plasarea de grefe de bypass este încă principala tehnică de revascularizare.

B. Amputație

Pacienții cu dureri de repaus și pierdere de țesut prezintă un risc ridicat de amputare, în special dacă revascularizarea nu este fezabilă. Poate fi necesară debridarea țesutului necrotic sau grav infectat. Amputarea degetelor de la picioare, chiar și a primului deget, are un efect redus sau deloc asupra mecanicii mersului. Îndepărtarea primului deget de la picior sau amputarea transmetatarsiană, în care toate degetele de la picior și capetele metatarsiene sunt îndepărtate, sunt proceduri durabile, dar necesită cu 5 până la 10% mai multă energie pentru mers. Din păcate, următorul nivel de amputare la care o proteză poate fi bine montată este sub condilar. Cheltuielile energetice pentru mers cresc cu 50%. Deasupra condilarului, energia necesară pentru mers poate crește cu până la 100%. Există alternative protetice bune pentru acești pacienți, dar nivelurile de activitate scad după amputare, afectând imaginea de sine a pacientului. Toți acești factori se combină pentru a încerca revascularizarea ori de câte ori este posibil, pentru a păstra membrul.

Complicații

Complicațiile procedurii sunt similare cu cele ale bolii arterei femurale superficiale, dovezile demonstrând că riscul cardiovascular general crește pe măsură ce IAB scade. Persoanele cu ischemie severă a membrelor trebuie să își modifice radical factorii de risc. Ratele de infecție a plăgilor după bypass sunt mai mari dacă există o plagă deschisă la nivelul piciorului.

► Prognoză

Pacienții cu ateroscleroză tibială au o povară aterosclerotică extinsă și o prevalență ridicată a diabetului. Prognosticul lor fără intervenție este slab și este complicat de riscul de amputare.

► Când să se facă referire

Persoanele diabetice ar trebui trimise la un specialist vascular pentru a evalua orice scădere a pulsului pedal, chiar și una ușoară. Intervenția poate să nu fie necesară, dar cuantifică severitatea bolii, ceea ce influențează probabilitatea apariției simptomelor viitoare.

Nguyen L.L. și colab. Studiu multicentric prospectiv privind calitatea vieții înainte și după bypass-ul venos al extremităților inferioare la 1404 pacienți cu ischemie critică a membrelor. J Vasc Surg. 2006 Nov;44(5):977-83. [PMID: 17098529]

Raghunathan A și colab. Rezultate postoperatorii pentru pacienții supuși revascularizării elective pentru ischemie critică a membrelor și claudicație intermitentă: o subanaliză a studiului Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP). J Vasc Surg. 2006 iunie;43(6):1175-82. [PMID: 16765234]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Boala arterială periferică. JAMA. 14 ianuarie 2009;301(2):236. [PMID: 19141772]

OCLUZIE ARTERIALĂ ACUTĂ A UNUI MEMBRU

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere bruscă într-un membru.
- De obicei, este legată de unele manifestări ale disfuncției neurologice cu amorțeală, slăbiciune sau paralizie completă.
- Absența pulsului la extremități.

► Generalități

Ocluzia acută poate rezulta din embolia sau tromboza unui segment aterosclerotic bolnav. Poate apărea embolie arterio-arterială, cum ar fi cea care apare în circulația vasculară cerebrală, dar embolii mari, suficienți pentru a oclude arterele proximale din extremitățile inferioare, aproape întotdeauna își au originea în inimă. Peste 50% dintre embolii cardiaci se adăpostesc în extremitățile inferioare, 20% în circulația vasculară cerebrală, iar restul în extremitățile superioare și în circulațiile mezenterică și renală. Fibrilația atrială este cea mai frecventă cauză a formării trombilor cardiaci; alte cauze includ cardiopatia valvulară sau cardiopatia ischemică atunci când trombii se formează pe suprafața ventriculară în urma unui infarct miocardic transmural.

Embolii de origine arterială, cum ar fi ulcerațiile arteriale sau excrescențele calcificate, sunt de obicei mici și afectează circulația arterială foarte distal (degetele de la picioare).

Pacientul tipic cu tromboză **primară** are un istoric de claudicație

și acum suferă de ocluzie acută. Dacă stenoza s-a dezvoltat în timp, se dezvoltă circulație colaterală , iar ocluzia rezultată poate provoca doar o creștere minimă a simptomelor.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Apariția bruscă a durerii la nivelul membrelor, cu pierderea sau diminuarea pulsului, este diagnostică a ocluziei arteriale acute. Această manifestare este adesea însoțită de disfuncții neurologice, cum ar fi amorțeală sau, în cazuri extreme, paralizie. În ocluzia popliteală, simptomele afectează uneori doar piciorul. În cazul ocluziilor proximale, poate fi afectat întregul picior. Există, de asemenea, semne de ischemie arterială severă, cum ar fi paloare cu ridicare, senzația rece a membrului, aspect pătat și disfuncție neurologică cu hiperestezie care progresează spre anestezie însoțită de paralizie.

B. Date de laborator

La ecografia Doppler a porțiunii distale a vaselor de sânge se va observa un flux sanguin redus sau absent . Studiile imagistice, dacă sunt efectuate, vor arăta o întrerupere bruscă a fluxului sanguin în vasul afectat. Analizele de sânge pot indica acidoză sistemică.

C. Imagistică

Ori de câte ori este posibil, imagistica trebuie efectuată în sala de operație, deoarece efectuarea angiografiei, a resonatului magnetic (MRA) sau a tomografiei computerizate (CT) poate întârzia revascularizarea și poate pune în pericol viabilitatea membrului. Cu toate acestea, dacă sunt prezente doar simptome ușoare și senzația de lumină la nivelul membrului este menținută, imagistica poate ajuta la pregătirea pentru procedura de revascularizare.

► Tratament

În toate cazurile de tromboză arterială acută simptomatică, tratamentul preferat este revascularizarea imediată. Manifestările - leziunilor neurologice, cum ar fi pierderea senzației la atingere ușoară, indică faptul că fluxul colateral este insuficient pentru a menține viabilitatea membrului, iar revascularizarea trebuie efectuată în termen de 3 ore. Întârzierile mai lungi prezintă un risc semnificativ de leziuni tisulare ireversibile. Acest risc se apropie de 100% la 6 ore.

A. Heparină

Odată ce diagnosticul este stabilit, heparina se administrează intravenos în doze de 5.000 până la 10.000 de unități, ceea ce ajută la prevenirea răspândirii cheagului și, de asemenea, ameliorează spasmul vaselor de sânge asociat. Anticoagularea intensivă poate reduce simptomele, dar revascularizarea este totuși necesară.

B. Tehnici endovasculare

Tromboliza chimică a cheagului dirijată prin cateter poate fi efectuată cu TPA, dar adesea necesită încă 24 de ore pentru a dizolva complet trombusul. Această metodă poate fi efectuată numai la pacienții cu un examen neurologic normal. Trebuie efectuată o ecocardiogramă pentru a identifica alte cheaguri în atriu. Dacă se observă cheaguri suplimentare, tromboliza nu ar fi recomandabilă din cauza riscului de embolie ulterioară cauzată de cheagul cardiac dizolvat. Tromboliza mecanică prin cateter poate fi o alternativă excelentă.

C. Intervenție chirurgicală

Anestezia generală este de obicei indicată la acești indivizi; anestezia locală poate fi administrată la pacienții cu risc foarte ridicat dacă procedura este limitată la artera femurală comună. În cazuri extreme, poate fi necesară embolectomia vaselor femuropoplitеale sau chiar pedale pentru revascularizarea membrelor. Se utilizează dispozitive pentru fragmentarea și aspirarea cheagului, precum și tromboliza intraoperatorie cu activator *tisular al plasminogenului* (TPA) pentru a îmbunătăți rezultatele.

Complicații

Complicațiile revascularizării unui membru cu ischemie acută pot include acidoză severă și stop cardiac . În cazurile în care au trecut câteva ore, dar salvarea țesutului viabil este încă posibilă, există riscul eliberării unor concentrații semnificative de acid lactic, potasiu și alți agenți nocivi în circulația sistemică în timpul revascularizării. Pretratamentul cu bicarbonat de sodiu este necesar înainte de restabilirea fluxului arterial. Intervenția chirurgicală în prezența trombolitelor și heparinei prezintă un risc ridicat de hematom postoperator la locul plăgii.

► Prognoză

Există un risc de amputare de 10 până la 25% cu ocluzie arterială acută și rate ale mortalității în spital de 25% sau mai mari. Prognosticul pentru ocluzia acută a unui segment aterosclerotic este de obicei mult mai bun, deoarece fluxul sanguin colateral poate menține viabilitatea membrelor. Supraviețuirea pe termen lung reflectă starea generală a pacientului. La persoanele cu risc crescut, ocluzia arterială acută sugerează un prognostic rezervat.

BOALA CEREBROVASCULARĂ OCLUZIVĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Apariție bruscă a slăbiciunii și amorțelii la un membru, afaziei, dizartriei sau orbirii unilaterale (amauroză fugax).

► Suflu foarte intens auscultat în porțiunea medie a gâtului.

► Generalități

Spre deosebire de alte teritorii vasculare, simptomele bolii cerebrovasculare ocluzive sunt cauzate în principal de embolie. *Atacurile ischemice tranzitorii (AIT)* rezultă din embolii mici, iar riscul de a suferi alte embolii care cauzează afectare permanentă este ridicat. O treime din totalul accidentelor vasculare cerebrale sunt cauzate de embolie. În absența fibrilației atriale, aproximativ 90% dintre aceste emboli își au originea în artera carotidă proximală, o regiune deosebit de predispusă la dezvoltarea aterosclerozei. Leziunile din porțiunea proximală a marilor vase, artera carotidă comună și sifonul carotidian sunt mult mai puțin frecvente.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În general, simptomele AIT durează doar câteva minute , deși pot continua până la 24 de ore. Cele mai frecvente leziuni se dezvoltă în

cortex și există aproape întotdeauna leziuni motorii și senzoriale. Embolia arterei retiniene poate provoca orbire unilaterală, care, atunci când este tranzitorie, este cunoscută sub numele de amauroză fugax. Simptomele circulației posterioare legate de trunchiul cerebral, cerebel și regiunile vizuale ale creierului sunt cauzate de ateroscleroza trunchiului vertebrobazilar și sunt mult mai puțin frecvente.

Semnele bolii cerebrovasculare includ sufluri în zona mijlocie a gâtului. Cu toate acestea, aceste sufluri nu sunt specifice îngustării vasculare. Există o corelație slabă între gradul de stenoză și prezența unui suflu. În plus, absența unui suflu nu exclude stenoza carotidiană. Simptomele non-focale, cum ar fi amețelile sau mersul instabil, sunt rareori asociate cu ateroscleroza cerebrovasculară.

B. Imagistică

Ecografia duplex este modalitatea imagistică preferată , având specificitate și sensibilitate ridicate pentru detectarea și evaluarea gradului de stenoză a bifurcației carotidiene: 50% stenoză la un pacient simptomatic și 80% stenoză la un pacient asimptomatic justifică intervenție. Boala ușoară până la moderată (30% până la 50%) indică necesitatea monitorizării continue și a modificării radicale a factorilor de risc.

Angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) sau angiografia prin tomografie computerizată (CTA) pot oferi o imagine excelentă a întregii anatomii a circulației vasculare cerebrale, de la arcul aortic până la craniu. Aceste modalități imagistice pot produce rezultate fals pozitive și fals negative. Decizia de a efectua intervenția chirurgicală în cazurile de stenoză carotidiană depinde de o evaluare precisă a gradului de stenoză; prin urmare, se recomandă utilizarea a cel puțin două modalități pentru confirmarea gradului de stenoză. Angiografia cerebrală este rezervată cazurilor care nu pot fi rezolvate cu modalități imagistice mai puțin invazive.

► Tratament

A. Pacienți asimptomatici

Persoanele fără simptome neurologice, dar cu stenoză carotidiană conform studiilor imagistice, beneficiază de intervenții carotidiene dacă sunt considerate a avea un risc scăzut pentru procedură și o speranță de viață mai mare de cinci ani. Recomandările pentru intervenție presupun, de asemenea, că spitalul care furnizează tratamentul are rate acceptabile ale accidentului vascular cerebral la pacienții asimptomatici (<3%). Studiile ample indică o reducere a ratelor accidentului vascular cerebral de la 11,5% la 5% la cinci ani cu tratamentul chirurgical al stenozei carotidiene asimptomatice mai mare de 60%. Cu toate acestea, practica obișnuită este de a trata doar persoanele cu stenoză mai mare de 80%. Pacienții cu stenoză carotidiană care prezintă o agravare bruscă sunt considerați a avea o placă instabilă și un risc foarte ridicat de accident vascular cerebral embolic.

B. Pacienți simptomatici

Studii randomizate ample au arătat că pacienții cu AIT sau accident vascular cerebral care și-au revenit complet sau aproape complet beneficiază de intervenția carotidiană dacă artera carotidă ipsilaterală are o stenoză >70% și este probabil să obțină un anumit beneficiu dacă stenoza este de 50-69%. Endarterectomia carotidă (ACE *) s-a dovedit* a avea un efect de durată în prevenirea unor episoade ulterioare în aceste situații.

Complicații

Principala complicație a bypass-ului carotidian este accidentul vascular cerebral cauzat de embolizarea plăcii aterosclerotice în timpul procedurii. Asociația Americană a Inimii (AHA) a făcut recomandări cu privire la limitele superioare acceptabile pentru morbiditatea și mortalitatea combinate pentru aceste intervenții: 3% pentru persoanele asimptomatice, 5% cu atac ischemic tranzitoriu (AIT) și 7% cu antecedente de accident vascular cerebral. Rezultatele care nu îndeplinesc aceste ghiduri ar putea compromite beneficiul terapeutic al bypass-ului carotidian.

A. Endarterectomia carotidiană

Pe lângă accidentul vascular cerebral, endarterectomia carotidiană prezintă un risc de 8% de leziuni tranzitorii ale nervilor cranieni (de obicei la nivelul nervului vag sau hipoglos) și un risc de 1% până la 2% de deficit permanent. Există, de asemenea, riscul de hematom postoperator la nivelul gâtului, care poate afecta căile respiratorii. Boala coronariană este o comorbiditate frecventă la majoritatea acestor pacienți. Rata infarctului miocardic după endarterectomia carotidiană este de aproximativ 5%.

B. Angioplastie și plasarea endoprotezei

Angioplastia *carotidiană cu stentare (CAS)* a fost sugerată ca alternativă la endarterectomie. CAS oferă avantajul de a evita leziunile nervilor cranieni și formarea hematomelor. Cu toate acestea, emboliile sunt mai frecvente în timpul CAS, în ciuda utilizării dispozitivelor de protecție embolică în timpul procedurii. Studiul *Internațional de Stentare Carotidiană* a arătat o rată crescută de accident vascular cerebral cu CAS la pacienții simptomatici. Rolul CAS la pacienții asimptomatici poate fi relevat în *Studiul de Revascularizare Carotidă cu Endarterectomie versus Stent* (CREST).

C. Stenoză carotidiană recurentă

Cicatrizarea peretelui arterial la locul intervenției chirurgicale după angioplastie și endarterectomie poate duce la stenoză recurentă. Aceste leziuni tind să producă mai puține emboli , iar tratamentul nu trebuie să fie la fel de agresiv ca în cazul bolii primare. Riscul pentru nervii cranieni la acești pacienți poate fi mai mare în cazul endarterectomiei carotidiene decât în cazul angioplastiei segmentului îngustat.

► Prognoză

Fără tratament, prognosticul pentru pacienții cu stenoză carotidiană care au suferit un AIT sau un accident vascular cerebral minor este rezervat; 25% dintre acești indivizi vor suferi un accident vascular cerebral, iar majoritatea accidentelor vasculare cerebrale apar în primul an de urmărire. Pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică au o rată anuală a accidentului vascular cerebral doar puțin mai mare de 2%, chiar și cu modificarea factorilor de risc și terapie antiplachetară. Pacienții simptomatici sunt mai predispuși la plăci instabile cu ulcerații sau creștere recentă a plăcii. Screeningul ecografic prospectiv este recomandat la persoanele asimptomatice, deoarece aproximativ 10% dintre aceștia vor prezenta dovezi de progresie a plăcii într-un an dat. Boala coronariană concomitentă este frecventă și este un factor important la acești pacienți, atât pentru riscul perioperator, cât și pentru prognosticul pe termen lung. Modificarea agresivă a factorilor de risc trebuie prescrisă pacienților cu boală cerebrovasculară, indiferent de intervenția planificată.

► Când să se facă referire

Pacienții pentru care este indicată intervenția trebuie îndrumați către un specialist în vasculopatii.

Mas JL și colab. Cercetătorii EVA-3S. Endarterectomie versus stentare la pacienții cu stenoză carotidiană severă simptomatică. N Engl J Med. 19 octombrie 2006;355(16):1660-71. [PMID: 17050890]

Safian RD și colab. Investigatorii studiului CREATE Pivotal. Stent carotidian protejat la pacienții cu risc crescut cu stenoză severă a arterei carotide. J Am Coll Cardiol. 20 iunie 2006;47(12):2384-9. [PMID: 16781363]

Zeebregts CJ. Stentarea arterei carotide: o actualizare din 2009. Curr Opinion Cardiol. 2009 Nov;24(6):528-31. [PMID: 19638930]

Insuficiență arterială viscerală (angină intestinală)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere abdominală postprandială intensă.
- Pierdere în greutate din cauza „fricii de a mânca”.
- Ischemie mezenterică acută: durere abdominală severă cu constatări minime la examenul fizic.

► Informații generale

Insuficiența arterială viscerală acută este cauzată de ocluzia embolică sau tromboza primară a cel puțin unui vas mezenteric major. Ischemia poate rezulta și din insuficiența vasculară mezenterică non-ocluzivă și este frecvent observată la pacienții cu flux sanguin scăzut, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, sau la persoanele aflate în șoc. **Sindromul cronic** apare atunci când există o alimentare suficientă cu sânge a viscerelor în repaus, dar ischemia cu dureri abdominale severe se dezvoltă atunci când cererea de flux sanguin crește din cauza aportului alimentar. Din cauza rețelei colaterale extinse din mezenter, cel puțin două dintre cele trei vase viscerale majore (trunchiul celiac, arterele mezenterice superioare și arterele mezenterice inferioare) trebuie să fie afectate înainte de apariția simptomelor. **Colita ischemică** este o variantă a ischemiei mezenterice care apare de obicei în patul vascular al arterei mezenterice inferioare. Mucoasa intestinală este mai sensibilă la hipoperfuzie, cu exfoliere dacă este prezentă hipoperfuzia. Manifestările clinice sunt similare cu enteropatia inflamatorie. Colita ischemică poate fi observată postoperator, în special după rezecția anevrismului aortic sau bypass-ul aortofemural pentru boală ocluzivă, situații în care fluxul sanguin către artera mezenterică inferioară este redus brusc.

► Tratament

O suspiciune puternică de **ischemie mezenterică acută** necesită - explorare imediată pentru a stabili viabilitatea intestinală. Dacă intestinul rămâne viabil, se poate crea un șunt de la aortă la trunchiul celiac și artera mezenterică superioară. În cazurile în care viabilitatea intestinală este îndoielnică sau rezecția intestinală este esențială, șuntul poate fi efectuat folosind vene autologe sau politetrafluoroetilenă (PTFE). Există o incidență surprinzător de scăzută a infecției grefei în aceste cazuri. Pentru tratamentul bolii **mezenterice non-ocluzive ,** se pot administra vasodilatatoare prin intermediul unui cateter plasat în arterele mezenterice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Ischemie intestinală acută. Persoanele cu tromboză primară au adesea antecedente de ischemie intestinală cronică. Semnul cheie în ischemia mezenterică acută este durerea epigastrică și periombilicală severă, constantă, cu constatări minime sau inexistente la examenul fizic abdominal, deoarece peritoneul visceral este sever ischemic sau infarctat, în timp ce peritoneul parietal nu este afectat. Un număr mare de leucocite, acidoza lactică, hipotensiunea arterială și distensia abdominală ajută la diagnosticare.

2. Ischemie intestinală cronică. Pacienții au peste 45 de ani și prezintă manifestări de ateroscleroză în alte paturi vasculare. Simptomele constau în durere epigastrică sau periombilicală care durează 1 până la 3 ore. Pentru a evita durerea, pacienții își reduc aportul alimentar și dezvoltă o frică de a mânca. Pierderea în greutate este o constantă.

3. Colită ischemică. Simptomele caracteristice sunt durere în cadranul inferior stâng la palpare, crampe abdominale și diaree ușoară, adesea cu sânge.

B. Imagistică și colonoscopie

La pacienții cu **ischemie mezenterică acută** sau **cronică** , angiografia CT sau RMN poate demonstra stenoza vaselor viscerale proximale. În ischemia mezenterică acută datorată unei stări de hipoperfuzie fără ocluzie, angiografia este necesară pentru a evidenția aspectul clasic de „copac tăiat” al patului vascular visceral distal. În laboratoarele cu experiență în ecografia mezenterică, această tehnică poate evidenția leziuni obstructive proximale.

La persoanele cu **colită ischemică** , colonoscopia poate releva modificări inflamatorii segmentare, cel mai adesea la nivelul flexurii rectosigmoidiene și splenice a colonului, unde circulația colaterală este deficitară.

Ocluzie venoasă mezenterică acută

Semnele distinctive ale ocluziei venoase mezenterice acute sunt durerea postprandială și manifestările unei stări de hipercoagulabilitate. Această tulburare se prezintă similar - sindroamelor ocluzive mezenterice arteriale, dar este mult mai puțin frecventă. Pacienții cu risc includ cei cu o stare de hipercoagulabilitate sistemică, cum ar fi cea observată în hemoglobinuria paroxistică nocturnă; în deficiențe de proteină C, proteină S sau antitrombină; sau în cazurile de *mutație JAK2.* Aceste leziuni sunt dificil de tratat chirurgical, iar tromboliza este pilonul principal al tratamentului . Acești pacienți necesită anticoagulare prelungită și puternică.

În **ischemia viscerală cronică** , angioplastia și plasarea de stent în vasele proximale pot fi benefice, în funcție de anatomia stenozei. Dacă tratamentul endovascular nu este fezabil, se preferă bypass-ul arterial aortovisceral. Rezultatele pe termen lung sunt foarte durabile. Endarterectomia arterelor viscerale este rezervată cazurilor cu leziuni multiple, în care bypass-ul ar fi dificil.

Piatra de temelie a tratamentului **colitei ischemice** este menținerea tensiunii arteriale și a perfuziei până când circulația colaterală este bine stabilită. Monitorizarea atentă a pacientului este esențială pentru detectarea semnelor de perforație, care necesită rezecție.

► Prognoză

La acești pacienți debilitați, ratele combinate de morbiditate și mortalitate pentru intervenția chirurgicală sunt de 10 până la 15%. Cu toate acestea, fără intervenție, ischemia viscerală acută și cronică este fatală. În cazurile de colită ischemică, se dezvoltă de obicei o circulație colaterală adecvată; prognosticul pentru această afecțiune este mai bun decât pentru insuficiența mezenterică cronică.

► Când să se facă referire

Orice pacient cu suspiciune de ischemie viscerală trebuie trimis - pentru studii imagistice și o posibilă intervenție.

Acosta S și colab. Implicații clinice pentru gestionarea ocluziei tromboembolice acute a arterei mezenterice superioare: constatări ale autopsiei la 213 pacienți. Ann Surg. 2005 Mar;241(3):516-22. [PMID: 15729076]
Wilson DB și colab. Evoluția clinică a stenozei arterei mezenterice la americanii vârstnici. Arch Intern Med. 23 octombrie 2006;166(19): 2095-100. [PMID: 17060539]

VASCULOPATIE non -ATEROSCLEROTICĂ

Tromboangiită obliterantă (boala Buerger)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Apare de obicei la tinerii fumători de sex masculin.
► Există afectarea porțiunii distale a membrelor cu insuficiență circulatorie severă.
► Poate apărea tromboză a venelor superficiale.
► Amputarea va fi necesară dacă pacientul nu se lasă de fumat.

► Generalități

Boala Buerger este o afecțiune segmentară, inflamatorie și trombotică a arterelor distale și, ocazional, a venelor extremităților. Examenul histopatologic relevă arterita vaselor de sânge afectate. Cauza este necunoscută, dar este rareori observată la nefumători. Arterele cel mai frecvent afectate sunt cele ale picioarelor, degetelor de la picioare și gambelor. În stadii avansate, pot fi implicate mâna și degetele. Din fericire, incidența bolii Buerger pare să fi scăzut în ultimul deceniu.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Inițial, poate fi dificil să se distingă boala Buerger de boala vasculară periferică tipică, dar în majoritatea cazurilor, leziunile se observă la nivelul degetelor de la picioare, iar pacientul are de obicei sub 40 de ani. Prezența tromboflebitei superficiale poate ajuta la diagnosticare. Deoarece vasele distale sunt de obicei afectate, claudicația intermitentă este rareori observată în cazul bolii Buerger, dar durerea de repaus este frecventă, în special în porțiunile distale ale membrului (degetele de la picioare). Această durere progresează adesea spre pierderea de țesut odată cu amputarea, cu excepția cazului în care pacientul se oprește din fumat. Progresia bolii pare a fi intermitentă, cu episoade acute urmate de perioade de remisie.

B. Imagistică

MRA sau angiografia cu penetrare corporală pot evidenția obliterarea circulației arteriale distale, caracteristică bolii Buerger.

Diagnostic diferențial

În vasculopatia periferică aterosclerotică, debutul ischemiei tisulare tinde să fie mai puțin traumatic decât în boala Buerger, iar simptomele afectării arteriale proximale, cum ar fi claudicația, predomină.

Uneori este dificil să se facă distincția între simptomele bolii Raynaud și ale bolii Buerger. Ateroembolia recurentă poate, de asemenea, imita boala Buerger, ceea ce face ca diagnosticul diferențial să fie dificil de pus în aplicare. Pot fi necesare studii imagistice ale circulației arteriale proximale pentru a exclude alte surse de embolii arteriale.

► Tratament

Renunțarea la fumat este piatra de temelie a tratamentului și oprește boala în majoritatea cazurilor. Deoarece circulația arterială distală este ocluzionată, revascularizarea nu este posibilă, iar simpatectomia este rareori eficientă.

► Prognoză

Dacă fumatul este întrerupt, prognosticul pentru boala Buerger poate fi mai bun decât la persoanele cu boală vasculară periferică prematură. Dacă fumatul nu este întrerupt , prognosticul este de obicei slab, cu amputarea membrelor superioare și inferioare ca rezultat final.

Al Mheid I și colab. Terapia celulară în boala arterială periferică. Angiologie. Decembrie 2008 - Ianuarie 2009;59(6):705-16. [PMID: 18818233]
Malecki R și colab. Tromboangiita obliterantă în secolul XXI - o nouă față a bolii. Ateroscleroză. Octombrie 2009;206(2):328-34. [PMID: 19269635]

ANEVRISME ARTERIALE

ANEVRISME AORTICE ABDOMINALE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Majoritatea anevrismelor aortice sunt asimptomatice până la ruptura lor.
► Anevrismele aortice abdominale cu dimensiunea de 5 cm sunt palpabile în 80% din cazuri.
► Ruptura anevrismelor poate fi precedată de dureri abdominale sau dorsale cu sensibilitate la palparea anevrismului.
► Ruptura provoacă un tablou clinic extrem de grav cu hipotensiune arterială și dureri abdominale intense care iradiază în spate.

► Informații generale

Dilatarea aortei infrarenale este o parte normală a procesului de îmbătrânire. Aorta bărbaților tineri măsoară aproximativ 2 cm. Un anevrism este considerat prezent dacă diametrul aortei depășește 3 cm, dar anevrismele rareori cauzează probleme până când diametrul nu depășește 5 cm. Anevrismele aortice abdominale se găsesc la 2% dintre bărbații cu vârsta peste 55 de ani; raportul bărbați-femei este

de 8:1. Aproximativ 95% din anevrismele abdominale aterosclerotice își au originea sub arterele renale. Anevrismele afectează de obicei bifurcația aortică și adesea arterele iliace comune.

Anevrismele inflamatorii sunt o variantă atipică. Acestea au o calotă inflamatorie, similară cu inflamația observată în fibroza retroperitoneală, care înconjoară anevrismele și include structurile retroperitoneale adiacente, cum ar fi duodenul și uneori ureterele.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Anevrisme asimptomatice. Aproximativ 80% din anevrismele infrarenale cu diametrul de 5 cm sunt palpabile în timpul examenului fizic de rutină, dar majoritatea acestora sunt detectate întâmplător la ecografie sau tomografie computerizată în timpul evaluării simptomelor abdominale fără legătură.

2. Anevrisme simptomatice

A. DURERE. Extinderea anevrismelor poate fi însoțită de dureri ușoare până la severe în partea mijlocie a abdomenului, adesea iradiate în spate. Durerea poate fi constantă sau intermitentă și este exacerbată de o presiune ușoară asupra anevrismului; poate fi, de asemenea, o manifestare a anevrismelor inflamatorii. Majoritatea anevrismelor au un strat gros de tromb care acoperă sacul anevrismal. În cazuri rare, trombul se poate răspândi la extremitățile inferioare.

B. RUPTURĂ. Scăderea bruscă a sângelui în spațiul retroperitoneal provoacă durere intensă, o masă abdominală palpabilă și hipotensiune arterială. Ruptura în cavitatea peritoneală este fatală.

B. Date de laborator

Chiar și în cazul unei rupturi controlate, pot exista puține modificări ale rezultatelor testelor de laborator de rutină. Hematocritul este normal, deoarece nu a existat nicio oportunitate pentru hemodiluție.

Anevrismele sunt asociate cu boli cardiopulmonare la bărbații vârstnici fumători, inclusiv boli coronariene, boli ale arterelor carotide, leziuni renale și emfizem pulmonar. Testele preoperatorii pot indica prezența acestor afecțiuni concomitente, ceea ce crește riscul de intervenție.

C. Imagini

Ecografia abdominală este testul preferat pentru screening-ul inițial pentru un anevrism. La aproape 75% dintre pacienții cu anevrisme, calcificările curbilinii care definesc pereții anevrismului pot fi observate pe imaginile ecografiei abdominale simple . CT oferă o evaluare mai fiabilă a diametrului anevrismului și se efectuează atunci când acesta atinge diametrul care indică necesitatea tratamentului (5,5 cm). CT cu substanță de contrast arată arterele de deasupra și de dedesubtul anevrismului. Vizualizarea acestor vase de sânge este esențială pentru planificarea reparării.

► Detectare

Datele susțin utilizarea ecografiei abdominale pentru screening la bărbații cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, dar nu și la femeile, cu antecedente de fumat. Repetarea screeningului nu pare necesară dacă nu se observă o mărire aortică.

► Tratament

A. Reparație programată

În general, repararea electivă este indicată pentru anevrismele aortice majore cu diametre mai mari de 5,5 cm sau anevrismele cu expansiune rapidă (>5 mm în șase luni). Simptome precum durerea spontană sau sensibilitatea la palpare pot indica o ruptură iminentă. Acești pacienți trebuie supuși unei reparații a anevrismului, indiferent de diametrul acestuia.

B. Ruptura anevrismului

Un anevrism rupt este fatal. Aproape jumătate dintre pacienții care ajung la spital cu o aortă abdominală infrarenală ruptă decedează. Rata reală a mortalității este probabil mult mai mare (80 până la 90%) atunci când sunt luați în considerare toți pacienții cu ruptură, mulți dintre aceștia neajungând niciodată la spital, sau când sunt incluși pacienții cu anevrisme care afectează originea vaselor renale sau mezenterice. Din fericire, mulți pacienți prezintă hemoragii conținute în retroperitoneu (ruptură conținută), ceea ce poate opri pierderea de sânge suficient de mult timp pentru a permite o intervenție chirurgicală urgentă. Repararea endovasculară este disponibilă pentru corectarea urgentă a unui anevrism în majoritatea centrelor vasculare, deși rezultatele oferă doar o ușoară îmbunătățire la acești pacienți în stare critică în comparație cu repararea deschisă.

C. Anevrisme inflamatorii

Prezența inflamației periaortice (anevrismului inflamator) nu este o indicație pentru tratament chirurgical, cu excepția cazului în care există o compresie asociată a structurilor retroperitoneale, cum ar fi ureterul. Inflamația care înconjoară un anevrism inflamator se rezolvă de obicei după repararea endovasculară sau chirurgicală.

D. Evaluarea riscului chirurgical

Anevrismele par a fi o variantă a aterosclerozei sistemice. Pacienții cu anevrisme au o rată ridicată de boală coronariană. În 2004, un studiu a arătat că stabilizarea bolii coronariene înainte de rezecția anevrismului oferă beneficii minime. Cu toate acestea, la pacienții cu simptome semnificative de boală coronariană, boala trebuie tratată mai întâi. Tratamentul anevrismului trebuie efectuat foarte curând după aceea, deoarece există o creștere semnificativă a riscului de ruptură în urma procedurilor coronariene. La persoanele cu stenoză carotidiană asociată, nu există niciun beneficiu în repararea afectării asimptomatice a arterei carotide înainte de rezecția anevrismului, cu excepția cazului în care există manifestări sau stenoză bilaterală critică.

E. Rezecția chirurgicală deschisă comparativ cu repararea endovasculară

În repararea chirurgicală deschisă a unui anevrism, grefa este suturată la aorta nedilatată, proximal și distal de anevrism. Aceasta implică o incizie abdominală, o disecție largă și întreruperea fluxului sanguin aortic. Rata mortalității este scăzută (2 până la 5%) în centrele cu un volum mare al acestei proceduri și atunci când este efectuată la pacienți cu factori de risc favorabili. Pacienții vârstnici și cei aflați în stare critică sunt puțin probabil să tolereze stresul cardiovascular al operației. În repararea endovasculară, se utilizează o endoproteză pentru a acoperi aorta și a exclude anevrismul. Cerințele anatomice pentru obținerea unei excluderi sigure a anevrismului variază în funcție de caracteristicile de performanță ale dispozitivului specific de endoproteză-grefă. În general, fixarea cu succes necesită un segment de aortă (gât) nedilatată între arterele renale și anevrism, care are o lungime de cel puțin 15 mm, iar

inserarea dispozitivului necesită ca lumenul arterelor iliace să aibă un diametru minim de 7 mm. Majoritatea studiilor au constatat că repararea endovasculară a anevrismului oferă pacienților o morbiditate și o mortalitate chirurgicală mai scăzută, precum și perioade de recuperare mai scurte. Cu toate acestea, un studiu recent care a comparat rezultatele reparării endovasculare cu cele ale reparării deschise a unui anevrism aortic abdominal la pacienții cu risc chirurgical scăzut nu a găsit nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește mortalitatea din orice cauză, morbiditatea majoră, spitalizările legate de anevrism sau calitatea vieții legate de sănătate la doi ani după procedură.

F. Tromb într-un anevrism

Prezența unui singur tromb nu este o indicație pentru anticoagulare .

Complicații

Infarctul miocardic, cea mai frecventă complicație, apare la până la 10% dintre pacienții supuși unei intervenții chirurgicale deschise de anevrism. Incidența infarctului miocardic este mult mai mică în cazul reparării endovasculare. Leziunile renale sunt mai puțin frecvente în anevrismele infrarenale tipice, dar atunci când apar sau când concentrația inițială de creatinină este ridicată, reprezintă o complicație semnificativă în perioada postoperatorie. Complicațiile respiratorii sunt similare cu cele observate în majoritatea intervențiilor chirurgicale abdominale majore.

Hemoragia gastrointestinală, chiar și la mai mulți ani după intervențiile chirurgicale aortice, sugerează posibilitatea unei fistule endoteliale provenite de la grefă; incidența acestei complicații este mai mare atunci când operația inițială este efectuată în regim de urgență.

► Prognoză

Rata mortalității pentru rezecția chirurgicală deschisă electivă este de 1 până la 5%, în timp ce rata mortalității în cazul tratamentului endovascular este de 0,5 până la 2%. Aproximativ 60% dintre pacienții care supraviețuiesc intervenției chirurgicale sunt încă în viață la cinci ani; infarctul miocardic este principala cauză de deces. Decizia de a repara anevrismele la pacienții cu risc crescut a fost facilitată de reducerea morbidității și mortalității perioperatorii cu tehnica endovasculară.

Mortalitatea în cazurile de anevrisme netratate variază în funcție de diametrul acestora. Rata mortalității la pacienții cu anevrisme mari care nu au suferit intervenție chirurgicală a fost definită după cum urmează: risc anual de ruptură de 12% pentru anevrismele cu diametrul >6 cm și 25% pentru cele cu diametrul >7 cm.

În termeni generali, o persoană cu anevrism aortic are o probabilitate de trei ori mai mare de a deceda din cauza rupturii anevrismului decât din cauza intervenției chirurgicale.

Deocamdată, repararea endovasculară a anevrismului poate fi mai puțin definitivă decât repararea chirurgicală deschisă și necesită o monitorizare atentă. Excluderea completă a sângelui din sacul anevrismal reduce presiunea, determinând contracția anevrismului. O endoscurgere din partea superioară sau inferioară a grefei (tipul 1) sau printr-un defect al grefei (tipul 3) este asociată cu un risc persistent de ruptură. Scurgerea indirectă de sânge prin ramurile mezenterice lombare și inferioare ale anevrismului (endoscurgere de tip 2) produce o imagine intermediară cu presiune ușor mai mică în sac, contracție lentă și un risc scăzut de ruptură.

Totuși, endoscurgerea de tip 2 necesită o observare riguroasă din cauza posibilității de dilatare și ruptură a anevrismului.

► Când să se facă referire

- Orice persoană cu anevrism aortic de 4 cm sau mai mult trebuie trimisă pentru studii imagistice și evaluare de către un specialist vascular.
- Trebuie făcută o trimitere urgentă la medic dacă pacientul plânge de durere și palparea ușoară a anevrismului confirmă că aceasta este originea.

► Când trebuie spitalizat/ă

Spitalizarea este esențială pentru pacienții cu semne de ruptură de aortă.

Blankensteijn JD și colab. Grupul de studiu olandez privind gestionarea anevrismelor endovasculare randomizate (DREAM). Rezultate la doi ani după repararea convențională sau endovasculară a anevrismelor aortice abdominale. N Engl J Med. 9 iunie 2005; 352(23):2398-405. [PMID: 15944424]

Fleming C și colab. Screeningul pentru anevrismul aortic abdominal: o analiză sistematică a celor mai bune dovezi pentru Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din SUA. Ann Intern Med. 1 februarie 2005;142(3):203-11. [PMID: 15684209]

Hellmann DB și colab. Anevrism inflamator al aortei abdominale. JAMA. 24 ianuarie 2007;297(4):395-400. [PMID: 17244836]

Kim LG și colab. Grupul Multicentric de Screening pentru Anevrisme. Un - beneficiu susținut în ceea ce privește mortalitatea în urma screeningului pentru anevrismul aortic abdominal. Ann Intern Med. 15 mai 2007;146(10):699-706. [PMID: 17502630]

Lederle FA și colab. Reparare deschisă versus reparare endovasculară (OVER) Grupul de studiu cooperativ pentru afacerile veteranilor. Rezultate după repararea endovasculară versus repararea deschisă a anevrismului aortic abdominal: un studiu randomizat. JAMA. 14 octombrie 2009;302(14):1535-42. [PMID: 19826022]

Prinssen M și colab. Grupul de studiu olandez randomizat pentru gestionarea anevrismelor endovasculare (DREAM). Un studiu randomizat care compară repararea convențională și endovasculară a anevrismelor aortice abdominale. N Engl J Med. 14 octombrie 2004;351 (16):1607-18. [PMID: 15483279]

Schermerhorn ML și colab. Repararea endovasculară vs. repararea deschisă a anevrismelor aortice abdominale la populația Medicare. N Engl J Med. 31 ianuarie 2008;358(5):464-74. [PMID: 18234751]

ANEVRISME DE AORTĂ TORACICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Lățirea mediastinului la radiografia toracică .

► Odată cu ruptura, apariția bruscă a durerii în piept care iradiază în spate.

► Generalități

Anevrismele aortice toracice sunt cauzate de ateroscleroză; sifilisul este acum o cauză rară a acestei afecțiuni. Colagenopatiile și sindroamele Marfan și Ehlers-Danlos sunt, de asemenea, cauze rare, dar au implicații terapeutice semnificative. Anevrismele traumatice false, cauzate de rupturi parțiale ale peretelui aortic în leziunile de decelerare, pot apărea chiar distal de originea arterei subclaviculare stângi. Mai puțin de 10% din anevrismele aortice apar în aorta toracică.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea anevrismelor toracice sunt asimptomatice. Atunci când sunt prezente simptome, acestea depind în mare măsură de dimensiunea și localizarea anevrismului și de rata sa de creștere. Pot apărea dureri de spate, substernale sau cervicale. Presiunea asupra traheei, esofagului sau venei cave superioare poate provoca următoarele semne și simptome: dificultăți de respirație, stridor, tuse seacă, dificultăți la înghițire și umflarea brațelor și a gâtului, precum și vene cervicale distendite. Tensiunea asupra nervului laringian recurent stâng provoacă răgușeală. În cazul anevrismelor aortei ascendente, poate apărea regurgitare aortică din cauza dilatării inelului valvei aortice. Ruptura unui anevrism toracic este extrem de gravă, deoarece sângerarea este rareori conținută și nu există suficient timp pentru reparare urgentă.

B. Imagistică

Anevrismul este diagnosticat la radiografia toracică prin calcificarea marginilor aortei dilatate. CT-ul este modalitatea preferată pentru a demonstra anatomia și dimensiunea anevrismului și pentru a exclude leziunile care pot imita anevrismele, cum ar fi neoplasmele sau gușa substernală. RMN-ul este, de asemenea, util. Ecocardiografia și cateterismul sunt uneori necesare pentru a identifica relația vaselor coronare cu anevrismul aortic ascendent.

► Tratament

Indicațiile pentru reparare depind de localizarea dilatării, de rata de creștere, de simptomele asociate și de starea generală de sănătate a pacientului. Anevrismele cu dimensiuni de 6 cm sau mai mari pot fi luate în considerare pentru reparare. Cele ale **aortei toracice - descendente** sunt tratate în mod curent prin reparare endovasculară. Repararea **anevrismelor de arc aortic** trebuie efectuată numai dacă este disponibilă o echipă chirurgicală calificată, cu un istoric dovedit de succes în aceste proceduri complexe. Disponibilitatea endoprotezelor pentru anevrismele aortice toracice descendente sau pentru reconstrucția endovasculară ramificată experimentală (grefe realizate cu ramuri pentru vasele de sânge care ar putea fi ocluzate prin plasarea grefei) a anevrismelor de arc aortic nu modifică indicațiile pentru repararea anevrismului. Anevrismele care implică arcul aortic proximal sau aorta ascendentă prezintă provocări specifice. Chirurgia deschisă este aproape întotdeauna necesară, ceea ce prezintă un risc semnificativ de morbiditate, inclusiv accident vascular cerebral, leziuni neurologice difuze și deficiențe intelectuale.

Complicații

Cu excepția reparării endovasculare a anevrismelor saculare izolate ale aortei toracice descendente, morbiditatea și mortalitatea în urma reparării toracice sunt mult mai mari decât în cazul anevrismelor aortice abdominale infrarenale. Paraplegia rămâne o complicație rară, dar devastatoare. Majoritatea seriilor raportează rate de paraplegie apropiate de 4% după repararea endovasculară a anevrismelor aortice toracice. Fluxul arterei spinale este segmentar de-a lungul arterelor intercostale ale aortei, cu grade variabile de conexiuni intersegmentale. Prin urmare, cu cât anevrismul este mai mare, cu atât este mai mare riscul de paraplegie la rezecție. Înainte de intervenția chirurgicală a aortei abdominale, implicarea arterelor subclaviculare sau iliace interne, precum și hipotensiunea arterială, au crescut riscul de paraplegie. Implicarea arcului aortic crește, de asemenea, riscul de accident vascular cerebral, chiar și atunci când anevrismul nu afectează direct artera carotidă.

► Prognoză

Anevrismele degenerative ale aortei toracice cresc de obicei și necesită reparare pentru a preveni decesul prin ruptură . Cu toate acestea, anevrismele stabile pot fi monitorizate prin tomografie computerizată. Rezultate bune se obțin prin repararea endovasculară a anevrismelor saculare, în special a celor distale de artera subclaviculară stângă și aorta toracică descendentă. Rezecția anevrismelor mari și complexe ale arcului aortic prezintă provocări tehnice majore, necesită o echipă chirurgicală calificată și ar trebui încercată numai la pacienții cu risc scăzut. Tehnologia experimentală pentru grefe endovasculare ramificate este promițătoare pentru reducerea morbidității și mortalității.

► Când să se facă referire

Persoanele care par să prezinte un risc chirurgical rezonabil cu un anevrism de 5-6 cm ar trebui luate în considerare pentru reparare , în special dacă anevrismul implică aorta toracică descendentă.

► Când să se spitalizeze

Orice pacient cu dureri în piept sau în spate, cu anevrism aortic toracic cunoscut sau suspectat, trebuie spitalizat pentru studii imagistice adecvate, pentru a exclude anevrismul ca fiind cauza durerii.

Chuter TA. Grefe stent ramificate și fenestrate pentru repararea endovasculară a anevrismelor aortice toracice. J Vasc Surg. 2006 Feb;43(Supl. A):111A-115A. [PMID: 16473163]

Svensson LG și colab. Grupul de lucru pentru chirurgie endovasculară al Societății Chirurgilor Toracici. Document de consens al experților privind tratamentul bolii aortice toracice descendente utilizând stent-grefe endovasculare. Ann Thorac Surg. Ianuarie 2008;85(1 Suppl):S1-41. [PMID: 18083364]

DISECȚIE AORTICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere toracică bruscă, arzătoare, care iradiază în spate, abdomen sau gât la pacienții cu hipertensiune arterială.
- Lărgirea mediastinului la radiografia toracică .
- Discrepanță a pulsului la nivelul extremităților.
- Se poate dezvolta insuficiență aortică acută.

► Generalități

Disecția de aortă apare atunci când se dezvoltă o ruptură spontană în intimă, disecând vasul de sânge în media aortei. Ruptura poate rezulta din forțe de torsiune repetitive aplicate aortei ascendente și porțiunii proximale a aortei descendente în timpul ciclului cardiac; hipertensiunea arterială este un factor semnificativ care contribuie la acest proces patologic. **Disecția de tip A** implică porțiunea proximală a arcului aortic până la artera subclaviculară stângă, în timp ce **disecția de tip B** apare de obicei în porțiunea proximală a

aortei toracice descendente, imediat distal de acea arteră. Disecția poate apărea în absența hipertensiunii arteriale, dar în aceste cazuri, sunt adesea prezente anomalii ale mușchiului neted, țesutului elastic sau colagenului. Sarcina, valvele aortice bicuspide și coarctația sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de disecție.

Sângele care se infiltrează prin ruptura intimală poate extinde disecția în aorta abdominală, extremitățile inferioare , arterele carotide sau, mai rar, arterele subclaviculare. Presiunea absolută și presiunea pulsului sunt factori importanți în răspândirea disecției. Disecția de aortă este o adevărată urgență și necesită controlul imediat al tensiunii arteriale pentru a-i limita extinderea. În cazul disecției de tip A, care are cel mai rău prognostic, decesul poate surveni în câteva ore, de obicei din cauza rupturii aortei în sacul pericardic. Ruptura în cavitatea pleurală este, de asemenea, posibilă. Lamba intimală-medială a peretelui aortic creată prin disecție poate obstrucționa vase mari care se ramifică din aortă, ducând la ischemie cerebrală, intestinală, renală sau a extremităților inferioare. Pacienții a căror tensiune arterială este controlată și care supraviețuiesc episodului acut fără complicații pot avea supraviețuire pe termen lung fără tratament chirurgical.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

este apariția bruscă a durerii toracice persistente, severe, care iradiază în partea din spate sau din față a toracelui ; aceasta poate iradia și la gât. Pacientul are de obicei hipertensiune arterială. Pot exista manifestări precum sincopă, hemiplegie sau paralizie a extremităților inferioare. Se poate dezvolta ischemie intestinală sau insuficiență renală. Pulsurile periferice pot fi diminuate sau asimetrice. Ca o consecință a disecției aortei ascendente în apropierea valvei aortice, se poate ausculta un suflu sistolic, provocând insuficiență valvulară și cardiacă, precum și tamponadă cardiacă.

B. Manifestări electrocardiografice

Hipertrofia ventriculară stângă este adesea prezentă din cauza hipertensiunii arteriale de lungă durată. Modificările acute care sugerează ischemie miocardică nu se dezvoltă decât dacă disecția implică sinusurile coronare. În general, anomaliile peretelui inferior predomină deoarece disecția afectează mai mult artera coronară dreaptă decât cea stângă. În unele cazuri, electrocardiograma poate fi normală.

C. Imagistică

CT multiplanar este modalitatea de imagistică diagnostică imediată preferată ; medicii ar trebui să solicite acest studiu la un pacient cu hipertensiune arterială și durere toracică cu manifestări echivoce pe electrocardiogramă.

Tomografia computerizată (CT) ar trebui să includă toracele și abdomenul pentru a defini complet extinderea disecției de aortă. RMN-ul este o modalitate excelentă pentru disecțiile cronice, dar în situațiile acute, timpul mai lung de achiziție a imaginii și dificultatea monitorizării pacienților în sala de RMN o fac preferabilă CT-ului. Radiografiile toracice pot arăta un contur aortic anormal sau o lărgire a mediastinului superior. Ecocardiografia transesofagiană (ETE) este un studiu imagistic excelent, dar, în general, nu este ușor disponibilă în situații de urgență.

Diagnostic diferențial

Disecția de aortă este foarte des diagnosticată confundat cu infarct miocardic acut sau alte cauze ale durerii toracice, cum ar fi embolia pulmonară. Disecțiile pot apărea cu durere minimă; ocluzia vaselor de sânge de la nivelul extremităților inferioare poate imita embolia arterială.

► Tratament

A. Tratament medical

trebuie inițiate măsuri intensive de reducere a tensiunii arteriale , chiar înainte de finalizarea studiilor diagnostice. Tratamentul implică o reducere simultană a tensiunii arteriale sistolice la 100 până la 120 mmHg și a presiunii pulsului. Blocantele timpului de protrombină (PT) au efectul dorit de a reduce forța de ejecție a ventriculului stâng, care slăbește continuu peretele arterial și ar trebui să fie tratamentul de primă linie. Labetalolul este un ***alfa-*** și blocant al PT care reduce presiunea pulsului și permite un control mai rapid al tensiunii arteriale. Se administrează în doze de 20 mg prin injecție intravenoasă pe parcursul a 2 minute. Doze suplimentare de 40 până la 80 mg intravenos pot fi administrate la fiecare 10 minute (doza maximă de 300 mg) până la atingerea tensiunii arteriale dorite. O altă metodă implică administrarea a 2 mg/min intravenos, ajustând rata de perfuzare după cum este necesar. La pacienții cu astm, bradicardie sau alte afecțiuni care necesită evaluarea răspunsului pacientului la blocantele P, utilizarea esmololului este rezonabilă, deoarece este un medicament cu acțiune scurtă. O doză de încărcare de esmolol de 0,5 mg/kg se administrează pe parcursul a 1 minut, urmată de o perfuzie continuă de 0,0025 până la 0,02 mg/kg/min. Doza se ajustează până când se obține o frecvență cardiacă ideală de 60 până la 70 bpm. Dacă administrarea de blocante ale receptorilor P nu controlează hipertensiunea arterială, se poate adăuga nitroprusiat după cum urmează: 50 mg în 1000 ml de soluție de dextroză 5% prin perfuzie continuă la o rată de 0,5 ml/min. Rata de administrare se crește cu 0,5 ml la fiecare 5 minute până când se obține un control bun al tensiunii arteriale. La persoanele cu astm bronșic, nu există date care să susțină utilizarea blocantelor canalelor de calciu. Cu toate acestea, diltiazemul și verapamilul sunt alternative potențiale la terapia cu blocante ale receptorilor P. Sulfatul de morfină este adecvat pentru ameliorarea durerii. Tratamentul medical pe termen lung al pacienților trebuie să includă blocantele receptorilor P în regimul lor antihipertensiv.

B. Intervenție chirurgicală

Intervenția chirurgicală urgentă este esențială pentru toate **anevrismele de tip A.** Dacă nu este disponibilă o echipă calificată de chirurgie cardiovasculară, pacientul trebuie îndrumat către unitatea medicală corespunzătoare. Procedura include plasarea grefei și înlocuirea porțiunii bolnave a arcului aortic și a trunchiului brahiocefalic, după cum este necesar. Poate fi necesară înlocuirea valvei aortice cu reatașarea arterei coronare.

Chirurgia urgentă este necesară pentru **anevrismele de tip B** dacă disecția persistă sau dacă există implicarea arcului aortic, provocând o perfuzie anormală a vaselor renale, viscerale sau ale membrelor. Deși terapia endovasculară poate avea un rol în gestionarea complicațiilor după o disecție de tip B, nu există dovezi care să susțină intervenția endovasculară precoce pentru disecțiile de tip B necomplicate.

► Prognoză și monitorizare

Rata mortalității pentru disecțiile de tip A netratate este de aproape 1% pe oră în primele 72 de ore și de peste 90% la trei luni.

Mortalitatea este extrem de mare pentru disecțiile complicate de tip B, netratate. Opțiunile chirurgicale și endovasculare pentru acești pacienți prezintă, de asemenea, morbiditate și mortalitate semnificative. Tehnica este dificilă și este necesară o echipă cu experiență pentru a obține rate de mortalitate perioperatorie sub 10%. Persoanele cu disecții de tip B necomplicate, a căror tensiune arterială este controlată și care supraviețuiesc unui episod acut fără complicații, pot avea o supraviețuire prelungită fără tratament chirurgical. La acești pacienți, lumenul fals al anevrismului poate crește în ciuda terapiei antihipertensive adecvate. Sunt necesare tomografii computerizate anuale pentru a monitoriza dimensiunea anevrismului disecant. Indicațiile pentru reparare sunt similare cu cele pentru anevrismele toracice nedisecate. Acoperirea endovasculară a rupturii intimale în episodul acut previne această complicație, dar studiile inițiale privind tratamentul endovascular de rutină al disecțiilor de tip B nu arată un avantaj în cazul intervenției la timp, deci nu poate fi recomandată în general în acest moment. Indicațiile pentru reparare rămân similare cu cele pentru anevrismele toracice fără disecție.

► Când trebuie spitalizat/ă

Orice disecție care implică arcul aortic (tipul A) trebuie reparată imediat. Disecțiile acute de tip B necesită reparare numai atunci când există dovezi de ruptură sau ocluzie a unei ramuri majore.

Feezor RJ și colab. Rezultate precoce după tratamentul endovascular al disecției aortice acute, complicate de tip B. J Vasc Surg. 2009 Mar;49(3):561-6. [PMID: 19268759]

Ince H și colab. Diagnosticul și tratamentul pacienților cu disecție aortică. Heart. 2007 Feb;93(2):266-70. [PMID: 17228080]

Shiga T și colab. Precizia diagnostică a ecocardiografiei transesofagiene, a tomografiei computerizate helicoidale și a imagisticii prin rezonanță magnetică pentru suspiciunea de disecție a aortei toracice: revizuire sistematică și meta -analiză. Arch Intern Med. 10 iulie 2006; 166(13): 1350-6. [PMID: 16831999]

BOLI VENOASE

VARICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Vene superficiale sinuoase și dilatate la nivelul extremităților inferioare.
- Acestea pot fi asimptomatice sau legate de oboseală, durere sau disconfort nespecific.
- Pot fi prezente edem, pigmentare și ulcere cutanate de stază.
- De obicei, este o tulburare ereditară, iar majoritatea pacienților raportează existența unui membru al familiei cu tulburări similare.
- Frecvență crescută după sarcină.

► Informații generale

Varicele se formează la nivelul extremităților inferioare. Perioadele de presiune venoasă crescută, cum ar fi statul în picioare prelungit sau ridicarea de obiecte grele, sunt factori care contribuie la acestea, dar sunt cele mai frecvente la femei după sarcină. Aproape 15% dintre adulți suferă de varice.

Vena safenă mare și afluenții săi sunt cel mai frecvent afectați, dar poate fi implicată și vena safenă mică (fața posterioară a piciorului). Distensia venei împiedică aderarea valvelor, ducând la insuficiență. Prin urmare, dilatarea în orice punct al venei provoacă o creștere a presiunii și distensie venoasă a segmentului de sub valvă, ceea ce, la rândul său, duce la insuficiența progresivă a următoarei valve din aval și la reflux venos treptat. Venele perforante care leagă sistemele profund și superficial sunt uneori și ele deteriorate, permițând sângelui să refluxeze din sistemul profund în venele superficiale prin venele perforante deteriorate, crescând în continuare presiunea venoasă și provocând distensie.

Varicozitățile secundare se pot dezvolta ca o consecință a afectării valvulare a sistemului venos profund în urma tromboflebitei sau, rareori, ca o consecință a ocluziei venoase proximale din cauza neoplasmelor sau fibrozei. Fistulele arteriovenoase și malformațiile venoase congenitale sau dobândite sunt, de asemenea, asociate cu varicozitățile și ar trebui luate în considerare la pacienții tineri cu aceste leziuni.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Severitatea simptomelor nu este legată de numărul și dimensiunea varicelor; varicele mari pot să nu provoace niciun simptom, în timp ce chiar și varicele foarte mici pot produce multe. O durere surdă, persistentă sau oboseala declanșată de statul în picioare prelungit sunt de obicei cele mai frecvente simptome.

Medicii trebuie să identifice cu atenție simptomele bolii vasculare periferice arteriosclerotice, cum ar fi claudicația intermitentă și scăderea temperaturii piciorului, deoarece arteriopatia ocluzivă este adesea o contraindicație pentru tratamentul chirurgical al varicelor distale de genunchi. Pruritul, cauzat de dermatita de stază venoasă, poate fi prezent fie la gleznă, fie peste varicele mari.

Venele dilatate și tortuoase de sub pielea coapsei și a piciorului sunt aproape întotdeauna vizibile în picioare, deși la persoanele foarte obeze este necesară palparea pentru a detecta prezența și localizarea lor. Există adesea un oarecare edem, dar uneori nu există modificări tisulare secundare, chiar și în cazul varicelor extinse. Cu toate acestea, dacă varicele sunt de lungă durată, poate exista pigmentare maronie și subțierea pielii gleznei. Prezența unui suflu sau a unui freamăt este un semn care stabilește diagnosticul unei fistule arteriovenoase concomitente.

B. Imagistică

Identificarea sursei refluxului venos care alimentează venele simptomatice este esențială pentru un tratament chirurgical eficient. Studiul preferat pentru planificarea tratamentului este o ecografie cu energie duală efectuată de un tehnician cu experiență în diagnosticarea și localizarea refluxului venos. În majoritatea cazurilor, refluxul își are originea în vena safenă mare.

Diagnostic diferențial

Varicele primare trebuie diferențiate de cele cauzate de insuficiența venoasă cronică a sistemului venos profund cu edem, fibroză, pigmentare și ulcerație a treimii distale a gambei (sindrom postflebitic). Durerea sau disconfortul secundar artritei, radiculopatiei sau insuficienței arteriale trebuie diferențiate de simptomele legate de varicele coexistente. La adolescenții cu varice, este important să se obțină studii imagistice ale sistemului venos

profund pentru a exclude malformațiile congenitale sau atrezia venelor profunde. Tratamentul chirurgical al varicelor este de obicei contraindicat la acești pacienți, deoarece varicele joacă un rol important în drenajul venos al extremităților.

Complicații

Tromboflebita în interiorul unei vene varicoase este mai puțin frecventă. Se manifestă ca durere localizată, acută sau subacută și întărire palpabilă la locul flebitei. Procesul se rezolvă în...

Apare spontan, prezintă un risc scăzut de embolizare și aproape întotdeauna se rezolvă în câteva săptămâni. În cazuri rare, flebita se poate extinde la vena safenă mare. Printre afecțiunile care predispun la tromboflebită se numără sarcina, traumatismele locale sau perioadele prelungite de stat pe scaun.

La pacienții vârstnici, varicele superficiale pot sângera chiar și în cazul unor traume minore. Amploarea sângerării poate fi alarmantă, deoarece presiunea din interiorul venei varicoase este mare.

► Tratament

A. Tratament nechirurgical

Tratamentul nechirurgical este eficient. Ciorapii cu compresie gradată (medie sau înaltă) oferă suport extern venelor. Aceștia pot fi utili la debutul bolii varicoase pentru a preveni progresia varicelor. Atunci când utilizarea ciorapilor compresivi în ortostatism este combinată cu ridicarea picioarelor, acolo unde este posibil, se poate obține un control rezonabil, iar dezvoltarea complicațiilor este de obicei evitată. Această metodă este convenabilă pentru persoanele în vârstă, pentru cei care refuză tratamentul chirurgical sau doresc să îl amâne și pentru cei cu varice ușoare, asimptomatice.

B. Tratament chirurgical

Ablația endovenoasă (fie cu radiofrecvență, fie cu laser) este un tratament extrem de eficient sau, mai rar, excizia venei safene mari. Locurile mai puțin frecvente de reflux includ vena safenă mică (pentru varicele situate în porțiunea posterioară a gleznei) și venele perforante insuficiente, fără legătură cu sistemul safen, care își au originea directă din sistemul venos profund din coapsă. Corecția refluxului se efectuează în același timp cu excizia varicelor simptomatice. Flebectomia fără corecția refluxului are ca rezultat o rată ridicată de recurență, deoarece refluxul necorectat dilată progresiv venele adiacente. Refluxul concomitent în sistemul venos profund detectat prin ecografie nu este o contraindicație pentru tratarea refluxului superficial, deoarece cea mai mare parte a dilatării venelor profunde este o consecință a supraîncărcării volumului în această situație, care se rezolvă prin corectarea refluxului superficial.

C. Scleroterapie prin compresie

Această procedură este utilizată pentru a provoca obliterarea permanentă și fibroza venelor afectate și este în general rezervată tratamentului varicelor mici cu diametre <4 mm. Scleroterapia cu spumă permite tratamentul venelor mai mari, deși există riscul de embolizare sistemică a spumei. Injectarea soluției sclerozante într-o venă varicoasă este urmată de o perioadă de compresie, provocând obliterarea. Pot apărea complicații precum flebită, necroză tisulară sau infecție, iar frecvența acestora variază în funcție de experiența medicului.

► Prognoză

Corecția chirurgicală a insuficienței venoase (refluxului) și excizia varicelor produc rezultate excelente. Rata de succes la cinci ani (definită ca absența durerii și a varicelor recurente) este de 85 până la 90%. Ablația simplă (flebectomia) sau scleroterapia injectabilă fără corecția refluxului sunt asociate cu rate de recurență mai mari. Chiar și după un tratament adecvat, modificările tisulare secundare, cum ar fi lipodermoscleroza, pot persista.

► Când să se facă referire

- Indicațiile absolute de referință pentru ablația venei safene includ flebita și hemoragia.
- Durerea și preocupările estetice sunt cauza aproape tuturor trimiterilor pentru ablație.

Bergan JJ și colab. Boala venoasă cronică. N Engl J Med. 3 august 2006; 355(5):488-98. [PMID: 16885552]
Campbell B. Varice și tratamentul acestora. BMJ. 5 august 2006; 333(7562):287-92. [PMID: 16888305]

TROMBOFLEBITA VENOASĂ SUPERFICIALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Indurație, eritem și sensibilitate la palpare de-a lungul unei vene superficiale, de obicei vena safenă.

► Indurație la locul plasării recente a cateterului intravenos sau traumatic.

► Nu se observă o umflare semnificativă a membrului.

► Generalități

Cateterizarea venoasă pe termen scurt a unei vene superficiale din braț și utilizarea *cateterelor centrale inserate periferic (PICC)* sunt cele mai frecvente cauze ale tromboflebitei superficiale. Locurile de puncție trebuie monitorizate zilnic pentru semne de inflamație locală și îndepărtate dacă apare o reacție locală în venă. Nerespectarea acestei politici poate duce la complicații septice sau trombotice grave.

Tromboflebita superficială poate apărea spontan , de exemplu, la femeile însărcinate sau în perioada postpartum, sau la persoanele cu varice sau tromboangiită obliterantă; uneori este legată de traumatisme, de exemplu, lovituri directe la picior sau după tratamente intravenoase cu soluții iritante. Ocazional, este o manifestare a hipercoagulabilității sistemice secundare cancerului abdominal, cum ar fi carcinomul pancreatic, și poate fi primul semn al acestor boli. Tromboflebita superficială este asociată cu tromboză venoasă profundă (TVP *) ocultă* în aproximativ 20% din cazuri. Embolia pulmonară este extrem de rară și este întotdeauna asociată cu tromboză venoasă profundă (Capitolul 9).

► Manifestări clinice

În tromboflebita superficială spontană, vena safenă mare este cel mai frecvent afectată. Pacientul resimte de obicei o durere surdă în regiunea venei afectate.

Manifestările locale constau în indurație, roșeață și hipersensibilitate de-a lungul traiectoriei unei vene. Procesul poate fi localizat sau poate afecta aproape întreaga venă safenă mare și afluenții acesteia. Reacția inflamatorie dispare de obicei în decurs de una până la două săptămâni; este probabil ca măduva spinării fermă să rămână mult mai mult timp. Edemul membrului este rar.

Roșeața și indurația localizate la locul unui acces intravenos recent necesită atenție urgentă. Frisoanele și febra mare sugerează flebită septică și reprezintă o indicație pentru debridarea radicală a zonei.

Diagnostic diferențial

Natura liniară, mai degrabă decât circulară, a leziunii și distribuția acesteia de-a lungul unei vene superficiale facilitează diagnosticul diferențial al flebitei și celulitei superficiale, eritemului nodos, eritemului indurat, paniculitei și fibrozitei. Limfangita și tromboza venoasă profundă trebuie, de asemenea, luate în considerare.

► Tratament

În cazurile de tromboflebită spontană, dacă procesul este bine localizat și nu este în apropierea joncțiunii safenofemurale, căldura locală și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene sunt aproape întotdeauna eficiente în limitarea procesului. Dacă indurația este extinsă sau progresează spre joncțiunea safenofemurală (picior) sau joncțiunea cefaloaxilară (braț), este indicată ligatura și secționarea vasului la joncțiunea venelor profunde și superficiale.

Terapia anticoagulantă nu este aproape niciodată indicată, cu excepția cazului în care boala progresează rapid sau există îngrijorări cu privire la extinderea la nivelul sistemului profund.

Tromboflebita superficială septică este un abces intravascular și poate necesita excizia venei afectate pentru a controla infecția. Cel mai frecvent agent patogen cauzator este *Staphylococcus aureus*. Datorită naturii potențial fatale a acestei complicații, trebuie inițiate imediat antibiotice cu spectru larg. Dacă culturile sunt pozitive, tratamentul trebuie continuat timp de șapte până la zece zile sau timp de patru până la șase săptămâni dacă endocardita nu poate fi exclusă ca o complicație. Pot fi implicate și alte microorganisme cauzatoare, inclusiv fungi. Tromboflebita superficială septică poate fi, de asemenea, tratată cu heparină pentru a limita formarea ulterioară de trombi și extinderea funcțională a abcesului.

► Prognoză

În cazul tromboflebitei spontane, evoluția este de obicei ușoară și scurtă. Prognosticul depinde de procesul patologic subiacent. La persoanele cu flebită secundară varicelor, episoadele recurente sunt puțin probabile, cu excepția cazului în care refluxul venos subiacent este corectat și varicele sunt îndepărtate. Mortalitatea prin tromboflebită septică este de 20% sau mai mare și necesită tratament radical. Cu toate acestea, dacă afectarea este localizată, mortalitatea este scăzută, iar prognosticul este excelent cu tratament la timp.

van Weert H și colab. Tromboflebita venoasă superficială spontană: crește riscul de tromboembolism? Un studiu istoric de urmărire în asistența medicală primară. J Fam Pract. 2006 ian;55(1):52-7. [PMID: 16388768]

INSUFICENTĂ VENOASĂ CRONICĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Antecedente de tromboză venoasă profundă (TVP) sau leziuni la nivelul piciorului.

► Edem, piele ocru (datorată stazei), liposcleroză subcutanată în porțiunea distală a gambei.

► Ulcerele mari sunt frecvente la sau deasupra gleznei (ulcere de stază).

► Generalități

Insuficiența venoasă cronică poate rezulta din modificări secundare tromboflebitei venoase profunde, deși la aproximativ 25% dintre acești pacienți nu există antecedente raportate de flebită. Ocazional, există antecedente de traumatisme la nivelul piciorului. Obezitatea este adesea un factor de complicație. Insuficiența venoasă cronică apare și în asociere cu refluxul venos superficial și varicele sau ca o consecință a obstrucției neoplazice a venelor pelvine sau a fistulei arteriovenoase congenitale sau dobândite.

Fiziopatologia subiacentă provine din incapacitatea valvelor venoase de a fuziona corect din cauza îngroșării și cicatrizării (- sindrom post-trombotic) sau a dilatării venoase, rezultând o funcționare incorectă. Aceasta duce la o forță hidrostatică anormal de mare transmisă venelor și țesuturilor subcutanate ale extremităților inferioare. Edemul rezultat provoacă modificări secundare semnificative și dăunătoare. Caracteristicile insuficienței venoase cronice includ fibroza țesutului subcutanat și a pielii, pigmentarea pielii (macrofagele dermice absorb hemosiderină) și, ulterior, ulcere care se vindecă extrem de lent. Pruritul precipită formarea de ulcere sau celulită locală. Poate apărea dilatarea venelor superficiale, ducând la varice. Varicele primare fără anomalii ale sistemului venos profund pot fi asociate cu modificări similare, dar edemul este mai pronunțat la extremitățile post-trombotice, iar modificările secundare sunt mai extinse și mai debilitante.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cel mai frecvent simptom inițial este edemul progresiv al piciorului (în special în porțiunea sa distală). Modificările secundare se dezvoltă la nivelul pielii și țesutului subcutanat. Simptomele comune includ mâncărime, disconfort care se agravează odată cu - statul prelungit în picioare și durere dacă există ulcerații. Pielea gleznei apare aproape întotdeauna subțire și lucioasă și dezvoltă adesea o pigmentare maronie (hemosiderină). Dacă afecțiunea este prelungită, țesuturile subcutanate devin groase și fibroase. Pot apărea ulcerații, aproape întotdeauna chiar deasupra gleznei, pe fața medială sau anterioară a piciorului. Cicatricile formează o cicatrice subțire pe o bază fibroasă care se rupe adesea în cazul unor traume minore sau al altor episoade de umflare a piciorului. Apar frecvent varice, legate de incompetența venelor perforante. Celulita, care este adesea dificil de distins de pigmentarea hemosiderină, poate fi diagnosticată prin eritemul alb.

B. Imagistică

Pacienții cu sindrom post-trombotic sau semne de insuficiență venoasă cronică trebuie supuși unei ecografii bilaterale pentru a

determina dacă este prezent refluxul, precum și pentru a evalua gradul de reflux profund și obstrucție.

Diagnostic diferențial

Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, boală renală cronică sau boală hepatică decompensată pot prezenta edeme la ambele picioare. Umflarea cauzată de limfedem poate fi unilaterală și nu este însoțită de varice. Edemul limfedemului este uneori unilateral și nu este însoțit de varice. Edemul din aceste cauze prezintă edeme cu puncții și foarte rar o decolorare maronie.

Lipedemul este o afecțiune a țesutului adipos aproape exclusivă la femei, bilaterală și simetrică și caracterizată prin oprirea într-un punct definit deasupra gleznelor.

Varicele primare pot fi dificil de diferențiat de varicozitățile secundare care se dezvoltă adesea în această afecțiune, așa cum s-a discutat anterior.

Alte afecțiuni asociate cu ulcerele cronice de picior includ bolile autoimune (de exemplu, sindromul Felty), insuficiența arterială (adesea foarte dureroasă, fără puls), anemia falciformă, eritemul indurat (bilateral și de obicei pe fața posterioară a porțiunii distale a piciorului) și infecțiile fungice (necesită medii de cultură specifice, absența edemelor sau varicelor).

► Prevenirea

Modificările fizice ireversibile și complicațiile aferente la nivelul extremităților inferioare pot fi reduse prin tratamentul agresiv și la timp al TVP cu anticoagulante, care pot reduce ocluzia și deteriorarea valvelor, în special la nivelul gambei, precum și prin utilizarea de ciorapi compresivi dacă se dezvoltă edeme cronice în anii următori. Tromboliza dirijată prin cateter sau timectomia mecanică pentru TVP acută pot fi mai utile decât terapia anticoagulantă singură în prevenirea sindromului posttrombotic și a insuficienței venoase cronice.

► Tratament

A. Măsuri generale

Piatra de temelie a tratamentului este utilizarea ciorapilor cu compresie gradată, bine ajustați , purtați de la mijlocul piciorului până imediat sub genunchi, ziua și noaptea. Pacientul trebuie să evite perioadele prelungite de stat în șezut sau în picioare. În timpul zilei, picioarele trebuie ridicate intermitent; noaptea, picioarele trebuie ținute deasupra nivelului inimii, cu perne sub saltea. Compresia pneumatică a piciorului, care poate pompa lichidul din membru, se utilizează în cazurile rezistente la măsurile menționate anterior.

B. Ulcerație

Principala problemă fiziopatologică este edemul, așadar ulcerul nu se va vindeca până când acesta nu este controlat. Adesea, o leziune poate fi tratată ambulatoriu cu o cizmă semirigidă din pastă Unna și aplicată pe picior după ce cea mai mare parte a edemului a dispărut printr-o perioadă de ridicare a piciorului. Acțiunea de pompare a mușchilor gambei asupra fluxului sanguin către extremitatea inferioară este îmbunătățită prin aplicarea unui bandaj circumferențial neelastic la gleznă și picior. Cizma se schimbă la fiecare două până la trei zile, în funcție de drenajul ulcerului. Ulcerele, tendoanele și proeminențele osoase trebuie amortizate corespunzător. Odată ce ulcerul s-a vindecat, se utilizează ciorapi de compresie gradată sub genunchi pentru a preveni edemul și ulcerația recurente. Dacă pacienții cu ulcere poartă ciorapi de compresie, trebuie aplicate pansamente absorbante dedesubt, deoarece rănile pot drena volume mari de lichid. Terapia de compresie la domiciliu cu compresie pneumatică este, de asemenea, eficientă în reducerea edemului, dar mulți pacienți resimt dureri intense din cauza acțiunii de „mulgere” a dispozitivelor. La unele persoane, spitalizarea este necesară pentru repaus complet la pat și ridicarea piciorului pentru a permite vindecarea ulcerului.

C. Corectarea refluxului superficial

Venele perforante cu reflux care vascularizează zona ulcerului pot fi tratate percutan (ablație cu radiofrecvență sau laser endovenos) pentru a ajuta la reducerea presiunii venoase în zona ulcerului și a promova vindecarea. Chirurgia reconstructivă a valvelor venoase este încă în curs de investigare. În zonele în care obstrucția sistemului venos profund este semnificativă, varicele superficiale asigură returul venos și, prin urmare, nu ar trebui îndepărtate.

► Prognoză

Persoanele cu insuficiență venoasă cronică au adesea probleme recurente, în special dacă nu folosesc în mod constant ciorapi elastici care oferă o compresie de cel puțin 30 mmHg.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu reflux safen semnificativ trebuie evaluați pentru ablație, deoarece aceasta reduce recirculația sângelui și restabilește suficiența sistemului profund.
- Pacienții cu ulcere trebuie monitorizați într-un centru de tratament pentru răni, unde aceste leziuni dificile pot primi terapie intensivă.

Bergan JJ și colab. Boala venoasă cronică. N Engl J Med. 3 august 2006; 355(5): 488-98. [PMID: 16885552]
Eberhard RT și colab. Insuficiență venoasă cronică. Circulație. 10 mai 2005;111(18):2398-409. [PMID: 15883226]
Gray JE și colab. Ulcere venoase și arteriale la nivelul gambei. BMJ. 11 februarie 2006; 332(7537):347-50. [PMID: 16470058]
Patel NP și colab. Tratamentul actual al ulcerațiilor venoase. Plast Reconstr Surg. Iunie 2006;117(7 Suppl):254S-260S. [PMID: 16799394]

OBSTRUCȚIA VENAE CAVE SUPERIOARE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Edem al gâtului, feței și extremităților superioare.
- Vene dilatate în partea superioară a pieptului și a gâtului.

► Generalități

Obstrucția parțială sau completă a venei cave superioare este o afecțiune rară, de obicei secundară proceselor inflamatorii sau neoplazice din porțiunea superioară a mediastinului. Cele mai frecvente cauze sunt: 1) neoplasme precum limfoamele, tumorile mediastinale maligne primare sau carcinomul pulmonar cu extensie directă (mai mult de 80%); 2) mediastinita fibroasă cronică, fie de origine necunoscută, fie secundară tuberculozei, histoplasmozei, infecțiilor piogene sau administrării de medicamente, în special metisergidei; 3) tromboza venoasă profundă (TVP), adesea datorată extinderii procesului patologic de la venele axilare sau subclaviculare la trunchiul brahiocefalic și vena cavă, frecvent

legată de cateterizarea acestor vase pentru dializă sau nutriție parenterală; 4) anevrismul arcului aortic; și 5) pericardita constrictivă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul simptomelor este acut sau subacut. Acestea includ edeme ale feței, gâtului și extremităților superioare. Acestea sunt adesea percepute ca congestie și se manifestă prin dureri de cap, amețeli, tulburări de vedere, stupoare, sincopă sau tuse. Simptomele sunt exacerbate atunci când pacientul este în decubit dorsal sau aplecat în față. Există o obstrucție progresivă a drenajului venos din cap , gât și extremitățile superioare. Venele cutanate din partea superioară a toracelui și gâtului se dilată și se dezvoltă înroșirea feței și a gâtului. Ulterior, apare edemul întunecat al feței, gâtului și brațelor, urmat de cianoză în aceste zone. În cele din urmă, apare edemul cerebral și laringian, ceea ce duce la afectarea funcției cerebrale și insuficiență respiratorie. Flexia sau culcarea accentuează simptomele; pacientul preferă de obicei să rămână așezat și imobil. Manifestările sunt mai severe dacă obstrucția se dezvoltă rapid sau dacă joncțiunea inimii cu vena azygos sau vena cavă este obstrucționată.

B. Date de laborator

Există o presiune venoasă crescută (adesea >20 cmH2O) la nivelul brațului, în timp ce este normală la nivelul picioarelor. Cancerul pulmonar este o cauză frecventă, iar bronhoscopia este efectuată frecvent; cu toate acestea , există o contraindicație relativă pentru biopsia transbronșică din cauza hipertensiunii venoase și a riscului de sângerare.

C. Imagistică

Radiografiile toracice și tomografia computerizată definesc localizarea și adesea natura procesului obstructiv, iar venografia cu substanță de contrast sau venografia cu rezonanță magnetică permit determinarea extinderii și gradului de obstrucție venoasă, precum și a stării circulației colaterale. Venografia humerală sau scintigrafia cu pertehnetat de technețiu-99m arată obstrucția fluxului de substanță de contrast către camerele inimii drepte și mărirea venelor colaterale. Aceste tehnici permit, de asemenea, estimarea fluxului sanguin în jurul locului de ocluzie și evaluarea serială a răspunsului la tratament.

► Tratament

Tratamentul de urgență pentru neoplasme constă în: 1) utilizarea atentă a diureticelor intravenoase și 2) radioterapia mediastinală, care începe în decurs de 24 de ore, cu un plan de tratament conceput pentru a administra doze mari pentru o perioadă scurtă de timp pentru a reduce rapid tumora locală. Terapia combinată intensivă va palia boala în până la 90% din cazuri. La cei cu o prezentare subacută, radioterapia singură este de obicei suficientă; chimioterapia este adăugată dacă se diagnostichează limfom sau carcinom cu celule mici.

Unele măsuri conservatoare, cum ar fi ridicarea capului patului și modificarea stilului de viață pentru a evita aplecarea în față, sunt utile. În anumite cazuri, anticoagulantele sunt necesare, dar trombolitice sunt rareori utilizate. Angioplastia cu balon a segmentului obstruat al venei cave, combinată cu plasarea unui stent, oferă o ameliorare rapidă a simptomelor și este procedura preferată. Rezultatele pe termen lung sunt complicate de riscul de reocluzie, fie din cauza trombozei, fie din cauza creșterii ulterioare a neoplasmului. Procedurile chirurgicale pentru ocolirea obstrucției sunt complicate de sângerări legate de creșterea presiunii venoase. Când tromboza este secundară unui cateter permanent, se poate încerca tromboliza. Judecata clinică este esențială, deoarece un cheag mai vechi este probabil să aibă fibroză, caz în care riscul de sângerare depășește beneficiul potențial.

► Prognoză

Prognosticul depinde de natura și gradul obstrucției și de rata de debut. Formele cu debut lent datorate fibrozei pot fi tolerate ani de zile. Obstrucția severă, cu dezvoltare rapidă, cauzată de cancer, este adesea fatală în câteva zile sau săptămâni din cauza creșterii presiunii intracraniene și a hemoragiei cerebrale, dar tratamentul tumorii cu radioterapie sau chimioterapie poate oferi o paliație semnificativă. Angioplastia cu balon și plasarea unui stent oferă o bună ameliorare, deși poate fi necesar un tratament suplimentar pentru recurența simptomelor datorate trombozei stentului sau dezvoltării unei noi stenoze.

► Când să se facă referire

Orice pacient cu edem progresiv al capului și gâtului trebuie trimis la un medic pentru a exclude posibilitatea sindromului de vena cavă superioară.

► Când să se spitalizeze

Toți pacienții cu edem acut al capului și gâtului sau cu semne și simptome de tulburări ale căilor respiratorii, cum ar fi disfonia sau stridorul, trebuie spitalizați.

Watkinson AF și colab. Stent endovascular pentru tratarea obstrucției venei cave superioare. BMJ. 21 iunie 2008;336(7658):1434-7. [PMID: 18566082]
Wilson L.D. și colab. Practică clinică. Sindromul venei cave superioare cu cauze maligne. N Engl J Med. 2007 3 mai;356(18):1862-9. [PMID: 17476012]

BOLI ALE CANALELOR LIMFATICE

LIMFANGITĂ ȘI LIMFADENITĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Vergeturi roșiatice care provin dintr-o rană sau o zonă de celulită și se extind spre ganglionii limfatici regionali , care sunt de obicei măriți și dureroși la atingere.

► Pot exista frisoane, febră și stare generală de rău.

Diagnostic diferențial

Limfangita poate fi confundată cu tromboflebita superficială, dar eritemul și induratia tromboflebitei sunt localizate în jurul venei trombozate. Tromboza venoasă nu este asociată cu limfadenita și, de obicei, nu există nicio plagă care să fi acționat ca loc de intrare în celulita secundară.

Când este prezentă limfadenita, trebuie suspectată febra zgârieturilor de pisică ; ganglionii limfatici, deși adesea foarte măriți, nu sunt de obicei sensibili. Expunerea la pisici este frecventă, dar pacienții pot fi uitați de o zgârietură.

Este extrem de important să se diferențieze celulita de gangrena acută cauzată de streptococul hemolitic sau de fasceita necrozantă.

Acestea sunt infecții profunde, uneori extinse, care pot fi fatale. Pacienții pot părea că suferă de o boală foarte gravă; poate exista eritem din cauza scurgerii de globule roșii, creând o erupție cutanată care nu se albește la presiune, iar crepitația subcutanată poate fi palpată sau auscultată cu o diafragmă stetoscopică prin aplicarea unei presiuni ușoare pe zona afectată. Dacă sunt prezente aceste semne, se efectuează imediat o debridare extinsă a tuturor țesuturilor profunde afectate.

► Generalități

Limfangita și limfadenita sunt manifestări frecvente ale infecțiilor bacteriene, cauzate de obicei de streptococul hemolitic sau *Staphylococcus aureus* (sau ambele) și își au originea de obicei la locul unei plăgi. Această plagă poate fi mică sau superficială sau poate fi prezentă ca un abces deja existent care eliberează bacterii în vasele limfatice. Implicarea limfatică se manifestă adesea ca dungi roșiatice pe piele care se extind spre ganglionii limfatici regionali, care sunt de obicei sensibili și măriți. Manifestările sistemice includ febră, frisoane și stare generală de rău. Infecția poate progresa rapid, adesea în câteva ore, ducând la sepsis și chiar deces.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

De obicei, există o durere pulsatilă în zona celulitei, la locul invaziei bacteriene. Apar rapid stare generală de rău, anorexie, diaforeză, frisoane și febră de 37,8 până la 40°C. Atunci când sunt prezente, striațiile roșiatice pot fi bine definite sau foarte estompate și ușor de trecut cu vederea, în special la persoanele cu pielea închisă la culoare. Există de obicei o zonă de celulită sensibilă la atingere sau indurată. Poate exista o mărire semnificativă a ganglionilor limfatici regionali, care sunt adesea sensibili. Tahicardia este frecventă.

B. Date de laborator

Leucocitoza cu neutrofilie este frecventă. Hemoculturile pot fi pozitive, cel mai adesea pentru stafilococi sau streptococi. Cultura și testarea sensibilității exudatului sau puroiului de la plagă sunt utile pentru tratarea infecțiilor mai severe sau rezistente la tratament, dar sunt adesea dificil de interpretat din cauza contaminării pielii.

► Tratament

A. Măsuri generale

Tratamentul efectuat la timp include căldură (căldură uscată, comprese umede sau perne încălzitoare), ridicarea zonei atunci când este posibil și imobilizarea zonei afectate. Se pot prescrie analgezice pentru gestionarea durerii.

B. Măsuri specifice

Terapia antibiotică trebuie inițiată întotdeauna atunci când o infecție locală devine invazivă, manifestată prin celulită și limfangită. Astfel de infecții sunt frecvent cauzate de streptococi și, prin urmare, se administrează adesea cefalosporine cu spectru larg sau peniciline. Având în vedere incidența tot mai mare a *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* în afara mediului spitalicesc, trebuie luat în considerare tratamentul împotriva acestui agent patogen cu antibiotice adecvate (Tabelul 30-4).

C. Îngrijirea rănilor

Orice rană care este sursa limfangitei trebuie tratată agresiv. Tot țesutul necrotic trebuie îndepărtat, iar orice puroi localizat trebuie drenat.

► Prognoză

Cu o terapie antibiotică eficientă, care vizează bacteriile invadatoare, infecția este de obicei controlată în câteva zile. Tratamentul întârziat sau un regim terapeutic inadecvat pot provoca infecții grave cu sepsis.

► Când să se spitalizeze

Infecțiile care cauzează limfangită trebuie tratate în spital cu antibiotice intravenoase. Uneori este necesară debridarea.

LIMFEDEM

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Edem persistent, nedureros, al unuia sau ambelor membre , în special la femeile tinere.
- Edem moale fără ulcerații, varice sau pigmentare de stază.
- Pot exista episoade de limfangită și celulită.

► Generalități

Limfedemul este denumit **primar** atunci când provine dintr-o anomalie congenitală de dezvoltare, constând în hipoplazie sau hiperplazie a limfaticelor proximale sau distale. Obstrucția poate apărea la nivelul vaselor limfatice pelvine sau lombare sau al ganglionilor limfatici dacă boala este extinsă și progresivă. Limfedemul **secundar** implică obstrucție inflamatorie sau mecanică datorată traumatismelor, rezecției ganglionilor limfatici regionali - sau radiațiilor sau afectării extinse a acestor ganglioni prin boală neoplazică sau filarioză. Dilatarea secundară a limfaticelor care apare în ambele forme duce la insuficiența sistemului valvular, ceea ce afectează fluxul de-a lungul vaselor limfatice și are ca rezultat o stază progresivă a fluidului bogat în proteine. Pot exista episoade suprapuse de inflamație acută și cronică, cu stază și fibroză suplimentare.

► Manifestări clinice

Există hipertrofie a membrelor, cu îngroșare marcată și fibroză a pielii și a țesutului subcutanat în cazuri foarte avansate .

Limfangiografia și studiile cu radionuclizi pot identifica defectele fluxului limfatic, dar au o valoare limitată pentru planificarea tratamentului. RMN-ul ponderat T2 a fost utilizat pentru a identifica limfaticele obstructive proximale și tumorile.

► Tratament

Limfedemul nu are un tratament eficient, dar sunt dezvoltate strategii terapeutice pentru a gestiona problema și a permite activitatea și funcția normală. Majoritatea pacienților pot fi tratați cu una sau mai multe dintre următoarele măsuri: 1) Ridicarea intermitentă a membrului poate promova drenajul limfatic, reducând gradul de stază, în special în timpul somnului (ridicarea picioarelor

patului cu 15 până la 20°, realizată prin plasarea pernelor sub saltea); utilizarea constantă a ciorapilor cu compresie gradată; și masaj, fie manual, fie folosind dispozitive pneumatice secvențiale de compresie, pentru a reduce edemul membrelor. 2) Celulita secundară la nivelul membrului trebuie prevenită printr-o bună igienă și tratamentul infecțiilor fungice ale degetelor de la picioare. Odată ce apare o infecție, aceasta trebuie tratată corespunzător cu odihnă, ridicare și terapie antibiotică activă împotriva *Staphylococcus* și *Streptococcus.* Infecțiile pot fi o problemă gravă și recurentă, adesea dificil de controlat. Antibioticele profilactice nu s-au dovedit a fi benefice. 3) Curele intermitente de tratament diuretic, în special la pacienții cu exacerbări premenstruale sau sezoniere, sunt utile în foarte puține cazuri. 4) Amputarea este utilizată doar pentru complicația foarte rară a limfangiosarcomului la nivelul membrului.

► Prognoză

Tratamentul intensiv, care include dispozitive pneumatice de compresie, poate oferi o ameliorare semnificativă a simptomelor . Rezultatele pe termen lung depind de tratarea afecțiunilor asociate și de prevenirea recurenței celulitei.

Rockson SG. Diagnosticul și gestionarea bolilor vasculare limfatice. J Am Coll Cardiol. 2 septembrie 2008;52(10):799-806. [PMID: 18755341]

STAREA DE ȘOC

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Hipotensiune arterială, tahicardie, oligurie și alterarea stării mentale.

► Hipoperfuzie periferică cu scăderea aportului de oxigen.

► Informații generale

Șocul apare atunci când fluxul sanguin arterial este insuficient pentru a satisface nevoile metabolice ale țesuturilor . Aceasta provoacă hipoxie regională cu acidoză lactică ulterioară din cauza metabolismului anaerob în țesuturile periferice, culminând cu afectarea și insuficiența organelor.

Clasificare (Tabelul 12-1)

A. Șoc hipovolemic

Șocul hipovolemic este cauzat de o reducere a volumului intravascular secundară hemoragiei sau pierderii de fluide și electroliți. Contextul clinic poate sugera cauza (de exemplu, traumatisme) sau pot fi prezente manifestări de hemoragie (cum ar fi sângerarea gastrointestinală) sau deshidratare (de exemplu, vărsături sau diaree). Vasoconstricția compensatorie poate menține temporar tensiunea arterială, dar dacă pierderile care depășesc 15% din volumul intravascular nu sunt compensate, apar hipotensiune arterială progresivă și hipoxie tisulară.

B. Șoc cardiogen

Șocul cardiogen rezultă din insuficiența pompei. Poate fi legat de infarct miocardic, cardiomiopatie, leziuni miocardice, stenoză sau insuficiență valvulară sau aritmii. Vezi Capitolul 10.

C. Șoc obstructiv

Tamponada cardiacă, pneumotoraxul în tensiune și embolia pulmonară masivă pot provoca o reducere acută a debitului cardiac , ducând la șoc. Acestea sunt urgențe medicale care necesită diagnostic și tratament rapid.

Tabelul 12-1. Clasificarea stării de șoc după mecanism și cauze frecvente.

Șoc hipovolemic
Pierderea de sânge (șoc hemoragic)
Sângerare externă
Traumă
Sângerări gastrointestinale
Sângerare internă
Hematom
Hemotorax sau hemoperitoneu
Pierdere de plasmă, arsuri, dermatită exfoliativă
Pierderea de fluide și electroliți
Extern
Vomă
Diaree
Diaforeză excesivă
Stări hiperosmolare (cetoacidoză diabetică, comă hiperosmolară noncetotică)
Intern („formarea celui de-al treilea spațiu”)
Pancreatită
Ascita
Obstrucție intestinală
Șoc cardiogen
Aritmii
Tahiaritmie
bradiaritmie
„Insuficiență de pompă” (secundară infarctului miocardic sau altei cardiomiopatii)
Disfuncție valvulară acută (în special leziuni cu insuficiență valvulară) Ruptură de sept ventricular sau de perete ventricular liber
Șoc obstructiv
Pneumotorax în tensiune
Boli pericardice (tamponadă, constricție cardiacă) Boli vasculare pulmonare (embolie pulmonară masivă, hipertensiune pulmonară)
Tumoră cardiacă (mixom atrial)
Tromb mural atrial stâng
Boala valvulară obstructivă (stenoză aortică sau mitrală)
Șoc distributiv
Șoc septic
Șoc anafilactic
Șoc neurogen
Medicamente vasodilatatoare
Insuficiență suprarenală acută

Reprodus cu permisiunea lui Stone CK, Humphries RL (editori). *Current Emergency Diagnostic & Treatment*, ediția a 5-a, p. 193. McGraw-Hill, 2004.

D. Șoc distributiv

Șocul distributiv sau vasodilatator are numeroase cauze, inclusiv sepsis, anafilaxie, sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS) rezultat în urma pancreatitei sau arsurilor, leziuni traumatice ale măduvei spinării sau insuficiență suprarenală acută. Scăderea rezistenței vasculare sistemice reduce debitul cardiac și provoacă hipoperfuzie tisulară, în ciuda volumului circulant normal.

1. Șoc septic. Septicemia este cea mai frecventă cauză a șocului distributiv și are o rată a mortalității de 20 până la 50%. Septicemia este de obicei secundară bacteriemiei gram-negative (de la

microorganisme precum *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus* și *Pseudomonas)* și mai rar anaerobelor gram-negative *(Bacteroides),* dar incidența septicemiei cauzate de bacterii gram-pozitive (de exemplu, *S. aureus)* și fungi este în creștere. Factorii de risc includ vârsta extremă, diabetul , imunosupresia și antecedentele unei proceduri invazive recente.

2. Șoc neurogen. Acesta este cauzat de leziuni traumatice ale măduvei spinării sau de efectele anesteziei spinale sau epidurale. Aceasta duce la pierderea tonusului simpatic cu o reducere a rezistenței vasculare sistemice și hipotensiune arterială fără - tahicardie compensatorie. Stimularea parasimpatică reflexă banală, evocată de durere, distensie gastrică sau frică, poate simula șocul neurogen cu hipotensiune arterială, bradicardie și sincopă.

► Manifestări clinice

Hipotensiunea arterială la adulți este definită în mod tradițional ca o tensiune arterială sistolică de 90 mmHg sau mai puțin, sau o tensiune arterială medie **sub** 60 până la 65 mmHg, dar trebuie evaluată în raport cu tensiunea arterială normală a pacientului. O reducere a tensiunii sistolice mai mare de 10 până la 20 mmHg și o creștere a pulsului cu mai mult de 15 bătăi pe minut, odată cu schimbările de poziție, sugerează o reducere a volumului intravascular. Cu toate acestea, tensiunea arterială nu este adesea cel mai bun indicator al fluxului sanguin către organe din cauza mecanismelor compensatorii, cum ar fi creșterea frecvenței cardiace și a contractilității, precum și vasoconstricția pentru a preveni hipotensiunea. Pacienții cu hipotensiune arterială prezintă adesea extremități reci sau pătate și puls periferic slab sau filamentos. Vasoconstricția splenică poate provoca oligurie, ischemie intestinală și disfuncție hepatică, ducând în cele din urmă la insuficiență multiplă de organe. Starea mentală poate fi normală, dar unii indivizi prezintă neliniște, agitație, confuzie, letargie sau comă din cauza fluxului sanguin insuficient către creier. Prin urmare, intubația cu ventilație mecanică poate fi necesară pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii ale pacientului.

Șocul hipovolemic este evident atunci când există semne de hipoperfuzie, cum ar fi oliguria, starea mentală alterată și extremitățile reci. Presiunea venoasă jugulară este scăzută și există o amplitudine a pulsului scăzută, indicând o reducere a volumului-bătaie. Administrarea rapidă de fluide restabilește perfuzia tisulară. În **șocul cardiogen,** există semne de hipoperfuzie generalizată cu oligurie, stare mentală alterată și extremități reci. Presiunea venoasă jugulară este crescută. Ecocardiografia transtoracică arată mărirea ventriculului stâng. Pot exista dovezi de edem pulmonar în cazurile de insuficiență cardiacă stângă. Ecocardiografia transtoracică (TTE *)* sau ecocardiografia transesofagiană (TEE) sunt instrumente de diagnostic eficiente care permit diferențierea între șocul hipovolemic și cel cardiogen. În primul caz, ventriculul stâng este mic deoarece umplerea este redusă, dar contractilitatea este păstrată. Șocul cardiogen este secundar insuficienței de pompă și, prin urmare, este însoțit de scăderea contractilității ventriculului stâng. În anumite cazuri, ventriculul stâng se dilată și se umple din cauza incapacității sale de a pompa sânge.

În **șocul obstructiv** , presiunea venoasă centrală crește, dar endoscopia extravasculară (EVE) sau endoscopia extravasculară (EVE) arată o umplere ventriculară stângă redusă, un strat de lichid între pericard (ca în tamponadă) sau un pericard îngroșat (ca în pericardită). În cazurile de tamponadă, tratamentele care salvează viața includ pericardiocenteza (fereastră pericardică), plasarea unui tub toracic sau tromboliza dirijată prin cateter.

În **șocul distributiv** , unele semne includ zgomote cardiace hiperdinamice, extremități calde și o presiune a pulsului largă, indicând un volum-bătaie mare. Ecocardiografia arată un ventricul stâng hiperdinamic. Resuscitarea fluidă are un efect foarte mic asupra tensiunii arteriale, debitului urinar sau stării mentale.

Șocul septic este diagnosticat atunci când există dovezi clinice de infecție în contextul hipotensiunii arteriale persistente și dovezi de hipoperfuzie a organelor, cum ar fi acidoza lactică, scăderea debitului urinar sau alterarea stării mentale în ciuda resuscitării volemice. **Șocul neurogen** este diagnosticat atunci când există dovezi de leziuni ale sistemului nervos central și hipotensiune arterială persistentă în ciuda resuscitării volemice.

► Tratament

A. Măsuri generale

Tratamentul depinde de diagnosticul precoce și de o evaluare precisă a afecțiunilor subiacente. Tratamentul inițial constă în suport vital de bază cu evaluarea permeabilității căilor respiratorii, a respirației și a circulației. Uneori, aceasta implică intubația căilor respiratorii și ventilația mecanică. Insuficiența respiratorie trebuie anticipată la pacienții cu acidoză metabolică severă în prezența șocului. Ventilația mecanică, împreună cu sedarea, scade necesarul de oxigen al mușchilor respiratori și permite o mai bună livrare a oxigenului către alte țesuturi cu hipoperfuzie. Trebuie stabilite accesul intravenos și resuscitarea cu fluide, împreună cu monitorizarea cardiacă și evaluarea parametrilor hemodinamici, cum ar fi tensiunea arterială și ritmul cardiac. Monitorizarea cardiacă permite detectarea ischemiei miocardice care necesită cateterizare cardiacă și a aritmiilor, care pot fi tratate cu protocoale avansate de suport vital cardiac (ACLS *)* .

La pacienții cu răspuns minim sau inexistent, glicemia trebuie verificată imediat, iar dacă este scăzută, trebuie administrată - intravenos o fiolă **cu glucoză 50% . Trebuie introdusă o linie arterială** pentru monitorizarea continuă a tensiunii arteriale, precum și un **cateter Foley** pentru monitorizarea debitului urinar. Trebuie obținute **probe de sânge** pentru hemoleucogramă completă, electroliți, glucoză, analiză a gazelor sanguine arteriale, grupare sanguină și compatibilitate încrucișată, precum și culturi bacteriene. Evaluarea inițială trebuie să includă, de asemenea, o electrocardiogramă și o radiografie toracică.

B. Presiunea venoasă centrală

Plasarea unui cateter venos central (CVC *)* pentru perfuzia de fluide și medicamente și pentru măsurarea presiunii hemodinamice ar trebui luată în considerare din timp. Un CVC poate oferi măsurători ale presiunii venoase centrale (PVC *)* și ale saturației oxigenului venos central; ambele pot fi utilizate în gestionarea sepsisului. - Cateterele arteriale pulmonare (CAP *) permit măsurarea presiunii arteriale pulmonare,* a presiunii de umplere a ventriculului stâng sau *a presiunii capilare pulmonare în pană (PCWP),* precum și a debitului cardiac. Astfel de catetere au fost utilizate anterior la pacienții în stare critică pentru a ghida răspunsul la resuscitarea volemică și la vasopresoare, dar datele care sugerează că CAP cresc mortalitatea au condus la studii suplimentare. Meta-analiza studiilor, inclusiv a studiilor clinice randomizate controlate, sugerează că utilizarea CAP nu a crescut mortalitatea generală sau durata spitalizării, dar a fost asociată cu utilizarea crescută a inotropelor și a vasodilatatoarelor venoase la pacienții în stare critică din diverse populații de pacienți (inclusiv cei cu sepsis, ischemie miocardică și cei supuși intervențiilor chirurgicale). Prin urmare, utilizarea de rutină a CAP nu poate fi recomandată. Cu toate acestea, în unele situații complexe, CAP ajută la distingerea dintre șocul cardiogen și

cel septic. Riscurile concomitente asociate cu controalele cardio-pulmonare aferente (PAC) (cum ar fi infecțiile, aritmiile, tromboza venoasă și ruptura arterei pulmonare) pot ajunge până la 4% până la 9%; prin urmare, valoarea informațiilor pe care le oferă trebuie evaluată cu atenție pentru fiecare pacient. ETT este o alternativă neinvazivă la PAC și este utilizată din ce în ce mai frecvent. ETT oferă informații despre presiunea în artera pulmonară, presiunea preoperatorie inițială (PCWP) și debitul cardiac. În plus, poate furniza date despre funcția cardiacă.

O **rezistență vasculară pulmonară (RVP)** <5 mmHg sugerează hipovolemie, în timp ce o valoare mai mare de 18 mmHg sugerează supraîncărcare volemică, insuficiență cardiacă, tamponadă sau hipertensiune pulmonară. Un indice cardiac (IC) <2 L/min/m² indică necesitatea suportului inotrop. Un IC ridicat >4 L/min/m² la un pacient hipotensiv este compatibil cu șocul septic precoce. Rezistența vasculară sistemică este scăzută (<800 dine/cm²) în sepsis și șoc neurogen și ridicată (>1500 dine/cm²) în șocul hipovolemic și cardiogen. Tratamentul se concentrează pe menținerea unei RVP între 8 și 12 mmHg și a unei presiuni arteriale medii (TAM) de 65 până la 90 mmHg, a unui IC de 2 până la 4 L/min/m² și a unei saturații venoase centrale de oxigen (CVS) >70%.

C. Înlocuire volum

Înlocuirea volumului este crucială pentru tratamentul inițial al șocului. **Șocul hemoragic** este tratat prin eforturi imediate de realizare a hemostazei și perfuzii rapide de substituenți de sânge, cum ar fi *celule roșii concentrate (PRBC) specifice tipului sau tipului O-negativ* sau sânge integral, care furnizează, de asemenea, volum suplimentar și factori de coagulare. Se așteaptă ca fiecare unitate de PRBC sau sânge integral să crească hematocritul cu 3%. **Șocul hipovolemic** secundar deshidratării este tratat cu bolusuri rapide de soluție cristaloidă izotonică (soluție salină 0,9% sau lactat Ringer), de obicei în trepte de 1 litru. **Șocul cardiogen** în absența supraîncărcării cu lichide necesită bolusuri de lichide mai mici, de obicei în trepte de 250 ml. **Șocul septic** necesită, în general, volume mari de lichid pentru resuscitare, deoarece scurgerea capilară asociată eliberează lichid în spațiul extravascular.

Meta-analizele studiilor efectuate pe populații eterogene de pacienți grav bolnavi, care au comparat resuscitarea cu fluide cristaloide și coloidale (cu albumină), nu indică un beneficiu al soluțiilor coloidale față de cristaloide, iar unele au sugerat o tendință către o mortalitate mai mare în cazul albuminei. Studiile clinice și meta-analizele nu au constatat, de asemenea, nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea între pacienții cu traume care au primit soluție salină hipertonică (7,5%) și cei care au primit un cristaloid izotonic. Rezultate mai pozitive au fost obținute cu soluție salină hipertonică plus dextran, cu o supraviețuire crescută în comparație cu pacienții tratați cu soluție salină izotonică, în special la cei cu leziuni cerebrale traumatice.

Resuscitarea cu un volum mare de soluții călduțe provoacă hipotermie, care poate duce la coagulopatie indusă de hipotermie. Încălzirea soluțiilor înainte de administrare ajută la prevenirea acestei complicații.

D. Tratament precoce orientat spre obiective

Tratamentul precoce orientat spre un scop, în conformitate cu protocoalele stabilite pentru gestionarea șocului septic, oferă beneficii semnificative. Într-un studiu randomizat, controlat, pacienții cu sepsis sever sau șoc septic au fost repartizați fie pentru a primi 6 ore de tratament orientat spre un scop, fie îngrijiri obișnuite înainte de internarea în unitatea de terapie intensivă. Pacienții repartizați la îngrijire precoce orientată spre un scop au primit resuscitare cu fluide pentru a atinge o presiune venoasă centrală (PVC) de 8 până la 12 mmHg; vasopresoare pentru a menține o presiune arterială medie (PAM) de 65 mmHg; și transfuzie percutanată de sânge (CPS) pentru a atinge un hematocrit de 30% dacă saturația venoasă centrală de oxigen (SCO) a fost <70%. Dacă, după transfuzia de CPS, SCO a rămas sub 70%, s-a administrat dobutamină pentru a crește SCO la peste 70%. Comparativ cu grupul de control, acești pacienți au avut o rată a mortalității în spital semnificativ mai mică (46,5% pentru tratamentul standard, 30,5% pentru tratamentul precoce direcționat spre obiectiv; $P = 0,009$), cu o rată a mortalității la 60 de zile mai mică (57% cu tratamentul standard, 44% pentru tratamentul precoce direcționat spre obiectiv; $P = 0,03$). O meta-analiză a studiilor de optimizare hemodinamică a sugerat, de asemenea, că tratamentul precoce înainte de apariția insuficienței de organe are ca rezultat o supraviețuire îmbunătățită.

Șocul compensat poate apărea în prezența unor parametri hemodinamici normalizați, cu hipoxie tisulară globală în curs. Prin urmare, parametrii standard de evaluare a resuscitării, cum ar fi tensiunea arterială, ritmul cardiac, debitul urinar, starea mentală și perfuzia cutanată, pot fi înșelători. Parametrii suplimentari de evaluare, cum ar fi concentrația de lactat și deficitul de baze, ajută la o mai bună ghidare a resuscitării. Pacienții care răspund bine la eforturile inițiale au un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea față de cei care nu răspund.

E. Droguri

1. Compuși vasoactivi. Vasopresoarele și inotropele se administrează numai după o resuscitare fluidică adecvată . Alegerea tratamentului vasoactiv depinde de cauza suspectată a șocului și de debitul cardiac. Dacă există dovezi ale unui debit cardiac scăzut cu presiuni de umplere ridicate, este necesar suport inotrop pentru a îmbunătăți contractilitatea. Dacă există hipotensiune arterială persistentă cu dovezi ale unui debit cardiac crescut după o resuscitare volemică adecvată, este necesar un vasopresor pentru a îmbunătăți tonusul vasomotor.

Dobutamina , un agonist predominant p-adrenergic, este medicamentul de primă linie pentru **șocul cardiogen** . Aceasta crește contractilitatea și scade postsarcina. Doza inițială este de 0,5 până la 1 pg/kg/min prin perfuzie intravenoasă continuă, care poate fi titrată la fiecare câteva minute, după cum este necesar, pentru a obține efectul hemodinamic dorit; intervalul de dozare obișnuit este de 2 până la 20 pg/kg/min administrat intravenos. Tahifilaxia este posibilă după 48 de ore datorită scăderii receptorilor p-adrenergici. Amrinona și milrinona sunt inhibitori ai fosfodiesterazei care pot fi utilizați în locul dobutaminei. Aceste medicamente cresc concentrația de AMP ciclic și amplifică contractilitatea cardiacă, împiedicând astfel acțiunea sa la nivelul receptorului p-adrenergic. Cu toate acestea, vasodilatația este un efect secundar al amrinonei și milrinonei.

În **șocul vasodilatator** , când este necesară o vasoconstricție crescută pentru a menține o presiune de perfuzie adecvată , aproape întotdeauna se utilizează agoniști alfa-adrenergici, cum ar fi fenilefrina și norepinefrina. Deși **norepinefrina** este atât un agonist alfa- ***, cât și para-adrenergic*** , aceasta crește preferențial presiunea arterială medie decât debitul cardiac. Doza inițială este de 1 până la 2 pg/min prin perfuzie intravenoasă, titrată pentru a menține tensiunea arterială sistolică la cel puțin 80 mmHg. Doza obișnuită de întreținere este de 2 până la 4 pg/min intravenos (doza maximă 30 pg/min). Pacienții cu șoc rezistent la tratament necesită doze de 8 până la 30 pg/min intravenos. **Epinefrina** , care are și efecte alfa-

și para-adrenergice, poate fi utilizată în șocul sever și în timpul resuscitării acute. Este vasoconstrictorul de elecție în șocul anafilactic. În cazul șocului sever, se administrează inițial 1 pg/min prin perfuzie intravenoasă continuă, iar doza se ajustează treptat pentru a obține un răspuns hemodinamic; intervalul obișnuit al dozelor este de 1 până la 10 pg/min intravenos.

Dopamina are efecte variabile în funcție de doză. La doze mici (2 **până la** 5 pg/kg/min intravenos), stimularea receptorilor dopaminergici și p-adrenergici crește rata de filtrare glomerulară , frecvența cardiacă și contractilitatea. La doze de 5 până la 10 pg/kg/min, predomină efectele p- 1 adrenergice , rezultând o creștere a frecvenței cardiace și a contractilității. La doze mai mari (>10 pg/kg/min), predomină efectele alfa adrenergice, provocând vasoconstricție periferică. Nu există dovezi care să documenteze vreun beneficiu de supraviețuire cu vreun vasopresor anume în șocul septic; norepinefrina și dopamina sunt vasopresoarele inițiale de elecție pentru menținerea presiunii arteriale medii peste 65 mmHg.

Vasopresina (hormon antidiuretic, ADH) este adesea utilizată ca adjuvant al catecolaminelor vasopresoare în tratamentul **șocului distributiv** sau ca **vasodilatator** . Vasopresina produce vasoconstricție periferică prin intermediul receptorilor V1 situați pe celulele musculare netede. De asemenea, reduce **sinteza** oxidului nitric (NO) și a GMPc, al doilea mesager al NO. Justificarea utilizării dozelor mici de vasopresină în tratamentul șocului septic include deficitul relativ al acestui hormon în șocul tardiv și sensibilitatea crescută a circulației sistemice la efectele vasopresoare. Vasopresina potențează, de asemenea, efectele catecolaminelor asupra vascularizației și stimulează sinteza cortizolului. În studiul *Vasopresină și Șoc Septic* (VASST), dozele mici de vasopresină nu au redus mortalitatea în comparație cu norepinefrina la pacienții cu șoc septic care primesc catecolamine vasopresoare. Unele studii au raportat un necesar mai mic de catecolamine odată cu utilizarea vasopresinei. Perfuzia cu doze mici de vasopresină (0,01 până la 0,04 unități/min) poate fi sigură și benefică la pacienții septici cu hipotensiune arterială care nu răspund la resuscitarea cu fluide și la catecolaminele vasopresoare convenționale. Dozele mai mari de vasopresină reduc debitul cardiac și pot expune pacienții la un risc crescut de ischemie splanhnică și coronariană. Rolul vasopresinei în șocul rezistent la catecolamine sau ca vasopresor inițial este încă neclar și necesită studii suplimentare. Oxidul nitric (NO) joacă un rol important în vasodilatația rezultată în șocul septic. Endotoxinele și citokinele inflamatorii induc sintază de NO independentă de calciu, ducând la o producție susținută de NO. Calea oxidului nitric (NO) este inhibată de albastrul de metilen, care, atunci când este administrat pacienților cu șoc septic, crește presiunea arterială medie și rezistența vasculară sistemică, reducând în același timp necesarul de vasopresor. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat nicio îmbunătățire a supraviețuirii. Un studiu randomizat amplu a arătat o rată crescută a mortalității la pacienții cu șoc septic care au primit un alt inhibitor de NO, NG - clorhidrat de metil-L-arginină.

2. Corticosteroizi. Corticosteroizii sunt tratamentul de elecție la pacienții cu șoc secundar insuficienței suprarenale . Observația că sepsisul sever poate fi asociat cu insuficiență suprarenală relativă sau rezistență la receptorii glucocorticoizi a condus la mai multe studii clinice care au evaluat utilitatea tratamentului cu corticosteroizi în șocul septic. Studiile inițiale care au administrat doze mari de corticosteroizi la pacienții cu șoc septic nu au arătat o îmbunătățire a ratelor de supraviețuire; în schimb, au fost observate unele rezultate adverse din cauza ratelor crescute de infecție secundară. Studiile clinice ulterioare au evaluat utilizarea corticosteroizilor în doze mici la pacienții cu șoc septic și insuficiență suprarenală relativă, definită ca un răspuns de 9 µg/100 ml sau mai puțin după injectarea a 250 µg de corticotropină. Schemele de administrare cu corticosteroizi în doze mici au inclus hidrocortizon, 50 mg la fiecare 6 ore și 9-alfa-fludrocortizon o dată pe zi, ambele timp de șapte zile, sau hidrocortizon, 50 mg intravenos, urmat de o perfuzie continuă de 0,18 mg/kg greutate corporală/oră până la întreruperea suportului vasopresor. Aceste studii clinice au demonstrat o durată mai scurtă de utilizare a vasopresoarelor, o reducere semnificativă a ratelor mortalității la 28 de zile și nicio creștere a ratelor evenimentelor adverse. La pacienții fără insuficiență suprarenală, nu a existat niciun beneficiu în urma utilizării corticosteroizilor în doze mici. Cu toate acestea, în 2008, studiul *Corticosteroid Therapy of Septic Shock* (CORTICUS) a arătat că hidrocortizonul în doze mici (50 mg la fiecare 6 ore timp de cinci zile, cu reducere treptată pe parcursul a șase zile) nu a îmbunătățit supraviețuirea la pacienții cu șoc septic, nici în general, nici la cei care nu au răspuns la corticotropină. Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cel mai mare de până acum care a implicat corticosteroizi la persoane cu sepsis. O limitare a studiului CORTICUS este că nu a îndeplinit condițiile necesare pentru a detecta o diferență semnificativă clinic în ceea ce privește mortalitatea. Prin urmare, rămâne incertitudinea cu privire la rolul corticosteroizilor și al testului de stimulare cu corticotropină la pacienții cu șoc septic.

3. Proteina C activată (drotrecogin alfa). Proteina C activată este o proteină endogenă cu proprietăți antitrombotice, profibrinolitice și antiinflamatorii. Un studiu randomizat amplu, publicat în 2001, a demonstrat o îmbunătățire a ratei mortalității la 28 de zile (de la 31% la 25%) la pacienții cu sepsis sever și insuficiență organică atunci când au fost tratați cu proteină C activată umană (rhAPC) sub formă de perfuzie continuă de 24 µg/kg/oră timp de 96 de ore. Urmărirea retrospectivă a participanților la studiu a arătat că beneficiul de supraviețuire observat la subiecții cu sepsis sever a persistat doar până la externarea din spital. Cu toate acestea, analiza *post-hoc* a sugerat că beneficiul de supraviețuire pe termen lung al rhAPC a fost mai mare la persoanele cu scoruri APACHE II (Evaluarea Fiziologiei Acute și a Sănătății Cronice) >25. Ulterior, un studiu randomizat, controlat cu placebo, din 2005 a evaluat pacienții cu sepsis sever și un risc scăzut de deces, definit printr-un scor APACHE II <25 sau insuficiență unică de organ; Aceasta a confirmat constatarea lipsei de beneficii în ceea ce privește mortalitatea la 28 de zile. Cu toate acestea, o analiză din 2009 a constatat o oarecare valoare în utilizarea rhAPC la pacienții cu scoruri APACHE II >25 (risc ridicat de deces) și disfuncție în mai multe organe, dar tratamentul trebuie inițiat în primele 24 de ore după debutul sepsisului sever și trebuie evaluat în raport cu riscul crescut de sângerare la subiecții care primesc această proteină.

4. Antibiotice. Tratamentul definitiv pentru șocul septic include inițierea precoce a antibioticelor empirice cu spectru larg, după obținerea unor probe adecvate pentru cultură. Studiile imagistice pot fi utile în încercarea de a localiza sursele de infecție. Tratamentul chirurgical poate fi, de asemenea, necesar dacă sunt prezente țesut necrotic sau infecții loculate (Tabelul 30-9).

5. Bicarbonat de sodiu. Studiile clinice nu au reușit să demonstreze niciun beneficiu al utilizării bicarbonatului la pacienții cu sepsis de orice cauză și acidoză lactică, fie prin creșterea debitului cardiac, fie prin scăderea necesarului de vasopresor, chiar și la

pacienții cu acidemie severă.

F. Alte modalități terapeutice

Insuficiența cardiacă poate justifica controlul ritmului cardiac transcutanat sau transvenos sau plasarea unei pompe cu balon intra-arteriale. La pacienții cu ischemie miocardică care provoacă șoc cardiogen, revascularizarea de urgență prin angioplastie coronariană sau implantare de grefă de bypass coronarian pare să îmbunătățească rezultatele pe termen lung, cu o supraviețuire crescută în comparație cu stabilizarea medicală inițială. Hemodializa urgentă sau hemofiltrarea venovenoasă continuă pot fi indicate pentru menținerea echilibrului fluidelor și electroliților în timpul leziunii renale acute care duce la șoc.

Alam HB și colab. Noi dezvoltări în resuscitarea cu fluide. Surg Clin North Am. 2007 Feb;87(1):55-72. [PMID: 17127123]

Annane D și colab. Grupul de studiu Ger-Inf-05. Efectul dozelor mici de corticosteroizi la pacienții cu șoc septic cu sau fără sindrom de detresă respiratorie acută precoce. Crit Care Med. 2006 ian;34(1):22-30. [PMID: 16374152]

Levy MM și colab. Campania pentru supraviețuirea sepsisului: rezultatele unui program internațional de îmbunătățire a performanței bazat pe ghiduri, care vizează sepsisul sever. Crit Care Med. 2010 Feb;38(2):367-74. [PMID: 20035219]

Marik PE și colab. Recomandări pentru diagnosticul și gestionarea insuficienței de corticosteroizi la pacienții adulți în stare critică: declarații de consens ale unui grup de lucru internațional al Colegiului American de Medicină de Terapie Critică. Crit Care Med. 2008 iunie; 36(6): 1937-49. [PMID: 18496365]

Martin GS și colab. Epidemiologia sepsisului în Statele Unite din 1979 până în 2000. N Engl J Med. 17 aprilie 2003;348(16): 1546-54. [PMID: 12700374]

Nguyen HB și colab. Grupul de lucru pentru Programul de educație privind sepsisul în cadrul departamentului de urgență și strategii pentru îmbunătățirea supraviețuirii (ED-SEPSIS). Sepsis sever și șoc septic: o analiză a literaturii de specialitate și ghiduri de gestionare a departamentului de urgență. Ann Emerg Med. Iulie 2006;48(1): 28-54. [PMID: 16781920]

Russell JA și colab. Investigatorii VASST. Perfuzie cu vasopresină versus norepinefrină la pacienții cu șoc septic. N Engl J Med. 28 februarie 2008;358(9):877-87. [PMID: 18305265]

Shah MR și colab. Impactul cateterului arterial pulmonar la pacienții în stare critică: meta-analiză a studiilor clinice randomizate. JAMA. 5 octombrie 2005;294(13):1664-70. [PMID: 16204666]

Sprung CL și colab. Terapia cu hidrocortizon pentru pacienții cu șoc septic. N Engl J Med. Ianuarie 2008;358(2):111-24. [PMID: 18184957]

Toussaint S și colab. Proteina C activată pentru sepsis. N Engl J Med. 31 decembrie 2009;361(27):2646-52. [PMID: 20042756]

Vincent JL și colab. Incidența sepsisului la pacienții cu boli acute. Cercetători. Sepsis în unitățile europene de terapie intensivă: rezultatele studiului SOAP. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344-53. [PMID: 16424713]

13 Enfermedades de la sangre

Charles A. Linker, MD
Lloyd E. Damon, MD

ANEMII V

► Generalități în studiul anemiei

La adulți, anemia este diagnosticată atunci când hematocritul este mai mic de 41% (hemoglobină <13,5 g/100 ml) la bărbați sau <37% (hemoglobină <12 g/100 ml) la femei. Anemia congenitală este suspectată pe baza antecedentelor personale și familiale ale pacientului. Nutriția deficitară duce la deficit de acid folic și contribuie la deficitul de fier, dar mult mai frecvent, cauza deficitului de fier la adulți este hemoragia. În timpul examenului fizic, trebuie căutate semne ale unor boli hematologice primare (limfadenopatie, hepatosplenomegalie sau sensibilitate osoasă). Anomaliile mucoase, cum ar fi limba netedă, sugerează anemia megaloblastică.

Anemiile sunt clasificate în funcție de caracteristicile lor fiziopatologice, adică dacă rezultă din scăderea producției de globule roșii sau din pierderea accelerată a globulelor roșii (Tabelul 13-1) sau în funcție de dimensiunea acestor celule (Tabelul 13-2). În anemia microcitară, posibilitățile de diagnostic includ deficitul de fier, talasemia și anemia cauzată de boli cronice. Anemia excesiv de microcitară (volum corpuscular mediu [VCM] <70 fl) se datorează deficitului de fier sau talasemiei. Anemia macrocitară poate rezulta din cauze megaloblastice (deficit de folat sau vitamina B12) sau cauze non-megaloblastice, în special mielodisplazie și utilizarea medicamentelor antiretrovirale. Anemia macrocitară marcată (volum corpuscular mediu >125 fl) este aproape întotdeauna megaloblastică sau mielodisplazică.

ANEMIA CU DEFICIENȚĂ DE FIER

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Feritină serică < 12 pg /l.

► Se datorează unei hemoragii, dacă nu se dovedește contrariul.

► Reacționează la tratamentul cu fier.

► Informații generale

Deficitul de fier este cea mai frecventă cauză a anemiei la nivel mondial. Motivele sunt enumerate în Tabelul 13-3. Pe lângă fierul găsit în globulele roșii, cea mai mare parte a fierului este stocată în organism sub formă de feritină sau hemosiderină în macrofage.

Dieta americană medie conține între 10 și 15 mg de fier pe zi, iar din această cantitate, aproximativ 10% este absorbită în stomac, duoden și jejunul superior. Fierul alimentar sub formă de hem este absorbit eficient (10 până la 20%), spre deosebire de fierul în alte forme (1 până la 5%), în mare parte datorită interferenței fosfaților, taninurilor și altor constituenți alimentari. Cantități mici de fier (aproximativ 1 mg/zi) se pierd în mod normal prin exfolierea pielii și a membranelor mucoase. Nu există niciun mecanism fiziologic care să crească pierderile normale de fier ale organismului.

La femei, pierderea de sânge menstrual are un impact semnificativ asupra metabolismului fierului. Această pierdere lunară medie este de aproximativ 50 ml, sau aproximativ 0,7 mg/zi; cu toate acestea, poate fi de cinci ori mai mare decât media. Pentru a menține rezerve adecvate de fier, femeile cu pierderi abundente de sânge menstrual trebuie să absoarbă zilnic între 3 și 4 mg de fier din dietă. Aceasta depășește limita superioară a ceea ce ar putea fi absorbit în mod rezonabil, iar cele cu menoragie de acest grad vor avea întotdeauna deficit de fier fără suplimente.

În general, metabolismul fierului menține un echilibru între absorbția de 1 mg/zi și o pierdere echivalentă. Sarcina modifică, de asemenea, acest echilibru deoarece, în timpul gestației și alăptării, necesarul de fier crește la 2 până la 5 mg zilnic. Fierul alimentar normal nu poate satisface aceste nevoi, așa că, în astfel de cazuri, trebuie administrat ca supliment. Sarcinile repetate (în special în timpul alăptării) pot provoca deficit de fier dacă nevoile crescute nu sunt satisfăcute cu suplimente de fier. Absorbția redusă a fierului poate duce la deficit de fier, așa cum se întâmplă la persoanele cu boală celiacă și după operațiile la stomac.

Fără îndoială, cea mai importantă cauză a anemiei feriprive este pierderea de sânge, în special din cauza hemoragiilor gastrointestinale . Utilizarea prelungită a aspirinei sau a altor medicamente antiinflamatoare o poate provoca chiar și fără nicio afectare structurală dovedită. În cazurile de deficit de fier, este necesară investigarea sursei hemoragiei gastrointestinale dacă au fost excluse alte surse de pierdere de sânge (menoragie, diverse hemoragii uterine și donări repetate de sânge).

Tabelul 13-1. Clasificarea anemiilor în funcție de fiziopatologia lor.

- **Scăderea producției**
  - Sinteza hemoglobinei: deficit de fier, talasemie, anemie cauzată de boli cronice
  - Sinteza ADN-ului: anemie megaloblastică
  - Celule primordiale: anemie aplastică, leucemie mieloproliferativă. Infiltrarea măduvei osoase: carcinom, limfom.
  - Aplazie eritrocitară pură
- **Distrugere sporită**
  - Pierderea de sânge
  - Hemoliză (intrinsecă)
    - Membrane: sferocitoză ereditară, eliptocitoză
    - Hemoglobină: celule falciforme, hemoglobină instabilă. Glicoliză: deficit de piruvat kinază etc.
    - Oxidare: deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază

Hemoliză (extrinsecă)
Imunitar: anticorp cald, crioanticorp
Microangiopatice: purpură trombotică trombocitopenică, sindrom hemolitic uremic, valvă cardiacă mecanică, fistulă paravalvulară. Infecție: clostridială.
Hipersplenism

Hemoglobinuria cronică provoacă deficit de fier deoarece fierul se pierde în urină, dar acest lucru este neobișnuit; trebuie luate în considerare și hemoliza traumatică de la o proteză valvulară cardiacă și alte cauze de hemoliză intravasculară (de exemplu, hemoglobinuria paroxistică nocturnă). Persoanele care donează sânge frecvent pot prezenta risc de deficit de fier.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

De regulă, singurele simptome ale anemiei feriprive sunt cele ale anemiei în sine (oboseală ușoară, tahicardie, palpitații și tahipnee la efort). Deficitul sever provoacă anomalii ale pielii și mucoaselor, inclusiv limbă lucioasă, unghii fragile și cheiloză. De asemenea, apare disfagia cauzată de formarea unei membrane esofagiene (sindromul Plummer-Vinson). Mulți pacienți cu deficit de fier dezvoltă pica, o poftă intensă de mâncare.

Tabelul 13-2. Clasificarea anemiilor după volumul corpuscular mediu.

Microcitar
Deficiență de fier
Talasemie
Anemia cauzată de boli cronice
Macrocitar
Megaloblastic
Deficit de vitamina B12
Deficit de folat
Non-megaloblastic
Mielodisplazie, chimioterapie
Boală hepatică
Reticulocitoză crescută
Mixedem
Normocitar
Multe cauze

Tabelul 13-3. Cauzele deficitului de fier.

Dietă proastă
Absorbție scăzută
Nevoi crescute
Sarcina
Lactație
Pierderea de sânge
Tractul digestiv
Menstrual
Donarea de sânge
Hemoglobinurie
Răpirea de fier
Hemosideroza pulmonară

anumite alimente (bucăți de gheață și altele) care, în general, nu conțin fier din abundență.

B. Date de laborator

Deficitul de fier se dezvoltă în etape. Prima etapă este epuizarea rezervelor de fier. În acest moment, este prezentă anemia, iar dimensiunea globulelor roșii rămâne neschimbată. Feritina serică devine anormal de scăzută. Un nivel de feritină <12 pg/L este un indicator foarte fiabil al deficitului de fier. Astăzi, biopsiile de măduvă osoasă sunt rareori efectuate pentru a evalua rezervele de fier din cauza variabilității interpretării acestora între diferiți observatori.

Odată ce rezervele de fier sunt epuizate, formarea globulelor roșii continuă cu un aport insuficient de fier. Concentrațiile serice de fier scad la <30 µg/100 ml, iar saturația transferinei este <5%.

În stadiile incipiente, volumul corpuscular mediu rămâne normal; ulterior scade, iar frotiul de sânge arată celule microcitare hipocrome. Pe măsură ce tulburarea progresează, apar anizocitoza (variații ale dimensiunii globulelor roșii) și poikilocitoza (diferențe în forma globulelor roșii). Deficitul sever de fier are ca rezultat un frotiu de sânge periferic atipic, cu celule marcat hipocrome, celule țintă, celule hipocrome în formă de creion și, ocazional, un număr mic de globule roșii nucleate. Numărul de trombocite este de obicei crescut.

Diagnostic diferențial

Alte cauze ale anemiei microcitare includ anemia cauzată de boli cronice, talasemia și anemia sideroblastică. Prima este caracterizată prin rezerve normale sau crescute de fier în măduva osoasă și un nivel normal sau ridicat de feritină; fierul seric este scăzut, adesea semnificativ, iar capacitatea totală de legare a fierului este normală sau scăzută. Talasemia, spre deosebire de deficitul de fier, produce un grad mai mare de microcitoză la orice nivel dat de anemie. Morfologia globulelor roșii pe frotiul de sânge periferic este modificată mai devreme în evoluția talasemiei.

► Tratament

Diagnosticul anemiei feriprive se stabilește atunci când există o stare de deficit de fier sau la evaluarea răspunsului la un ciclu terapeutic de substituție a fierului.

Întrucât anemia în sine rareori prezintă un risc care să pună viața în pericol, cel mai important element al tratamentului este identificarea cauzei, în special a sursei pierderii ascunse de sânge.

A. Fier oral

Medicamentul de elecție este sulfatul feros, 325 mg de trei ori pe zi, furnizând 180 mg de fier zilnic, din care se absorb peste 10 mg (deși în caz de deficit sever, absorbția este de obicei mai mare). Aderența la tratament este mai bună dacă medicamentul este introdus mai lent, cu alimente, în doze progresiv crescânde. Alternativ, atunci când este prost tolerat, se poate administra un comprimat de sulfat feros la culcare, pe stomacul gol. Este de preferat să se prescrie o doză mai mică de fier sau să se permită administrarea acestuia cu alimente, decât să se insiste asupra unui regim mai rigid pe care pacientul s-ar putea să nu-l respecte pe deplin. Se observă un răspuns adecvat atunci când jumătate din procentul valorii hematocritului este restabilit la normal în decurs de trei săptămâni, cu recuperarea completă a valorii de referință după două luni. Terapia cu fier trebuie continuată timp de trei până la șase luni după restabilirea concentrațiilor normale din sânge, pentru a reface rezervele de fier. În general, lipsa de răspuns la tratament se datorează aderenței slabe a pacientului, deși unii oameni absorb slab fierul, mai ales dacă au stomacul aclorhidric. La acești indivizi, este recomandabil să se administreze concomitent acid ascorbic (250 mg zilnic). Alte motive pentru lipsa de răspuns la tratament includ diagnosticul inexact (anemia bolilor cronice, talasemia), boala celiacă și sângerarea gastrointestinală persistentă care depășește rata eritropoiezei.

B. fier parenteral

Indicațiile sunt intoleranța sau rezistența la fierul administrat oral, bolile gastrointestinale (de obicei enteropatia inflamatorie) care împiedică utilizarea medicamentului oral și sângerările continue care nu pot fi controlate. Din cauza posibilității de reacții anafilactice, tratamentul parenteral trebuie utilizat numai în cazurile de anemie persistentă după o cură rezonabilă de fier administrat oral. Gluconatul feric de sodiu determină o frecvență mai mică a anafilaxiei severe, permițând astfel utilizarea mai frecventă a tratamentului parenteral.

Doza (totală, 1,5 până la 2 g) se determină prin calcularea scăderii volumului masei de globule roșii și apoi administrarea a 1 mg de fier pentru fiecare mililitru de volum de globule roșii sub nivelul normal. Se adaugă apoi aproximativ 1 g pentru depozitele de fier. Fierul total din organism variază între 2 și 4 g: aproximativ 50 mg/kg la bărbați și 35 mg/kg la femei. Cea mai mare parte a acestui fier (70 până la 95%) se găsește în hemoglobina circulantă din globulele roșii. Un mililitru de globule roșii concentrate (nu sânge integral) conține aproximativ 1 mg de fier. La bărbați, volumul globulelor roșii este de aproximativ 30 ml/kg. O persoană de 70 kg are aproximativ 2.100 ml de globule roșii concentrate și, în consecință, aproximativ 2.100 mg de fier în sângele circulant. La femei, volumul globulelor roșii este de aproximativ 27 ml/kg; o pacientă de 50 kg are aproape 1.350 mg de fier circulant în globulele roșii. Prin urmare, dacă are o concentrație de hemoglobină de 9 g/100 ml, pacienta trebuie să primească aproximativ 1.315 mg de fier parenteral: 315 mg pentru creșterea masei globulelor roșii și 1.000 mg pentru rezervele de fier. Doza totală poate fi administrată prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a 4 până la 6 ore. Se administrează mai întâi o doză test dintr-o soluție diluată, iar pacienta este observată pe tot parcursul perfuziei pentru a depista eventuale anafilaxii.

► Când să se facă referire

Aproape niciodată nu este necesară trimiterea pacientului la un hematolog. Singurul caz în care este necesară trimiterea la un specialist este lipsa de răspuns la tratamentul cu fier.

Andrews, Carolina de Nord. Clădind un câmp: epoca de aur a biologiei fierului. Blood. 15 iulie 2008;112(2):219-30. [PMID: 18606887]
Gordeuk VR și colab. Concentrațiile serice de feritină și rezervele de fier din organism la o populație multicentrică, multietnică, din asistența medicală primară. Am J Hematol. 2008 Aug;83(8):618-26. [PMID: 18429050]
Killip S și colab. Anemia feriprivă. Am Fam Physician. 1 martie 2007;75(5):671-8. [PMID: 17375513]
Miller HJ și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea gluconatului feric intravenos în tratamentul anemiei feriprive la pacienții fără boli renale. Arch Intern Med. 25 iunie 2007; 167(12): 1327-8. [PMID: 17592108]

ANEMIA BOLILOR CRONICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Anemia normocitară sau microcitară.
- Rezerve normale sau crescute de fier.
- Boală cronică subiacentă.

► Generalități

Numeroase boli sistemice cronice sunt însoțite de anemie ușoară până la moderată; cauzele frecvente includ infecții sau inflamații cronice, cancer și boli hepatice. Fiziopatologia anemiei în boala renală cronică diferă deoarece implică o producție redusă de eritropoietină și este adesea mai severă. Hepcidina este un mediator esențial în homeostazia fierului, iar nivelurile sale crescute ca răspuns la mediatorii inflamatori, cum ar fi interleukina-6, pot fi cel mai important mecanism care stă la baza anemiei în bolile pe termen lung.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Caracteristicile clinice includ cele ale afecțiunii de bază. La pacienții cu boli cronice cunoscute, diagnosticul trebuie suspectat. În cazurile de anemie severă, se suspectează deficitul concomitent de fier sau acid folic. Scăderea aportului alimentar de folat sau fier este frecventă la aceste persoane, iar multe prezintă, de asemenea, pierderi continue de sânge gastrointestinale. Pacienții supuși hemodializei pot pierde fier și folat în timpul procedurii.

B. Date de laborator

Hematocritul scade rareori sub 60% din valoarea de referință (cu excepția insuficienței renale). Volumul corpuscular mediu este normal sau ușor mai mic. Morfologia eritrocitelor nu este diagnostică, iar numărul de reticulocite nu este nici semnificativ redus, nici crescut. Concentrațiile serice de fier pot să nu fie măsurabile, iar saturația transferinei poate fi extrem de scăzută, ceea ce duce la un diagnostic greșit al deficitului de fier. În schimb, - nivelurile serice de feritină ar trebui să fie normale sau ridicate; o concentrație <30 pg/L sugerează coexistența deficitului de fier.

► Tratament

În majoritatea cazurilor, tratamentul este inutil. Eritropoietina recombinantă purificată (epoetina a) este eficientă în tratarea anemiei cauzate de insuficiența renală și a altor anemii secundare, cum ar fi cele asociate cu cancerul sau tulburările inflamatorii (de exemplu, artrita reumatoidă). În insuficiența renală, răspunsul optim la epoetină ***a*** necesită dializă de intensitate adecvată. Acest medicament trebuie injectat subcutanat și este foarte scump . Un regim eficient include 30.000 U o dată pe săptămână sau darbepoetină, la o doză de 300 pg la fiecare două până la trei săptămâni. Din cauza costului său, eritropoietina trebuie utilizată numai atunci când pacientul este dependent de transfuzii sau când calitatea vieții acestuia se îmbunătățește odată cu răspunsul hematologic.

► Când să se facă referire

Nu este necesară trimiterea la un hematolog.

Adamson JW Anemia inflamatorie/malignă: mecanisme și tratament. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008;2008:159-65. [PMID: 19074075]
Benz R și colab. Epoetina alfa administrată o dată la 2 săptămâni este eficientă pentru inițierea tratamentului anemiei din boala renală cronică. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Mar;2(2):215-21. [PMID: 17699416]
Schwartz RN. Anemia la pacienții cu cancer: incidență, cauze, impact, gestionare și utilizarea ghidurilor și protocoalelor de tratament. Am J Health Syst Pharm. 1 februarie 2007;64(3 Suppl 2):S5-13. [PMID: 17244886]
Zhang AS și colab. Mecanisme moleculare ale homeostaziei normale a fierului. Programul de Educație Hematologică a Societății Americane de Hematologie. 2009:207-14. [PMID: 20008200]

TALASEMIAS

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- ► Microcitosis desproporcionada cu privire la gradul de anemie .
- ► Istoric familial sau personal pozitiv de anemie microcitară pe tot parcursul vieții.
- ► Morfologie anormală a eritrocitelor, cu prezența microcitelor, acantocitelor și celulelor țintă.
- ► În talasemie p , valori crescute ale hemoglobinei A2 sau F.

► Informații generale

Talasemiile sunt tulburări ereditare caracterizate prin scăderea sintezei lanțurilor de globină (aeoP). Această modificare reduce sinteza hemoglobinei și, în cele din urmă, provoacă anemie microcitară hipocromă din cauza formării defectuoase a hemoglobinei în eritrocite. Talasemiile pot fi considerate printre anemiile hipoproliferative, hemolitice și cele legate de hemoglobină anormală, deoarece toți acești factori joacă un rol în patogeneza lor.

Hemoglobina adultă normală este în principal hemoglobina A și reprezintă aproximativ 98% din hemoglobina circulantă. Hemoglobina A este formată dintr-un tetramer (două lanțuri alfa și două lanțuri p) și poate fi denumită α2P2 . Două copii ale genei alfa globinei sunt situate pe cromozomul 16 și nu există un substitut al alfa globinei în formarea hemoglobinei. Gena p globinei se află pe cromozomul 11 , adiacent genelor care codifică lanțurile de globină p, o și y. Tetramerul α2S2 formează hemoglobina A2 , care în condiții normale constituie 1 până la 2% din hemoglobina adultă. Tetramerul a2 și 2 formează hemoglobina F, care este principala hemoglobină din viața fetală, dar cuprinde mai puțin de 1% din hemoglobina adultă normală.

Se spune că există o „ **trăsătură de talasemie”** atunci când se observă caracteristici de laborator fără un efect clinic semnificativ; „talasemie intermedia ” atunci când sunt necesare transfuzii de concentrate de globule roșii sau există un efect clinic moderat; și „talasemie **majoră** ” atunci când tulburarea pune viața în pericol.

Talasemia a se datorează în esență unei deleții genetice care determină o sinteză redusă a lanțului de alfa-globină (Tabelul 13-4). Deoarece toate hemoglobinele adulte conțin alfa-globină

Cuadro 13-4. Síndromes de talasemia a.

Genes de globina a	Síndrome	Hematócrito	MCV
4	Normal	Normal	
3	Portador silencioso	Normal	
2	Talasemia menor	28-40%	60-75 fL
1	Enfermedad por hemoglobina H	22-32%	60-70 fL
0	Hidropesía fetal		

MCV, volumen corpuscular medio.

Cuadro 13-5. Síndromes de talasemia p.

	Genes de globina p	Hb A	Hb A_2	Hb F
Normal	Homocigoto p	97-99%	1-3%	<1%
Talasemia mayor	Homocigoto p^0	0%	4-10%	90-96%
Talasemia mayor	Homocigoto p^+	0-10%	4-10%	90-96%
Talasemia intermedia	Homocigoto p^+ (leve)	0-30%	0-10%	6-100%
Talasemia menor	Heterocigoto p^0	80-95%	4-8%	1-5%
	Heterocigoto p^+	80-95%	4-8%	1-5%

Hb, hemoglobina.

,

Talasemia ***a*** nu modifică distribuția procentuală a hemoglobinelor A, A2 și F. În formele severe de talasemie a, excesul de lanțuri p poate forma un tetramer p4 numit hemoglobină H.

În general, **talasemia p** rezultă din mutații punctuale mai degrabă decât din deleții (Tabelul 13-5). Aceste mutații duc la terminarea prematură a lanțului sau la probleme în transcripția acidului ribonucleic (ARN) , reducând sau suprimând în cele din urmă sinteza lanțului de globină p. Anomaliile moleculare care duc *la* talasemie p sunt multiple și eterogene; cele care duc la lipsa expresiei lanțului de globină se numesc p0 , în timp ce cele care reduc sinteza se numesc p^+. Sinteza scăzută a lanțului de globină p în talasemia p duce la o creștere relativă a procentelor de hemoglobine A2 și F în comparație cu hemoglobina A, deoarece globinele de tip ap (Y și 5) înlocuiesc lanțurile p lipsă. Când lanțurile p sunt reduse, excesul de lanțuri alfa sunt instabile și precipită, deteriorând membranele eritrocitelor. Acest lucru duce la hemoliză intramedulară și periferică. Măduva osoasă devine hiperplazică din cauza stimulării anemiei și a eritropoiezei ineficiente rezultate din distrugerea intramedulară a celulelor eritroide în curs de dezvoltare. În talasemia severă, expansiunea marcată a elementului eritroid în măduva osoasă poate provoca deformări osoase severe, osteopenie și fracturi patologice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Sindroamele de **talasemie a** sunt observate în special la persoanele de origine sud-est asiatică și chineză și, mai rar, la persoanele de culoare. În mod normal, adulții au patru copii ale lanțului de alfa-globină. Când sunt prezente trei gene de alfa-globină, individul este hematologic normal (purtător silențios). Dacă sunt prezente două gene de alfa-globină, individul are talasemie a, o formă de talasemie minoră. Acești pacienți sunt clinic normali și au o speranță de viață și un status funcțional normal, cu anemie microcitară ușoară. Când este prezent un singur lanț de alfa-globină, persoana are boală de hemoglobină H. Aceasta este o anemie hemolitică cronică de severitate variabilă (talasemie minoră sau intermediară). Examenul fizic relevă paloare sau splenomegalie. Deși persoanele afectate nu necesită de obicei transfuzii, acestea pot avea nevoie în perioadele de exacerbare hemolitică cauzată de infecții sau alte tulburări. Când toate cele patru gene de alfa-globină sunt șterse, fătul afectat este născut mort din cauza hidropsului fetal.

Talasemia p afectează în principal persoanele de origine mediteraneană (italieni sau greci) și, într-o măsură mai mică, asiaticii **și** persoanele de origine africană. Homozigoții cu talasemie p prezintă talasemie majoră. Copiii afectați sunt normali la naștere, dar după șase luni, când sinteza hemoglobinei se schimbă de la hemoglobina F la hemoglobina A, se dezvoltă anemie severă care necesită transfuzii. Apar multiple probleme clinice, inclusiv întârziere a creșterii, deformări osoase (structură facială anormală, fracturi patologice), hepatosplenomegalie și icter. Evoluția clinică este semnificativ modificată de tratamentul transfuzional, dar supraîncărcarea cu fier (hemosideroză) duce la un tablou clinic similar cu cel al hemocromatozei, cu insuficiență cardiacă, ciroză și endocrinopatii, cel mai adesea după mai mult de 100 de unități de globule roșii. Aceste probleme apar din incapacitatea organismului de a excreta fierul (vezi mai sus) din globulele roșii transfuzate. Înainte de aplicarea transplantului alogen de celule germinale primordiale (citoblaste) și de dezvoltarea unor metode mai eficiente de chelare a fierului, decesul prin insuficiență cardiacă apărea între vârstele de 20 și 30 de ani. Acest lucru s-a schimbat remarcabil.

Pacienții homozigoți pentru o formă mai ușoară de talasemie p (care permite o rată mai mare de sinteză a genei globinei) au talasemie intermediară. Acești pacienți suferă de anemie hemolitică cronică, dar nu necesită transfuzii decât în perioadele de stres. Supraîncărcarea cu fier poate apărea și din cauza transfuziilor regulate. Aceștia supraviețuiesc până la vârsta adultă, dar cu hepatosplenomegalie și deformări osoase. Persoanele heterozigote cu talasemie p au talasemie minoră și anemie microcitară nesemnificativă clinic.

Diagnosticul prenatal este disponibil și ar trebui oferit consiliere genetică, precum și analizarea oportunității efectuării acestui studiu.

B. Date de laborator

1. Talasemia, o trăsătură . Pacienții cu două gene ale α-globinei au anemie ușoară, cu hematocrit de 28% până la 40%. Volumul corpuscular mediu este foarte scăzut (60 până la 75 fl), în ciuda anemiei moderate, iar numărul de globule roșii este normal sau crescut. Frotiul de sânge periferic prezintă microcite, hipocromie, ocazional celule țintă și acantocite (celule cu proiecții bulboase, distanțate neregulat). Numărul de reticulocite și parametrii fierului sunt normali. Electroforeza hemoglobinei nu arată un procent crescut de hemoglobină A2 , F sau H. Prin urmare, talasemia, ***o trăsătură, este aproape întotdeauna diagnosticată prin excludere.*** Testele genetice pentru a demonstra deleția genei α-globinei sunt disponibile în laboratoarele de cercetare .

2. Boala hemoglobinei H. Acești indivizi au anemie hemolitică mai pronunțată, cu un hematocrit de 22 până la 32%. Volumul corpuscular mediu este foarte mic (60 până la 70 fl), iar frotiul de sânge periferic este sever modificat, cu hipocromie, microcitoză, celule țintă și poikilocitoză. Numărul de reticulocite este crescut. Electroforeza hemoglobinei arată prezența hemoglobinei cu migrare rapidă (hemoglobina H), care constituie 10 până la 40% din hemoglobină. Pentru a demonstra prezența hemoglobinei H, un frotiu de sânge periferic poate fi colorat cu coloranți supravitali.

3. Talasemie p minoră. Similar talasemiei A, indivizii cu această anomalie prezintă anemie moderată, cu un hematocrit de 28% până la 40%. Volumul corpuscular mediu variază între 55 și 75 fl, iar numărul de globule roșii este normal sau crescut. Frotiul de sânge periferic este aproape normal, cu hipocromie, microcitoză și celule țintă. Spre deosebire de talasemia A, poate fi prezentă granulația bazofilă. Numărul de reticulocite este normal sau ușor crescut. Electroforeza hemoglobinei (folosind tehnici cantitative) poate arăta hemoglobină A2 crescută de 4% până la 8% și ocazional hemoglobină F crescută de 1% până la 5%.

4. Talasemia p majoră. Talasemia p majoră provoacă anemie severă, iar fără transfuzii, hematocritul poate scădea la <10%. Frotiul de sânge periferic este atipic, prezentând poikilocitoză severă, hipocromie, microcitoză, celule țintă, granulație bazofilă și eritrocite nucleate. Hemoglobina A este absentă sau prezentă în cantități foarte mici. Se observă, de asemenea, cantități variabile de hemoglobină A_2, iar hemoglobina predominantă este hemoglobina F.

Diagnostic diferențial

Este necesar să se facă distincția între formele ușoare de talasemie și deficitul de fier. Comparativ cu anemia feriprivă, pacienții cu talasemie au un volum corpuscular mediu mai mic, un număr de globule roșii mai normal și un frotiu de sânge periferic anormal cu anemie moderată. Studiile de fier sunt normale. Formele severe de talasemie pot fi confundate cu alte hemoglobinopatii. Diagnosticul se stabilește prin electroforeza hemoglobinei.

► Tratament

Persoanele cu talasemie ușoară (trăsătură de talasemie sau talasemie p minoră) nu necesită tratament și ar trebui identificate pentru a evita evaluările și tratamentul repetat pentru deficitul de fier. Persoanele cu boală de hemoglobină H ar trebui să ia suplimente de folat și să evite medicamentele și oxidanții care conțin fier, cum ar fi sulfonamidele. Subiecții cu talasemie severă sunt menținuți cu un program regulat de transfuzii și suplimentare cu folat. Splenectomia se efectuează dacă hipersplenismul crește semnificativ nevoia de transfuzii. Pacienții cu necesități regulate de transfuzii ar trebui tratați cu chelare a fierului pentru a preveni afectarea organelor care limitează viața din cauza supraîncărcării cu fier. Perfuzia subcutanată de deferoxamină a fost aproape înlocuită de medicamentul oral deferasirox.

Astăzi, transplantul alogen de măduvă osoasă este tratamentul de elecție pentru talasemia p major. Copiii care nu prezintă încă supraîncărcare cu fier sau toxicitate cronică a organelor au un prognostic bun, cu supraviețuire prelungită în peste 80% din cazuri.

Borgna-Pignatti C. Tratamentul modern al talasemiei intermediare. Br J Haematol. 2007 Aug;138(3):291-304. [PMID: 17565568]
Cohen AR și colab. Efectul aportului de fier transfuzional asupra răspunsului la chimioterapia în beta-talasemia majoră. Blood. 15 ianuarie 2008;111(2):583—7. [PMID: 17951527]
Fucharoen S și colab. Boala Hb H: evoluție clinică și factori modificatori ai bolii. Programul de Educație Hematologică al Societății Americane de Hematologie. 2009:26-34. [PMID: 20008179]
Hershko C. Supraîncărcarea cu fier și implicațiile sale clinice. Am J Hematol. Decembrie 2007;82(12 Suppl):1147-8. [PMID: 17963253]

ANEMIE SIDEROBLASTICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Prezența sideroblastelor inelare în măduva osoasă.
- Fier seric crescut și saturație crescută a transferinei.

► Generalități

Anemiile sideroblastice cuprind un grup eterogen de afecțiuni în care sinteza hemoglobinei este redusă deoarece hemul nu poate fi încorporat în protoporfirină pentru a forma hemoglobină. Fierul se acumulează, în special în mitocondrii. Boala este de obicei dobândită și foarte adesea corespunde unui subtip de mielodisplazie. Alte cauze includ alcoolismul cronic și intoxicația cu plumb.

► Manifestări clinice

Mulți pacienți prezintă doar caracteristicile anemiei. Aceasta este de obicei moderată, cu valori ale hematocritului de 20 până la 30%, dar în unele cazuri sunt necesare transfuzii. Volumul corpuscular mediu este în general normal sau ușor crescut , dar ocazional scade și este confundat cu deficit de fier. Cu toate acestea, concentrația serică de fier este crescută, iar saturația transferinei este excesivă. Frotiul de sânge periferic arată o populație dimorfă de eritrocite, unele normale și altele hipocrome. În cazurile de intoxicație cu plumb, apare punctarea bazofilă a eritrocitelor, iar concentrația serică de plumb este crescută.

Diagnosticul se stabilește prin examinarea măduvei osoase. În mod caracteristic, se observă o hiperplazie eritroidă pronunțată , semn de eritropoieză ineficientă (expansiune a compartimentului eritroid al măduvei osoase care nu stimulează producerea de reticulocite în sângele periferic). Colorația cu albastru prusac a fierului din măduva osoasă arată o creștere generalizată a depunerii de fier și prezența fibroblastelor inelare, care sunt celule cu depozite de fier în jurul nucleului eritrocitar. Ocazional, anemia este atât de severă încât este necesară o transfuzie. Pacienții cu această afecțiune aproape niciodată nu răspund satisfăcător la eritropoietină, în special atunci când necesarul de transfuzie este mare.

► Când să se facă referire

Subiectul trebuie îndrumat către hematolog atunci când sunt necesare transfuzii.

Mufti GJ și colab. Diagnosticul și clasificarea sindromului mielodisplazic: propuneri de consens ale Grupului Internațional de Lucru privind Morfologia Sindromului Mielodisplazic (IWGM-MDS) pentru definirea și enumerarea mieloblastelor și sideroblastelor inelare. Haematologica. 2008 Nov;93(11):1712-7. [PMID: 18838480]
Palmer SR și colab. Numărul de trombocite este un factor de risc independent de IPSS care prezice supraviețuirea în anemia refractară cu sideroblaste inelare. Br J Haematol. 2008 Mar;140(6):722-5. [PMID: 18241255]

DEFICIENȚĂ DE VITAMINĂ B_{12}

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Anemia macrocitară.
- Macroovalocitos și neutrófilos hipersegmentați în frotis de

sânge periferic.

► Concentrații sérice de vitamina B 12 minore de 100 pg/ml.

► Informații generale

Vitamina B12 aparține familiei cobalaminelor și acționează ca și cofactor în două reacții importante la om . Ca metilcobalamină, este un cofactor pentru metionin sintază în conversia homocisteinei în metionină, iar ca adenosilcobalamină, este utilizată în conversia metilmalonil-coenzimei A (CoA) în succinil-CoA. Toată vitamina B12 este obținută din dietă și se găsește în alimentele de origine animală. Aportul zilnic de vitamina B12 este de 5 pg.

Ficatul conține între 2.000 și 5.000 pg de vitamina B12 stocată . Deoarece pierderile zilnice sunt de 3 până la 5 pg/zi, organismul are aproape întotdeauna rezerve suficiente de vitamina B12 , astfel încât deficitul apare la mai mult de trei ani de la încetarea absorbției acesteia.

Vitamina B12 se găsește în toate alimentele de origine animală și, prin urmare, deficiența alimentară este foarte rară și numai

Tabelul 13-6. Cauzele deficitului de vitamina B12 .

Dietă proastă (neobișnuită)
Scăderea producției de factori intrinseci
Anemia pernicioasă
Gastrectomie
Infecția *cu Helicobacter pylori*
Concurența pentru vitamina B12 în intestin
Sindromul de buclă scurtă
Tenia peștilor (neobișnuită)
Insuficiență pancreatică
Absorbție ileală scăzută a vitaminei B12
Rezecție chirurgicală
Boala Crohn

Deficitul de transcobalamină II (rar) este observat la vegetarienii stricti care evită toate produsele lactate, precum și carnea și peștele (Tabelul 13-6). Chirurgia abdominală poate cauza deficit de vitamina B12 în mai multe moduri. Gastrectomia îndepărtează locul de producție a factorului intrinsec; în sindromul ansei oarbe, creșterea bacteriană excesivă în lumenul intestinal duce la consumul acestei vitamine de către bacterii; iar rezecția chirurgicală a ileonului îndepărtează locul de absorbție a vitaminei B12 . Cauzele mai puțin frecvente ale deficitului de vitamina B12 includ infestarea cu tenia peștilor *(Diphyllobothrium latum),* în care parazitul consumă vitamina B12 luminală ; insuficiența pancreatică, în care proteinele care concurează pentru legarea cobalaminei nu sunt inactivate; și boala Crohn severă, care distruge ileonul suficient pentru a afecta absorbția vitaminei B12.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Semnul distinctiv al deficitului simptomatic de vitamina B12 este anemia megaloblastică . Cu toate acestea, deficitul subclinic de cobalamină este din ce în ce mai recunoscut, în special la persoanele cu afecțiuni predispozante, cum ar fi boala ileală sau chirurgia gastrică. În cazurile avansate, anemia poate fi severă, cu niveluri de hematocrit de până la 10 până la 15%, însoțită de leucopenie și trombocitopenie. Starea megaloblastică induce, de asemenea, modificări ale celulelor mucoase, ducând la glosită și alte tulburări gastrointestinale vagi, cum ar fi anorexia și diareea. În plus, deficitul de vitamina B12 dă naștere unui sindrom neurologic complex. Nervii periferici sunt de obicei afectați mai întâi, iar pacienții se plâng inițial de parestezii; ulterior, coloanele posterioare se deteriorează, iar pacienții prezintă probleme de echilibru. În cazuri mai avansate, funcția cerebrală este, de asemenea, alterată, iar uneori demența și alte tulburări neuropsihiatrice preced anomaliile sanguine.

Pacienții sunt aproape întotdeauna palizi și ușor icteri. Examenul neurologic relevă de obicei o diminuare a vibrațiilor și a simțului poziției, dar mai des acestea sunt normale în stadiile incipiente ale bolii.

B. Date de laborator

Sindromul megaloblastic provoacă anemie de severitate variabilă, uneori foarte severă. Volumul corpuscular mediu (VCM) este aproape întotdeauna foarte mare, între 110 și 140 fL. Cu toate acestea, deficitul de vitamina B12 poate fi prezent chiar și cu un VCM normal. Ocazional, acesta din urmă este explicat prin talasemie sau deficit de fier concomitent, dar în alte cazuri nu există o cauză clară. Pacienții cu semne și simptome neurologice , suspectați de deficit de vitamina B12 , ar trebui evaluați pentru această afecțiune, în ciuda unui VCM normal și a absenței anemiei. Frotiul de sânge periferic este aproape întotdeauna destul de anormal, cu anizocitoză și poikilocitoză. O constatare caracteristică este macroovalocitul, dar se observă frecvent și numeroase alte forme celulare anormale. Neutrofilele sunt hipersegmentate. Caracteristicile tipice includ un număr mediu de lobi mai mare de patru sau găsirea neutrofilelor cu șase lobi. Reticulocitele sunt scăzute. Deoarece deficitul de vitamina B12 afectează toate liniile celulare hematopoietice, în cazuri severe numărul de leucocite și trombocite este redus, iar pancitopenia este prezentă.

Morfologia măduvei osoase este caracteristic anormală . Există o hiperplazie eritroidă marcată ca răspuns la producția anormală de eritrocite (eritropoieză ineficientă). Alterările megaloblastice din linia eritroidă includ dimensiuni mari ale celulelor și maturarea asincronă a nucleului și citoplasmei; adică, maturarea citoplasmatică continuă, în timp ce sinteza afectată a ADN-ului duce la o dezvoltare nucleară întârziată. Metamielocitele gigantice sunt observate caracteristic în linia mieloidă .

Testele de laborator au relevat, de asemenea, valori crescute ale lactat dehidrogenazei serice (LDH) și o creștere moderată a bilirubinei indirecte. Aceste constatări indică distrugerea intramedulară a celulelor eritroide anormale în curs de dezvoltare și sunt similare cu cele observate în anemiile hemolitice periferice.

Diagnosticul deficitului de vitamina B12 se stabilește printr-o concentrație plasmatică anormal de scăzută a acestei vitamine (cobalamină). Deși concentrația normală a vitaminei B12 este >240 pg/ml, majoritatea pacienților cu deficit evident au <170 pg/ml, iar persoanele simptomatice au aproape întotdeauna concentrații <100 pg/ml. O valoare de 170 până la 240 pg/ml este la limită. Când concentrația sanguină a vitaminei B12 este la limită, diagnosticul este cel mai bine confirmat de un nivel seric ridicat de acid metilmalonic (>1000 nmol/L). Cu toate acestea, concentrațiile serice ridicate de acid metilmalonic pot fi datorate insuficienței renale.

Diagnostic diferențial

Deficitul de vitamina B12 trebuie distins de insuficiența de acid folic, cealaltă cauză frecventă a anemiei megaloblastice, în care nivelurile de folat din eritrocite sunt scăzute, în timp ce nivelurile de vitamina B12 sunt normale . Diferențierea dintre deficitul de vitamina B12 și mielodisplazie (cealaltă cauză frecventă a anemiei macrocitare cu morfologie anormală) se bazează pe morfologia caracteristică și concentrația scăzută de vitamina B12 și concentrațiile mari de acid metilmalonic.

► Tratament

Din punct de vedere istoric, persoanele cu anemie pernicioasă au fost tratate parenteral. Sunt adecvate injecțiile intramusculare a câte 100 mcg de vitamina B12 per doză. Substituția se administrează zilnic în prima săptămână, săptămânal în prima lună și apoi lunar pe termen nelimitat. Este o afecțiune pe viață, iar dacă pacientul întrerupe tratamentul lunar, deficitul de vitamine va reapărea. Cobalamina orală poate fi utilizată în locul administrării parenterale deoarece, în medie, doar 1% din doză este absorbită și se obțin rezultate echivalente dacă se utilizează cantități suficiente. Doza uzuală este de 100 până la 250 mcg/zi și trebuie continuată pe termen nelimitat.

Pacienții răspund la tratament cu o îmbunătățire imediată a stării de bine. În primele zile de tratament, pot apărea complicații cauzate de hipokaliemie, în special dacă anemia este severă. Reticulocitoza bruscă apare în decurs de cinci până la șapte zile, iar hemoleucograma se normalizează în decurs de două luni. Semnele și simptomele sistemului nervos central sunt reversibile atunci când sunt relativ recente (mai puțin de șase luni), dar devin permanente dacă tratamentul nu este inițiat prompt.

► Când să se facă referire

Aproape niciodată nu este necesară trimiterea pacientului la hematolog.

Andrés E și colab. Tratament oral cu cobalamina (vitamina B 12). O actualizare. Int J Lab Hematol. 2009 februarie;31(1):1-8. [PMID: 19032377]

Elmadfa I și colab. Vitamina B-12 și statusul homocisteinei la vegetarieni: o perspectivă globală. Am J Clin Nutr. 2009 mai;89(5):1693S-1698S. [PMID: 19357223]

Deficit de acid folic

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Anemia macrocitară.
- Macroovalocite și neutrofile hipersegmentate în frotiul de sânge periferic.
- serice normale de vitamina B12 .
- Concentrații reduse de folat în eritrocite sau plasmă .

► Informații generale

Termenul folosit pentru a se referi la acidul pteroilmonoglutamic este acid folic; acesta se găsește în aproape toate fructele și legumele (în special citricele și legumele cu frunze verzi), iar necesarul de 50 până la 100 mcg/zi este în general satisfăcut prin dietă. Rezervele totale de folat din organism sunt de aproximativ 5.000 mcg, suficiente pentru a acoperi necesarul timp de două până la trei luni.

De departe, cea mai frecventă cauză a deficitului de folat este aportul alimentar insuficient (Tabelul 13-7). Alcoolicii , pacienții anorexici, persoanele care nu consumă fructe și legume proaspete și cei care își gătesc prea mult mâncarea sunt predispuși la acest deficit. Absorbția scăzută a folatului este rareori observată, deoarece apare în tot tractul digestiv. Cu toate acestea, medicamente precum fenitoina, trimetoprim-sulfametoxazolul sau sulfasalazina pot interfera cu absorbția acestui acid. Necesarul de acid folic crește în timpul sarcinii, în anemia hemolitică și în bolile exfoliative ale pielii, iar în aceste cazuri, necesarul crescut (de cinci până la zece ori cantitatea normală) poate să nu fie satisfăcut de o dietă regulată. Pacienții cu nevoi mai mari—

Tabelul 13-7. Cauzele deficitului de folat.

Dietă proastă
Absorbție scăzută
Sprue tropical
Medicamente: fenitoină, sulfasalazină, trimetoprim-sulfametoxazol
Nevoi mai mari
Anemia hemolitică cronică
Sarcina
Boala exfoliativă a pielii
Pierdere: dializă
Inhibarea reducerii la forma activă
metotrexat

sau au deficit de folat trebuie să primească suplimente de acid folic cu 1 mg pe zi.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Caracteristicile sunt similare cu cele ale deficitului de vitamina B12 , cu anemie megaloblastică și modificări megaloblastice ale membranelor mucoase. Cu toate acestea, nu se observă niciuna dintre tulburările neurologice care însoțesc deficitul de vitamina B12.

B. Date de laborator

Anemia megaloblastică este identică cu cea cauzată de deficitul de vitamina B12 (vezi mai sus). Cu toate acestea, nivelul seric al vitaminei B12 este normal. O concentrație de folat în eritrocite <150 ng/ml este diagnostică pentru deficitul de folat.

Diagnostic diferențial

Anemia megaloblastică prin deficit de folat trebuie diferențiată de cea prin deficit de vitamina B12 printr -un nivel normal de vitamina B12 și o concentrație redusă de folat în eritrocite sau ser. Alcoolicii, care suferă frecvent de deficit de folat, pot prezenta și anemie din cauza bolilor hepatice. Această ultimă anemie macrocitară nu provoacă modificări morfologice megaloblastice, ci mai degrabă produce celule țintă în sângele periferic. Hipotiroidismul este asociat cu macrocitoză ușoară, dar și cu anemie pernicioasă.

► Tratament

Deficitul de acid folic se tratează cu 1 mg/zi de acid folic administrat oral. Răspunsul este similar cu cel observat în cazul tratamentului deficitului de vitamina B12 , cu o ameliorare rapidă și o senzație de bunăstare, reticulocitoză în decurs de cinci până la șapte zile și corectarea completă a anomaliilor sanguine în decurs de două luni. Dozele mari de acid folic pot provoca reacții adverse hematologice în cazurile de deficit de vitamina B12 , dar acestea permit progresia leziunilor neurologice.

► Când să se facă referire

Aproape niciodată nu este necesară trimiterea pacientului la hematolog.

Halfdanarson TR și colab. Manifestări hematologice ale bolii celiace. Blood. 15 ianuarie 2007;109(2):412-21. [PMID: 16973955]

Varela-Moreiras G şi colab. Cobalamină, acid folic şi homocisteină. Nutr Rev. Dr. 2009 mai;67(Supliment 1):S69-72. [PMID: 19453682]

APLAZIE ERITROCITARĂ PURĂ

Aplazia pură a celulelor roşii dobândită la adulţi este rară . Se pare că este o boală autoimună mediată de limfocitele T sau (rareori) de un anticorp IgG împotriva precursorilor globulelor roşii. La adulţi, afecţiunea este aproape întotdeauna idiopatică. Cu toate acestea, au fost observate cazuri în asociere cu lupus eritematos sistemic, leucemie limfocitară cronică, limfoame sau timoame. Unele medicamente (fenitoină, cloramfenicol) pot provoca aplazie a celulelor roşii. Rareori, anticorpii anti-eritropoietină, care pot provoca o astfel de aplazie, se pot dezvolta la pacienţii dializaţi care primesc eritropoietină. Episoadele tranzitorii de aplazie a celulelor roşii ca răspuns la infecţii virale, în special parvovirus, sunt probabil frecvente. Cu toate acestea, aceste cazuri acute nu sunt identificate decât dacă pacientul are o tulburare hemolitică cronică, caz în care hematocritul scade precipitat.

Singurele semne sunt cele ale anemiei, cu excepţia cazului în care pacientul are o afecţiune autoimună sau limfoproliferativă asociată. Anemia este adesea severă şi normocromă, cu puţine sau deloc reticulocite. Morfologia eritrocitelor este normală, iar liniile mieloide şi plachetare nu sunt afectate. Măduva osoasă este normocelulară. Toate elementele prezente sunt normale, dar precursorii eritroizi sunt mult reduşi sau absenţi. La unii indivizi, studiile imagistice toracice relevă un timom.

Tulburarea este distinctă de anemia aplastică (în care măduva osoasă este hipocelulară şi toate liniile celulare sunt afectate) şi de mielodisplazie. Aceasta din urmă este recunoscută prin prezenţa unor modificări morfologice care nu ar trebui să fie întâlnite în aplazia eritrocitară pură.

Este esenţial să se întrerupă orice medicaţie potenţial dăunătoare. La pacienţii cu timoame, rezecţia ameliorează anemia în unele cazuri. Imunoglobulina intravenoasă în doze mari oferă răspunsuri excelente într-un număr mic de cazuri, în special cele legate de parvovirus. La aproape toţi pacienţii, se alege terapia imunosupresoare cu o combinaţie de globulină antitimocitară şi ciclosporină (sau tacrolimus), similară cu tratamentul pentru anemia aplastică. Anticorpul monoclonal anti-CD20 (rituximab) a avut, de asemenea, un anumit succes.

► Când să se facă referire

Toţi pacienţii trebuie îndrumaţi către un hematolog.

D'Arena G şi colab. Rituximab pentru tratamentul aplaziei pure a celulelor roşii asociate cu tulburarea limfoproliferativă cronică. Eur J Haematol. 2009 Mar;82(3):235-9. [PMID: 19067738]
Macdougall IC şi colab. Un agonist al receptorilor de eritropoietină pe bază de peptide pentru aplazia pură a celulelor roşii. N Engl J Med. 2009 5 noiembrie;361(19):1848-55. [PMID: 19890127]
Sawada K şi colab. Diagnosticul şi gestionarea aplaziei pure a celulelor roşii dobândite. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 aprilie; 23(2): 249-59. [PMID: 19327582]

ANEMII HEMOLITICE

În general, clasificarea tulburărilor hemolitice depinde de faptul dacă anomalia este intrinsecă eritrocitelor sau se datorează unui factor extern (Tabelul 13-8). Defecte intrinseci au fost descrise în toate componentele eritrocitelor, inclusiv membrana, sistemele enzimatice şi hemoglobina; aproape toate aceste tulburări sunt ereditare. Anemiile hemolitice datorate factorilor externi includ anemia hemolitică imună şi anemia hemolitică microangiopatică.

Unele caracteristici de laborator sunt comune tuturor anemiilor hemolitice. În aceste tulburări, haptoglobina, o proteină plasmatică normală care se leagă de hemoglobina eliberată în plasmă şi o elimină, poate fi scăzută. Cu toate acestea, nivelurile de haptoglobină sunt influenţate de mulţi factori.

Tabelul 13-8. Clasificarea anemiilor hemolitice.

Intrinsec	
	Defecte membranare: sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară , hemoglobinurie paroxistică nocturnă
	Defecte glicolitice: deficit de piruvat kinază, hipofosfatemie severă
	Vulnerabilitate la oxidare: deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, methemoglobinemie
	Hemoglobinopatii: sindroame falciforme, hemoglobine instabile, methemoglobinemie
Extrinsecă	
	Imunitar: autoimună, boală limfoproliferativă, toxicitate medicamentoasă
	Microangiopatice: purpură trombotică trombocitopenică, sindrom hemolitic-uremic, coagulare intravasculară diseminată, hemoliză valvulară , adenocarcinom metastatic, vasculită
	Infecţioase: *Plasmodium, Clostridium, Borrelio*
	Hipersplenism
	Arsuri

Aceşti factori singuri nu sunt un indicator fiabil al hemolizei. Când are loc hemoliza intravasculară, se observă hemoglobinemie tranzitorie. Hemoglobina este filtrată prin glomerul şi reabsorbită de celulele tubulare. Hemoglobinuria apare numai dacă este depăşită capacitatea de reabsorbţie a hemoglobinei a acestor celule. Când această capacitate nu este prezentă, dovada hemolizei intravasculare anterioare este prezenţa hemosiderinei în celulele tubulare renale eliminate (urină hemosiderină-pozitivă). În cazurile de hemoliză intravasculară severă, pot fi prezente hemoglobinemia şi methemalbuminemia. Hemoliza creşte bilirubina indirectă , iar bilirubina totală poate creşte până la 4 mg/100 ml. Concentraţiile de bilirubină mai mari decât aceasta indică un anumit grad de disfuncţie hepatică. În hemoliza microangiopatică (purpură trombocitopenică trombotică, sindrom hemolitic uremic), concentraţiile de lactat dehidrogenază sunt prea mari şi pot creşte în alte anemii hemolitice.

Sferocitoza ereditară

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric familial pozitiv.
- Splenomegalie.
- Sferocite şi reticulocite crescute în frotiul de sânge periferic.
- Indici microcitari, hipercromici.

► Informaţii generale

Sferocitoza ereditară este o afecţiune a membranei globulelor roşii care provoacă anemie hemolitică cronică.

Defectul de membrană este o alterare a spectrinei, actinei sau a altor proteine membranare ale eritrocitelor, cum ar fi banda 3 sau

proteina 4.2, care contribuie semnificativ la structura membranei acestor celule. Aceasta are ca rezultat un raport suprafață-volum scăzut, ceea ce duce la o formă sferică a celulelor. Aceste celule sferice sunt mai puțin deformabile și incapabile să treacă prin fenestrațiile de 2 µm din pulpa roșie splenică. Hemoliza apare din cauza captării eritrocitelor în splină.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Sferocitoza ereditară este o tulburare autosomal dominantă de severitate variabilă. Este adesea diagnosticată în copilărie, dar cazurile mai ușoare pot fi descoperite întâmplător la vârsta adultă. Anemia poate fi prezentă sau nu, deoarece măduva osoasă este capabilă să compenseze durata de viață mai scurtă a globulelor roșii. Anemia severă (criză aplastică) apare uneori în cazuri de deficit de acid folic sau când capacitatea compensatorie a măduvei osoase este afectată temporar de infecție. Hemoliza cronică duce la icter și calculi biliari pigmentari (bilirubinat de calciu), care pot provoca colecistită. Examinarea poate releva icter și o splină palpabilă.

B. Date de laborator

Anemia are o severitate variabilă, iar hematocritul poate fi normal. Reticulocitoza este întotdeauna prezentă. Frotiul de sânge periferic arată sferocite, celule mici care și-au pierdut paloarea centrală. Sferocitele cuprind doar un procent mic din eritrocite în frotiul periferic. Sferocitoza ereditară este singura afecțiune majoră însoțită de microcitoză și o *concentrație medie a hemoglobinei corpusculare (MCHC)* crescută , adesea >36 g/100 ml. Ca și în cazul altor tulburări hemolitice, bilirubina indirectă poate fi crescută. Testul Coombs este negativ.

Deoarece sferocitele sunt eritrocite care și-au pierdut o parte din suprafața membranoasă, acestea sunt anormal de vulnerabile la umflarea indusă de mediile hipotonice. Fragilitatea osmotică crescută indică doar prezența sferocitelor și nu face distincția între sferocitoza ereditară și alte tulburări hemolitice sferocitare, cum ar fi anemia hemolitică autoimună. În unele laboratoare, testul de fragilitate osmotică a fost înlocuit de ectacitometrie, care are avantajul de a oferi o precizie mai mare și capacitatea de a distinge între sferocite și alte anomalii ale eritrocitelor, cum ar fi eliptocitoza.

► Tratament

Acești pacienți ar trebui să primească suplimentare cu acid folic, 1 mg/zi, fără întrerupere. Tratamentul de elecție este splenectomia, care nu corectează defectul de membrană sau sferocitoza, dar elimină locul hemolizei. În cazurile benigne identificate mai târziu în viață, splenectomia poate să nu fie necesară.

► Când să se facă referire

Pacienții cu suspiciune de sferocitoză ereditară trebuie îndrumați către un hematolog pentru confirmarea diagnosticului; consultarea unui hematolog este, de asemenea, necesară pentru a determina dacă este indicată o splenectomie.

Kar R și colab. Profilul clinico-hematologic al sferocitozei ereditare: experiență dintr-un centru de îngrijire terțiară din nordul Indiei. Hematology. Iunie 2009;14(3):164-7. [PMID: 19490762]
Perrotta S și colab. Sferocitoză ereditară. Lancet. 18 octombrie 2008; 372(9647):1411-26. [PMID: 18940465]
Schilling RF. Riscurile și beneficiile splenectomiei versus nesplenectomiei pentru sferocitoza ereditară - o opinie personală. Br J Haematol. Iunie 2009; 145(6):728-32. [PMID: 19388926]

HEMOGLOBINURIE NOCTURNĂ PAROXISMALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► hemoglobinurie episodică.
- ► Tromboză frecventă.
- ► Suspectat în cazuri confuze de anemie hemolitică sau pancitopenie.
- ► Citometria în flux este cel mai bun test pentru detectare .

► Generalități

Hemoglobinuria *paroxistică nocturnă (HPN)* este o afecțiune dobândită a celulelor stem clonale care are ca rezultat o sensibilitate anormală a membranei eritrocitare la liza complementului. Cauza principală este un defect al genei fosfatidilinozitolului clasa A (PIG-A *)* , care duce la o deficiență a glicozilfosfatidilinozitolului (GPI *)* , *un agent de legare* pentru proteinele membranei celulare. În special, există o deficiență a proteinelor reglatoare ale complementului CD55 și CD59.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

De obicei, pacienții raportează hemoglobinurie episodică care provoacă urină roșiatică-brună. Aceasta se observă cel mai adesea în prima urină de dimineață, probabil datorită concentrației sale mai mari. Pe lângă o predispoziție la anemie, acești indivizi pot prezenta tromboză, în special tromboză venoasă mezenterică și hepatică. Alte localizări frecvente ale trombozei includ sistemul nervos central (vena sagitală) și pielea, cu formarea de noduli dureroși; trombofilia în cauză poate fi dependentă de activarea plachetară prin complement. Aceasta este o tulburare a celulelor primordiale și, prin urmare, hemoglobinuria paroxistică nocturnă poate evolua spre anemie aplastică, mielodisplazie sau leucemie mieloidă acută.

B. Date de laborator

Anemia variază în severitate, iar uneori este prezentă reticulocitoza. Anomaliile de pe frotiurile de sânge nu confirmă diagnosticul și pot include macroovalocite. Hemoliza episodică în cazurile de hemoglobinurie paroxistică nocturnă este intravasculară; prin urmare, detectarea hemosiderinei în urină este un test util. Nivelurile serice de lactat dehidrogenază cresc în mod caracteristic. Deficitul de fier este frecvent și depinde de pierderea cronică de fier cauzată de hemoglobinurie.

Poate exista un număr mai mic de leucocite și trombocite. Cel mai bun test de screening este citometria în flux pentru a evidenția deficitul de CD59 și CD55 în eritrocite. Morfologia măduvei osoase este variabilă și poate evidenția hipoplazie generalizată sau hiperplazie eritroidă.

► Tratament

Substituția de fier este de obicei tratamentul recomandat pentru deficitul de fier; aceasta poate ameliora anemia, dar uneori provoacă o creștere tranzitorie a hemolizei. Din motive care nu sunt pe deplin înțelese, prednisonul este eficient în reducerea acestei complicații,

iar unii pacienți pot fi tratați adecvat cu corticosteroizi administrați o dată la două zile. În cazurile severe și în cazurile în care tabloul clinic se transformă în mielodisplazie, transplantul alogen de hemoblaste poate fi utilizat pentru a trata anomalia. Eculizumab, care acționează împotriva anticorpilor împotriva componentei C5 a complementului, s-a dovedit a fi eficient în reducerea severității hemolizei și a necesității de transfuzii.

► Când să se facă referire

Majoritatea pacienților cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă ar trebui să rămână sub supravegherea unui hematolog.

Bessler M și colab. Fiziopatologia bolii la pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă. Programul de Educație Hematologică a Societății Americane de Hematologie. 2008:104-10. [PMID: 19074066]
Hillmen P. Rolul inhibării complementului în HPN. Programul de Educație Hematologică al Societății Americane de Hematologie. 2008:116-23. [PMID: 19074068]
Richards SJ și colab. Rolul citometriei în flux în diagnosticul hemoglobinuriei paroxistice nocturne în laboratorul clinic. Clin Lab Med. 2007 sept.;27(3):577-90, vii. [PMID: 17658408]
Savage WJ și colab. Noi perspective asupra hemoglobinuriei paroxistice nocturne. Hematologie. 2007 august; 20:1. [PMID: 17852463]

DEFINIȚIA GLUCOZĂ-6-FOSFATULUI

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Tulburare recesivă legată de cromozomul X, adesea observată la bărbații afro-americani.
► Hemoliză episodică ca răspuns la medicamente oxidante sau infecție.
► Frotiu de sânge periferic cu modificări minime.
► Concentrații reduse de glucozo-6-fosfat dehidrogenază între episoadele hemolitice.

► Informații generale

Deficitul de glucozo-6 -*fosfat dehidrogenază (G6PD)* este un defect enzimatic ereditar care provoacă anemie hemolitică episodică prin reducerea capacității globulelor roșii de a rezista la stresul oxidativ. Hemoglobina oxidată se denaturează și formează precipitate numite corpi Heinz, care deteriorează membrana celulară, determinând splina să elimine aceste celule.

Au fost descrise mai multe tipuri de deficiențe ale enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenază; tipul normal întâlnit la caucazieni se numește G6PD-B. Aproape toți afro-americanii au G6PD-A, care funcționează normal ; dintre aceștia, 10 până la 15% au varianta de glucozo-6-fosfat dehidrogenază denumită A, care are doar 15% din activitatea enzimatică normală. Activitatea enzimatică scade rapid pe măsură ce eritrocitele îmbătrânesc după 40 de zile, fapt care explică multe dintre manifestările clinice ale acestei tulburări. Au fost descrise mai multe variante de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, inclusiv unele variante mediteraneene cu activitate enzimatică extrem de scăzută.

► Manifestări clinice

Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază este o tulburare recesivă legată de cromozomul X care afectează 10 până la 15% dintre bărbații afro-americani. Femeile purtătoare sunt rareori afectate, doar atunci când un procent excepțional de mare de celule care produc enzima normală pentru cromozomul X sunt inactivate.

A. Semne și simptome

Pacienții sunt adesea sănătoși în rest, fără anemie hemolitică cronică sau splenomegalie. Hemoliza apare ca urmare a stresului oxidativ din eritrocite, declanșat de infecție sau expunerea la anumite medicamente. Medicamentele care activează frecvent hemoliza includ dapsona, primachina, chinidina, chinina, sulfonamidele și nitrofurantoina. Chiar și cu utilizarea continuă a medicamentului cauzator, episodul hemolitic se rezolvă spontan, deoarece eritrocitele mai vechi (cu activitate enzimatică scăzută) sunt eliminate și înlocuite de o populație de eritrocite mai tinere, cu niveluri funcționale adecvate de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Deficiența severă a acestei enzime (ca în variantele mediteraneene) poate duce la anemie hemolitică cronică.

B. Date de laborator

Între episoadele hemolitice, sângele este normal, în timp ce în timpul hemolizei sunt prezente reticulocitoză și bilirubină indirectă serică crescută. Un frotiu de celule roșii din sânge nu este diagnostic, dar poate dezvălui un număr mic de celule „mușcate" (celule care par să fi fost mușcate la periferie). Aceasta indică îndepărtarea agregatelor de hemoglobină de către splină. Corpii Heinz pot fi demonstrați prin colorarea unui frotiu de sânge periferic cu violet de crezil; aceștia nu sunt vizibili pe frotiurile de sânge de rutină colorate cu Wright-Giemsa. Testele enzimatice specifice pentru glucozo-6-fosfat dehidrogenază relevă uneori o concentrație scăzută, dar acest lucru poate fi înșelător dacă este efectuat la scurt timp după un episod hemolitic, când cohorta de celule cu deficit de enzimă a fost eliminată. În astfel de cazuri, testele enzimatice se repetă la săptămâni după ce hemoliza s-a rezolvat. În situațiile severe de deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, concentrațiile acestei enzime sunt întotdeauna scăzute.

► Tratament

Acest lucru este inutil, cu excepția evitării medicamentelor oxidante cunoscute.

Beutler E. Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază: o perspectivă istorică. Blood. 1 ianuarie 2008;111(1):16-24. [PMID: 18156501]
Mason PJ și colab. Deficiența de G6PD: asocierea genotip-fenotip. Blood Rev. 2007 sept.;21(5):267-83. [PMID: 17611006]
Tripathy V și colab. Stadiul actual al înțelegerii deficitului de G6PD și a selecției naturale. J Postgrad Med. 2007 iul.-sept.;53(3):193-202. [PMID: 17699998]

Anemia falciformă și sindroamele asociate

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Episoade recurente de durere.
► Istoric familial pozitiv și anemie hemolitică pe tot parcursul vieții.
► Anemia falciformă ireversibilă în frotiul de sânge periferic.
► Hemoglobina S este cea care se observă în principal în electroforeză.

► Generalități

Anemia falciformă (cunoscută și sub numele de anemie falciformă)

este o tulburare autosomal recesivă în care o hemoglobină anormală provoacă anemie hemolitică cronică cu multiple consecințe clinice. O modificare a unei singure baze în ADN duce la substituirea glutaminei cu valină în poziția a șasea din lanțul p-globinei. Lanțul anormal de p-globină se numește ps, iar tetramerul α2ps2 se numește hemoglobină S. Hemoglobina S este instabilă și polimerizează în anumite condiții stresante sau anormale, cum ar fi hipoxemia și acidoza, rezultând formarea de globule roșii în formă de seceră.

Rata de apariție a anemiei falciforme depinde de concentrația - hemoglobinei S și de prezența altor hemoglobine din celulă. Hemoglobina F nu poate participa la formarea polimerilor, iar prezența sa întârzie considerabil apariția anemiei falciforme. Alți factori care cresc apariția anemiei falciforme includ deshidratarea eritrocitelor și factorii care induc formarea dezoxihemoglobinei S, cum ar fi acidoza și hipoxemia, fie generalizată, fie localizată. Ocazional, crizele hemolitice sunt secundare sechestrării splenice a celulelor falciforme (în special în timpul copilăriei, înainte ca splina să infarcteze ca urmare a anemiei falciforme repetate) sau altor tulburări concomitente, cum ar fi deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Opt la sută dintre afro-americanii sunt purtători ai genei hemoglobinei S, iar unul din 400 de copii afro-americani se naște cu anemie falciformă. Diagnosticul prenatal este acum disponibil pentru cuplurile cu risc de a avea un copil cu anemie falciformă. Aceste cupluri ar trebui să fie oferite consiliere genetică.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tulburarea începe în primul an de viață, când concentrațiile de hemoglobină F scad pe măsură ce este trimis un semnal pentru a trece de la producerea de y-globină LA p-globină.

Anemia hemolitică cronică provoacă icter, calculi biliari pigmentari (bilirubinat de calciu), splenomegalie și ulcere cu vindecare dificilă pe partea inferioară a tibiei. În timpul crizelor hemolitice sau aplastice, anemia poate fi foarte periculoasă și este aproape întotdeauna însoțită de o infecție virală sau de altă natură, sau de deficit de folat.

Episoadele de durere acută care urmează obstrucției vasculare de către grupuri de celule falciforme sunt spontane sau declanșate de infecție, deshidratare sau hipoxie.

Cele mai frecvente localizări ale acestor episoade dureroase acute sunt oasele (în special cele ale spatelui și oaselor lungi) și pieptul. Aceste episoade durează câteva ore până la zile și uneori provoacă o febră ușoară. Vaso-ocluzia acută poate provoca accidente vasculare cerebrale din cauza trombozei sinusului sagital și poate duce, de asemenea, la priapism. Episoadele de ocluzie vasculară nu sunt dependente de creșterea hemolizei.

Episoadele repetate de ocluzie vasculară afectează în special - inima, plămânii și ficatul. Se dezvoltă necroza ischemică a oaselor, ceea ce le face susceptibile la osteomielită cauzată de infecții stafilococice sau, mai rar, salmonelloze. Infarctul papilelor medulare renale duce la afectarea concentrării tubulilor renali și la hematurie macroscopică, mai des în cazurile de anemie falciformă comparativ cu anemia falciformă. Retinopatia similară cu cea observată în diabetul zaharat este frecvent observată, provocând uneori tulburări de vedere. Se poate dezvolta hipertensiune pulmonară, care are un prognostic rezervat.

Acești pacienți sunt predispuși la pubertate întârziată. Incidența crescută a infecțiilor este legată de hiposplenism, precum și de defectele căii alternative a complementului.

La examinare, se observă adesea boli cronice și icter. Hepatomegalia este prezentă, dar splina nu este palpabilă la vârsta adultă. Cardiomegalia este prezentă, cu un precord hiperdinamic și sufluri sistolice. Retinopatia și ulcerele nevindecătoare pot fi prezente la nivelul extremităților inferioare.

Anemia falciformă evoluează spre o boală cronică, cu multiple organe, cu deces prin insuficiență organică. Astăzi, datorită progreselor în îngrijirea de susținere, speranța medie de viață este de 40 până la 50 de ani.

B. Date de laborator

Există anemie hemolitică cronică. Hematocritul este de obicei între 20 și 30%. Frotiul de sânge periferic este caracteristic anormal, cu celule falciforme ireversibile care cuprind 5 până la 50% din globulele roșii. Alte constatări includ reticulocitoza (10 până la 25%), globule roșii nucleate și semnele de hiposplenism, cum ar fi corpii Howell-Jolly și celulele țintă. În mod clasic, numărul de globule roșii crește la 12.000 până la 15.000 celule/µL, iar uneori este prezentă și trombocitoza reactivă. Nivelurile de bilirubină indirectă sunt crescute.

După screening-ul pentru hemoglobina falciformă, diagnosticul de anemie falciformă este confirmat prin electroforeza hemoglobinei (Tabelul 13-9). Hemoglobina S constituie 85 până la 98% din hemoglobină. În boala S homozigotă, hemoglobina A este absentă. Nivelurile de hemoglobină F sunt variabil crescute, iar concentrațiile mai mari sunt asociate cu o evoluție clinică mai benignă.

► Tratament

Nu există un tratament specific pentru boala primară. Pacienții sunt tratați cu suplimentarea cu acid folic și transfuzii în timpul crizelor aplastice sau hemolitice. Vaccinarea pneumococică reduce incidența infecțiilor cu acest agent patogen.

Când apar episoade acute de durere, este necesar să se identifice factorii precipitanți și să se trateze orice infecții prezente . Pacientul trebuie menținut bine hidratat și, dacă este hipoxic, trebuie administrat oxigen.

Accidentele vasculare cerebrale acute pot fi tratate cu transfuzii de sânge, care sunt preferate pentru gestionarea accidentelor vasculare cerebrale refractare, priapismului și bolilor cerebrovasculare . Transfuziile pe termen lung sunt eficiente în reducerea riscului de recurență a accidentului vascular cerebral la copii.

Agenții citotoxici cresc nivelurile de hemoglobină F prin stimularea eritropoiezei în cei mai primitivi precursori eritroizi. Hidroxiureea (500 până la 750 mg/zi) reduce frecvența crizelor dureroase la pacienții a căror calitate a vieții este afectată de acestea, dacă aceste crize sunt frecvente. Persistă unele îngrijorări cu privire la posibilitatea apariției cancerelor secundare cu acest tip de tratament, dar date semnificative sugerează că este sigur. Transplantul alogen de hemoblaste este studiat ca o posibilă opțiune curativă la tinerii grav afectați, iar rezultatele inițiale sunt încurajatoare.

► Când să se facă referire

Îngrijirea persoanelor cu anemie falciformă trebuie coordonată cu un hematolog, iar acestea trebuie îndrumate către un *Centru Integral pentru Anemia Falciformă* , dacă există unul disponibil.

► Când se spitalizează

Acești pacienți sunt spitalizați pentru tratamentul de criză torácică sau episoadele dolorose care nu au răspuns la tratarea ambulatoriilor.

Buchanan G și colab. Anemia falciformă severă - fiziopatologie și infecție. Biol Blood Marrow Transplant. 8 octombrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19819341]

Field JJ și colab. Durerea acută la copii și adulți cu anemie falciformă: tratament în absența unor ghiduri bazate pe dovezi. Curr Opin Hematol. 2009 mai 16(3):173-8. [PMID: 19295432]

Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Vasculopatie cu celule falciforme. JAMA. 10 decembrie 2008;300(22):2690. [PMID: 19066390]

Cuadro 13-9. Distribución de la hemoglobina en los síndromes drepanocíticos.

Genotipos	Diagnóstico clínico	Hb A	Hb S	Hb A_2	Hb F
AA	Normal	97-99%	0	1-2%	<1%
AS	Rasgo drepanocitico	60%	40%	1-2%	<1%
SS	Drepanocitemia	0	86-98%	1-3%	5-15%
Talasemia S p^0	Talasemia p drepanocítica	0	70-80%	3-5%	10-20%
Talasemia S p^+	Talasemia p drepanocítica	10-20%	60-75%	3-5%	10-20%
Talasemia a, AS	Rasgo drepanocítico	70-75%	25-30%	1-2%	<1%

Hb, hemoglobina.

Josephson CD şi colab. Transfuzia la pacientul cu anemie falciformă: o analiză critică a literaturii de specialitate şi a ghidurilor de transfuzie. Transfus Med Rev. 2007 Apr;21(2):118-33. [PMID: 17397762]
Marti-Carvajal AJ şi colab. Antibiotice pentru tratarea sindromului toracic acut la persoanele cu anemie falciformă. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 aprilie;(2):CD006110. [PMID: 17443613]
Okomo U şi colab. Terapia de substituţie a fluidelor pentru episoadele acute de durere la persoanele cu anemie falciformă. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 aprilie;(2):CD005406. [PMID: 17443589]
Platt OS. Hidroxiuree pentru tratamentul anemiei falciforme. N Engl J Med. 27 martie 2008;358(13):1362-9. [PMID: 18367739]
Telen MJ. Rolul moleculelor de adeziune şi al endoteliului vascular în patogeneza anemiei falciforme. Programul de Educaţie Hematologică a Facultăţii de Hematologie. 2007:84-90. [PMID: 18024614]

CARACTERISTICĂ DRIPNOCITĂ

Persoanele cu genotip heterozigot (AS) sunt purtătoare ale trăsăturii de anemie falciformă. Aceşti indivizi sunt normali clinic şi prezintă episoade acute de durere doar în condiţii extreme, cum ar fi exerciţiile fizice intense la altitudini mari (sau într-o cabină de avion nepresurizată). Au hemoleucogramă normală, fără anemie şi număr normal de globule roşii pe frotiurile de sânge periferic. Cu toate acestea, este posibil să aibă funcţia tubulară renală afectată, rezultând o incapacitate de a concentra urina şi episoade de hematurie macroscopică. Acest lucru pare să se datoreze prezenţei anemiei falciforme în circulaţia lentă a medulei renale timp de mulţi ani. Testul de screening pentru hemoglobina falciformă este pozitiv, iar electroforeza hemoglobinei arată că aproximativ 40% din hemoglobină este de tip S (Tabelul 13-9).

Tratamentul nu este necesar. Consilierea genetică este o opţiune rezonabilă.

TALASEMIE SEROPOLICĂ

Pacienţii cu anemia falciformă homozigotă şi talasemie ***prezintă*** o formă uşor mai uşoară de hemoliză din cauza unei rate mai lente de transformare a anemiei falciforme, legată de o concentraţie redusă de hemoglobină în eritrocite.

Pacienţii care sunt dublu heterozigoţi pentru talasemia P_{^{S}} şi P_S prezintă manifestări clinice ale sindromului de celule falciforme. Talasemia falciformă P _{^{0}} se prezintă cu un tablou clinic foarte similar cu cel al bolii S_S homozigote. Crizele de ocluzie vasculară sunt probabil mai puţin severe, iar infarctul splenic este rar observat. În manifestările hematologice, volumul corpuscular mediu este mic, spre deosebire de volumul normal observat în anemia falciformă. La electroforeza hemoglobinei (Tabelul 13-9), hemoglobina A nu este detectată, dar va exista o creştere a hemoglobinei A_{$_{2}$}, un semn care nu este identificat în anemia falciformă.

Talasemia falciformă P $^{+}$ este o afecţiune mai uşoară decât anemia falciformă homozigotă, cu mai puţine crize. Splina este de obicei palpabilă. Anemia hemolitică este mai puţin severă, iar hematocritul este de obicei de 30-38%, cu 5-10% reticulocite. - Electroforeza hemoglobinei arată o oarecare hemoglobină A.

TULBURĂRI ALE HEMOGLOBINEI C

Hemoglobina C se formează prin substituţia unui aminoacid în acelaşi loc ca în hemoglobina drepanocitară, dar cu lizină care înlocuieşte valina cu glutamină în poziţia P6 . Hemoglobina C nu este drepanocitară, dar poate participa la polimerizare împreună cu hemoglobina S. Boala homozigotă a hemoglobinei C provoacă anemie hemolitică uşoară cu splenomegalie, icter uşor şi calculi biliari pigmentari (bilirubinat de calciu). Frotiurile de sânge periferic arată formarea pe scară largă de eritrocite şi ocazional celule cu cristale dreptunghiulare de hemoglobină C. Persoanele heterozigote pentru hemoglobina C sunt clinic normale.

Pacienţii cu boală de hemoglobină SC sunt dublu heterozigoţi pentru P _S şi P_{^{C}}; aceştia, la fel ca cei cu talasemie falciformă P_{$^{+}$}, au anemie hemolitică şi o evoluţie clinică mai uşoară în comparaţie cu cei cu boală SS homozigotă. Există mai puţine episoade vaso-ocluzive, iar splina poate fi palpabilă la vârsta adultă. Cu toate acestea, persoanele cu boală de hemoglobină SC au mai multă retinopatie şi necroză osoasă ischemică decât cele cu boală SS. De obicei, hematocritul este de 30-38%, cu 5-10% reticulocite şi puţine celule falciforme ireversibile pe frotiul de sânge. Celulele ţintă sunt mai numeroase decât în boala SS. Electroforeza hemoglobinei arată aproximativ 50% hemoglobină C şi 50% hemoglobină S, fără o creştere a concentraţiilor de hemoglobină F.

Nagel RL şi colab. Paradoxul bolii hemoglobinei SC. Blood Rev. 2003 sept.;17(3):167-78. [PMID: 12818227]
Old J.M. Screening şi diagnostic genetic al hemoglobinopatiilor. Scand J Clin Lab Invest. 2007 67(1):71-86. [PMID: 17365985]
Tsaras G şi colab. Complicaţii asociate cu anemie falciformă: o scurtă trecere în revistă. Am J Med. 2009 iunie;122(6):507-12. [PMID: 19393983]

HEMOGLOBINE INSTABILE

Hemoglobinele instabile sunt predispuse la denaturare oxidativă, chiar şi atunci când sistemul glucozo-6-fosfat dehidrogenază este normal. Tulburarea este autosomal dominantă şi de severitate variabilă. Majoritatea pacienţilor au anemie hemolitică cronică uşoară cu splenomegalie, icter uşor şi calculi biliari pigmentari (bilirubinat de calciu). Persoanele cu boală mai puţin severă nu sunt anemice, cu excepţia cazului în care se află sub stres oxidativ.

Diagnosticul se stabileşte prin detectarea corpilor Heinz şi a unei concentraţii normale de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Electroforeza hemoglobinei este de obicei normală, deoarece migrarea hemoglobinei este în mod caracteristic neschimbată. Aceste hemoglobine precipită în izopropanol. Tratamentul este rareori necesar. Pacienţii cu anemie hemolitică cronică trebuie să primească suplimente de folat şi să evite medicamentele oxidative cunoscute. În cazuri rare, poate fi necesară splenectomia.

ANEMIE HEMOLITICĂ AUTOIMUNĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Anemia dobândită cauzată de autoanticorpi IgG.
- Sferocite şi reticulocitoză în frotiul de sânge periferic.
- Test Coombs pozitiv.

Generalităţi

Anemia hemolitică autoimună este o tulburare dobândită în care se formează un autoanticorp IgG şi se leagă de membrana eritrocitară. Anticorpul este cel mai adesea îndreptat împotriva unei componente de bază a sistemului Rh, găsită pe aproape toate eritrocitele umane. Când anticorpii IgG acoperă eritrocitele, macrofagele din splină şi alte părţi ale sistemului reticuloendotelial recunosc porţiunea Fc a anticorpului. Interacţiunea dintre macrofagele splenice şi eritrocitele acoperite cu anticorpi culminează cu pierderea membranei eritrocitare şi formarea unui sferocit datorită raportului redus

suprafață-volum al celulelor supraviețuitoare. Aceste sferocite prezintă o capacitate de deformare redusă și rămân prinse în pulpa splenică, deoarece nu se pot adapta pentru a trece prin fenestrațiile de 2 µm. Dacă se depun cantități mari de IgG pe exteriorul eritrocitelor, poate fi prezentă fixarea complementului. Liza directă a eritrocitelor este neobișnuită, dar prezența fragmentului C3b pe suprafața acestora permite celulelor Kupffer din ficat să participe la procesul hemolitic, deoarece aceste celule posedă receptori pentru acest fragment. Distrugerea eritrocitelor din splină și ficat este ceea ce dă numele hemolizei extravasculare.

În medie, 50% din toate cazurile de anemie hemolitică autoimună sunt idiopatice. Manifestările clinice pot apărea și alături de alte boli, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, leucemia limfocitară cronică sau limfoamele. Este necesar să se diferențieze acestea de cele ale anemiei hemolitice induse de medicamente. Atunci când penicilina sau alte medicamente acoperă membrana eritrocitară, anticorpul este îndreptat împotriva complexului medicament-membrană.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Anemia hemolitică autoimună produce în mod caracteristic anemie cu evoluție rapidă, care poate pune viața în pericol. Pacienții se plâng de oboseală și, ocazional, de angină pectorală sau insuficiență cardiacă congestivă. Examenul fizic evidențiază adesea icter și splenomegalie.

B. Date de laborator

Anemia variază ca severitate, dar poate fi severă, cu un hematocrit <10%. Reticulocitoza este aproape întotdeauna prezentă, iar pe frotiul de sânge periferic se observă sferocite. În cazurile de hemoliză severă, măduva osoasă suprastimulată poate elibera, de asemenea, eritrocite nucleate. Ca și în alte tulburări hemolitice, bilirubina indirectă este crescută. Aproximativ 10% dintre pacienții cu anemie hemolitică autoimună prezintă trombocitopenie imună concomitentă (sindromul Evans).

Baza diagnosticului este testul Coombs antiglobulinic. Reactivul Coombs este un anticorp IgM de iepure produs împotriva IgG umane sau a complementului. Testul Coombs direct se efectuează prin amestecarea globulelor roșii ale pacientului cu acest reactiv și observarea aglutinării, care indică prezența anticorpilor pe suprafața globulelor roșii. Testul Coombs indirect implică amestecarea probei de ser a pacientului cu globule roșii de tip 0; după incubare, se adaugă reactivul. Aglutinarea în acest sistem indică prezența anticorpilor liberi în serul subiectului.

Testul direct cu antiglobulină este pozitiv în anemia hemolitică autoimună, în timp ce testul indirect poate fi sau nu pozitiv. Dacă acesta din urmă este pozitiv, indică prezența unui număr mare de autoanticorpi care au saturat locurile de legare de pe eritrocite și, în consecință, apar în ser. Serul pacientului conține adesea un autoanticorp, ceea ce uneori face dificilă testarea încrucișată cu eritrocite omoloage destinate transfuziei.

► Tratament

Tratamentul inițial implică administrarea a 1 până la 2 mg de prednison per kilogram de greutate corporală pe zi, în doze divizate. Durata de viață a multora dintre globulele roșii transfuzate va fi similară cu cea a propriilor globule roșii ale pacientului. Din cauza dificultății de a efectua testele de compatibilitate, uneori este necesar să se utilizeze sânge incompatibil . Deciziile privind transfuziile trebuie luate în consultare cu un hematolog. Dacă prednisonul este ineficient sau dacă boala recidivează în timpul fazei de reducere treptată a dozelor, va fi necesară splenectomia. Decesul prin colaps cardiovascular apare uneori în contextul hemolizei rapide și, dacă se întâmplă acest lucru, plasmafereza terapeutică trebuie utilizată precoce pentru a trata autoanticorpii descărcați fizic sau liberi. Persoanele cu anemie hemolitică autoimună rezistentă la prednison și splenectomie pot fi tratate cu diverse medicamente. În unele cazuri, rituximab, un anticorp monoclonal împotriva antigenului CD20 al limfocitelor B, este eficient. Doza sugerată este de 375 mg/m^2 intravenos în fiecare săptămână, timp de patru săptămâni. Danazolul, în doze de 600 până la 800 mg/zi, este mai puțin eficient decât în trombocitopenia imună, dar este un medicament util pentru utilizare pe termen lung datorită toxicității sale reduse. Se pot administra și imunosupresoare, cum ar fi ciclofosfamida, azatioprina, micofenolatul de mofetil sau ciclosporina. Pentru a controla hemoliza, poate fi eficient concentratul intravenos de imunoglobulină în doze mari (1 mg/kg/zi timp de două zile); cu toate acestea, beneficiul său este scurt (una până la trei săptămâni) și este un medicament scump. Prognosticul pe termen lung pentru persoanele cu această afecțiune este favorabil, în special dacă nu există o boală autoimună subiacentă sau un limfom primar. Splenectomia are de obicei succes în controlul bolii.

► Când să se facă referire

Pacienții cu anemie hemolitică autoimună trebuie îndrumați către un hematolog pentru confirmarea diagnosticului și continuarea tratamentului.

► Când să se spitalizeze

Acești indivizi sunt spitalizați în cazuri de anemie simptomatică sau hematocrit în scădere rapidă.

Hamblin TJ. Complicații autoimune ale leucemiei limfocitare cronice . Semin Oncol. 2006 Apr;33(2):230-9. [PMID: 16616070]

Hoffman P.C. Anemia hemolitică imună - subiecte selectate. Programul de educație hematologică al Facultății de Hematologie. 2009:80-6. [PMID: 20008185]

Packman CH. Anemia hemolitică cauzată de autoanticorpi calzi. Blood Rev. 2008 ian;22(1):17-31. [PMID: 17904259]

Stern M și colab. Autoimunitatea și malignitatea în hematologie - mai mult decât o asociere. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Aug;63(2):100-10. [PMID: 17391977]

Boala crioaglutinină

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Creșterea numărului de reticulocite în frotiul de sânge periferic.
- Test Coombs pozitiv (prezența antiglobulinei), numai în ceea ce privește complementul.
- Test de crioaglutinină pozitiv.

► Generalități

Boala aglutininei reci este o anemie hemolitică dobândită cauzată de

prezența unui autoanticorp IgM îndreptat împotriva antigenului I de pe eritrocite. Acest autoanticorp, în mod caracteristic, nu reacționează cu eritrocitele la 37°C și o face doar la temperaturi mai scăzute. Temperatura sângelui (chiar și în zonele cele mai periferice ale corpului) este rareori sub 20°C și, prin urmare, numai anticorpii care sunt activi la temperaturi relativ mai ridicate vor produce efecte clinice. Hemoliza este un rezultat indirect al legării IgM, care în zonele mai reci ale circulației (degete, nas sau urechi) se leagă și fixează complementul. Când eritrocitul revine la o temperatură mai caldă, anticorpul IgM se disociază, lăsând complementul pe celulă. Liza eritrocitelor este rară. Mai degrabă, fragmentul C3b de pe aceste celule este recunoscut de celulele Kupffer (care au receptori pentru C3b), sechestrând astfel eritrocitul. În unele situații, membrana care conține complementul atacă forme complexe, rezultând liza eritrocitelor (hemoliză intravasculară).

Aproape toate cazurile cronice de boală aglutinină rece sunt idiopatice; altele apar alături de macroglobulinemia Waldenstrom, în care se produce o paraproteină IgM monoclonală. Boala aglutinină rece acută postinfecțioasă apare după pneumonia micoplasmatică sau mononucleoza infecțioasă (cu anticorpi îndreptați împotriva antigenului i și nu împotriva antigenului I).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În boala cronică aglutinină la rece, manifestările apar din cauza aglutinării globulelor roșii la expunerea la frig. Pacienții se pot plânge de vânătăi sau amorțeală la nivelul degetelor de la mâini sau de la picioare; sunt prezente și dureri de spate episodice, iar urina lor este închisă la culoare. Anemia hemolitică este rareori severă, dar hemoglobinuria episodică apare uneori la expunerea la frig. Anemia hemolitică în sindroamele post-infecțioase acute este rareori severă.

B. Date de laborator

Anemia ușoară se prezintă cu reticulocitoză și aproape niciodată cu sferocite. Un frotiu de sânge preparat la temperatura camerei arată prezența eritrocitelor aglutinate. Testul direct antiglobulinic (Coombs) va fi pozitiv doar pentru complement. O estimare semicantitativă a autoanticorpilor se obține folosind titrul crioaglutininei serice.

► Tratament

Tratamentul este în mare parte simptomatic și se concentrează pe evitarea expunerii la frig. Splenectomia și prednisonul sunt aproape niciodată eficiente deoarece hemoliza își are originea în ficat și sânge. Cel mai potrivit tratament este rituximabul, un anticorp monoclonal îndreptat împotriva antigenului CD20 de pe limfocitele B; doza este de 375 mg/m^2 ^{intravenos} o dată pe săptămână timp de patru săptămâni. Recidivele pot fi tratate eficient prin cure repetate. Concentratul intravenos de imunoglobulină în doze mari (2 g/kg) poate oferi o ameliorare temporară, dar este rar utilizat din cauza costului ridicat și a beneficiilor de scurtă durată. Pacienții cu simptome severe pot fi tratați cu agenți alchilanți, cum ar fi ciclofosfamida, sau imunosupresoare, cum ar fi ciclosporina. Ca și în cazul hemolizei autoimune mediate de IgG „calde", sângele compatibil pentru transfuzie este dificil de găsit. Este important să se transfuzeze globulele roșii printr-un încălzitor de sânge autonom.

Berentsen S și colab. Boala cronică primară a aglutininelor reci: o actualizare a patogenezei, caracteristicilor clinice și terapiei. Hematologie. Octombrie 2007; 12(5):361-70. [PMID: 17891600]
Gertz MA. Sindromul hemolitic la rece. Programul de Educație Hematologică a Societății Ambulatorii de Hematologie. 2006:19-23. [PMID: 17124034]
Petz LD. Anemii hemolitice autoimune cu anticorpi reci. Blood Rev. Ianuarie 2008; 22(1):1-15. [PMID: 17904258]

Anemii hemolitice microangiopatice

Acestea constituie un grup de afecțiuni în care eritrocitele se fragmentează. Anemia este intravasculară și provoacă hemoglobinemie, hemoglobinurie și, în cazuri severe, methemalbuminemie. Semnul distinctiv al afecțiunii este găsirea de eritrocite fragmentate (schistocite, celule „de cască") în frotiul de sânge periferic.

Aceste sindroame de fragmentare pot rezulta din diverse - afecțiuni (Tabelul 13-8). Cea mai importantă dintre acestea este purpura trombotică trombocitopenică, care va fi discutată mai târziu. Caracteristicile clinice sunt variabile și depind de afecțiunea de bază. Coagulopatia și trombocitopenia sunt prezente în mod variabil.

Anemia hemolitică microangiopatică cronică (așa cum se observă în cazul protezelor valvulare cardiace disfuncționale) poate provoca anemie feriprivă din cauza hemoglobinuriei constante de grad scăzut.

Anemia aplastică

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Pancitopenie.
- Nu s-au observat celule anormale.
- Măduvă osoasă hipocelulară.

► Informații generale

Anemia aplastică este o afecțiune a insuficienței măduvei osoase roșii, care rezultă din deteriorarea hemoblastelor sau din expresia lor anormală. Măduva osoasă roșie devine hipoplazică și se dezvoltă pancitopenie.

Multe cauze ale anemiei descrise sunt cunoscute (Tabelul 13-10). Leziunile directe ale hemoblastelor pot rezulta din radiații, medicamente chimioterapice, toxine sau agenți farmacologici . Lupusul eritematos sistemic rareori suprimă hemoblastele, utilizând în schimb un autoanticorp IgG îndreptat împotriva celulelor germinale primordiale. Cu toate acestea, cea mai frecventă patogeneză a anemiei aplastice pare a fi supresia autoimună a hematopoiezei printr-un mecanism celular mediat de celulele T.

Diagnostic diferențial

Anemia aplastică trebuie diferențiată de alte cauze de pancitopenie (Tabelul 13-11). Uneori este confundată cu formele hipocelulare de mielodisplazie sau leucemie acută. Acestea se disting prin prezența anomaliilor morfologice sau a unei creșteri a celulelor primordiale sau prin citogenetica alterată a celulelor măduvei osoase. Ocazional, leucemia cu celule păroase este diagnosticată confundat cu anemie aplastică și trebuie recunoscută prin prezența splenomegaliei și a celulelor limfoide anormale la biopsia măduvei osoase. Pancitopenia cu măduvă osoasă normocelulară este aproape întotdeauna datorată lupusului eritematos sistemic, infecției diseminate sau hipersplenismului. Trombocitopenia izolată poate apărea inițial pe măsură ce se dezvoltă anemia aplastică și poate fi confundată cu trombocitopenia imună.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții solicită asistență medicală din cauza consecințelor insuficienței măduvei osoase roșii. Anemia provoacă slăbiciune și oboseală; neutropenia lasă persoana vulnerabilă la infecții bacteriene sau fungice; iar trombocitopenia provoacă sângerări de la nivelul membranelor mucoase și al pielii.

În timpul examenului fizic, uneori se detectează anumite semne, cum ar fi paloare, purpură și peteșii. Alte anomalii, cum ar fi hepatosplenomegalia, limfadenopatia sau sensibilitatea osoasă la palpare, *nu ar trebui* să fie prezente, deoarece prezența lor ar trebui să ridice întrebări și îndoieli cu privire la entitatea patologică menționată anterior .

B. Date de laborator

Semnul definitoriu al anemiei aplastice este pancitopenia. Cu toate acestea, în stadiile incipiente ale bolii, poate exista o scădere a numărului de celule provenite de la una sau două linii celulare.

Anemia poate fi severă și este întotdeauna însoțită de un număr scăzut de reticulocite. Morfologia eritrocitelor este nesemnificativă, dar poate fi prezentă o macrocitoză ușoară. Numărul de neutrofile și trombocite poate fi scăzut, iar formele imature sau anormale nu sunt identificate. Probele aspirate și biopsia măduvei osoase roșii prezintă un aspect hipocelular și o concentrație redusă de hemoblaste normale.

Nu se identifică celule anormale. Cariotipul măduvei osoase (sau linia germinală, dacă este o variantă normală) ar trebui să fie normal.

Tabelul 13-10. Cauzele anemiei aplastice.

Congenital (neobișnuit)
„Idiopatică” (poate autoimună)
Lupus eritematos sistemic
Chimioterapie, radioterapie
Toxine: benzen, toluen, insecticide
Medicamente: cloramfenicol, fenilbutazonă, săruri de aur, sulfonamide, fenitoină, carbamazepină, chinacrină, tolbutamidă
După hepatită
Sarcina
Hemoglobinurie paroxistică nocturnă
Tulburări ale măduvei osoase
Anemia aplastică
Mielodisplazie
Leucemie acută
Mielofibroză
Boli infiltrative: limfom, mielom, carcinom, leucemie cu celule păroase.
Afecțiuni non-medulare
Hipersplenism
Lupus eritematos sistemic
Infecție: tuberculoză, infecție cu HIV, leishmanioză, bruceloză
Deficiență nutrițională (anemie megaloblastică)

► Tratament

Cazurile ușoare de anemie aplastică sunt tratate cu terapie de susținere. Transfuziile de globule roșii și trombocite sunt administrate după cum este necesar, iar antibioticele sunt utilizate pentru tratarea infecțiilor.

Anemia aplastică severă este definită printr-un număr de neutrofile <500/µL, trombocite <20.000/µL, reticulocite <1% și celularitate a măduvei osoase <20%. Când este prezentă această constelație de caracteristici (sau trei din cele patru), supraviețuirea mediană fără tratament este de aproximativ trei luni și doar 20% dintre pacienți supraviețuiesc un an. Tratamentul de elecție la adulții tineri (sub 50 de ani) cu frați/surori compatibili cu antigenul leucocitar uman (HLA *)* este transplantul alogen de măduvă osoasă. Copiii și adulții tineri beneficiază, de asemenea, de transplantul alogen de măduvă osoasă roșie de la un donator neînrudit . Datorită riscurilor mai mari asociate cu acest tip de transplant, acesta este în general rezervat persoanelor care nu au beneficiat de terapie imunosupresoare.

La adulții cu vârsta peste 50 de ani sau la cei pentru care nu sunt disponibili donatori compatibili pentru antigenele leucocitare umane, cel mai potrivit tratament pentru anemia aplastică severă este imunosupresia cu globulină antitimocitară (ATG) *și* ciclosporină (sau tacrolimus). Globulina se administrează în spital împreună cu o transfuzie și suport antibiotic. Un regim util este administrarea intravenoasă a globulinei antitimocitare ecvine în doză de 40 mg/kg/zi timp de patru zile, în combinație cu ciclosporină în doză de 6 mg/kg, pe cale orală, de două ori pe zi. Globulina antitimocitară de iepure este mai imunosupresoare decât globulina antitimocitară ecvină și poate fi utilizată și în doză de 3,5 mg/zi.

Tabelul 13-11. Cauzele pancitopeniei.

kg intravenos pe parcursul a patru zile. Globulina în cauză trebuie utilizată în combinație cu corticosteroizi (prednison, 1 până la 2 mg/kg/zi timp de o săptămână, cu doza redusă treptat pe parcursul a două săptămâni) pentru a preveni reacțiile post-perfuzie și boala serului. Răspunsurile apar, în general, în decurs de patru până la douăsprezece săptămâni și sunt aproape întotdeauna doar parțiale, dar numărul de celule sanguine crește până la un nivel suficient pentru ca pacienții să trăiască în siguranță fără transfuzii.

Imunosupresia cu doze mari de ciclofosfamidă intravenoasă, administrată intravenos, la o rată de 200 mg/kg (greutate corporală ideală), a dus la remisiuni în cazurile persistente și trebuie luată în considerare la pacienții fără donatori de măduvă osoasă roșie potriviți. În trecut, androgenii au fost utilizați pe scară largă, cu o rată de răspuns scăzută. Cu toate acestea, este posibil să se gestioneze cu succes câțiva pacienți cu această modalitate de tratament. Un regim include oximetolonă la o rată de 2 până la 3 mg/kg administrată oral în fiecare zi.

► Evoluție și prognoză

Fără tratament, pacienții cu anemie aplastică severă dezvoltă un tablou clinic care duce la deces pe termen scurt. Transplantul alogen de măduvă osoasă roșie obține rezultate foarte bune la copii și adulți tineri, în special la frații și surorile care prezintă compatibilitate cu antigenul leucocitar uman (HLA). În acest ultim grup de pacienți , rata răspunsului complet durabil depășește 80%. Progresele în transplantul de la donatori neînrudiți l-au făcut o opțiune mai atractivă decât în trecut, iar răspunsuri durabile sunt obținute în mai mult de jumătate din cazuri. Tratamentul cu globulină antitimocitară are ca rezultat un răspuns parțial la aproximativ 70% dintre adulți, iar prognosticul pe termen lung pentru cei care răspund pare a fi satisfăcător. Tulburările hematologice clonale, cum ar fi *hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN),* leucemia mieloidă acută sau mielodisplazia, apar uneori la 25% dintre persoanele fără transplant după mulți ani de monitorizare.

► Când să se facă referire

Este important să se trimită toți pacienții la un hematolog.

► Când să se spitalizeze

Spitalizarea este necesară pentru tratarea infecției neutropenice sau pentru administrarea de globuline antitimocitare.

Armand P și colab. Transplant alogen de celule stem pentru anemia aplastică. Biol Blood Marrow Transplant. Mai 2007;13(5):505-16. [PMID: 17448909]

Bacigalupo A. Anemia aplastică: patogeneză și tratament. Programul de Educație Hematologică a Societății Ambulatorii de Hematologie. 2007:23-28. [PMID: 18024605]

Bacigalupo A și colab. Diagnosticul și tratamentul anemiei aplastice dobândite. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 aprilie; 23(2): 159-70. [PMID: 19327577]

Young NS. Mecanisme fiziopatologice în anemia aplastică dobândită. Programul de Educație Hematologică și Socio-Hematologică. 2006:72-7. [PMID: 17124043]

Young NS și colab. Concepte actuale în fiziopatologia și tratamentul anemiei aplastice. Blood. 15 octombrie 2006;108(8):2509-19. [PMID: 16778145]

NEUTROPENIE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Neutrofili < 1 800/ p l.

► Neutropenia profunda, si se detectan < 500 neutrófilos/ p l.

► Generalități

Neutropenia este diagnosticată atunci când numărul de neutrofile este <1.800/µL, deși persoanele de culoare și alte grupuri specifice au aproape întotdeauna un număr de neutrofile de până la 1.200/µL. Pacienții neutropenici sunt mai susceptibili la infecțiile cauzate de bacterii și fungi Gram-pozitivi și Gram-negativi. Riscul de infecție este direct proporțional cu severitatea neutropeniei. Riscul de infecție severă crește considerabil atunci când numărul de neutrofile scade sub 500/µL, iar un număr de neutrofile <100/µL („neutropenie profundă") crește riscul de infecție în câteva zile. Persoanele cu „neutropenie benignă cronică" rămân fără infecții timp de mai mulți ani, în ciuda concentrației lor scăzute și stabile de neutrofile. În schimb, numărul de neutrofile la persoanele cu neutropenie ciclică alternează între normal și scăzut, iar perioada în care riscul de infecții este crescut este nadirul.

Diverse afecțiuni ale măduvei osoase și afecțiuni non-medulare cauzează neutropenie (Tabelul 13-12). Toate cauzele anemiei aplastice (Tabelul 13-10) și pancitopeniei (Tabelul 13-11) duc uneori la neutropenie; atunci când sunt izolate, aceasta se datorează de obicei unei reacții medicamentoase idiosincratice, iar agranulocitoza (absența totală a neutrofilelor în sângele periferic) se datorează aproape întotdeauna unei reacții medicamentoase. În astfel de cazuri, examinarea măduvei osoase arată o absență aproape totală a precursorilor mieloizi, fără alterarea altor linii celulare. Neutropenia, în prezența unui tablou clinic normal al măduvei osoase, poate rezulta din distrugerea periferică de origine imună, sepsis sau hipersplenism. O altă cauză este **sindromul Felty** , care corespunde neutropeniei mediate imun.

Tabelul 13-12. Cauzele neutropeniei.

Tulburări ale măduvei osoase
Anemia aplastică
Aplazie leucocitară pură
Congenital
neutropenie ciclică
Medicamente: sulfonamide, clorpromazină, procainamidă, penicilină, cefalosporine, cimetidină, metimazol, fenitoină, clorpropamidă, medicamente antiretrovirale
Benignă cronică
Leucemie cu limfocite mari din granuloasă
Tulburări periferice
Hipersplenism
Septicemie
imunitarieni
Sindromul Felty
Infecția cu HIV

Această afecțiune este însoțită de artrită reumatoidă seropozitivă nodulară și splenomegalie. Neutropenia profundă poate apărea alături de tulburări clonale ale celulelor T, adesea cu morfologia - limfocitelor granulare mari, o afecțiune cunoscută sub numele de leucemie limfocitară cu celule T granulare mari.

► Manifestări clinice

Neutropenia provoacă stomatită și infecții cu bacterii sau fungi aerobi gram-pozitivi sau gram-negativi, cum ar fi *Candida* sau *Aspergillus.* Cele mai frecvente infecții sunt septicemia, celulita și pneumonia. În cazurile de neutropenie profundă, semnele obișnuite ale răspunsului inflamator la infecție pot fi diminuate sau absente . Cu toate acestea, inițial, orice febră la o persoană neutropenică trebuie presupusă a fi de origine infecțioasă.

► Tratament

Este important să se întrerupă utilizarea oricăror medicamente potențial dăunătoare. Infecțiile sunt tratate cu antibiotice cu spectru larg, dar trebuie acordată o atenție deosebită bacteriilor enterice gram-negative. Printre antibioticele eficiente se numără chinolonele, cum ar fi levofloxacina, în doză de 500 mg administrată oral sau intravenos zilnic, sau cefalosporinele mai noi, cum ar fi cefepima, în doză de 2 g administrată intravenos la fiecare 8 ore. Antifungicul voriconazol (administrat oral sau intravenos) oferă o eficacitate mai mare și mai puține efecte toxice în comparație cu amfotericina B.

Multe cazuri de neutropenie idiopatică sau autoimună răspund la factorii de creștere mieloizi, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) . Adesea, dozele administrate o dată sau de două ori pe săptămână sunt suficiente pentru a obține un număr protector de neutrofile.

Când sindromul Felty duce la infecții bacteriene recurente, splenectomia a fost în mod tradițional tratamentul de elecție, dar administrarea susținută a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) pare acum să fie eficientă și să ofere o alternativă non-chirurgicală. Prognosticul pentru pacienții cu neutropenie depinde de cauza subiacentă. Aproape toți pacienții cu agranulocitoză indusă de medicamente pot fi tratați cu antibiotice cu spectru larg și se pot recupera complet. Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (filgrastim), un factor de creștere mieloid, ajută la scurtarea duratei neutropeniei asociate chimioterapiei, care este însoțită de granulocite mari și răspunde, în general, la tratamentul cu ciclosporină sau metotrexat în doze mici.

► Când să se facă referire

Pacientul trebuie trimis la un hematolog când numărul de neutrofile este <1.000/pl.

► Când să se spitalizeze

Neutropenia singură nu este o indicație pentru spitalizare. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu neutropenie severă au o afecțiune preexistentă care necesită spitalizare și tratament.

Akhtari M și colab. Neutropenie autoimună la adulți. Autoimmun Rev. 2009 sept.;9(1):62-6. [PMID: 19293004]
Klastersky J și colab. Antibiotice orale ambulatorii pentru pacienții cu cancer neutropenic febril utilizând un scor predictiv pentru complicații. J Clin Oncol. 1 septembrie 2006;24(25):4129-34. [PMID: 16943529]
Klein C. Neutropenie congenitală. Programul de Educație Hematologică al Societății Americane de Hematologie. 2009:344-50. [PMID: 20008220]
Kuderer NM și colab. Impactul profilaxiei primare cu factor stimulator al coloniilor de granulocite asupra neutropeniei febrile și mortalității la pacienții adulți cu cancer care primesc chimioterapie: o analiză sistematică. J Clin Oncol. 20 iulie 2007;25(21):3158-67. [PMID: 17634496]
Rezaei N și colab. Neutropenia și bolile imunodeficitare primare. Int Rev Immunol. 2009;28(5):335-66. [PMID: 19811314]
Tesfa D și colab. Agranulocitoza indusă de medicamente idiosincratice: mecanisme posibile și tratament. Am J Hematol. Iulie 2009;84(7):428-34. [PMID: 19459150]

LEUCEMIAS Y OTROS TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS

Tulburările mieloproliferative rezultă din anomalii clonale dobândite ale celulelor stem hematopoietice. Deoarece aceste celule dau naștere la celule mieloide, celule eritroide și trombocite, se observă modificări calitative și cantitative în toate aceste linii celulare. În unele tulburări (leucemia mieloidă cronică), sunt prezente anomalii cromozomiale caracteristice specifice. În altele, nu se recunosc modificări citogenetice distinctive.

Tulburările mieloproliferative cauzează de obicei sindroame caracteristice cu constatări clinice și de laborator bine definite (Tabelele 13-13 și 13-14). Cu toate acestea, aceste tulburări sunt grupate împreună deoarece boala poate evolua de la o formă la alta și deoarece se observă frecvent condiții hibride. În plus, mutațiile genei *JAK2* par a fi implicate în dezvoltarea tuturor entităților patologice. Tulburările mieloproliferative, luate împreună, pot evolua spre leucemie mieloidă acută.

POLICITEMIE ADEVĂRATĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Mutația genei *JAK2* .
- Creșterea masei de globule roșii.
- Splenomegalie.
- Saturație arterială normală a oxigenului.
- Numărul de leucocite și trombocite este aproape întotdeauna crescut.

Tabelul 13-13. Clasificarea tulburărilor mieloproliferative.

Sindroame mieloproliferative
Policitemie adevărată
Mielofibroză
Trombocitoză esențială
Leucemie mieloidă cronică
Sindroame mielodisplazice
Leucemie mieloidă acută

Cuadro 13-14. Datos de laboratorio en los trastornos mieloproliferativos.

	Leucocitos	Hematócrito	Recuento de plaquetas	Morfología de eritrocitos
Leucemia mielógena crónica	TT	N	N o T	N
Mielofibrosis	No i o T	No i	i o N o T	Anormal
Policitemia verdadera	N o T	i	No T	N
Trombocitosis esencial	N o T	N	TT	N

N, normal.

► Generalități

Policitemia adevărată este o tulburare mieloproliferativă dobândită care determină o producție excesivă a tuturor celor trei linii celulare hematopoietice, în special a eritrocitelor. Hematocritul este crescut (la nivelul mării), cu valori mai mari de 54% la bărbați sau 51% la femei. Eritrocitoza adevărată, caracterizată printr-o creștere a masei de globule roșii, diferă de eritrocitoza falsă, care rezultă dintr-o reducere a volumului plasmatic.

Policitemia primară (policitemia adevărată) este o afecțiune a măduvei osoase caracterizată prin generarea excesivă și autonomă de celule eritroide. Producția de eritroid este independentă de eritropoietină, iar nivelurile serice de eritropoietină sunt scăzute. O mutație a genei *JAK2,* o moleculă de semnalizare, a fost demonstrată în 95% din cazuri și este probabil implicată în patogeneză.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cele mai frecvente disconforturi atribuite eliminării volumului sanguin și hipervâscozității sunt durerile de cap, amețelile, tinitusul, vederea încețoșată și oboseala. Mâncărimea generalizată, în special după o baie fierbinte, rezultă din eliberarea de histamină din bazofile. Epistaxisul este probabil secundar angorjării vaselor de sânge mucoase, împreună cu hemostaza anormală datorată anomaliilor calitative ale funcției plachetare. Aproximativ 60% dintre pacienți sunt bărbați, iar vârsta mediană de debut este de 60 de ani. Policitemia apare rar la persoanele sub 40 de ani.

Examenul fizic relevă abundență și congestie a venelor retiniene. Splina este palpabilă în 75% din cazuri, dar este aproape întotdeauna mărită la imagistică.

Cea mai frecventă complicație a policitemiei adevărate este tromboza, care este, de asemenea, principala cauză de morbiditate și mortalitate în această afecțiune. Tromboza pare a fi legată de creșterea vâscozității sângelui și de funcția plachetară anormală. Policitemia necontrolată duce la o incidență foarte mare a complicațiilor trombotice chirurgicale, iar intervenția chirurgicală electivă trebuie amânată până la tratarea afecțiunii. Paradoxal, pe lângă tromboză, sângerarea este, de asemenea, crescută. Există o incidență ridicată a ulcerului peptic.

B. Date de laborator

Semnul distinctiv al policitemiei adevărate este un hematocrit mai mare decât normal, uneori depășind 60%. Morfologia eritrocitelor este normală (Tabelul 13-14). Prin definiție , masa eritrocitară este crescută, dar este rareori măsurată. Numărul de leucocite este crescut, până la 10.000 până la 20.000/µL, iar numărul de trombocite este variabil crescut, uneori până la concentrații mai mari de 1 milion/µL. Morfologia trombocitelor este de obicei normală. Leucocitele sunt în general normale, dar bazofilia și eozinofilia sunt frecvent prezente. Nivelurile de eritropoietină sunt suprimate și aproape întotdeauna scăzute. Diagnosticul trebuie confirmat de prezența mutației *JAK2* (JAK2V617F); absența acesteia ar trebui să îl determine pe medic să pună la îndoială diagnosticul.

Măduva osoasă este hipercelulară cu panhiperplazie a tuturor elementelor hematopoietice, dar analiza măduvei osoase nu este de obicei necesară pentru stabilirea diagnosticului. Depozitele de fier sunt aproape niciodată prezente deoarece acestea sunt transferate în masa circulantă crescută a eritrocitelor. Deficitul de fier poate apărea și din cauza sângerărilor gastrointestinale cronice. Hemoragiile pot scădea hematocritul la niveluri normale (sau mai mici) și pot cauza confuzie diagnostică.

Nivelurile de vitamina B12 sunt semnificativ crescute din cauza concentrației crescute de transcobalamină III (secretată de leucocite). Producția excesivă de acid uric poate provoca hiperuricemie.

Deși morfologia eritrocitelor este de obicei normală atunci când este prezentă tulburarea, după tratamentul cu flebotomii pot apărea microcitoză, hipocromie și poikilocitoză datorate deficitului de fier (vezi mai jos). Hipersplenismul progresiv duce, de asemenea, la eliptocitoză.

Diagnostic diferențial

Policitemia falsă, în care hematocritul ridicat se datorează unui volum plasmatic contractat mai degrabă decât unei creșteri a masei de globule roșii, poate fi legată de utilizarea diureticelor sau poate apărea fără o cauză evidentă.

O cauză secundară a policitemiei trebuie suspectată atunci când splenomegalia este absentă și hematocritul crescut nu este însoțit de o creștere a altor linii celulare. Cauzele secundare ale policitemiei includ hipoxia și fumatul; la fumători, concentrațiile de carboxihemoglobină pot fi crescute (Tabelul 13-15). Imagistica renală cu tomografie computerizată sau ecografie poate fi luată în considerare pentru a identifica un chist sau o tumoră secretoare de eritropoietină. Un istoric familial pozitiv ar trebui să determine investigarea hemoglobinei congenitale cu legare ridicată a oxigenului. Absența unei mutații *JAK2* sugerează un diagnostic diferit. Cu toate acestea, astfel de mutații sunt frecvent întâlnite și în tulburările mieloproliferative, trombocitoza idiopatică și mielofibromatoza.

Tabelul 13-15. Cauzele policitemiei.

Policitemie falsă
Policitemie secundară
Hipoxie: boli de inimă, neuropatie, altitudine mare
Carboxihemoglobină: fumat
Leziuni renale
Tumori secretoare de eritropoietină (neobișnuite)
Hemoglobine anormale (rare) Policitemie adevărată

Policitemia adevărată trebuie diferențiată de alte tulburări mieloproliferative (Tabelul 13-14). O creștere marcată a numărului

de leucocite (>30.000/µL) sugerează leucemia mieloidă cronică. În mielofibroză, în sângele periferic se observă eritrocite cu morfologie anormală și eritrocite nucleate. Când numărul de trombocite este semnificativ crescut, se diagnostichează trombocitoză esențială.

► Tratament

Tratamentul de elecție este flebotomia. O unitate de sânge (aproximativ 500 ml) este prelevată săptămânal până când hematocritul scade sub 45% și este menținut sub acest nivel prin repetarea flebotomiilor, după cum este necesar. Pacienții la care flebotomia este problematică (din cauza accesului venos deficitar sau din motive logistice) pot fi tratați în principal cu hidroxiuree (vezi mai jos). Flebotomia repetată provoacă deficit de fier și, prin urmare, necesitatea acestei proceduri trebuie redusă treptat. Suplimentarea cu fier trebuie evitată, deoarece ar anula scopul unui program de flebotomie. Menținerea unui hematocrit normal a demonstrat deja că reduce incidența complicațiilor trombotice. O dietă săracă în fier poate, de asemenea, prelungi intervalele dintre flebotomii.

Terapia mielosupresoare este uneori indicată. Indicațiile includ necesitatea flebotomiilor, trombocitozei și pruritului persistent. Reducerea concentrației de trombocite la <600.000/µL a demonstrat că scade riscul complicațiilor trombotice. S-a demonstrat că agenții alchilanți cresc riscul de conversie a acestei boli în leucemie acută și ar trebui evitați. Hidroxiureea este acum utilizată pe scară largă atunci când este indicată terapia mielosupresoare. Doza obișnuită este de 500 până la 1.500 mg/zi, administrată oral, ajustată pentru a menține trombocitele <500.000/µL fără a reduce numărul de neutrofile la <2.000/µL. Când hidroxiureea nu este tolerată, aceasta poate fi înlocuită cu anagrelidă sau administrată concomitent, dar nu este medicamentul inițial de elecție. Dozele mici de aspirină (75 până la 81 mg zilnic) s-au dovedit a reduce riscul de tromboză fără sângerări excesive și ar trebui să facă parte din tratamentul tuturor pacienților fără contraindicații pentru aspirină. Interferonul alfa pegilat s-a dovedit recent a fi eficient ***în*** controlul manifestărilor hematologice ale policitemiei. Cu toate acestea, având în vedere efectele sale adverse, utilitatea sa în tratamentul acestei afecțiuni nu a fost stabilită definitiv .

Alopurinolul (300 mg administrat oral) poate fi indicat pentru hiperuricemie. Ocazional, tratamentul antihistaminic cu difenhidramină sau alți antagoniști H1 ajută la controlul pruritului, iar unele publicații sugerează eficacitatea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei în cazurile rezistente.

► Prognoză

Policitemia este o boală indolentă, cu o supraviețuire mediană de 11 până la 15 ani. Principala cauză de morbiditate și mortalitate este tromboza arterială. În timp, policitemia adevărată poate evolua spre mielofibroză sau leucemie mieloidă cronică.

Aproximativ 5% din cazuri evoluează spre leucemie mieloidă acută (LAM), care este cel mai adesea rezistentă la tratament.

► Când să se facă referire

Pacienții cu policitemie adevărată trebuie îndrumați către un hematolog.

► Când să se spitalizeze

Acești pacienți nu necesită spitalizare.

Levine RL. Mecanisme ale mutațiilor în neoplasmele mieloproliferative. Best Pract Res Clin Haematol. Decembrie 2009;22(4):489-94. [PMID: 19959098]
Quintás-Cardama A și colab. Interferonul alfa-2a pegilat produce rate ridicate de răspuns hematologic și molecular la pacienții cu trombocitemie esențială avansată și policitemie vera. J Clin Oncol. 10 noiembrie 2009; 27(32):5418-24. [PMID: 19826111]
Zhan H și colab. Diagnosticul și gestionarea policitemiei vera, trombocitemiei esențiale și mielofibrozei primare în era JAK2 V617F. Clin Adv Hematol Oncol. Mai 2009;7(5):334-42. [PMID: 19521323]

TROMBOCITOZĂ ESENȚIALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Număr crescut de trombocite fără alte cauze.
- ► Masă normală a globulelor roșii.
- ► Absența cromozomului Philadelphia.

► Generalități

Trombocitoza esențială este o afecțiune mieloproliferativă rară, de cauză necunoscută, în care proliferarea marcată a megacariocitelor în măduva osoasă duce la o creștere a numărului de trombocite . Ca și în cazul policitemiei vera, detectarea recentă a unei frecvențe ridicate a mutațiilor *JAK2* la acești pacienți ne va permite să aflăm mai multe despre această afecțiune.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Trombocitoza esențială apare de obicei între vârstele de 50 și 60 de ani, iar incidența este ușor mai mare la femei. Tulburarea este adesea suspectată atunci când se constată un număr mare de trombocite. Mai rar, primul semn este tromboza, care este cea mai frecventă problemă clinică, iar riscul acesteia crește odată cu vârsta. Tromboza venoasă poate apărea în locații neobișnuite, cum ar fi venele mezenterice, hepatice sau porte. Unii pacienți prezintă eritromelalgie, o durere arzătoare la nivelul mâinilor, însoțită de eritem; acest simptom este ameliorat în mod sigur de aspirină. Hemoragia, aproape întotdeauna mucoasă, este mai puțin frecventă și este asociată cu un defect plachetar calitativ concomitent. Splenomegalia este observată în cel puțin 25% din cazuri.

B. Date de laborator

Caracteristica definitorie a acestei tulburări este o concentrație mare de trombocite, care poate fi >2.000.000/µL (Tabelul 13-14). Numărul de leucocite este adesea ușor crescut, de obicei nu >30.000/µL, dar există unele forme mieloide imature. Hematocritul este normal. Frotiul de sânge periferic relevă trombocite mari, dar formele gigantice degranulate observate în mielofibroză nu sunt observate. Morfologia eritrocitelor este normală.

Măduva osoasă prezintă o concentrație mai mare de megacariocite, dar fără alte modificări morfologice. Cromozomul Philadelphia este absent, deși în toate cazurile suspectate gena de fuziune *bcr/abl trebuie evaluată* prin studii moleculare ale sângelui periferic pentru a distinge între afecțiune și leucemia mieloidă cronică.

Diagnostic diferențial

Trombocitoza esențială trebuie diferențiată de cauzele secundare ale concentrației crescute de trombocite. În trombocitoza reactivă, numărul de trombocite este rareori >1 milion/µL. Tulburările inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă și colita ulcerativă, determină creșteri marcate ale concentrației de trombocite, la fel ca multe infecții cronice. Trombocitoza feriprivă se observă doar atunci când anemia este severă. După splenectomie, numărul de trombocite crește temporar. În jumătate din cazuri, *se detectează mutații în gena care codifică JAK2.*

În ceea ce privește alte tulburări mieloproliferative, absența eritrocitozei o distinge de policitemia adevărată. Spre deosebire de mielofibroză, morfologia eritrocitelor este normală; nu se observă eritrocite nucleate și trombocite gigante degranulate. În leucemia mieloidă cronică, cromozomul Philadelphia (sau *bcr/abl* prin studii moleculare) stabilește diagnosticul.

► Tratament

Riscul de tromboză poate fi redus prin controlul concentrației plachetare, care trebuie menținută sub 500.000/µL. Tratamentul de elecție este hidroxiureea în doză de 0,5 până la 2 g/zi. Acest medicament s-a dovedit a fi mai eficient decât anagrelida în prevenirea evenimentelor trombotice fără creșterea toxicității. Când hidroxiureea este slab tolerată din cauza anemiei, se pot adăuga doze mici de anagrelidă, 1 până la 2 mg/zi; dozele mai mari cauzează adesea complicații precum cefalee, edem periferic și insuficiență cardiacă congestivă. Recent, s-a demonstrat că interferonul alfa-2 pegilat generează răspunsuri hematologice marcate, dar eficacitatea sa în tratament nu a fost încă stabilită.

Simptomele vasomotorii, cum ar fi eritromelalgia și parestezia , răspund rapid la acidul acetilsalicilic, iar administrarea pe termen lung a acestui medicament în doze mici (81 mg/zi) poate reduce riscul complicațiilor trombotice. În cazuri rare de sângerare severă, concentrația plachetară poate fi redusă rapid prin tromboforeză.

► Evoluție și prognoză

Trombocitoza esențială este o tulburare indolentă cu supraviețuire prelungită; în medie, are o durată de >15 ani de la diagnosticare și nu pare să fie diferită de cea a grupului de control similar la pacienții cu vârsta sub 50 de ani. Principala cauză a morbidității (tromboza) poate fi redusă prin controlul adecvat al trombocitelor. Ulterior, în evoluția bolii, măduva osoasă poate deveni fibroasă și poate apărea splenomegalie masivă; ocazional, se dezvoltă infarct splenic. Există un risc de 10 până la 15% de progresie spre mielofibroză după 15 ani și un risc de 1 până la 5% de transformare în leucemie acută 20 de ani mai târziu.

► Când să se facă referire

Pacienții cu trombocitoză esențială trebuie îndrumați către un hematolog.

Beer PA și colab. Patogeneza și gestionarea trombocitemiei esențiale. Programul de Educație Hematologică a Societății Americane de Hematologie. 2009:621-8. [PMID: 20008247]
Levine R.L. și colab. Noi progrese în patogeneza și terapia trombocitozei esențiale. Programul de Educație Hematologică a Societății Americane de Hematologie. 2008:76-82. [PMID: 19074062]
Tefferi A și colab. Trombocitemia esențială și sarcina: observații din studii recente și recomandări de gestionare. Am J Hematol. Octombrie 2009;84(10):629-30. [PMID: 19731306]

MIELOFIBROZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Splenomegalie marcată.
- Dacriopoikilocitoză în frotiul periferic.
- Hemoleucogramă leucoeritroblastică; trombocite gigante anormale.
- Măduvă osoasă hipercelulară cu fibroză de reticulină sau colagen .

► Informații generale

Mielofibroza (mielofibroza cu metaplazie mieloidă, metaplazie mieloidă agnogenă) este o tulburare mieloproliferativă caracterizată prin fibroză a măduvei osoase, splenomegalie și aspect leucoeritroblastic în sângele periferic cu dacriopoikilocitoză. Se crede că fibroza apare ca răspuns la creșterea secreției de *factor de creștere derivat din trombocite (PDGF)* și, posibil, a altor citokine. Ca răspuns la fibroza măduvei osoase, hematopoieza extramedulară are loc în ficat, splină și ganglionii limfatici. În aceste situsuri, celulele mezenchimale responsabile de hematopoieza fetală sunt adesea reactivate. Ca și în alte boli mieloproliferative, modificările căii de semnalizare JAK2 pot juca un rol în patogeneză.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Mielofibroza se manifestă de obicei la adulții cu vârsta peste 50 de ani și are, de obicei, un debut insidios. Cel mai frecvent, pacienții prezintă oboseală din cauza anemiei sau senzației de plenitudine abdominală asociată cu splenomegalie. Manifestările mai puțin frecvente includ sângerări și dureri osoase. Splenomegalia este întotdeauna observată la examinare și este adesea masivă. Ficatul este mărit în mai mult de jumătate din cazuri.

Mai târziu în evoluția bolii, insuficiența progresivă a măduvei osoase începe pe măsură ce fibroza crește. Trombocitopenia progresivă duce la sângerări. Splina continuă să se mărească, provocând sațietate precoce. Pot apărea episoade dureroase de infarct splenic. Pacientul devine cașectic și poate prezenta dureri osoase severe, în special în partea superioară a gambelor. Hematopoieza hepatică duce la hipertensiune portală cu ascită, varice esofagiene și uneori mielită transversă din cauza mielopoiezei în spațiul epidural.

B. Date de laborator

Pacienții prezintă aproape invariabil anemie atunci când se prezintă la medic. Numărul de leucocite este variabil - scăzut, normal sau ridicat - și poate ajunge până la 50.000/µL. Numărul de trombocite este, de asemenea, variabil. Frotiul de sânge periferic este alarmant, cu poikilocitoză marcată și multiple forme în formă de lacrimă în linia de celule roșii din sânge. Se observă eritrocite nucleate, iar seria mieloidă este alterată, formele imature incluzând un procent mic de promielocite sau mieloblaste. Morfologia plachetară poate fi atipică și se pot observa trombocite gigante degranulate (fragmente de megacariocite). Triada formată din dacriopoikilocitoză, sânge leucoeritroblastic și trombocite gigante anormale este un indicator puternic al mielofibrozei.

Aspirația măduvei osoase (puncție uscată) este de obicei

imposibilă, deși la debutul bolii este hipercelulară, cu o creștere marcată a megacariocitelor. În acest stadiu, fibroza este detectată prin colorare cu argint, care arată o creștere a fibrelor de reticulină. Ulterior, biopsia relevă o fibroză mai severă, cu înlocuirea ulterioară a precursorilor hematopoietici cu colagen. Nu există nicio anomalie cromozomială caracteristică.

Diagnostic diferențial

Un model hematologic leucoeritroblastic poate fi observat și din alte motive, cum ar fi ca răspuns la infecții severe, inflamații sau procese infiltrative ale măduvei osoase. Cu toate acestea, nu există poikilocitoză (aspect de lacrimă) sau trombocite gigantice anormale. Fibroza măduvei osoase poate fi prezentă în carcinomul metastatic, boala Hodgkin și leucemia cu celule păroase. Astfel de tulburări sunt diagnosticate prin morfologia caracteristică a țesuturilor afectate.

În raport cu alte tulburări mieloproliferative, leucemia mieloidă cronică este diagnosticată atunci când există leucocitoză marcată, morfologie eritrocitară normală și prezența *genei de fuziune bcr/abl.* Policitemia adevărată este caracterizată printr-un hematocrit crescut. Trombocitoza esențială prezintă predominant și constant o concentrație crescută de trombocite.

► Tratament

Pacienții cu forme ușoare ale bolii pot să nu necesite tratament sau doar suport transfuzional ocazional. Agenții biologici au demonstrat unele beneficii. Talidomida a oferit răspunsuri definitive cu o toxicitate acceptabilă, iar lenalidomida poate avea o eficacitate echivalentă cu o toxicitate mai mică. Studiile clinice sunt în curs de desfășurare pentru a evalua efectul inhibitorilor JAK2, dar este prea devreme pentru a cunoaște rezultatele. Transplantul alogen de măduvă osoasă a fost efectuat cu succes cu o rată de supraviețuire pe termen lung de 50% și ar trebui luat în considerare la pacienții mai tineri. Utilizarea unor regimuri mai puțin toxice, non-mieloablative, pentru transplantul alogen a dat rezultate încurajatoare. Pacienții anemici sunt susținuți prin transfuzii. Eritropoietina poate crește producția de globule roșii și poate reduce necesarul de transfuzii. Splenectomia nu se efectuează de rutină, dar este indicată atunci când splenomegalia provoacă episoade recurente de durere, trombocitopenie severă sau când nevoia de transfuzii este inacceptabilă.

► Curs și prognoză

Supraviețuirea mediană de la momentul diagnosticului este de aproximativ cinci ani. Tratamentele cu agenți biologici, cum ar fi talidomida și lenalidomida, precum și transplantul de celule stem alogene cu intensitate redusă , par să ofere acum posibilitatea îmbunătățirii rezultatului final pentru mulți pacienți. Mielofibroza în stadiu terminal este caracterizată prin slăbiciune generalizată, insuficiență hepatică și sângerări din cauza trombocitopeniei, iar unele cazuri progresează spre leucemie mieloidă acută.

► Când să se facă referire

Pacienții cu suspiciune de mielofibroză trebuie îndrumați către un hematolog.

► Când să se spitalizeze

Spitalizarea nu este aproape niciodată necesară.

Cervantes F și colab. Nou sistem de scorare prognostică pentru mielofibroza primară bazat pe un studiu al Grupului Internațional de Lucru pentru Cercetarea și Tratamentul Mielofibrozei. Blood. 26 martie 2009;113(13): 2895-901. [PMID: 18988864]

Kroger N și colab. Transplant alogen de celule stem după condiționare cu intensitate redusă la pacienții cu mielofibroză: un studiu prospectiv, multicentric al Grupului de lucru pentru leucemie cronică din cadrul Grupului European pentru Transplant de Sânge și Măduvă. Blood. 17 decembrie 2009; 114(26):5264-70. [PMID: 19812383]

Rambaldi A și colab. De la paliație la terapia epigenetică în mielofibroză. Programul de Educație Hematologică și Socio-Hematolologică. 2008:83-91. [PMID: 19074063]

Tefferi A și colab. Dependența de transfuzie la prezentare și dobândirea acesteia în primul an de la diagnostic sunt ambele la fel de dăunătoare pentru supraviețuire în mielofibroza primară - relevanța prognostică este independentă de IPSS sau cariotip. Am J Hematol. 2010 ian;85(1):14-7. [PMID: 20029953]

LEUCEMIE MIELOGENĂ CRONICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Leucocitoză extrem de mare.
- Seria mieloidă s-a deplasat puternic spre stânga, dar cu un procent scăzut de promielocite și celule primordiale.
- Prezența cromozomului Philadelphia sau *a genei bcr/abl.*

► Generalități

mieloidă cronică (LMC *)* este o tulburare mieloproliferativă caracterizată prin supraproducția de celule mieloide. Aceste celule își păstrează capacitatea de a se diferenția, iar în stadiile inițiale, funcția măduvei osoase este normală.

Leucemia mieloidă cronică este caracterizată printr-o anomalie cromozomială specifică și o alterare moleculară. Cromozomul Philadelphia provine dintr-o translocație reciprocă între brațele lungi ale cromozomilor 9 și 22. O porțiune mare din 22q se translocă în 9q, iar o porțiune mai mică din 9q se translocă în 22q. Porțiunea translocată din 9q conține *abl,* o proto-oncogenă care este omologul celular al virusului leucemiei murine Ableson. Gena *abl* este recepționată într-un loc specific pe 22q, grupul de puncte de rupere (bcr). Gena de fuziune *bcr/abl produce o proteină nouă care diferă de* transcriptul normal al genei *abl* deoarece posedă activitate tirozin kinază (o activitate caracteristică genelor transformante). Dovezile că gena de fuziune *bcr-abl* este patogenă au fost obținute din modele transgenice de șoareci în care introducerea genei a cauzat aproape invariabil leucemie, iar răspunsul clinic remarcabil al bolii la inhibitorii acestei gene, ca o dovadă suplimentară importantă.

Inițial, leucemia mieloidă cronică (faza cronică) nu evoluează ca o boală malignă. Funcția normală a măduvei osoase este păstrată, leucocitele se diferențiază și, în ciuda anumitor anomalii calitative, neutrofilele combat infecțiile în mod normal. Cu toate acestea, leucemia mieloidă cronică este adesea instabilă și, fără tratament, boala progresează către un stadiu accelerat și ulterior către o fază blastică acută, care este morfologic imposibil de distins de leucemia acută. În ultimii ani, progresele remarcabile în tratament au schimbat cursul natural al bolii, iar progresia neobosită către stadiile mai avansate este mult încetinită, dacă nu chiar eliminată.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Leucemia mieloidă cronică este o afecțiune specifică vârstei mijlocii

(vârsta mediană la prezentare este de 55 de ani). Pacienții prezintă de obicei oboseală, transpirații nocturne și febră subgrade, legate de starea hipermetabolică cauzată de producția excesivă de leucocite. Ocazional, pacienții se plâng de senzație de presiune abdominală legată de splenomegalie. În multe cazuri, leucocitoza este descoperită întâmplător. Rareori, pacienții prezintă un sindrom clinic legat de leucostazie, inclusiv vedere încețoșată și insuficiență respiratorie sau priapism. În aceste cazuri, numărul de leucocite este de obicei >500.000/µL.

La examinare, splina este mărită (adesea semnificativ), iar sensibilitatea sternală poate fi prezentă ca semn al expansiunii excesive a măduvei osoase. Aceste anomalii sunt aproape niciodată recunoscute atunci când sunt descoperite în timpul monitorizării de laborator de rutină.

Progresia accelerată a bolii este adesea însoțită de febră fără infecție, dureri osoase și splenomegalie.

B. Date de laborator

Semnul distinctiv al leucemiei mieloide cronice este leucocitoza; numărul median de leucocite la momentul diagnosticului este de 150.000/µL, deși în unele cazuri este doar ușor crescut (Tabelul 13-14). Sângele periferic este caracteristic. Seria mieloidă este deplasată spre stânga, cu o predominanță a formelor mature, iar numărul de celule este în general proporțional cu stadiul lor de maturare. De obicei, există <5% celule germinale primordiale. Se poate observa bazofilie și eozinofilie a granulocitelor. Când pacientul se prezintă la medic, anemia este aproape niciodată prezentă. Morfologia eritrocitelor este normală, iar eritrocitele nucleate sunt rareori găsite. Concentrațiile de trombocite pot fi normale sau ridicate (ocazional, foarte ridicate).

Măduva osoasă este hipercelulară, cu mielopoieza deplasată spre stânga. Mieloblastele constituie <5% din celulele măduvei osoase .

Caracteristica definitorie a bolii este detectarea genei *bcr/abl* în sângele periferic. Cel mai bine se realizează acest lucru utilizând testul PCR (reacția în lanț a polimerazei) *din sângele periferic* . Examinarea măduvei osoase nu este necesară pentru diagnostic, deși este utilă pentru prognostic și pentru detectarea altor afecțiuni cromozomiale pe lângă cromozomul Philadelphia.

Pe măsură ce boala progresează spre fazele accelerată și blastică, apar anemia progresivă și trombocitopenia, iar procentul de celule primordiale din sânge și măduva osoasă crește. Leucemia mieloidă cronică în faza de celule primordiale este diagnosticată atunci când celulele primordiale cuprind mai mult de 20% din celulele măduvei osoase.

Diagnostic diferențial

Debutul bolii trebuie diferențiat de leucocitoza reactivă asociată cu infecții. În aceste cazuri, concentrația leucocitelor este aproape întotdeauna <50.000/µL, nu există splenomegalie, iar gena *bcr/abl nu este găsită* .

Leucemia mieloidă cronică trebuie diferențiată de alte tulburări mieloproliferative (Tabelul 13-14). Hematocritul nu trebuie să fie crescut, morfologia eritrocitelor este normală, iar eritrocitele nucleate sunt absente sau rare. Diagnosticul definitiv se stabilește prin descoperirea genei *bcr/abl* .

► Tratament

Tratamentul nu este de obicei urgent, chiar și în cazul leucocitozei >200.000/µL, deoarece aproape toate celulele circulante sunt celule mieloide mature, care sunt mai mici și mai deformabile decât celulele leucemice primitive. În cazuri rare, simptomele rezultă din hiperleucocitoza extremă.

(priapism, insuficiență respiratorie, vedere încețoșată, stare mentală alterată), leucafereza se efectuează imediat, fără niciun tratament mielosupresor.

Mesilatul de imatinib inhibă în mod specific activitatea tirozin kinazei *oncogenei bcr/abl.* Este bine tolerat și, de fapt, aproape întotdeauna (98%) realizează controlul hematologic al bolii în faza cronică. La pacienții aflați în această fază, doza standard este de 400 mg administrată oral pe zi. Dozele mai mari, cum ar fi 600 până la 800 mg/zi, pot produce răspunsuri inițiale mai rapide, dar efectele lor adverse sunt mai pronunțate și nu există dovezi că acestea îmbunătățesc rezultatele pe termen lung în comparație cu cele obținute cu doza standard. Cele mai frecvente efecte toxice sunt greața, umflarea periorbitală, edemul, erupția cutanată și mialgia, deși multe dintre acestea sunt ușoare. Mai puțin de 5% dintre pacienți întrerup administrarea medicamentului din cauza unor efecte adverse inacceptabile.

Răspunsul este evaluat în mai multe moduri. În primul rând, pacientul trebuie să aibă remisie hematologică completă, cu normalizarea hemoleucogramei și splenomegalie. Aceasta apare de obicei pe parcursul a câteva săptămâni, dar ar trebui obținută în termen de trei luni. În al doilea rând, trebuie obținută remisia citogenetică; în mod ideal, aceasta apare în termen de șase luni, dar cu siguranță în termen de 12 luni. Un „răspuns citogenetic major" este identificat atunci când <35% din metafaze conțin cromozomul Philadelphia, iar un „răspuns citogenetic complet" indică absența cromozomului anormal prin teste citogenetice standard. Determinarea cantitativă a genei *bcr/abl* prin teste de reacție în lanț a polimerazei a devenit standardul de aur pentru evaluare. Scopul terapeutic actual este de a obține un „răspuns molecular bun", cu o reducere de cel puțin 3 log a nivelului *bcr/abl* . În general, aceasta corespunde unui raport *bcr/abl* (comparativ cu *abl)* <0,01. Pacienții care ating acest nivel de răspuns molecular au un prognostic excelent, 100% dintre acești subiecți fiind fără progresie la opt ani. În plus, în acest grup cu un prognostic favorabil, profunzimea remisiunii moleculare pare să crească în timp, ceea ce duce la speranța că acesta ar putea fi într-adevăr un tratament curativ. Cea mai bună cale de acțiune pentru persoanele cu răspunsuri moleculare suboptimale este trecerea de la imatinib la un inhibitor alternativ de tirozin kinază, cum ar fi dasatinib (sau nilotinib). Dasatinib pare a fi un agent mai puternic și poate acționa asupra a aproape 90% din mutațiile *bcr/abl* care limitează eficacitatea imatinibului. Dasatinib poate fi administrat în doză de 100 mg/zi, dar absorbția sa depinde de un mediu acid și nu poate fi utilizat concomitent cu medicamente care scad aciditatea gastrică. Pacienții care nu obțin un răspuns molecular bun cu oricare dintre aceste medicamente prezintă un risc mai mare de progresie și, prin urmare, ar trebui luați în considerare pentru tratamentul de transplant alogen.

Pacienții aflați într-o fază accelerată a leucemiei mieloide cronice trebuie tratați inițial cu imatinib, 600 mg/zi, sau dasatinib, 100 mg/zi, dar trebuie luat în considerare transplantul alogen.

Singurul tratament curativ dovedit pentru leucemia mieloidă cronică este transplantul alogen de măduvă osoasă. Cele mai bune rezultate (rata de vindecare de 80%) se obțin la pacienții sub 40 de ani al căror transplant de la o rudă cu antigen leucocitar uman (HLA) compatibil este efectuat în decurs de un an de la diagnosticare. Introducerea imatinibului a schimbat abordarea transplantului alogen pentru acest tip de leucemie. Transplantul alogen este acum rezervat pacienților a căror boală nu este bine controlată, celor a căror leucemie progresează după controlul inițial și celor aflați într-o fază accelerată a bolii. Este prea devreme pentru a evalua dacă potențialul curativ al transplantului este compromis la pacienții tratați inițial cu imatinib în comparație cu utilizarea transplantului ca tratament inițial.

► Curs și prognoză

În era imatinibului (din 2001) și odată cu apariția recentă a unor noi agenți moleculari țintiți, peste 80% dintre pacienți rămân în viață și fără progresia bolii la opt ani. Persoanele cu răspunsuri moleculare satisfăcătoare la inhibitorul tirozin kinazei au un prognostic excelent și o rată de supraviețuire care se apropie de 100% la opt ani, iar o fracțiune dintre acestea pot fi vindecate. Transplantul alogen de celule stem primordiale este singura opțiune curativă dovedită, dar unele efecte pot fi gestionate cu medicamente orale bine tolerate.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu leucemie mieloidă cronică trebuie trimiși la un hematolog.

► Când trebuie spitalizat/ă

La spitalizare rareori este necesară și trebuie să rezervați pentru simptomele leucemiei în momentul diagnosticului sau pentru transformarea leucemiei aguda.

Cortes JE și colab. Studiu de fază III, randomizat, deschis, privind administrarea zilnică de imatinib mesilat 400 mg versus 800 mg la pacienți cu leucemie mieloidă cronică nou diagnosticată, netratată anterior, în fază cronică, utilizând criterii de evaluare moleculare: studiu de optimizare și selectivitate a inhibitorilor de tirozin kinază. J Clin Oncol. 2010 ian. 20;28(3):424-30. [PMID: 20008622]

Goldman JM. Tratament inițial pentru pacienții cu LMC. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:453-60. [PMID: 20008231]

Hughes TP și colab. Monitorizarea răspunsului bolii la inhibitorul de tirozină în LMC. Programul de Educație Hematologică a Societății Americane de Hematologie. 2009: 477-87. [PMID: 20008233]

White D și colab. Măsurarea inhibării in vivo a kinazei BCR-ABL pentru monitorizarea blocării țintei induse de imatinib și prezicerea răspunsului în leucemia mieloidă cronică. J Clin Oncol. 1 octombrie 2007;25(28):4445-51. [PMID: 17906206]

SINDROMURI MIELODISPLAZICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Citopenii cu măduvă osoasă hipercelulară.

► Alterări morfologice în două sau mai multe linii celulare hematopoietice.

► Informații generale

Sindroamele mielodisplazice sunt un grup de tulburări clonale dobândite ale celulei primordiale hematopoietice. Acestea sunt caracterizate printr-o constelație de citopenii, măduvă osoasă hipercelulară și diverse anomalii morfologice și citogenetice. Tulburarea este de obicei idiopatică, dar este observată și după chimioterapia citotoxică. În cele din urmă, tulburarea poate progresa spre leucemie mieloidă acută, iar în trecut, termenul „preleucemie" a fost folosit pentru a descrie aceste afecțiuni. Deși în...

În mielodisplazie, nu se observă nicio tulburare cromozomială specifică ; frecvent, există anomalii care includ brațul lung al cromozomului 5 (care conține mai multe gene ce codifică factorii de creștere și receptorii implicați în mielopoieză), precum și deleții ale cromozomilor 5 și 7.

Mielodisplazia include mai multe sindroame eterogene. Cei fără exces de celule primordiale în măduva osoasă sunt denumiți „anemii rezistente", cu sau fără sideroblaste inelare. Un subgrup important de pacienți cu anemie rezistentă este cel al celor cu sindrom 5q, caracterizat prin constatarea citogenetică a pierderii unei părți a brațului lung al cromozomului 5. Sindroamele cu exces de celule primordiale sunt diagnosticate ca „anemie refractară cu exces de celule primordiale" (RAEB) *(* 5 până la 19% celule primordiale). Cei cu un sindrom proliferativ care include monocitoză din sângele periferic >1.000/µL sunt considerați a avea „leucemie mielomonocitară cronică" (CMML *). A fost dezvoltat* un sistem internațional de scor prognostic (IPSS *)* care clasifică pacienții în funcție de statusul de risc, pe baza procentului de celule primordiale din măduva osoasă, a citogeneticii și a severității citopeniilor.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții au de obicei peste 60 de ani. Mulți sunt diagnosticați asimptomatic atunci când se constată valori anormale ale analizelor sanguine. Pacienții prezintă adesea oboseală, infecție sau sângerare legate de insuficiența măduvei osoase. Evoluția bolii poate fi nedureroasă și se poate manifesta ca o afecțiune debilitantă cu febră, pierdere în greutate și slăbiciune generală. La examinare, poate exista splenomegalie combinată cu paloare, sângerare și diverse semne de infecție.

B. Date de laborator

Anemia poate fi severă și poate necesita transfuzii. Volumul corpuscular mediu este normal sau crescut, iar pe frotiul de sânge periferic pot fi observate macroovalocite. Numărul de leucocite este aproape întotdeauna normal sau scăzut, iar neutropenia este frecventă. Neutrofilele pot prezenta modificări morfologice, inclusiv un număr deficitar de granule sau un nucleu bilobat (Pelger-Huet). Seria mieloidă poate fi deplasată spre stânga și se poate observa un număr mic de promielocite sau celule primordiale. Numărul de trombocite este normal sau redus, iar pot fi prezente trombocite hipogranulare.

În mod caracteristic, măduva osoasă este hipercelulară, dar poate fi și hipocelulară. Hiperplazia eritroidă este frecventă, iar semnele de eritropoieză anormală includ caracteristici megaloblastice, înmugurire nucleară sau precursori eritroizi multinucleați. Colorația cu albastru prusac poate evidenția sideroblaste inelare. Seria mieloidă este frecvent deplasată spre stânga, cu creșteri variabile ale celulelor germinale primordiale. Se poate observa deficit de granule sau modificări ale granulelor. O anomalie caracteristică este prezența megacariocitelor pitice cu nuclei uniloculari. O varietate de modificări citogenetice în măduva osoasă sunt caracteristici clasice ale mielodisplaziei. Unii pacienți cu o formă indolentă a afecțiunii au o deleție parțială izolată a cromozomului 5 (sindromul 5q). Prezența altor anomalii, cum ar fi monosomia 7, este asociată cu o formă mai agresivă a bolii.

Diagnostic diferențial

În cazurile ușoare, evaluarea citogenetică a măduvei osoase permite diferențierea între această tulburare clonală și alte cauze de citopenie. Pe măsură ce numărul de celule primordiale din măduva osoasă crește, mielodisplazia este separată arbitrar de leucemia mieloidă acută prin prezența a <20% celule primordiale.

► Tratament

Eritropoietina (epoetina A), în doză de 30.000 U administrată subcutanat săptămânal, reduce nevoia de transfuzii de globule roșii la unii pacienți. Rata de răspuns este de 20%, dar se recomandă un tratament cu epoetină A timp de patru săptămâni, deoarece este rentabil în subgrupul de pacienți care răspund la tratament. Pacienții cu concentrații serice scăzute de eritropoetină (<100 mU/ml) răspund cel mai probabil la terapia cu eritropoetină, în timp ce cei cu concentrații >500 mU/ml răspund rar. Din păcate, pacienții cu cele mai mari necesități de transfuzie sunt cei mai puțin predispuși să răspundă. Lenalidomida este aprobată pentru tratamentul anemiei dependente de transfuzie după mielodisplazie. Este tratamentul de elecție la pacienții cu anomalie citogenetică 5q-, cu răspunsuri semnificative și fără necesitatea transfuziei la 70% dintre pacienți; răspunsul durează de obicei mai mult de doi ani. În plus, aproape jumătate dintre acești indivizi obțin remisie citogenetică odată cu eliminarea clonei 5q- anormale; Acest lucru ridică speranțe că lenalidomida ar putea modifica cursul natural al bolii. Rata de răspuns la pacienții cu mielodisplazie dependentă de transfuzie, lipsită de gena 5q-, este de doar 25%, iar răspunsurile durează aproape întotdeauna mai puțin de un an, dar merită totuși încercat. Doza inițială recomandată este de 10 mg pe zi. Cele mai frecvente efecte secundare sunt neutropenia și trombocitopenia, dar se observă și tromboza, necesitând profilaxie cu aspirină. Costul lenalidomidei este extrem de mare și nu este eficientă împotriva altor linii celulare decât eritrocitele sau la pacienții cu tipuri crescute de celule blastice. Pacienții care rămân transfuzați și a căror afecțiune nu pune viața în pericol imediat ar trebui să primească chelare a fierului pentru a preveni supraîncărcarea severă cu fier. Doza orală de deferasirox este de 20 mg/kg/zi. Pacienții a căror afecțiune principală este neutropenia severă pot beneficia de utilizarea factorilor de creștere mieloizi, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite. Eficacitatea moderată a medicamentelor orale, cum ar fi romiplostim și eltrombopag, a fost demonstrată în stimularea producției de trombocite prin imitarea efectului trombopoietinei la nivelul receptorului său, crescând astfel numărul de trombocite în mielodisplazie.

Azacitidina (5-azacitidina) a fost aprobată ca tratament eficient datorită capacității sale de a îmbunătăți atât simptomele, cât și hemoleucograma și de a prelungi timpul până la conversia la leucemie acută. Este tratamentul de elecție pentru mulți pacienți, în special cei cu o afecțiune cu risc crescut din cauza creșterii numărului de celule germinale primordiale din măduva osoasă. Un medicament înrudit, decitabina, poate induce reacții similare. Unii pacienți beneficiază de terapia imunosupresoare, inclusiv globulina antitimocitară. Factorii predictivi pentru răspunsul la globulina antitimocitară includ vârsta sub 60 de ani, absența 5q- și prezența antigenului leucocitar uman DR15.

Alotransplantul de celule stem primordiale este singurul tratament curativ pentru mielodisplazie, dar este subutilizat din cauza vârstei înaintate a multor pacienți și a evoluției lente a bolii în unele subgrupuri. Există controverse cu privire la utilizarea optimă și momentul alotransplantului, dar utilizarea regimurilor de pregătire cu intensitate redusă pentru transplant a extins utilitatea acestui tratament, indiferent dacă este vorba de donatori compatibili înrudiți sau neînrudiți.

► Curs și prognoză

Mielodisplazia este în cele din urmă o boală fatală, iar singurul tratament curativ este transplantul alogen, cu rate de vindecare de 30 până la 60%, în funcție de stadiul de risc al bolii. Pacienții mor aproape întotdeauna din cauza infecțiilor sau hemoragiilor. Riscul de transformare în leucemie mieloidă acută depinde de procentul de celule primordiale din măduva osoasă. Persoanele cu anemie rezistentă pot supraviețui mulți ani, iar riscul de leucemie este scăzut (<10%). Pacienții cu un exces de celule primordiale sau leucemie mielomielocitară cronică au o supraviețuire scurtă (de obicei mai puțin de doi ani) și un risc mai mare (20 până la 50%) de leucemie acută. Constatările delețiilor complete ale cromozomilor 5 și 7 sunt asociate cu un prognostic rezervat.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu mielodisplazie trebuie trimiși la un hematolog.

► Când se spitalizează

Acești bolnavi trebuie să se spitalizeze numai când padecă vreo complicație specifică, ca o infecție gravă.

Kantarjian H și colab. Siguranța și eficacitatea romiplostimului la pacienții cu sindrom mielodisplazic cu risc scăzut și trombocitopenie. J Clin Oncol. 2010 ian. 20;28(3):437-44. [PMID: 20008626]
Kindwall-Keller T și colab. Evoluția SCT hematopoietic în sindromul mielodisplastic. Transplant de măduvă osoasă. Aprilie 2009;43(8):597-609. [PMID: 19252532]
Rowe JM. Progrese și controverse în biologia și terapia leucemiei acute și a mielodisplaziei. Best Pract Res Clin Haematol. Decembrie 2009;22(4):475-8. [PMID: 19959095]
Sekeres MA. Tratamentul SMD: ceva vechi, ceva nou, ceva împrumutat... Programul de Educație Hematologică al Facultății de Hematologie și Societății Americane de Hematologie. 2009:656-63. [PMID: 20008251]
van de Loosdrecht AA și colab. Identificarea subgrupurilor prognostice distincte în sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut și intermediar-1 prin citometrie în flux . Blood. 1 februarie 2008;111(3):1067-77. [PMID: 17971483]

LEUCEMIE ACUTĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Simptome de scurtă durată, inclusiv oboseală, febră și sângerare.
► Citopenie sau pancitopenie.
► Peste 20% celule primordiale în măduva osoasă.
► Celule primordiale în sângele periferic la 90% dintre pacienți.
► Se clasifică drept leucemie mieloidă acută sau leucemie limfoblastică acută (LLA).

► Generalități

Leucemia acută este o afecțiune malignă a celulelor stem hematopoietice. Aceste celule proliferează necontrolat și înlocuiesc elementele normale ale măduvei osoase. Aproape toate cazurile apar fără o cauză clară. Cu toate acestea, radiațiile și unele toxine (benzenul) sunt leucemogene. În plus, mai multe medicamente chimioterapeutice (în special ciclofosfamida, melfalanul, alți agenți alchilanți și etopozida) pot provoca leucemie. Leucemiile care apar după expunerea la toxine sau chimioterapie se dezvoltă adesea dintr-un prodrom mielodisplazic și sunt însoțite de anomalii ale cromozomilor 5 și 7; cele legate de etopozidă pot avea anomalii în cromozomul 11q23.

S-au descoperit multe aspecte legate de biologia moleculară a leucemiilor. Un subtip, leucemia promielocitară acută, este caracterizat prin translocația cromozomială t(15;17) și produce gena de fuziune *PML-RAR* **, *care*** interacționează cu receptorii acidului retinoic pentru a provoca un blocaj al diferențierii care poate fi depășit cu doze farmacologice de acid retinoic (vezi mai jos).

Aproape toate manifestările clinice ale leucemiei acute rezultă din înlocuirea celulelor normale ale măduvei osoase cu celule maligne; manifestările mai puțin frecvente rezultă din infiltrarea organelor (piele, tract digestiv, meninge). Leucemia acută poate fi vindecată cu chimioterapie combinată.

Leucemia limfoblastică acută reprezintă 80% din leucemiile acute infantile. Incidența maximă se observă între vârsta de trei și șapte ani. Este recunoscută și la adulți, la care provoacă aproximativ 20% din leucemiile acute din această grupă de vârstă. Leucemia mieloidă acută este în principal o boală a adulților, cu o vârstă mediană de debut de 60 de ani și o incidență crescândă odată cu vârsta.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Aproape toți pacienții au fost bolnavi doar câteva zile sau săptămâni. Apar sângerări (aproape întotdeauna din cauza trombocitopeniei) la nivelul pielii și mucoaselor, cu sângerări gingivale, epistaxis sau menoragie. Mai rar, se observă hemoragii dispersate la subiecții cu coagulare intravasculară diseminată (în leucemiile acute promielocitare și monocitare). Infecțiile se datorează neutropeniei, iar riscul de infecție crește pe măsură ce numărul de neutrofile scade sub 500/µL; cu concentrații de neutrofile <100/µL, infecția este norma în câteva zile. Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt bacteriile gram-negative *(Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas)* sau fungii *(Candida, Aspergillus)*. Manifestările frecvente includ celulita, pneumonia și infecțiile perirectale. Decesul poate surveni în câteva ore dacă tratamentul cu antibiotice adecvate este amânat.

Pacienții pot solicita, de asemenea, asistență medicală pentru hipertrofia gingivală, precum și pentru durerile osoase și articulare. Cea mai notabilă manifestare este hiperleucocitoza, în care un număr foarte mare de celule germinale primordiale circulante (de obicei >200.000/µL) afectează circulația și se manifestă prin cefalee, confuzie și dispnee. Acești pacienți necesită leucofereză și chimioterapie urgente.

La examinare, subiecții sunt palizi, cu purpură și peteșii; este posibil să nu existe semne de infecție. La pacienții cu leucemie monocitară, se pot observa stomatită și hipertrofie.

Sunt prezente leziuni gingivale, precum și fisuri rectale. Există o mărire variabilă a ficatului, splinei și ganglionilor limfatici. Se pot observa sensibilități osoase, în special la nivelul sternului, tibiei și femurului.

B. Date de laborator

Semnul distinctiv al leucemiei acute este combinația de pancitopenie cu celule primordiale circulante. Cu toate acestea, în până la 10% din cazuri, celulele primordiale pot lipsi din frotiul de sânge periferic („leucemie aleucemică"). Măduva osoasă este de obicei hipercelulară, cu o predominanță a celulelor primordiale. Un diagnostic de leucemie acută necesită peste 20% celule primordiale.

Poate fi prezentă hiperuricemie. Când este prezentă coagularea intravasculară diseminată, nivelurile de fibrinogen sunt reduse, timpul de protrombină este prelungit și sunt prezenți produși de degradare a fibrinei sau dimeri de fibrină . La pacienții cu leucemie limfoblastică acută (în special leucemie cu celule T), la radiografia toracică se poate observa o masă mediastinală. În leucemia meningeală, celulele primordiale sunt detectate în lichidul cefalorahidian în 5% din cazuri la momentul diagnosticării. Acest lucru este mai frecvent în tipurile monocitare de leucemie mieloidă acută.

Corpul Auer, o incluziune eozinofilă în formă de ac în citoplasmă, este patognomonică pentru leucemia mieloidă acută, iar prezența sa confirmă diagnosticul. Celulele leucemice păstrează proprietățile liniilor din care provin. Astfel, analiza histochimică demonstrează prezența peroxidazei în celulele mieloide și a butirat esterazei în celulele monocitare, dar celulele de leucemie limfoblastică acută nu conțin aceste enzime. Fenotipul celulelor leucemice este de obicei demonstrat prin citometrie în flux. Celulele de leucemie mieloidă acută exprimă aproape întotdeauna antigene mieloide, cum ar fi CD13 sau CD33. Celulele de leucemie limfoblastică acută din linia de celule B exprimă CD19, comun tuturor celulelor B, și în majoritatea cazurilor exprimă CD10, cunoscut anterior sub numele de „antigenul comun al leucemiei limfoblastice acute". Celulele de leucemie limfoblastică acută din linia de celule T aproape niciodată nu exprimă markeri maturi ai celulelor T, cum ar fi CD3, 4 sau 8, dar exprimă o combinație de CD2, 5 și 7 și nu exprimă imunoglobulină de suprafață. Aproape toate celulele de leucemie limfocitară acută exprimă deoxinucleotidil transferază terminală (TdT). Tipul rar de leucemie limfocitară acută, de tip Burkitt, are un fenotip de „limfom" și exprimă CD19, CD20 și imunoglobulină de suprafață, dar nu TdT.

Leucemia mieloidă acută este clasificată în mai multe moduri. Clasificarea FAB (franceză, americană, britanică) s-a bazat pe morfologie și caracteristici histochimice, după cum urmează: leucemie acută nediferențiată (M0), leucemie mieloblastică acută (M1), leucemie mieloblastică acută cu diferențiere (M2), leucemie promielocitară acută (M3), leucemie mielomonocitară acută (M4), leucemie monoblastică acută (M5), eritroleucemie (M6) și leucemie megacarioblastică (M7). Organizația Mondială a Sănătății a sponsorizat o nouă clasificare a leucemiilor și a altor malignități hematologice care încorporează informații citogenetice, moleculare și imunofenotipice.

Cea mai convenabilă modalitate de a clasifica leucemia limfocitară acută este prin fenotipul imun, după cum urmează: comună, non-celule de linie B timpurie și celule T.

Atunci când se iau în considerare diferitele tipuri de leucemie mieloidă acută, leucemia promielocitară acută este analizată acum separat datorită caracteristicilor sale biologice unice și răspunsului său particular la alte tratamente decât chimioterapia. Leucemia promielocitară acută este caracterizată prin caracteristica citogenetică t(15;17) și gena ***de fuziune*** *PML-RARα* . Printre celelalte tipuri de leucemie mieloidă acută, studiile citogenetice sunt cei mai importanți factori prognostici. Caracteristicile citogenetice favorabile, cum ar fi t(8;21) și inv(16)(p13;q22), se găsesc în 15% din cazuri și sunt numite leucemii cu „factor de legare la bază" din cauza leziunilor genetice frecvente care afectează elementele de legare a ADN-ului. Acești pacienți au o probabilitate mai mare de a obține controlul bolii, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Majoritatea cazurilor de leucemie mieloidă acută prezintă un risc intermediar, cu caracteristici citogenetice normale sau anomalii care nu conferă o valoare prognostică semnificativă. În cadrul acestui subgrup mare, a fost definit un grup de pacienți cu un prognostic relativ favorabil, bazat pe o semnătură moleculară ce include mutații în nucleofosmina 1 (NPM1) și care nu prezintă duplicația în tandem a *genei FLT3.* Prognosticul este rezervat în prezența monosomiei citogenetice 5 sau 7 sau a caracteristicilor citogenetice complexe cu mai mult de trei anomalii separate.

În leucemia limfocitară acută, hiperdiploidia (mai mult de 50 de cromozomi) este asociată cu un prognostic mai bun, dar este rar întâlnită la adulți. Caracteristicile citogenetice nefavorabile ale leucemiei limfoblastice acute includ cromozomii Philadelphia t(9;22) și t(4;11), care prezintă gene de fuziune care afectează gena *MLL* la nivelul 11q23.

Diagnostic diferențial

Leucemia mieloidă acută trebuie diferențiată de alte tulburări mieloproliferative, leucemia mieloidă cronică și sindroamele mielodisplazice. Leucemia acută seamănă, de asemenea, cu măduva osoasă, cu o deplasare la stânga în recuperarea după o anomalie toxică anterioară. Dacă apare vreo îndoială, examinarea măduvei osoase trebuie repetată după câteva zile pentru a observa o posibilă maturare. Leucemia limfocitară acută trebuie diferențiată de alte tulburări limfoproliferative, leucemia limfocitară cronică, limfoame și leucemia cu celule păroase. De asemenea, poate fi confundată cu limfocitoza atipică a mononucleozei și pertussisului.

► Tratament

Majoritatea pacienților tineri cu leucemie acută sunt tratați cu scopul vindecării. Primul pas în tratament este obținerea remisiunii complete, definită prin sânge periferic normal cu involuție a citopeniilor, măduvă osoasă normală fără exces de celule primordiale și o stare clinică normală. Tipul de chimioterapie inițială depinde de subtipul de leucemie.

1. Leucemie mieloidă acută. Aproape toate persoanele cu leucemie mieloidă acută sunt tratate cu o combinație de antraciclină (daunorubicină sau idarubicină) și citarabină, singure sau în combinație cu alte medicamente. Cu tratamentul de mai sus, se obțin remisiuni complete la 80 până la 90% dintre pacienții cu vârsta sub 60 de ani și la 50 până la 60% dintre cei mai în vârstă (Tabelele 39-3 și 39-4). Leucemia promielocitară acută este tratată diferit de alte tipuri de leucemie mieloidă acută. Terapia de inducție include o antraciclină împreună cu acid retinoic. Cu această abordare, 90 până la 95% dintre pacienți obțin remisie completă. La persoanele cu risc crescut de leucemie promielocitară acută, pe baza unui număr inițial de leucocite >10.000/μL, adăugarea de trioxid de arsen poate fi benefică. Adăugarea acestui agent biologic poate fi adecvată și în alte cazuri.

Odată ce un pacient intră în remisie, trebuie administrat un tratament suplimentar cu intenție curativă ori de câte ori este posibil . Opțiunile includ chimioterapia standard și transplantul autolog sau alogen. Abordarea terapeutică optimă depinde de vârsta și starea clinică a pacientului, precum și de profilul factorilor de risc pentru leucemie. S-au înregistrat progrese semnificative în tratamentul leucemiei promielocitare acute. Prin utilizarea acidului retinoic, a trioxidului de arsen și a chimioterapiei, 90% dintre indivizi rămân în remisie prelungită. Doar grupul rar de pacienți cu risc crescut (pe baza unui număr inițial de leucocite >10.000/μL) nu împărtășește acest prognostic favorabil, dar studiile privind combinația potențial sinergică a acidului retinoic și a trioxidului de arsen ar putea îmbunătăți rezultatele în aceste cazuri. Pentru pacienții cu risc intermediar cu leucemie mieloidă acută, ratele de vindecare pentru tratamentul post-remisie sunt de 35 până la 40% cu chimioterapie, 40 până la 50% cu transplant autolog și 50 până la 60% cu transplant alogen. Unele tipuri de leucemie mieloidă acută a cărei citogenetică include factori de legare centrală au un prognostic mai favorabil, cu rate de vindecare de 50 până la 60% cu chimioterapie și de 70 până la 80% cu transplant autolog. Pacienții care nu obțin remisie sau au citogenetică cu risc ridicat (cum ar fi monosomia 7 și citogenetica complexă) sunt mult mai grav bolnavi și rareori se vindecă cu chimioterapie. Transplantul alogen este cel mai potrivit tratament pentru pacienții cu risc foarte ridicat, dar ratele de vindecare sunt de doar 20 până la 30%. Persoanele cu vârsta peste 60 de ani au un prognostic slab, chiar și în prima remisie, atunci când sunt tratate cu medicamente chimioterapice standard, și doar 10% obțin supraviețuire pe termen lung. Utilizarea transplantului alogen mai puțin intensiv pare să îmbunătățească rezultatele la acești pacienți.

Când leucemia recidivează după chimioterapia inițială, prognosticul este mult mai rezervat. La persoanele cu o a doua remisie, transplantul (autolog sau alogen) oferă o șansă de vindecare de 20 până la 40%. La pacienții cu leucemie promielocitară acută recurentă, trioxidul de arsen este un tratament nou care poate obține remisiuni secunde în 90% din cazuri, iar transplantul autolog în a doua remisie este asociat cu rate de vindecare de 60 până la 70%.

2. Leucemie limfocitară acută. Adulții cu acest tip de leucemie sunt tratați cu chimioterapie combinată, care include daunorubicină, vincristină, prednison și asparaginază. Acest tratament are ca rezultat remisiuni complete în 90% din cazuri. Pacienții cu leucemie limfocitară acută cu cromozomul Philadelphia pozitiv (*bcr-abl pozitiv* plus leucemie limfocitară acută) trebuie să primească imatinib (sau dasatinib) pe lângă chimioterapia inițială.

Terapia de inducere a remisiunii pentru leucemia limfocitară acută este mai puțin mielosupresivă decât cea pentru leucemia mieloidă acută și nu are ca rezultat întotdeauna aplazie a măduvei osoase. Odată ce se obține remisiunea completă, pacienții primesc profilaxie la nivelul sistemului nervos central pentru a preveni sechestrarea meningeală a celulelor leucemice. Ca și în cazul leucemiei mieloide acute, pacienții pot fi tratați cu chimioterapie sau chimioterapie în doze mari, pe lângă transplantul de măduvă osoasă. Deciziile privind tratamentul se bazează pe vârsta pacientului și pe factorii de risc ai bolii. Pacienții cu risc scăzut cu leucemie limfocitară acută pot fi tratați cu chimioterapie, cu o șansă de vindecare de 70%. Pacienții cu risc intermediar au o șansă de vindecare de 30% până la 50% cu chimioterapie, iar pacienții cu risc ridicat sunt rareori vindecați doar cu chimioterapie. Cel mai bun tratament pentru persoanele cu risc crescut cu citogenetică adversă sau răspunsuri slabe la chimioterapie este transplantul alogen. Transplantul autolog este o posibilitate la persoanele cu risc crescut care nu au un donator adecvat.

► Prognoză

Aproximativ 70 până la 80% dintre adulții cu vârsta sub 60 de ani cu leucemie mieloidă acută obțin remisie completă. Chimioterapia post-remisie cu doze mari vindecă 35 până la 40% dintre acești pacienți, iar dozele mari de citarabină s-au dovedit a fi superioare tratamentului cu doze mai mici. Cincizeci până la șaizeci la sută din cazuri sunt vindecate prin transplant alogen de măduvă osoasă (la adulții mai tineri cu frați/surori compatibili pentru antigenul leucocitar uman (HLA)). Transplantul autolog de măduvă osoasă poate fi superior chimioterapiei non-ablative. La adulții mai în vârstă cu leucemie mieloidă acută, remisia completă se obține în până la 50% din cazuri. Ratele de vindecare la pacienții mai în vârstă cu acest tip de leucemie au fost foarte scăzute (în jur de 10 până la 15%), chiar și atunci când obțin remisie și sunt eligibili să primească chimioterapie ulterior. Utilizarea transplantului alogen cu intensitate redusă este studiată pentru a îmbunătăți aceste rezultate.

► Când să se facă referire

Toți acești pacienți ar trebui trimiși la un hematolog.

► Când să se spitalizeze

Majoritatea pacienților cu leucemie acută sunt spitalizați pentru tratament.

Ades L și colab. Tratamentul leucemiei promielocitare acute (APL) nou diagnosticate: o comparație între rezultatele studiului franco-belgian-elvețian și PETHEMA. Blood. 1 februarie 2008;111(3):1078-84. [PMID: 17975017]

Fielding A. Tratamentul adulților cu leucemie limfoblastică acută. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:381-9. [PMID: 19074114]

Acestea formează SJ. Care este rolul transplantului cu intensitate redusă în tratamentul pacienților vârstnici cu LAM? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:406-13. [PMID: 20008226]

Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Leucemie mieloidă acută. JAMA. 10 iunie 2009;301(22):2402. [PMID: 19509390]

Lim Z și colab. Transplant alogen de celule stem hematopoietice pentru pacienții cu vârsta de 50 de ani sau peste cu sindroame mielodisplazice sau leucemie mieloidă acută secundară. J Clin Oncol. 2010 ian. 20;28(3):405-11. [PMID: 20008642]

Rowe JM. Inducție optimă și terapie post-remisie pentru LMA în prima remisie. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:396 405. [PMID: 20008225]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Leucemie limfoblastică acută. JAMA. 28 ianuarie 2009;301(4):452. [PMID: 19176449]

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Limfocitoză > 5000/ pl .
- Expresia concomitentă de CD19, CD5 în limfocitos.

► Generalități

Leucemia limfocitară cronică este o afecțiune malignă clonală a limfocitelor B. Boala este de obicei subclinică, cu

Acumulare lentă, cu progresie, de limfocite mici și cu viață lungă. Aceste celule nu au capacitate imunitară și răspund slab la stimularea antigenică.

Leucemia limfocitară cronică (LLC) se manifestă clinic prin imunosupresie, insuficiență a măduvei osoase și infiltrare a organelor cu limfocite. Imunodeficiența este, de asemenea, legată de producția insuficientă de anticorpi de către celulele B anormale. În boala avansată, LLC poate provoca leziuni prin infiltrarea directă a țesuturilor.

Informațiile despre acest tip de leucemie au apărut rapid, odată cu apariția unor noi date privind biologia și opțiunile terapeutice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Această leucemie este o boală a persoanelor în vârstă; 90% din cazuri apar după vârsta de 50 de ani, iar vârsta medie de prezentare este de 70 de ani. La mulți pacienți, limfocitoza este descoperită întâmplător. Alții prezintă oboseală sau limfadenopatie. La examinare, 80% dintre pacienți prezintă limfadenopatie, iar 50% prezintă mărire hepatică sau splenică.

Vechiul sistem de clasificare Rai își păstrează valoarea prognostică până în prezent: stadiul 0, doar limfocitoză; stadiul I, limfocitoză plus limfadenopatie; stadiul II, organomegalie; stadiul III, anemie; stadiul IV, trombocitopenie. Aceste stadii pot fi grupate în boală cu risc scăzut (stadiile 0-I), boală cu risc intermediar (stadiul II) și boală cu risc ridicat (stadiile III-IV).

Leucemia limfocitară cronică (LLC) progresează în general lent, dar unele subtipuri, cum ar fi leucemia prolimfocitară (LLP), sunt mai agresive. LLP are o morfologie diferită, caracterizată prin celule mai mari și mai imature. La 5 până la 10% dintre pacienți, LCL poate fi complicată de anemie hemolitică sau trombocitopenie autoimună. În aproape 5% din cazuri, un ganglion limfatic izolat se transformă într-un limfom cu celule mari agresiv, în timp ce boala sistemică rămâne stabilă (**sindromul Richter**) .

B. Date de laborator

Semnul distinctiv al leucemiei limfocitare cronice (LLC) este limfocitoza izolată. Concentrația leucocitelor este aproape întotdeauna >20.000/μL și poate fi foarte mare, ajungând la câteva sute de mii. De obicei, 75% până la 98% din celulele circulante sunt limfocite, care apar mici și mature, cu cromatină nucleară condensată și nu se disting de limfocitele mici normale la examinarea morfologică. Cu toate acestea, se poate observa un număr mai mic de limfocite mai mari, activate. Numărul de hematocrit și trombocite sunt adesea normale atunci când afecțiunea este prezentă. Măduva osoasă este infiltrată variabil cu limfocite mici. Imunofenotipul LLC prezintă expresia concomitentă a markerului liniei de celule B CD19 cu markerul celulelor T CD5; această modificare este frecvent observată doar în LLC și limfomul cu celule de mantă. Leucemia diferă de limfomul cu celule de mantă prin expresia CD23, expresia scăzută a imunoglobulinei de suprafață și a CD20 și absența expresiei excesive a ciclinei D1. Pacienții ale căror celule de leucemie limfocitară cronică au forme mutate ale genei imunoglobulinei (care în prezent poate fi studiată doar în laboratoare de cercetare) par să aibă o formă mai subclinică a bolii; în mod caracteristic, aceste celule exprimă concentrații scăzute ale antigenului de suprafață CD38 și nu exprimă proteina legată de Z (ZAP-70). În schimb, pacienții ale căror celule au gene *IgV* nemutate și niveluri ridicate de expresie a ZAP-70 nu au un prognostic atât de favorabil. Evaluarea modificărilor genomice prin hibridizare fluorescentă *in situ* oferă informații prognostice importante. Delețiile cromozomilor 17p sau 11q sunt asociate cu un prognostic rezervat, în timp ce pacienții a căror singură modificare genomică este deleția cromozomului 13q au un prognostic final foarte favorabil.

Hipogamaglobulinemia se găsește la 50% dintre pacienți și devine mai frecventă în stadiul avansat al bolii. La unii , se observă o cantitate mică de paraproteină IgM în ser.

Diagnostic diferențial

Puține sindroame pot fi confundate cu leucemia limfocitară cronică. Infecțiile virale care provoacă limfocitoză ar trebui să fie evidente prin prezența febrei și a altor manifestări clinice; cu toate acestea, în această leucemie, febra poate apărea din cauza unei infecții bacteriene concomitente. Tusea convulsivă provoacă un număr total de limfocite deosebit de ridicat. Alte tulburări limfoproliferative, cum ar fi macroglobulinemia Waldenstrom, leucemia cu celule păroase sau limfomul (în special limfomul cu celule de mantă) în faza leucemică, se disting prin morfologia și imunofenotipul limfocitelor circulante și al măduvei osoase.

► Tratament

Aproape niciun caz de leucemie limfocitară cronică indolentă în stadiu incipient nu necesită tratament specific, iar observația este standardul de îngrijire în stadiile incipiente ale bolii. Indicațiile pentru tratament includ oboseala progresivă, limfadenopatia simptomatică, anemia sau trombocitopenia. Acești indivizi au boală Rai în stadiul II progresiv sau în stadiul III/IV. Tratamentul inițial de elecție este combinația agentului chimioterapeutic fludarabină plus anticorpul rituximab, cu sau fără adăugarea medicamentului chimioterapeutic ciclofosfamidă. Adăugarea de ciclofosfamidă pare să sporească eficacitatea antileucemică, în special la subiecții cu deleții 11q, dar crește și riscul de infecții emergente tratamentului. Se studiază dilema dacă această toxicitate crescută este justificată de eficacitatea antileucemică mai mare. Înainte ca fludarabina să fie disponibilă, tratamentul standard era clorambucilul în doză de 0,6 până la 1 mg/kg, administrat oral la fiecare trei săptămâni, timp de aproximativ șase luni. Această măsură terapeutică este convenabilă, bine tolerată și constituie o opțiune rezonabilă de primă linie pentru persoanele în vârstă pentru care deplasările frecvente la cabinetul medicului sunt dificile. O altă opțiune rezonabilă pentru vârstnici este combinația de rituximab și medicamentul recent aprobat bendamustină. În Statele Unite, alemtuzumab, un anticorp monoclonal, a fost aprobat pentru tratarea leucemiei limfocitare cronice rezistente și poate fi deosebit de util în eliminarea bolii din sânge și măduva osoasă. Cu toate acestea, provoacă imunosupresie semnificativă și are o utilizare limitată ca tratament primar din cauza riscului de infecții grave și fatale. Lenalidomida s-a dovedit a fi eficientă în cazurile rezistente.

Medicamentul este studiat pentru potențialul său ca tratament primar pentru leucemia menționată anterior; cu toate acestea, trebuie utilizat cu extremă precauție, deoarece uneori induce o reacție de „exacerbare" cu umflarea extraordinară a ganglionilor limfatici infectați, care pare să fie dependentă de infiltrarea limfocitelor T reactive. Cu flavopiridol, un medicament experimental, s-au obținut rezultate încurajatoare în unele tipuri de leucemie limfocitară cronică (cum ar fi în cazurile cu deleții 17p care nu s-au ameliorat cu alte tratamente).

În cazurile de anemie hemolitică autoimună coexistând cu trombocitopenie imună, uneori sunt necesare rituximab, prednison sau splenectomie. Fludarabina este cel mai bine evitată la persoanele cu anemie hemolitică autoimună, deoarece uneori poate exacerba tulburarea, dar utilizarea concomitentă de rituximab este utilă în atenuarea acestui risc. Pacienții cu infecții bacteriene recurente și hipogamaglobulinemie beneficiază de administrarea profilactică de yaglobulină în doză de 0,4 g/kg/lună prin perfuzie, dar acest tratament este foarte scump și este justificat doar atunci când infecțiile sunt severe.

Transplantul alogen are potențial curativ pentru persoanele cu leucemie limfocitară cronică, dar ar trebui utilizat doar la pacienții a căror afecțiune nu este controlată cu tratamente standard. Transplantul alogen non-mieloablativ a dat rezultate încurajatoare și poate crește importanța transplantului în acest tip de leucemie. Unele subtipuri de leucemie limfocitară cronică cu anomalii genomice, cum ar fi deleția 17p, au un prognostic slab cu tratamente standard în comparație cu intervențiile timpurii cu transplant alogen, care este în prezent studiat pentru a determina dacă îmbunătățește rezultatele.

► Prognoză

Noile tratamente au schimbat prognosticul leucemiei limfocitare cronice (LLC). Anterior, supraviețuirea mediană era de aproximativ șase ani, iar doar 25% dintre pacienți trăiau mai mult de 10 ani. Pacienții cu boală în stadiul 0 sau I au o supraviețuire medie de 10 până la 15 ani și este posibil să li se asigure că vor avea o viață normală timp de mulți ani. Persoanele cu boală în stadiul III sau IV au avut o supraviețuire mediană de mai puțin de doi ani, dar cu noile terapii combinate, inclusiv fludarabină, rata actuală de supraviețuire la doi ani este >90%, iar perspectivele pe termen lung par să se fi schimbat dramatic. Pentru pacienții cu risc crescut cu forme rezistente de LLC, există dovezi că transplantul alogen poate reduce factorii de risc și poate permite controlul pe termen lung al bolii.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu leucemie limfocitară cronică trebuie trimiși la un hematolog.

► Când să se spitalizeze

Spitalizarea este rareori necesară.

Del Giudice I și colab. Identificarea limfocitozei monoclonale cu celule B la donatorii de transplant de la frați pentru pacienții cu leucemie limfocitară cronică. Blood. 24 septembrie 2009;114(13):2848-9. [PMID: 19779049]

Glode AE et al. Bendamustina: o nouă opțiune de tratament pentru leucemia limfocitară cronică. Farmacoterapie. 2009 Nov;29(11):1375-84. [PMID: 19857152]

Gribben JG. Cum tratez LLC de la bun început. Blood. 14 ianuarie 2010;115(2):187-97. [PMID: 19850738]

Hallek M și colab. Ghiduri pentru diagnosticul și tratamentul leucemiei limfocitare cronice: un raport al Atelierului Internațional privind Leucemia Limfocitară Cronică care actualizează ghidurile din 1996 ale Grupului de Lucru al Institutului Național al Centrului pentru Cancer. Blood. 15 iunie 2008; 111(12):5446-56. [PMID: 18216293]

Lin TS și colab. Studiu de fază II privind flavopiridolul în leucemia limfocitară cronică recidivantă, demonstrând rate de răspuns ridicate în cazul bolilor cu risc genetic ridicat. J Clin Oncol. 10 decembrie 2009; 27(35):6012-8. [PMID: 19826119]

Morrison VA. Complicații infecțioase la pacienții cu leucemie limfocitară cronică : patogeneza, spectrul infecției și abordări profilactice. Clin Lymphoma Myeloma. Octombrie 2009;9(5):365-70. [PMID: 19858055]

TRICOLEUCEMIE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Pancitopenie.
- Splenomegalie, adesea masivă.
- Celule păroase în frotiul de sânge și mai ales în biopsia măduvei osoase.

► Informații generale

Leucemia cu celule păroase, o formă rară de leucemie, este un cancer indolent al hemoblastelor care se diferențiază în limfocite B mature.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

De obicei, boala se manifestă la bărbații de vârstă mijlocie. Vârsta medie de debut este de 55 de ani, existând o predominanță masculină notabilă de 5:1. Aproape toți pacienții prezintă o oboseală cu debut treptat; alții se plâng de simptome legate de splenomegalie marcată, iar unii solicită tratament pentru infecții.

Splenomegalia este aproape invariabil prezentă și poate fi masivă. Hepatomegalia se observă în 50% din cazuri; limfadenopatia este neobișnuită.

Leucemia cu celule păroase este, în general, o afecțiune cu evoluție lentă, în care predomină pancitopenia și infecțiile recurente , inclusiv infecțiile micobacteriene.

B. Date de laborator

Semnul distinctiv al leucemiei cu celule păroase este pancitopenia. Anemia este aproape întotdeauna prezentă, iar 75% dintre pacienți au trombocitopenie și neutropenie. Majoritatea pacienților prezintă monocitopenie semnificativă, care este rar întâlnită în orice altă afecțiune. Pe frotiurile de sânge periferic, aproape întotdeauna se detectează un număr mic de celule păroase, acestea având un aspect caracteristic, cu proiecții citoplasmatice multiple. Aspirația măduvei osoase (puncția uscată cu ac) este rareori posibilă, iar diagnosticul este stabilit prin morfologia caracteristică de la biopsia măduvei osoase. Celulele păroase au un model distinct de colorare.

Histochimia este distinctivă, cu *fosfatază acidă rezistentă la tartrat (TRAP).* În imunofenotipare, celulele coexprimă antigenele CD11c, CD20, CD22, CD25, CD103 și CD123. Studiul patologic al splinei arată o infiltrare marcată a pulpei roșii de către celulele leucemice cu celule păroase, o situație diferită de tendința obișnuită a limfoamelor de a afecta pulpa albă a splinei.

Diagnostic diferențial

Este important să se diferențieze leucemia cu celule păroase de alte tulburări limfoproliferative, cum ar fi macroglobulinemia Waldenstrom și limfoamele non-Hodgkin. De asemenea, este uneori confundată cu alte cauze de pancitopenie, cum ar fi hipersplenismul de orice origine, anemia aplastică și hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

► Tratament

Cel mai potrivit tratament este cladribina intravenoasă (2-clorodeoxiadenozină [CdA *])* în doză de 0,1 mg/kg/zi, timp de șapte zile. Acest medicament relativ netoxic oferă beneficii la 95% dintre pacienți și atinge remisia completă la peste 80%. Răspunsurile sunt de lungă durată, iar puțini pacienți prezintă recidive în primii ani. Pentostatina intravenoasă produce rezultate similare, dar medicamentul este mai dificil de administrat. Rituximab, un anticorp monoclonal împotriva CD20, este uneori utilizat pentru a trata boala reziduală minimă după tratamentul cu cladribină sau pentostatină.

► Curs și prognoză

Apariția noilor tratamente a schimbat prognosticul acestei boli. În trecut, supraviețuirea mediană era de șase ani, iar doar o treime dintre pacienți au supraviețuit mai mult de 10 ani. În prezent, peste 95% dintre persoanele cu leucemie cu celule păroase vor trăi mai mult de 10 ani.

Grever MR. Cum tratez leucemia cu celule păroase. Blood. 7 ianuarie 2010;115(1):21-8. [PMID: 19843881]
Grever MR și colab. Studii de urmărire pe termen lung în leucemia cu celule păroase. Limfom leucemic. Octombrie 2009;50(Supliment 1):23-6. [PMID: 19814694]
Ravandi F și colab. Eradicarea bolii reziduale minime în leucemia cu celule păroase . Blood. 15 iunie 2006; 107(12): 4658-62. [PMID: 16497968]
Robak T și colab. Cladribină într-o schemă săptămânală versus zilnică pentru leucemia cu celule păroase activă netratată: raport final al Grupului Polonez pentru Leucemia Adulților (PALG) al unui studiu prospectiv, randomizat, multicentric. Blood. 1 mai 2007;109(9):3672-5. [PMID: 17209059]
Swords R și colab. Leucemie cu celule păroase. MedOncol. 2007;24(1):7-15. [PMID: 17673807]

LIMFOAME

LIMFOAME NON-HODGKIN

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Adesea se manifestă ca limfadenopatie nedureroasă.

► Diagnosticul patologic al limfomului se stabilește prin examinarea țesutului la microscop.

► Generalități

Limfoamele non-Hodgkin constituie un grup eterogen de cancere limfocitare. Manifestările lor clinice inițiale variază, iar evoluția lor variază de la inconsistentă până la cea a unui neoplasm cu progresie rapidă.

Biologia moleculară a furnizat date relevante despre patogeneza acestui tip de limfom și a indicat faptul că acesta implică translocații cromozomiale „echilibrate", în care o oncogenă este juxtapusă cu o altă genă a imunoglobulinei (limfom cu celule B) sau cu gena receptorului celulelor T sau o genă similară (limfom cu celule T). Consecința netă este supraexprimarea oncogenei și dezvoltarea limfomului. Cel mai bine studiat exemplu este limfomul Burkitt, în care a fost identificată o anomalie citogenetică caracteristică a translocației între brațele lungi ale cromozomilor 8 și 14. Proto-oncogena c- *myc* este translocată din poziția sa normală de pe cromozomul 8 într-un locus al lanțului greu al imunoglobulinei de pe cromozomul 14. Supraexprimarea c- *myc* este legată de transformarea malignă prin proliferarea masivă a celulelor B. În limfoamele foliculare, translocația t(14;18) este caracteristică și *apare supraexprimarea bcl-2,* care protejează împotriva apoptozei , mecanismul comun al morții celulelor B.

Clasificarea limfoamelor este un subiect asupra căruia încă nu există un consens și este în continuă evoluție. Cea mai recentă împărțire pe grupe (Tabelul 13-16) separă bolile pe baza caracteristicilor lor clinice și patologice. Se știe că 85% dintre limfoamele non-Hodgkin sunt de origine limfocitară B; 15% sunt de origine limfocitară T; iar restul sunt de origine limfocitară non-Hodgkin. Aceste limfoame au o evoluție inconsistentă (grad scăzut) sau sunt fie incurabile, fie agresive (grad intermediar și înalt) sau potențial curabile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tabloul clinic inițial al limfoamelor inconstante include de obicei limfadenopatie nedureroasă, localizată sau diseminată.

Tabelul 13-16. Clasificarea limfoamelor non-Hodgkin propusă de Organizația Mondială a Sănătății.

Precursorul B
Limfomul limfoblastic cu celule B
B se maturizează
Limfom difuz cu celule B mari
Limfom mediastinal cu celule B mari
Limfomul cu celule centrale foliculare
Limfom limfocitar mic
Limfom limfoplasmocitar
Limfomul cu celule de mantă
Limfomul Burkitt
Limfomul zonei marginale
Tipul MALT
Tipul ganglionului limfatic
Tip splenic
Legat de țesutul mucos
Precursorul T
Limfomul limfoblastic cu celule T
Celule T mature (și limfocite citolitice)
Limfom anaplazic cu celule T
Limfom periferic cu celule T
Limfom cutanat cu celule T (micoză fungoidă)

MCV, volum corpuscular mediu.

Ganglionii limfatici afectați pot fi localizați periferic sau central (în retroperitoneu, mezenter și pelvis). Limfoamele de acest tip sunt aproape întotdeauna diseminate până la momentul diagnosticării și au afectat frecvent măduva

osoasă roșie. Mulți pacienți cu limfoame prezintă simptome generale, cum ar fi febră, transpirații nocturne abundente și pierdere în greutate.

(cunoscute sub numele de simptome „B").

La examenul fizic, limfadenopatia poate fi localizată sau izolată, iar uneori se identifică situsuri extranodale ale bolii (piele, tract digestiv inferior, ficat). Persoanele cu limfom Burkitt prezintă adesea dureri abdominale sau balonare, din cauza predilecției bolii pentru abdomen.

Odată ce diagnosticul patologic este confirmat, stadializarea se efectuează prin studii precum tomografia cu emisie de pozitroni și tomografia computerizată (PET/CT), biopsia măduvei osoase și, la subiecții cu semne de risc crescut, puncția lombară .

B. Date de laborator

Sângele periferic este de obicei normal chiar dacă limfomul a afectat extensiv măduva osoasă. Celulele limfoatice circulante se găsesc rareori în sânge. Implicarea măduvei osoase se manifestă sub formă de agregate limfoide monoclonale paratrabeculare. În unele limfoame de grad înalt, meningele sunt afectate, iar celulele canceroase apar în examenul citologic al lichidului cefalorahidian. O masă mediastinală este identificată la radiografia toracică în unele limfoame. Lactat dehidrogenaza serică s-a dovedit a fi un marker prognostic util și este acum încorporată în stratificarea riscului pentru tratament.

Diagnosticul limfoamelor se confirmă prin biopsie tisulară. Studiul materialului obținut prin aspirație cu ac poate da rezultate suspecte, iar un fragment de biopsie a ganglionilor limfatici (sau biopsie a țesutului extranodal afectat) este necesar pentru un diagnostic și o clasificare precise.

► Tratament

Tratamentul pentru limfomul inconstant depinde de stadiul bolii și de starea clinică a pacientului. Foarte puține persoane au boala limitată la un grup anormal de ganglioni limfatici și pot fi tratate cu radiații localizate în încercarea de vindecare. Mulți pacienți cu limfom inconstant au boală diseminată până la momentul diagnosticării, iar aceasta este incurabilă. Dacă afectarea ganglionilor limfatici nu este mare și persoana este asimptomatică, tratamentul inițial nu este necesar. Unele persoane prezintă remisiuni spontane. Există un număr tot mai mare de opțiuni de tratament rezonabile pentru limfoamele inconstante, dar nu există un consens clar cu privire la cea mai bună strategie. Cel mai frecvent utilizat tratament implică rituximab intravenos, un anticorp monoclonal împotriva CD20, datorită toxicității sale minime și pentru că nu este necesară chimioterapia și se pot utiliza combinații ale ambelor medicamente. Schemele standard de chimioterapie includ fludarabină; Se utilizează combinația de ciclofosfamidă, vincristină și prednison (R-CVP, *ciclofosfamidă, vincristină, prednison)* și ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (R-CHOP, *ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison)* . Radioimunoconjugatele, în care anticorpii monoclonali împotriva celulelor B sunt fuzionați cu radionuclizi, pot îmbunătăți rezultatele cu o mică creștere a efectelor toxice în comparație cu anticorpii administrați singuri; se utilizează două astfel de medicamente (tiuxetan ibritumomab yttrium-90 și tositumomab iod-131). Unele persoane cu limfoame de grad scăzut, clinic agresive, pot fi candidați potriviți pentru transplantul alogen de hemoblaste într-o încercare curativă. Ca și în cazul altor tipuri de cancer sanguin, utilizarea unor regimuri terapeutice mai puțin toxice, non-mieloablative, pentru transplantul alogen de hemoblaste poate crește eficacitatea acestei metode în această boală. Utilitatea transplantului autolog în limfomul folicular este incertă, dar unii pacienți cu boală recurentă par să experimenteze remisiuni prelungite fără speranță de vindecare.

Persoanele cu limfom difuz cu celule B mari (grad intermediar; agresiv) sunt tratate cu intenție curativă. Cei cu boală localizată sunt supuși unei imunochimoterapii scurte (cum ar fi trei cicluri de R-CHOP) plus radioterapie localizată sau șase până la opt cicluri de imunochimoterapie fără radioterapie. Multe persoane cu cea mai avansată formă a bolii primesc șase până la opt cicluri de chimioterapie, cum ar fi regimul cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison. Persoanele cu limfom cu risc foarte ridicat pot beneficia de transplant autolog de hemoblaste în stadiile incipiente ale bolii. Pacienții cu limfom difuz cu celule B mari care recidivează după chimioterapia inițială pot fi vindecați prin transplant autolog de hemoblaste dacă boala răspunde încă la chimioterapie. Pacienții cu limfoame în stadiu avansat (Burkitt sau limfoblastic) au nevoie de chimioterapie ciclică intensivă în spital, similară cu cea utilizată în leucemia limfoblastică acută și pot necesita, de asemenea, chimioterapie intraspinală ca profilaxie a sistemului nervos central.

Persoanele cu tipuri speciale de limfom necesită tratament individualizat. Limfomul ganglionilor limfatici cervicali , supraclaviculari, infraclaviculari, axilari, mediastinali și hilari (limfomul de mantă) nu este tratat eficient cu scheme imunochimoterapeutice standard. Imunochimoterapia inițială intensivă, inclusiv transplantul autolog de hemoblaste, îmbunătățește prognosticul limfoamelor de mantă. Prin transplantul alogen de hemoblaste de intensitate redusă, se poate obține o vindecare în cazul limfomului de mantă. Persoanele cu tumori limfoide mucoase (limfoame MALT *) pot* fi tratate în mod adecvat cu combinații de antibiotice împotriva *Helicobacter pylori,* dar necesită o monitorizare endoscopică frecventă. Alternativ, tumorile limfoide mucoase limitate la stomac pot fi, de asemenea, vindecate cu radioterapie la nivelul întregului stomac. În cazul limfomului primar al sistemului nervos central, se obțin rezultate mai bune cu cicluri repetate de metotrexat intravenos în doze mari, cu rituximab, la începutul tratamentului, comparativ cu radioterapia la nivelul întregului creier și cu o afectare cognitivă mai mică.

► Prognoză

Supraviețuirea mediană pentru persoanele cu limfoame intermitente variază între 10 și 15 ani. În cele din urmă, boala devine rezistentă la chimioterapie, ceea ce apare în timpul evoluției histologice către o formă mai agresivă de limfom.

Indicele Internațional de Prognostic este utilizat pe scară largă pentru a clasifica pacienții cu limfom de grad intermediar în grupe de risc. Factorii asociați cu un prognostic slab includ vârsta peste 60 de ani, niveluri crescute de lactat dehidrogenază serică și aflarea în stadiul III sau IV al bolii sau într-un stadiu cu afectare funcțională . Persoanele fără factori de risc sau cu un singur factor de risc pot prezenta rate ridicate de răspuns complet (80%) la imunoterapia standard, iar multe răspunsuri la acest nivel sunt durabile. Persoanele cu doi factori de risc au o rată de răspuns complet de 70%, iar 70% dintre aceste răspunsuri sunt durabile. Persoanele cu boală cu risc mai mare au rate de răspuns mai mici, iar supraviețuirea lor este scurtată în cazul schemelor de tratament standard, necesitând terapii alternative. Prognosticul se îmbunătățește prin intervenții terapeutice precoce bazate pe terapie cu doze mari și transplant autolog de hemoblaste.

La pacienții cu recurență după chimioterapia inițială, prognosticul depinde de răspunsul limfomului la chimioterapie. În acest caz, transplantul autolog de hemoblaste oferă o șansă de 50% de supraviețuire pe termen lung fără limfom.

Tratarea pacienților vârstnici cu limfom a fost dificilă din cauza toleranței lor foarte scăzute la chimioterapia intensivă . Prognosticul poate fi îmbunătățit prin utilizarea factorilor de creștere mieloizi și a antibioticelor profilactice pentru a reduce complicațiile

neutropeniei.

Tehnicile de profilare moleculară utilizând metode de tip matrice genică sunt studiate pentru a defini mai bine subgrupurile de limfoame cu caracteristici biologice și prognosticuri diferite.

► Când să se facă referire

Este necesară trimiterea tuturor subiecților cu limfom la un hematolog sau oncolog.

► Când trebuie spitalizat/ă

Spitalizarea este necesară doar în cazurile de complicații specifice ale limfomului sau ale tratamentului acestuia și pentru tratarea neoplasmelor în stadiu avansat.

Betancourt-García RD și colab. Limfom difuz cu celule mari. Partea I: caracteristici clinice, histologie și prognostic. PR Health Sci J. 2009 Mar;28(1):5-11. [PMID: 19266733]
Fanale MA și colab. Anticorpi monoclonali în tratamentul limfomului non-Hodgkin. Drugs. 2007;67(3):333-50. [PMID: 17335294]
García-Pallas MV și colab. Limfom difuz cu celule mari. Partea a II-a: tratament . PR Health Sci J. 2009 Mar;28(1):12-7. [PMID: 19266734]
Jaffe ES și colab. Clasificarea neoplasmelor limfoide: microscopul ca instrument pentru descoperirea bolilor. Blood. 1 decembrie 2008;112(12):4384-99. [PMID: 19029456]
Sparano JA. Limfom asociat cu HIV: dovezi pentru tratarea agresivă , dar cu precauție. Curr Opinion Oncol. 2007 sept.;19(5):458-63. [PMID: 17762571]
Tan D și colab. Limfom folicular: caracteristici clinice și tratament. Hematol Oncol Clin North Am. Octombrie 2008;22(5):863-82. [PMID: 18954741]

BOALA HODGKIN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Limfadenopatie nedureroasă.
- Simptomele generale pot fi sau nu prezente.
- Diagnostic anatomopatologic prin biopsie ganglionară.

► Informații generale

Limfomul Hodgkin este un grup de tipuri de cancer caracterizate - prin prezența celulelor Reed-Sternberg într-un fond celular reactiv adecvat. Celulele maligne sunt derivate din limfocitele B care provin din centrul germinativ.

► Manifestări clinice

Distribuția pe vârste este bimodală, cu un prim vârf în a treia decadă de viață și un al doilea vârf după vârsta de 50 de ani. Aproape toți pacienții prezintă o masă nedureroasă, de obicei la nivelul gâtului; alții solicită asistență medicală pentru simptome generale, cum ar fi febră, pierdere în greutate, transpirații nocturne abundente sau mâncărime generalizată. Un simptom neobișnuit al bolii Hodgkin este durerea într-un ganglion limfatic afectat după consumul de alcool.

O caracteristică importantă a acestei boli este tendința sa de a apărea în zonele ganglionare izolate și de a se răspândi într-un mod ordonat în zonele ganglionare contigue. Invazia vasculară duce la o diseminare hematogenă extinsă doar într-un stadiu avansat al bolii.

Limfomul Hodgkin este împărțit în mai multe subtipuri: forma clasică (scleroză nodulară, celularitate mixtă și depleție limfocitară) și forma non-clasică (predominanță limfocitară). Este important să se diferențieze prima, care are o bază patologică, de alte limfoame maligne, deoarece este uneori confundată cu ganglionii limfatici reactivi, cum ar fi cei observați în mononucleoza infecțioasă , limforeticuloza benignă sau reacții medicamentoase (de exemplu, la fenitoină).

Este important să se efectueze evaluarea stadializării pentru a determina extinderea bolii. Această etapă include analize de sânge, tomografie cu emisie de pozitroni (PET) și tomografie computerizată (CT) a întregului corp și, dacă se suspectează progresia bolii, o biopsie a măduvei osoase. Sistemul de stadializare Ann Arbor este următorul: Stadiul I, afectarea unei singure regiuni a ganglionilor limfatici; Stadiul II, afectarea a două sau mai multe regiuni ale ganglionilor limfatici sau a unei jumătăți a diafragmei; Stadiul III, afectarea regiunilor ganglionilor limfatici din ambele jumătăți ale diafragmei; și Stadiul IV, boală diseminată cu afectare extraganglionară. În plus, stadiile sunt clasificate ca „A” dacă nu se detectează simptome sistemice sau „B” atunci când individul a pierdut 10% din greutatea corporală pe o perioadă de șase luni, are febră sau prezintă transpirații nocturne abundente. Prezența simptomelor justifică o evaluare atentă pentru a determina dacă stadializarea trebuie actualizată. De exemplu, este foarte probabil ca stadializarea clinică IB să devină IIB sau IIIB.

► Tratament

Tratamentul limfomului Hodgkin a evoluat, iar radioterapia este utilizată acum doar ca modalitate inițială la pacienții în stadiul IA cu afectare crescută a ganglionilor limfatici cervicali și o rată scăzută de sedimentare a eritrocitelor. La aproape toți pacienții în stadiile I și II, se utilizează o combinație de medicamente chimioterapice (doxorubicină, bleomicină, vinblastină *și dacarbazină [ABVD]) (sau Stanford V: doxorubicină* , vinblastină, bleomicină, vincristină, ipermoid cu azot, prednison și etopozidă) pentru o cură scurtă de tratament cu tratamentul câmpului afectat. Persoanele în stadiile III sau IV ale bolii primesc o cură completă de chimioterapie ABVD sau Stanford V. Pacienții în stadiul II cu o masă mediastinală mare necesită o cură completă de doxorubicină, bleomicină, vinblastină și dacarbazină sau Stanford V, plus radioterapie mediastinală.

► Prognoză

Pacienții trebuie tratați cu un scop curativ. Prognosticul bolii Hodgkin este influențat de

Sunt luați în considerare șapte factori: stadiul, vârsta, sexul, concentrația de hemoglobină , albumina și numărul de leucocite și limfocite. Rata de vindecare este de 75% dacă sunt prezenți zero până la doi factori de risc și de 55% dacă sunt prezenți trei sau mai mulți astfel de factori. Prognosticul la persoanele cu stadiul IA sau IIA este excelent, cu rate de supraviețuire la 10 ani care depășesc 90%. Persoanele cu boală avansată (stadiul III sau IV) au rate de supraviețuire la 10 ani de 50 până la 60%. La pacienții vârstnici, se obțin rezultate mai puțin satisfăcătoare dacă afectarea ganglionilor limfatici este extinsă și dacă se detectează depleția limfocitelor sau celularitate mixtă la examinarea țesuturilor. Limfomul Hodgkin non-clasic (predominant limfocitar) poate fi vindecat într-un număr mare de cazuri doar cu radioterapie, dacă stadiul este scăzut; cu toate acestea, dacă stadiul este înalt, se caracterizează printr-o supraviețuire lungă, cu recurențe repetate după chimioterapie. Alți pacienți a căror boală recidivează după radioterapia inițială pot fi totuși vindecați cu chimioterapie. Cel mai potrivit tratament pentru persoanele cu recurență după chimioterapia inițială este chimioterapia, dar cu doze mari și transplant autolog de hemoblaste; Cu această abordare, șansele de vindecare sunt de 35 până la 50% atunci când tulburarea răspunde în continuare la chimioterapie.

► Când să se facă referire

- Este important să se trimită toți subiecții cu boala Hodgkin la un oncolog sau hematolog.
- Uneori este recomandabilă o trimitere suplimentară la un oncolog radioterapeut.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu boala Hodgkin trebuie spitalizați dacă apar complicații ale bolii sau tratamentului.

Byrne BJ și colab. Terapia de salvare în limfomul Hodgkin. Oncolog. 2007 Feb;12(2):156-67. [PMID: 17296811]
Engert A și colab. Două cicluri de doxorubicină, bleomicină, vinblastină și dacarbazină plus radioterapie cu câmp extins sunt superioare radioterapiei - singure în limfomul Hodgkin favorabil în stadiu incipient: rezultate finale ale studiului GHSG HD7. J Clin Oncol. 10 august 2007;25(23):3495-502. [PMID: 17606976]
Fermé C și colab. Studiul EORTC-GELA H8. Chimioterapie plus radioterapie cu câmp implicat în boala Hodgkin în stadiu incipient. N Engl J Med. 8 noiembrie 2007;357(19):1916-27. [PMID: 17989384]
Franklin J și colab. Al doilea risc de malignitate asociat cu tratamentul limfomului Hodgkin: meta-analiză a studiilor randomizate. Ann Oncol. Decembrie 2006;17(12):1749-60. [PMID: 16984979]
Grulich AE și colab. Incidența cancerelor la persoanele cu HIV/SIDA comparativ cu pacienții cu imunosupresie la transplant: o meta-analiză. Lancet. 7 iulie 2007;370(9581):59-67. [PMID: 17617273]
Schnitzer B. Limfomul Hodgkin. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 august; 23(4): 747-68. [PMID: 19577168]

MIELOMA MULTIPLĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Dolor óseo, a menudo în coloana vertebrală.

► Prezența paraproteinei monoclonale prin electroforeză sau imunofixare a proteinelor în ser sau urină.

► Concentrație anormală de celule plasmatice care cuprinde 20% sau mai mult din măduva osoasă.

► Generalități

Mielomul multiplu este un cancer al celulelor hematopoietice primordiale care se diferențiază terminal în plasmocite, caracterizat prin înlocuirea măduvei osoase, distrugerea osoasă și formarea de paraproteine. Plasmocitele maligne formează tumori (plasmocitoame) care pot comprima măduva spinării. Implicarea osoasă sub formă de osteoporoză și osteoliză este frecventă, rezultând din activitatea excesivă a osteoclastelor mediată de ligandul osteoprotegerinei.

Paraproteinele (imunoglobulinele monoclonale) secretate de plasmocitele canceroase pot cauza probleme de la sine. Concentrațiile foarte mari ale unor astfel de substanțe (IgG sau IgA) pot provoca hipervâscozitate, deși această modificare este de obicei cauzată de IgM în macroglobulinemia Waldenström. Componenta lanțului ușor al imunoglobulinei provoacă frecvent insuficiență renală (adesea agravată de hipercalcemie, hiperuricemie sau ambele). Componentele lanțului ușor se depun uneori în țesuturi sub formă de amiloid, agravând insuficiența renală cu albuminurie și provocând o gamă largă de manifestări sistemice.

Pacienții cu mielom sunt predispuși la infecții recurente din diverse motive, inclusiv neutropenie și efectele imunosupresoare ale chimioterapiei. Adesea există o producție ineficientă de anticorpi normali ca răspuns la stimularea antigenică, iar persoanele cu mielom sunt deosebit de susceptibile la infecții cauzate de microorganisme încapsulate, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae.*

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Mielomul este o boală a adulților în vârstă, cu o vârstă mediană de debut de 65 de ani. Cele mai frecvente manifestări inițiale sunt anemia, durerile osoase și infecțiile. Durerile osoase sunt cel mai frecvente la nivelul spatelui, șoldurilor sau coastelor sau se pot prezenta inițial ca o fractură patologică, în special a colului femural sau a vertebrelor. Pacienții solicită, de asemenea, asistență medicală din cauza insuficienței renale, compresiei măduvei spinării sau sindromului de hipervâscozitate (sângerare mucoasă, vertij, greață, tulburări de vedere și stare mentală alterată). La fel de frecvent, diagnosticul se pune pe baza constatărilor testelor de laborator, cum ar fi hipercalcemia, proteinuria, rata crescută de sedimentare a eritrocitelor și anomaliile electroforezei proteinelor serice, teste efectuate ca răspuns la simptome sau ca parte a screening-ului de rutină. Unele persoane solicită asistență medicală pentru disfuncția organelor cauzată de amiloidoză.

Examenul fizic va releva paloare, sensibilitate osoasă și mase de țesuturi moi. Pot fi prezente semne neurologice caracteristice neuropatiei și compresiei măduvei spinării. Persoanele cu amiloidoză primară pot avea macroglosie, neuropatii periferice sau autonome, insuficiență cardiacă congestivă sau hepatomegalie. Splenomegalia poate să nu fie observată decât dacă este prezentă amiloidoza. Febra apare numai în cazul infecției. Insuficiența renală oligurică acută sau non-oligurică poate rezulta din hipercalcemie, hiperuricemie, leziuni ale cilindrilor lanțurilor ușoare sau amiloidoză primară.

B. Date de laborator

Anemia este un semn aproape inevitabil. Morfologia eritrocitelor - este normală, dar acestea sunt frecvent aranjate în „grămezi”.

de monede, o situație uneori sesizabilă. Totuși, faptul că astfel de stive nu se formează nu exclude posibilitatea mielomului multiplu sau prezența unei paraproteine serice. În tabloul clinic inițial, numărul de neutrofile și trombocite este aproape întotdeauna normal. Celulele plasmatice sunt rareori identificate în frotiul de sânge periferic (leucemie cu celule plasmate).

Semnul definitoriu al mielomului este prezența unei paraproteine în ser sau la electroforeza proteinelor (PEP) *în* urină. Majoritatea pacienților prezintă un vârf monoclonal vizibil în regiunea globulinei P sau Y. Electroforeza prin imunofixare (IFE) arată că acest vârf corespunde unei imunoglobuline monoclonale. În medie, 15% dintre pacienți nu au această paraproteină detectabilă în ser, deoarece celulele mielomului produc doar lanțuri ușoare și nu imunoglobulină intactă, iar lanțurile ușoare trec prin glomerul și în urină. Prezența paraproteinei în urină este demonstrată prin electroforeză proteică, electroforeză prin imunofixare sau ambele. Folosind o tehnică recent dezvoltată care identifică lanțurile ușoare libere, este posibil să se demonstreze un exces de lanțuri ușoare monoclonale în ser și urină, iar la câțiva pacienți, aceasta este singura modalitate de a cuantifica paraproteina produsă. În general, în medie, 60% dintre subiecții cu mielom au o paraproteină de tip IgG; 25% prezintă IgA, iar 15% poartă doar lanțuri ușoare. În cazuri izolate, nu se detectează paraproteină („mielom nesecretor"), iar în aceste cazuri, boala este deosebit de devastatoare. În măduva osoasă se observă infiltrarea unui număr variabil de plasmocite, cuprins între 20% și 100%. Morfologia acestor celule este de obicei anormală și prezintă o „deviere" modificată a raportului lanțurilor ușoare K/α, ceea ce denotă clonalitatea lor. Multe afecțiuni benigne pot culmina cu plasmocitoză, dar prezența plasmocitelor atipice, restricția lanțurilor ușoare și dispariția elementelor normale ale măduvei osoase permit diferențierea mielomului. Diagnosticul acestei entități patologice se confirmă cu radiografii osoase. Leziunile litice apar cel mai frecvent în oasele capului și trunchiului: craniu, coloană vertebrală, oase lungi proximale și coaste. În alte stadii, se observă doar osteoporoză generalizată. Scintigrafia cu radionuclizi este inutilă pentru detectarea leziunilor osoase în mielom, deoarece o componentă osteoblastică nu este aproape niciodată prezentă. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) - *demonstrează* un model de boală mult mai semnificativ decât cel detectat prin radiografii simple, dar utilizarea sa nu a devenit o practică standard.

În ceea ce privește mielomul, *Sistemul Internațional de Stadializare* include doi factori cheie: microglobulina P2 și albumina. Pacienții în stadiul I au microglobulină P2 <3,5 mg/l și albumină de 3,5 g/100 ml sau mai mare; stadiul III este definit ca microglobulină P2 care depășește 5,5 mg/l, iar stadiul II este prezent atunci când concentrațiile sunt intermediare. O altă constatare de laborator cu semnificație prognostică adversă este prezența anomaliilor genetice diagnosticate prin hibridizare fluorescentă in situ (FISH) , care *implică* locusul lanțului greu al imunoglobulinei de pe cromozomul 14q32. Translocațiile implicate sunt de obicei t(4;14) și, mai rar, t(14;16). Constatările unui efect prognostic advers al deleției cromozomului 13 par acum să provină din legătura dintre deleția 13q și anomaliile 14q32. Alterările cromozomului 17p par, de asemenea, să contribuie la prognosticul rezervat.

Diagnostic diferențial

Dacă la un pacient se identifică o paraproteină monoclonală, este necesar să se facă diferența între mielom și alte tipuri de cancer limfoproliferativ și gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată (MGUS) . Această gamapatie afectează 1% dintre toți adulții și 3% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani. Din acest motiv, printre toți indivizii cu paraproteine, gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată este mult mai frecventă decât mielomul. Foarte des, persoanele cu această gamapatie vor avea un vârf sau un maxim de IgG monoclonal <2,5 g/100 ml, iar vârful rămâne stabil în timp. La aproximativ 25% dintre pacienți, gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată progresează spre malignitate evidentă, cu un timp median de 10 ani.

Mielomul diferă de această gammapatie prin manifestări precum înlocuirea măduvei osoase cu plasmocite monoclonale, afectarea osoasă și progresia bolii. Este important să nu se utilizeze doar vârful nivelurilor de paraproteină pentru a diferenția între afecțiunile benigne și cele maligne, dar aproape toți indivizii cu vârfuri IgG >3,5 g/100 ml vor dezvolta în cele din urmă mielom; un vârf IgA >2 g/100 ml este, de asemenea, sugestiv. Dacă există îndoieli cu privire la faptul dacă paraproteinemia este benignă sau malignă, pacientul trebuie observat fără a iniția niciun tratament, deoarece există puține beneficii ale măsurilor terapeutice precoce în mielomul multiplu asimptomatic.

Este important să se diferențieze mielomul de hipergamaglobulinemia policlonală reactivă; prima poate avea manifestări observate în alte boli limfoproliferative maligne, cum ar fi macroglobulinemia Waldenstrom, limfoamele și amiloidoza primară (cu care este adesea asociată).

► Tratament

Persoanele cu boală minimă, fără simptome sau complicații, pot fi monitorizate continuu fără niciun tratament. Mai des, pacienții trebuie tratați din momentul diagnosticării, deoarece raportează dureri osoase sau alte manifestări caracteristice bolii. Faza inițială a tratamentului, cunoscută sub numele de „inducție", s-a schimbat; în loc să se bazeze pe chimioterapie citotoxică, acum se bazează mai mult pe agenți biologici. Agenții imunomodulatori (IMID) prezintă o activitate remarcabilă în mielom; lenalidomida, un medicament de a doua generație, este mai activă și mai puțin toxică decât talidomida și a înlocuit-o în tratament. Se administrează oral și este aproape întotdeauna bine tolerată. Principalele efecte adverse ale lenalidomidei sunt mielosupresia cumulativă , tromboembolismul venos și neuropatia periferică. Bortezomibul, un inhibitor al proteazomilor, este foarte activ și are avantajele de a genera răspunsuri rapide și de a fi eficient în mielomul cu prognostic slab. Principalele efecte adverse includ neuropatii (periferice și autonome), iar unul dintre dezavantajele sale este necesitatea administrării intravenoase frecvente. În prezent, terapia de inducție ar trebui să includă dexametazonă orală și lenalidomidă, bortezomib sau ambele. Combinația de bortezomib, dexametazonă și doxorubicină lipozomală, un medicament chimioterapic, este de asemenea eficientă.

După etapa de inducție, tratamentul optim de consolidare pentru persoanele cu mielom sub 76 de ani este transplantul autolog de hemoblaste, o metodă care prelungește durata remisiunii și supraviețuirea generală.

Are avantajul că permite intervale lungi fără tratament . Studiile clinice au indicat faptul că lenalidomida sau talidomida prelungesc remisiunile atunci când sunt utilizate ca terapie de susținere după transplant.

Transplantul alogen de hemoblaste poate fi curativ în mielom, dar utilitatea sa a fost îngreunată de rata extraordinar de mare a mortalității datorată tratamentului (40 până la 50%) la persoanele cu mielom. Rezultate încurajatoare au fost obținute cu modalități mai noi, mai puțin toxice, ale acestui tip de transplant, utilizând regimuri non-mieloablative. În cazul subiecților tineri cu boală agresivă, transplantul autolog de hemoblaste, urmat de un transplant de intensitate redusă de același tip, este în curs de investigare activă.

Radioterapia localizată poate fi utilă pentru paliarea durerii osoase sau eradicarea tumorii la locul fracturilor patologice. Colapsul vertebral, cu durerea și tulburările mecanice asociate, poate fi tratat cu vertebroplastie sau cifoplastie. Hipercalcemia și hiperuricemia trebuie tratate intensiv pentru a evita imobilizarea și deshidratarea. Bifosfonații (pamidronat, 90 mg sau acid zoledronic, 4 mg intravenos în fiecare lună) scad frecvența fracturilor patologice la persoanele cu osteopatie severă și reprezintă un adjuvant important în acest subgrup de pacienți; cu toate acestea, utilizarea pe termen lung a acestor medicamente, în special a zoledronatului, a fost asociată cu riscul de osteonecroză a maxilarului și este important să se monitorizeze îndeaproape pacienții pentru această complicație.

► Prognoză

În ultimii 10 ani, prognosticul pacienților cu mielom s-a îmbunătățit treptat; astăzi, supraviețuirea mediană este între patru și șase ani și este posibil ca supraviețuirea să crească și mai mult odată cu utilizarea medicamentelor recent aprobate. Persoanele cu boală în stadiu inferior, care nu prezintă modificări genomice cu risc ridicat, răspund foarte bine la tratament și obțin beneficii semnificative de pe urma transplantului autolog de hemoblaste ca parte a terapiei inițiale. Cu tratamentul actual, stadiul de supraviețuire așteptat pentru acești pacienți depășește șase ani. Sunt în curs de investigare noi strategii, care pot include transplantul alogen de hemoblaste utilizând o metodă non-mieloablativă, în încercarea de a îmbunătăți prognosticul pacienților cu boală cu risc ridicat.

► Când să se facă referire

Este important să se trimită toți pacienții cu mielom la un hematolog sau oncolog.

► Când să se spitalizeze

Spitalizarea este indicată pentru tratarea insuficienței renale acute, a hipercalcemiei și atunci când se suspectează compresia măduvei spinării sau pentru transplantul de hemoblaste.

Attal M și colab. Inter-Groupe Francophone du Myelome (IFM). Terapia de întreținere cu talidomidă îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu mielom multiplu. Blood. 15 noiembrie 2006; 108(10):3289-94. [PMID: 16873668] Facon T și colab. Intergroupe Francophone du Myelome. Melfalan și prednisonă plus talidomidă versus melfalan și prednison singure sau transplant autolog de celule stem cu intensitate redusă la pacienții vârstnici cu mielom multiplu (IFM 99-06): un studiu randomizat. Lancet. 6 octombrie 2007;370 (9594):1209-18. [PMID: 17920916]

Jagannath S și colab. Starea actuală și viitorul mielomului multiplu în clinică. Clin Lymphoma Myeloma. 2010 Feb; 10(1):E 1-16. [PMID: 20031526]

Koreth J și colab. Terapie cu doze mari cu transplant autolog unic versus chimioterapie pentru mielom multiplu nou diagnosticat: o analiză sistematică și o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Feb;13(2):183-96. [PMID: 17241924]

Manochakian R și colab. Impactul clinic al bortezomibului în schemele de tratament de primă linie pentru pacienții cu mielom multiplu. Oncolog. 2007 aug.;12(8):978-90. [PMID: 17766658]

Orlowski RZ și colab. Studiu randomizat de fază III privind doxorubicina liposomală pegilată plus bortezomib comparativ cu bortezomib în monoterapie în mielomul multiplu recidivant sau refractar: terapia combinată îmbunătățește timpul până la progresie. J Clin Oncol. 2007 1 septembrie;25(25):3892-901. [PMID: 17679727]

MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Paraproteina monoclonală IgM.
- Infiltrarea măduvei osoase de către limfocite plasmocitare.
- Absența bolii osoase litice.

► Generalități

Macroglobulinemia Waldenstrom este o entitate patologică malignă a hemoblastelor care se diferențiază în limfocite B preplasmatice, a căror morfologie este un hibrid de limfocite și plasmocite. Aceste celule secretă în mod caracteristic o paraproteină asemănătoare IgM, iar multe manifestări clinice ale bolii depind de această macroglobulină.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Boala în cauză se prezintă și progresează de obicei erratic la persoanele cu vârste cuprinse între 60 și 70 de ani. Manifestarea inițială este de obicei oboseala, care este legată de anemia. Hipervâscozitatea serică se poate manifesta în diverse moduri. Pierderea de sânge la nivelul membranelor mucoase și al tractului digestiv este rezultatul insuficienței vasculare și al disfuncției plachetare. Alte manifestări includ greață, vertij și tulburări de vedere. Alterările stării de conștiență variază de la letargie ușoară la stupoare și comă. Deficitul de paraproteină IgM poate provoca, de asemenea, simptome ale bolii aglutininelor reci (hemoliză sau neuropatie periferică demielinizantă cronică).

La examenul fizic, se pot detecta hepatosplenomegalie sau limfadenopatie. Venele retiniene sunt angorjate și poate fi prezentă purpură. Nu trebuie să existe sensibilitate osoasă la palpare.

B. Date de laborator

Anemia este un simptom practic unanim sau universal și este frecvent să se vadă „grămezi de monede” în frotiul de sânge, deși eritrocitele se aglomerează atunci când frotiul de sânge este preparat la temperatura camerei. Anemia depinde în parte de expansiunea

50 până la 100% din volumul plasmatic este afectat de prezența paraproteinei. Concentrația altor componente ale sângelui este de obicei normală. Limfocitele plasmocitare alterate pot fi rare pe frotiul de sânge periferic. În mod caracteristic, măduva osoasă este infiltrată de limfocite plasmocitare.

Semnul caracteristic al macroglobulinemiei este prezența unui vârf monoclonal de IgM vizibil la electroforeza proteinelor serice în regiunea p-globulinei. Vâscozitatea serică depășește aproape întotdeauna de 1,4 până la 1,8 ori vâscozitatea normală a apei. Simptomele hipervâscozității apar atunci când vâscozitatea serică crește de aproximativ patru ori față de cea a apei, iar simptomele vizibile apar de obicei dacă această variabilă depășește șase ori. Proprietățile fizico-chimice ale paraproteinei sunt variabile și, prin urmare, nu se observă o corelație strictă între concentrația sa și vâscozitatea serică.

Paraproteina de tip IgM poate produce un rezultat pozitiv la testul antiglobulinic (Coombs) și are proprietăți crioaglutininice sau crioglobuline.

Dacă se suspectează macroglobulinemie, dar electroforeza proteinelor serice arată doar hipogamaglobulinemie, testul trebuie repetat, luându-se în același timp măsuri speciale pentru menținerea sângelui la 37°C, deoarece paraproteina poate precipita la temperatura camerei.

Radiografia osoasă este normală și nu există semne de insuficiență renală.

Diagnostic diferențial

Macroglobulinemia Waldenstrom diferă de gammapatia monoclonală de semnificație nedeterminată prin prezența infiltrării măduvei osoase de către celulele canceroase monoclonale . Se distinge de leucemia limfocitară cronică prin morfologia măduvei osoase roșii și absența limfocitozei; se deosebește de mielomul multiplu prin morfologia măduvei osoase menționată anterior și prezența proteinei IgM caracteristice, precum și prin absența afectării osoase.

► Tratament

Pacienții cu sindrom de hipervâscozitate marcat (stupor , comă, edem pulmonar) trebuie tratați ca urgențe prin plasmofereză. Pe termen lung, unii pacienți pot fi tratați doar cu plasmafereză periodică. Așa cum s-a observat și în cazul altor boli limfoide maligne și inconsistente, fludarabina și rituximabul au înlocuit chimioterapia pe bază de agenți alchilanți ca terapie inițială. Bortezomibul, un inhibitor al proteazomilor, este, de asemenea, activ.

Utilitatea transplantului autolog de hemoblaste nu a fost definită.

► Prognoză

Macroglobulinemia Waldenstrom este o boală cu progresie lentă, cu o rată mediană de supraviețuire de trei până la cinci ani. Cu toate acestea, pacienții pot supraviețui 10 ani sau mai mult.

► Când să se facă referire

Toți pacienții trebuie îndrumați către un hematolog sau oncolog.

► Când trebuie spitalizat/ă

Este esențială spitalizarea acestor pacienți pentru a putea primi tratament pentru sindromul de hipervâscozitate.

Dimopoulos MA și colab. Tratamentul primar al miozei cauzate de macroglobulină Waldenstrom cu dexametazonă, rituximab și ciclofosfamidă. J Clin Oncol. 1 august 2007;25(22):3344-9. [PMID: 17577016]

Stone MJ. Macroglobulinemia Waldenstrom: sindromul de hipervâscozitate și crioglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Mar;9(1):97-9. [PMID: 19362986]

Treon SP. Cum tratez macroglobulinemia Waldenstrom. Blood. 17 septembrie 2009;114(12):2375-85. [PMID: 19617573]

Vijay A și colab. Macroglobulinemia Waldenstrom. Sânge. 15 iunie 2007; 109(12):5096-103. [PMID: 17303694]

AMILOIDOZĂ PRIMARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Biopsia tisulară arată prezența proteinei amiloide cu pozitivitate pentru roșu Congo.
- Proteina amiloidă este un lanț de imunoglobuline ușoare K sau X.
- Prezența unei paraproteine a lanțului ușor în ser sau urină.

► Generalități

Amiloidoza este o boală rară caracterizată prin depunerea anormală a unei proteine în țesuturi, ducând la disfuncții organice. Potențialul amiloidogenic al proteinei rezultă din modificări ale plierii proteinelor în timpul sau după traducere (translațională sau post-translațională). Încorporarea proteinei amiloide depășește rata sa de eflux și, prin urmare, acumularea inevitabilă de amiloid duce în cele din urmă la disfuncții organice, rezultând în cele din urmă insuficiență organică și moarte prematură.

Amiloidoza este clasificată în funcție de tipul de proteină amiloidă depusă. Cele patru categorii sunt: **primară** (*lanțul ușor de imunoglobulină [AL]);* **secundară** (proteina serică A produsă în stări inflamatorii [AA]); **ereditară** (transtiretină [TTR *]); amiloid* ***senil*** (peptid natriuretic atrial); și **tipul specific insuficienței renale** (microglobulina $_{p2}$ nefiltrată de membranele de dializă [Ap2M]) . *În plus, amiloidoza este clasificată fie ca localizată (depuneri de amiloid doar într-un singur tip de țesut* $_{sau}$ organ), fie, mai frecvent, sistemică (depunere de amiloid pe scară largă).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Persoanele cu **amiloidoză localizată** prezintă semne și simptome specifice organului afectat, cum ar fi răgușeală (coardele vocale) sau proptoză și tulburări de vedere (orbite). Cei cu **amiloidoză sistemică** au manifestări ale unor sindroame medicale inexplicabile, cum ar fi insuficiența cardiacă (cardiomiopatie infiltrativă și restrictivă), sindromul nefrotic, malabsorbția și atrofierea, disfuncția hepatică, insuficiența autonomă, sindromul de tunel carpian (adesea bilateral) sau neuropatia periferică senzoriomotorie.

Alte semne și simptome includ macroglosia; plăci aspre și ceroase ale pielii; vânătăi (inclusiv în zonele periorbitale); tuse sau dispnee; și dificultăți la înghițire. Întregul set de manifestări apare inconsistent, iar diagnosticul de amiloidoză este de obicei confirmat într-un stadiu avansat al procesului bolii.

B. Date de laborator

Identificarea proteinei amiloide necesită o biopsie tisulară, în care se observă o substanță roz în țesuturi atunci când este colorată cu hematoxilină și eozină. Proteina preia culoarea roșie a roșului Congo și se colorează în verde măr sub lumină polarizată. Amiloidul este o

fibrilă tricatenară compusă din proteină amiloidă, proteină amiloidă P și un glicozaminoglican. Fibrilele amiloide formează straturi pliate în linie p, așa cum se observă la microscopie electronică. În amiloidoza primară, proteina amiloidă este un lanț ușor K sau α de imunoglobulină.

Dacă se suspectează amiloidoză generalizată, aspirația aleatorie oarbă a pernei adipose abdominale relevă prezența amiloidului în 66% din cazuri. Dacă această aspirație nu oferă date concludente, trebuie obținut un fragment din organul afectat pentru biopsie. La 90% dintre pacienții cu amiloidoză primară, analiza serului și a urinei detectează o paraproteină a lanțului ușor K sau α prin electroforeză proteică, electroforeză prin imunofixare sau o tehnică care măsoară lanțurile ușoare libere. Amiloidul α este mai frecvent decât amiloidul K, într-o proporție relativă diferită de cea măsurată prin stoichiometrie a limfocitelor B normale. Aproape toți indivizii cu amiloidoză primară prezintă un mic exces de plasmocite K sau α restricționate în măduva osoasă, care pot avea depozite de amiloid interstițial sau amiloid în vasele de sânge ale măduvei osoase.

Persoanele cu amiloidoză cardiacă prezintă miocardiopatie infiltrativă și îngroșare a peretelui ventricular la ecocardiografie, uneori prezentând o distribuție punctată distinctă. Paradoxal, voltajele QRS sunt mici pe electrocardiogramă. În cazurile de amiloidoză renală, se dezvoltă albuminurie, care poate atinge niveluri nefrotice. În stadiul final al afectării renale, funcția renală scade.

Diagnostic diferențial

Este important să se diferențieze amiloidoza primară de gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS) și de mielomul multiplu sau alte sindroame limfoproliferative maligne. În special, 12% dintre pacienții cu MGUS suferă transformare în amiloidoză primară într-o medie de nouă ani. S-a observat că 20% dintre pacienții cu amiloidoză primară îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru mielomul multiplu în stadiul I; în plus, depunerea de amiloid a paraproteinei este observată la 5% dintre pacienții cu mielom multiplu.

► Tratament

Strategia terapeutică pentru amiloidoza primară este foarte similară cu cea utilizată pentru mielomul multiplu. Studiile randomizate prospective privind chimioterapia în mielomul multiplu comparativ cu colchicina au demonstrat o supraviețuire prelungită cu această abordare terapeutică. Conceptul implică scăderea producției și depunerii de lanțuri ușoare ca mecanism de încetinire a disfuncției progresive a organelor terminale. Agenții activi împotriva amiloidozei primare includ melfalan, dexametazonă, lenalidomidă și bortezomib (Tabelul 39-10). Ca și în mielomul multiplu, transplantul autolog de hemoblaste este utilizat după administrarea de melfalan în doze mari la persoanele cu funcție organică rezonabilă și stare funcțională generală satisfăcătoare. Cu toate acestea, mortalitatea legată de tratament este mai mare la persoanele cu amiloidoză primară decât în mielom (15% față de 1%). Unii pacienți prezintă o îmbunătățire a organelor terminale după tratament. Până în prezent, cercetările privind sinteza agenților care facilitează dizolvarea amiloidului nu au dat rezultate bune.

► Prognoză

Fără tratament, amiloidoza primară va culmina cu insuficiență progresivă a organelor și moarte prematură; nu există leac pentru această boală. Deși practic toate țesuturile examinate la autopsie vor conține amiloid, indivizii cu forma primară a bolii prezintă doar unul sau două organe primare afectate, din care apar manifestările clinice inițiale și prognosticul. Din punct de vedere istoric, indivizii a căror afecțiune inițială predominantă este afectarea cardiacă sau a sistemului nervos autonom au o supraviețuire de trei până la nouă luni; cei cu sindrom de tunel carpian sau nefroză, de 1,5 până la trei ani; iar cei cu neuropatie periferică, de cinci ani. Timpii de supraviețuire sunt dublați, în medie, cu terapia multimedicamentoasă similară cu cea utilizată în mielom. La pacienții care suferă în prezent transplant autolog de hemoblaste, supraviețuirea mediană se apropie de cinci ani.

► Când să se facă referire

- Orice pacient la care se confirmă sau se suspectează amiloidoza primară trebuie tratat de un hematolog sau oncolog.
- Fiecare pacient cu amiloidoză ereditară trebuie trimis la un specialist hepatolog pentru a evalua posibilitatea unui transplant hepatic.

► Când să se spitalizeze

- Persoanele cu amiloidoză sistemică trebuie spitalizate pentru a trata exacerbările insuficienței organelor, cum ar fi insuficiența cardiacă sau hepatică.
- Persoanele cu amiloidoză primară trebuie spitalizate pentru a primi un transplant autolog de hemoblaste.

Kyle RA și colab. Gammapatie monoclonală de semnificație nedeterminată. Br J Haematol. 2006 septembrie;134(6):573-89. [PMID: 16938117]

Mhaskar R și colab. Rolul chimioterapiei cu doze mari și al transplantului autolog de celule hematopoietice în amiloidoza sistemică primară: o analiză sistematică. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Aug;15(8):893-902. [PMID: 19589478]

Roy A și colab. Amiloidoză sistemică primară. Diagnosticul și terapia precoce pot îmbunătăți ratele de supraviețuire și calitatea vieții. Postgrad Med. 2006 iunie-iulie;119(1):93-9. [PMID: 16913652]

TRANSPLANT DE CELULE PRIMORDIALE

Transplantul de celule stem primordiale folosind celule progenitoare hematopoietice (hemoblaste) este un tratament extrem de valoros pentru diverse malignități hematologice și este utilizat și în câteva tipuri de cancer non-hematogenic și în unele afecțiuni non-maligne. În multe cazuri, transplantul de celule stem primordiale oferă singura opțiune curativă pentru anumite tipuri de cancer și poate fi chiar o procedură salvatoare de vieți.

Baza tratamentului de transplant de celule stem este capacitatea hemoblastului de a restabili complet funcția măduvei osoase și formarea tuturor componentelor sângelui, precum și capacitatea sa de a restabili sistemul imunitar. În trecut, aceste hemoblaste erau obținute din măduva osoasă, dar în zilele noastre sunt mai frecvent colectate din sângele periferic folosind tehnici care implică de obicei administrarea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite pentru a încuraja celulele să migreze din măduva osoasă roșie în fluxul sanguin.

În domeniul chimioterapiei anticancerigene, toxicitatea limitatoare a dozei pentru aproape toți agenții chimioterapeutici a fost mielosupresia, adică afectarea măduvei osoase. În timpul administrării chimioterapiei, este tipic ca numărul de celule sanguine să sufere o suprimare tranzitorie, necesitând așteptarea recuperării sângelui înainte de a putea fi administrat în siguranță următorul ciclu terapeutic. Cu toate acestea, dacă se administrează o doză excesivă de chimioterapie, este posibil să se deterioreze măduva osoasă până la recuperare, astfel încât numărul de celule nu

revine niciodată la niveluri normale. Pentru cancerele în care există o relație doză-răspuns - adică o legătură între doza de chimioterapie utilizată și numărul de celule maligne distruse - limitele impuse dozei admisibile de chimioterapie pot face diferența dintre vindecare și eșecul tratamentului. În transplantul de celule progenitoare, limita impusă dozei admisibile de chimioterapie de riscurile de afectare permanentă a măduvei osoase este eliminată și se pot administra doze mult mai mari de chimioterapie, deoarece reinfuzia celulelor hematopoietice primordiale (hemoblaste) poate restaura complet măduva osoasă.

TRANSPLANT AUTOLOG DE CELULE PRIMORDIALE

Acesta este un tratament în care celulele primordiale sunt colectate de la pacient și reinfuzate după chimioterapie. Prin urmare, eficacitatea transplantului autolog de celule primordiale depinde exclusiv de capacitatea sa de a administra doze mult mai mari de chimioterapie decât ar fi posibil altfel. În această procedură, hemoblastele sunt aproape întotdeauna colectate din sângele periferic al pacientului. Mai întâi, celulele primordiale hematopoietice sunt mobilizate din măduva osoasă în sânge. Acest lucru poate fi realizat folosind diverse tehnici, cel mai adesea cu utilizarea factorilor de creștere mieloizi, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, fie singur, fie în combinație cu chimioterapie. Agentul experimental plerixafor poate mobiliza, de asemenea, aceste celule în sânge. În timpul procesului de leucafereză, sângele pacientului este centrifugat în straturi de densități variabile; hemoblastele, sau celulele primordiale hematopoietice, sunt colectate din stratul corespunzător, în timp ce elementele sanguine rămase sunt returnate neschimbate pacientului. După colectare, aceste hemoblaste autologe sunt congelate și depozitate pentru utilizare ulterioară. Tratamentul de transplant cu aceste celule implică administrarea de doze mari de chimioterapie (așa-numitul „regim de pregătire"), urmat, după ce chimioterapia a fost eliminată din organismul pacientului, de reinfuzia intravenoasă a celulelor stem hematopoietice autologe decongelate. Aceste celule se așează apoi în măduva osoasă și cresc pentru a forma noi celule din măduva osoasă.

În cazul transplantului autolog de celule stem, există o perioadă de pancitopenie severă în intervalul dintre mielosupresia cauzată de chimioterapie și recuperarea produsă de noua măduvă osoasă derivată din hemoblastele perfuzate. Această perioadă de pancitopenie durează aproape întotdeauna șapte până la zece zile și necesită suport cu transfuzii de globule roșii și trombocite, precum și antibiotice. Spitalizarea pentru acest tratament durează aproape întotdeauna două până la trei săptămâni. Morbiditatea acestei terapii variază în funcție de tipul de chimioterapie utilizat, iar probabilitatea complicațiilor legate de tratament variază de la 1% la 4%.

Transplantul autolog de celule stem primordiale are potențialul de a vindeca cancere care altfel ar fi fatale. Este tratamentul de elecție pentru limfoame, cum ar fi limfoamele difuze cu celule B mari care recidivează după chimioterapia inițială, dar care încă răspund la chimioterapie. De asemenea, este similar cu tratamentul de elecție pentru limfomul Hodgkin recurent care încă răspunde la chimioterapie, precum și pentru cancerele testiculare cu celule germinale recurente. Transplantul autolog de celule stem primordiale este, de asemenea, tratamentul de elecție pentru limfoamele cu celule de mantă în prima remisie. În plus, are un rol important în tratamentul leucemiei mieloide acute, atât în prima, cât și în a doua remisie, și poate fi curativ în astfel de circumstanțe. În prezent, transplantul autolog de hemoblaste face parte din standardul de îngrijire pentru tratamentul mielomului multiplu, bazat pe potențialul său curativ și pe capacitatea sa de a prelungi remisia.

ALOTRANSPLANT DE CELULE PRIMORDIALE

Acesta este un tratament în care sursa de celule germinale primordiale hematopoietice pentru restabilirea măduvei osoase și a funcției imunitare nu provine de la pacient, ci de la un alt donator. Inițial, se considera că eficacitatea transplantului alogen de celule germinale primordiale este atribuibilă dozei mari de chimioterapie (sau radioterapie plus chimioterapie) care constituie „regimul de pregătire", așa cum se întâmplă în transplantul autolog de celule germinale primordiale. Cu toate acestea, acum se știe că transplantul alogen de celule germinale primordiale are un al doilea tip de mecanism de acțiune: efectul aloimun grefă-contra-malign derivat din sistemul imunitar al donatorului. În unele cazuri, acest efect poate fi mai important decât chimioterapia în obținerea unei vindecări.

Pentru a efectua un transplant alogen de celule germinale primordiale, trebuie localizat un donator de hemoblaste adecvat. Astăzi, este important ca donatorul să fie compatibil cu pacientul (recipientul) pentru antigene majore de histocompatibilitate specifice loci HLA (HLA A, B, C, DR). Acești donatori pot fi frați sau donatori neînrudiți înscriși într-un registru anonim de donatori voluntari prin intermediul *Programului Național al Donatorilor de Măduvă.* Se pot utiliza și celule derivate din unități de sânge din cordonul ombilical. Celulele germinale primordiale hematopoietice sunt colectate de la donator, fie din măduva osoasă—

Transplantul de măduvă osoasă, sau mai des, leucafereza cu sânge periferic, se efectuează după mobilizarea hemoblastelor din măduva osoasă cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite. Acestea sunt perfuzate intravenos receptorului și pot fi administrate în stare proaspătă sau după crioconservare și decongelare. Celulele hematopoietice primordiale, sau hemoblastele, se află în măduva osoasă și încep să crească.

În transplantul alogen de celule germinale primordiale, pacientul primește un regim pregătitor în două scopuri: tratarea cancerului subiacent și inducerea unei supresii suficiente a sistemului imunitar, astfel încât acesta să nu respingă celulele stem hematopoietice ale donatorului. Ca și în cazul transplantului autolog de celule germinale primordiale, hemoblastele sunt perfuzate după chimioterapia pregătitoare și odată ce pacientul a avut șansa de a le elimina. Există o perioadă de pancitopenie în intervalul dintre efectul chimioterapiei și timpul necesar celulelor stem hematopoietice pentru a crește în măduva osoasă, de obicei 10 până la 14 zile.

O diferență cheie între transplantul autolog și cel alogen este că, în cel din urmă, pacientul devine o „himeră", un amestec între el însuși și donator. În alotransplantul de celule primordiale, celulele administrate conțin celule mature din sistemul imunitar al donatorului, iar hemoblastele infuzate se diferențiază în măduvă osoasă și celule sanguine, precum și în noul sistem imunitar. Cu excepția cazului în care donatorul este un geamăn identic (numit „ transplant singenic"), sistemul imunitar al donatorului recunoaște țesuturile pacientului ca fiind străine și inițiază o reacție *grefă-contra- gazdă (GVH)* , în care grefa donatorului atacă pacientul (gazda). Această reacție GVH este principala cauză a morbidității și mortalității în timpul alotransplantului de celule primordiale. Imunosupresia este esențială în timpul transplantului alogen de celule stem pentru a reduce incidența și severitatea bolii grefă-contra-gazdă (GVHD). Majoritatea schemelor terapeutice utilizate pentru profilaxia GVHD combină un inhibitor de calcineurină

(ciclosporină sau tacrolimus) cu metotrexat. Spre deosebire de transplantul de organe solide, unde este necesară imunosupresia pe tot parcursul vieții pentru a preveni rejetul, în majoritatea cazurilor, imunosupresia poate fi redusă treptat și întreruptă la șase luni sau mai mult după transplant, în urma transplantului alogen de celule stem.

Cu toate acestea, există un aspect important și pozitiv al răspunsului aloimun al donatorului împotriva gazdei. Dacă celulele canceroase reziduale rămân la pacientul care a supraviețuit chimioterapiei cu doze mari din cadrul regimului pregătitor, sistemul imunitar al donatorului poate recunoaște aceste celule maligne reziduale și le poate distruge prin reacția grefă-contra-malignă (GVMR). Este chiar posibil ca celulele rezistente la chimioterapie să nu fie rezistente la distrugerea de către sistemul imunitar. În funcție de tipul de celule canceroase, acesta poate fi un mecanism foarte eficient pentru controlul cancerului pe termen lung. Prin înțelegerea importanței GVMR, procedura de alotransplantare a celulelor primordiale poate fi modificată prin reducerea intensității regimului pregătitor, bazându-se mai mult pe acest efect pentru vindecare și mai puțin pe chimioterapia cu doze mari. În aceste proceduri de transplant alogen de celule primordiale „cu intensitate redusă", regimul pregătitor trebuie să suprime suficient sistemul imunitar al pacientului pentru a preveni respingerea celulelor stem hematopoietice ale donatorului, dar aceste tipuri de transplant pot fi mult mai puțin toxice decât transplanturile cu doză completă. Pe baza acestei toxicități pe termen scurt semnificativ reduse, beneficiile potențiale ale transplantului alogen de celule primordiale au fost extinse la adulții în vârstă (60-75 de ani) și la pacienții cu afecțiuni concomitente care ar fi reprezentat contraindicații pentru transplantul standard de celule primordiale cu doză completă.

Transplantul alogen de celule primordiale este tratamentul de elecție pentru leucemiile acute cu risc crescut și, în multe cazuri, este singurul tratament potențial curativ. Transplantul alogen de celule primordiale este singurul tratament curativ pentru mielodisplazie și leucemie mieloidă cronică, deși utilizarea sa în aceasta din urmă a fost limitată de eficacitatea imatinibului și a inhibitorilor similari ai tirozin kinazei. Transplantul alogen de celule primordiale este singurul tratament definitiv în majoritatea cazurilor de anemie aplastică severă. Practica transplantului alogen de celule primordiale cu intensitate redusă a condus la explorarea sa în tratamentul cazurilor dificile de leucemie limfocitară cronică și limfom folicular și este probabil să aibă un rol important în aceste boli. Având în vedere vârsta pacienților cu leucemie mieloidă cronică și mielodisplazie, este posibil ca această procedură să aibă, de asemenea, un rol important în aceste afecțiuni.

Dreger P. Alotransplant pentru leucemia limfocitară cronică. Programul de Educație Hematologică a Societății Americane de Hematologie. 2009:602-9. [PMID: 20008245]

Gratwohl A și colab. Rolul actual al transplantului de celule stem în leucemia mieloidă cronică. Best Pract Res Clin Haematol. Septembrie 2009; 22(3):431-43. [PMID: 19959092]

Hsieh MM și colab. Transplant alogen de celule stem hematopoietice pentru anemie falciformă. N Engl J Med. 10 decembrie 2009; 361(24):2309-17. [PMID: 20007560]

Kolb HJ. Efectele transplantului și ale limfocitelor donatoare asupra relației grefă-versus-leucemie . Blood. 1 decembrie 2008;112(12):4371-83. [PMID: 19029455]

TRANSFUZII DE SÂNGE

TRANSFUZII DE ERITROCIT

Transfuziile de globule roșii sunt administrate pentru a crește concentrațiile de hematocrit la pacienții cu anemie sau pentru a compensa pierderile după episoadele acute de sângerare.

Preparate de globule roșii pentru transfuzie

Sunt disponibile mai multe tipuri de componente care conțin eritrocite .

A. Sânge integral proaspăt

Avantajul utilizării sângelui integral pentru transfuzie constă în - prezența simultană a globulelor roșii proaspete, a plasmei și a trombocitelor. Sângele integral proaspăt nu este niciodată absolut necesar, deoarece toate aceste componente sunt disponibile separat. Principalele indicații pentru utilizarea sângelui integral sunt intervențiile chirurgicale cardiace sau hemoragiile masive, atunci când sunt necesare mai mult de 10 unități de sânge într-o perioadă de 24 de ore.

B. Concentrat de globule roșii

Concentratele de globule roșii sunt componenta cea mai frecvent utilizată pentru creșterea hematocritului. Fiecare unitate are un volum de aproximativ 300 ml, din care aproape 200 ml sunt globule roșii. De obicei, 1 unitate de concentrat de globule roșii crește hematocritul cu 4%. Creșterea așteptată a hematocritului poate fi calculată folosind un volum calculat de globule roșii de 200 ml/unitate și un volum total de sânge de aproximativ 70 ml/kg. De exemplu, un bărbat de 70 kg are un volum total de sânge de 4.900 ml, iar fiecare unitate de concentrat de globule roșii crește hematocritul cu 200/4.900, sau 4%.

C. Deficit de leucocite

La pacienții care prezintă reacții severe la concentratul de globule roșii din cauza leucoaglutininei, poate fi necesară îndepărtarea globulelor albe și a trombocitelor din unitățile transfuzate. Globulele albe pot fi îndepărtate prin centrifugare sau spălare. Prepararea sângelui fără leucocite este costisitoare și duce la o anumită pierdere de globule roșii.

D. Eritrocite concentrate și congelate

Concentratele de globule roșii pot fi congelate și păstrate timp de doi sau chiar trei ani (concentrat de globule roșii), dar administrarea lor este dificilă și costisitoare; în plus, sângele congelat trebuie utilizat cu moderație. Principala lor aplicație este de a conserva rezerva de grupe sanguine rare. Persoanele cu aceste tipuri de sânge pot dona unități pentru transfuzie autologă, dacă este nevoie. Globulele roșii congelate sunt uneori necesare pentru pacienții cu reacții leucoaglutininice severe sau reacții anafilactice la proteinele plasmatice, deoarece practic toate leucocitele și plasma au fost îndepărtate din sângele congelat.

E. Eritrocite autologe concentrate

Pacienții programați pentru intervenții chirurgicale pot dona propriul sânge pentru transfuzie autologă; unitățile pot fi păstrate până la 35 de zile.

► Teste de compatibilitate

Înainte de o transfuzie, se identifică grupa de sânge atât a primitorului, cât și a donatorului și se efectuează o testare încrucișată

pentru a preveni reacțiile hemolitice la transfuzie. Celulele roșii din sânge conțin numeroase sisteme antigenice, dar numai sistemele ABO și Rh sunt testate în mod specific înainte de toate transfuziile. Antigenele A și B sunt cele mai importante, deoarece oricine îi lipsește unul sau ambele antigene ale celulelor roșii din sânge are izoanticorpi IgM (numiți izoaglutinine) împotriva antigenului (antigenelor) lipsă din plasmă. Izoaglutininele activează complementul și provoacă liza intravasculară rapidă a globulelor roșii incompatibile. În situații de urgență, orice primitor poate primi sânge O negativ, dar se administrează doar concentrate de globule roșii pentru a evita transfuzia de plasmă donatorului care conține anticorpi împotriva A sau B.

Celălalt antigen important a cărui prezență este căutată sistematic este antigenul D al sistemului Rh. În medie, 15% din populație nu are acest antigen, iar la indivizii cu această anomalie, anticorpii împotriva D nu apar în mod natural, dar antigenul este extrem de imunogen. Un primitor ale cărui eritrocite nu au antigenul D și care primește sânge D-pozitiv poate dezvolta anticorpi împotriva D, provocând liză severă în transfuziile ulterioare de eritrocite D-pozitive.

Determinarea grupei sanguine implică testarea încrucișată a serului receptorului pentru a detecta aloanticorpi neobișnuiți îndreptați împotriva globulelor roșii ale donatorului. Aceasta se realizează prin amestecarea serului receptorului cu probe de globule roșii care reprezintă cele mai frecvente antigene minore. Această metodă de screening este deosebit de importantă dacă receptorul a primit anterior sânge sau dacă este o femeie care a fost însărcinată.

► Reacții hemolitice la transfuzie

Cele mai severe reacții hemolitice la transfuzie sunt acute (dependente cronologic de transfuzie) și includ incompatibilități ABO mediate de izoaglutinine. Multe dintre aceste cazuri rezultă din erori ale personalului medical și din probe cu etichete incorecte. Cu metodele actuale de evaluare a compatibilității și verificarea dublă de către personalul menționat anterior, riscul unei reacții hemolitice acute este de un caz la 76.000 de unități de globule roșii transfuzate (1 unitate este egală cu 250 ml). Într-un caz la 1,8 milioane de unități transfuzate, persoana decedează din cauza reacției acute. Hemoliza este rapidă și are loc în vasele de sânge, eliberând hemoglobină liberă în plasmă. Severitatea reacțiilor depinde de volumul de globule roșii administrate. Cele mai severe reacții apar la pacienții din sala de operație în timp ce sunt încă sub anestezie.

Reacțiile hemolitice post-transfuzionale întârziate sunt cauzate de diferențe în antigenii minori ai globulelor roșii și sunt de obicei mai puțin severe. Hemoliza are loc de obicei mai lent și este mediată de aloanticorpi IgG care provoacă distrugerea globulelor roșii în afara vaselor de sânge. Aceste reacții pot apărea la cinci până la zece zile după transfuzie; în astfel de cazuri, primitorul a primit globule roșii care conțin un antigen imunogen și, în timp, după transfuzie, se formează un nou aloanticorp. Antigenele cel mai frecvent implicate în aceste reacții sunt antigenele Duffy, Kidd și Kell, precum și locusurile C și E ale sistemului Rh. În prezent, riscul unei reacții hemolitice post-transfuzionale întârziate este de aproximativ un caz la 6.000 de unități de globule roșii transfuzate.

A. Semne și simptome

Reacțiile transfuzionale hemolitice majore acute provoacă febră și frisoane, însoțite de dureri de spate și dureri de cap. În cazurile severe, pot apărea anxietate, dificultăți de respirație, tensiune arterială scăzută și colaps cardiovascular. Persoanele aflate sub anestezie generală nu prezintă aceste semne, iar primul semn poate fi sângerarea generalizată și oliguria. *Este esențial să se oprească imediat transfuzia. În cazurile severe,* se poate dezvolta acut coagularea intravasculară *diseminată (CID) sau insuficiența renală cauzată de necroza tubulară (sau ambele)* . În medie, 4% dintre oameni decedează din cauza reacțiilor hemolitice acute cauzate de incompatibilitatea grupei sanguine ABO.

Reacțiile transfuzionale întârziate aproape niciodată nu produc semne sau simptome.

B. Date de laborator

Dacă se suspectează un episod hemolitic acut post-transfuzional, medicul trebuie să verifice identitatea primitorului și recipientul cu materialul transfuzat, care trebuie returnat la banca de sânge împreună cu tubul pilot și însoțit de o probă de sânge proaspăt obținută de la primitor pentru a repeta studiile de tipizare și compatibilitate între probele de sânge de la donator și primitor.

Valoarea hematocritului poate să nu crească în măsura așteptată. Studiile de coagulare vor oferi dovezi ale leziunilor renale acute sau ale coagulării intravasculare diseminate. Concentrația de hemoglobină plasmatică liberă la receptor crește, rezultând hemoglobinurie.

În cazurile de reacții hemolitice întârziate, nivelul hematocritului scade și concentrația bilirubinei indirecte crește. În astfel de cazuri, noul aloanticorp patogen este ușor de detectat în serul pacientului.

C. Tratament

Dacă se suspectează o reacție hemolitică acută la transfuzie, transfuzia se oprește imediat; pacientul este hidratat intens pentru a preveni necroza tubulară acută. Diureza forțată cu manitol poate fi utilă pentru a preveni leziunile renale.

► Reacții cu leucoaglutinine

Majoritatea reacțiilor transfuzionale nu sunt hemolitice, ci reprezintă răspunsuri antigenice prezente în leucocitele „pasageri” transfuzate la persoanele sensibilizate la aceste antigene, fie prin transfuzii anterioare, fie, în cazul femeilor, în timpul sarcinii. Astfel de anomalii sunt cel mai probabil cauzate de produse transfuzionale cu o concentrație relativ mare de plasmă care conține multe leucocite, în special trombocite. Răspunsuri leucoaglutininice moderate până la severe apar în 1% din transfuziile de globule roșii și 2% din transfuziile de trombocite. Foarte des, pacientul dezvoltă febră și frisoane în decurs de 12 ore de la transfuzie. În cazurile severe, pot apărea tuse și dispnee; infiltrate pulmonare tranzitorii se observă și la radiografia toracică. Hemoliza nu este implicată și, prin urmare, nivelul hematocritului crește așa cum era de așteptat, în ciuda reacției.

Reacțiile la leucoaglutinină se pot ameliora cu paracetamol și difenhidramină; corticosteroizii sunt, de asemenea, utili. În general, astfel de reacții au scăzut datorită utilizării de rutină a dispozitivelor de captare a leucocitelor în timpul donării de sânge (de exemplu, sânge cu un număr redus de leucocite). Persoanele care prezintă episoade severe de leucoaglutinare, în ciuda faptului că primesc transfuzii cu număr scăzut de leucocite, ar trebui să primească produse sanguine cu număr scăzut de leucocite sau produse sanguine „spălate”.

► Reacții de hipersensibilitate

În cazuri rare, pot apărea urticarie sau bronhospasm în timpul sau la scurt timp după o transfuzie; acest lucru se datorează aproape întotdeauna expunerii la proteinele plasmatice alogene, nu leucocitelor în sine. Riscul este atât de mic încât utilizarea de rutină a antihistaminicelor ca premedicație înainte de transfuziile de

globule roșii concentrate (globule roșii) a fost întreruptă. La persoanele cu deficit de IgA cauzat de prezența anticorpilor împotriva acestei imunoglobuline, poate apărea o reacție de hipersensibilitate, inclusiv șoc anafilactic, în componenta plasmatică a produsului sanguin transfuzat. Pacienții care prezintă astfel de reacții pot necesita transfuzii de globule roșii spălate sau chiar congelate pentru a preveni viitoare reacții severe.

Sânge contaminat

Produsele sanguine pot fi contaminate cu bacterii . Trombocitele se pot contamina ușor cu astfel de microorganisme deoarece nu sunt refrigerate. Acest tip de contaminare apare în aproximativ un caz la 2.000 până la 5.000 de donații de trombocite. Primirea unui produs sanguin contaminat cu bacterii gram-pozitive va provoca febră și bacteriemie, dar sepsisul se dezvoltă rar. Primirea unui produs sanguin contaminat cu bacterii gram-negative provoacă aproape întotdeauna șoc septic, coagulare intravasculară diseminată acută și leziuni renale acute din cauza endotoxinelor transfuzate și este adesea fatală. Strategiile de reducere a acestui tip de contaminare includ îmbunătățirea curățării pielii la locul venipuncției, devierea sau aruncarea primilor mililitri de sânge donat și screening bacterian rapid la punctul de îngrijire pentru a elimina unitățile plachetare discutabile. Riscul actual al unei reacții septice la transfuzie de la sânge de la un singur donator, de la o unitate cu cultură negativă (fără microorganisme în acea tehnică), este de un caz la 50.000. La orice subiect care ar fi putut primi sânge contaminat, este necesară efectuarea de hemoculturi ale primitorului și ale recipientului (pungii) cu sângele donat, iar pacientului i se administrează imediat antibiotice.

► Boli infecțioase transmise prin transfuzie

Problema bolilor virale transmise prin transfuzie persistă, în ciuda utilizării exclusive a sângelui de la donatori voluntari și a screening-ului sistematic al produselor sanguine. Toate produsele sanguine (globule roșii, trombocite, plasmă și crioprecipitat) pot transmite boli virale. Este important să se efectueze screening-ul tuturor donatorilor de sânge folosind chestionare concepute pentru a identifica persoanele cu risc ridicat de transmitere a bolilor infecțioase (și, în consecință, a le respinge). În prezent, toate unitățile de sânge sunt testate sistematic pentru antigenul de suprafață al hepatitei B și anticorpi împotriva antigenului central al hepatitei B, sifilisului, antigenului p24 și HIV; *anticorpi împotriva virusului hepatitei C (VHC); anticorpi împotriva* virusului limfotropic/leucemic al celulelor T umane (HTLV *);* și acid nucleic al virusului West Nile. Unele studii clinice au explorat utilitatea screening-ului donatorilor de sânge pentru *Trypanosoma cruzi* , agentul infecțios care provoacă boala Chagas.

Odată cu îmbunătățirile în materie de screening, riscul de hepatită post-transfuzională a scăzut constant după ce o persoană primește produse sanguine cu test negativ. În prezent, riscul de transmitere a hepatitei B este atât de mic încât este dificil de măsurat. Riscul de transmitere a hepatitei C este de aproximativ un caz la 1,5 până la 2 milioane de unități transfuzate; riscul de transmitere a HIV este de aproximativ un caz la 2 milioane de unități transfuzate.

► Reacția de transfuzie inversă

Limfocitele pasagere alogene din produsele de sânge transfuzate se „grefează” la unii receptori și declanșează un atac aloimun împotriva țesuturilor care exprimă antigene incompatibile de tip HLA, o afecțiune cunoscută sub numele de boala grefă-contra-gazdă (GVHD). Semnele și simptomele care urmează transfuziei includ febră, erupții cutanate, diaree, hepatită, limfadenopatie și pancitopenie severă. Rezultatul este adesea fatal. GVHD apare cel mai frecvent la receptorii cu tulburări imune, tulburări limfoproliferative maligne, tumori solide supuse chimioterapiei sau imunoterapiei, tratamentului cu medicamente imunosupresoare (în special analogi purinici, cum ar fi fludarabina) sau la persoanele în vârstă care sunt supuse intervențiilor chirurgicale cardiace. Infecția cu HIV singură nu pare să crească riscul. Utilizarea produselor de sânge cu un număr mai mic de leucocite nu este suficientă pentru a preveni GVHD post-transfuzie. Complicația poate fi evitată cu produse de sânge iradiate (25 Gy sau mai mult) pentru a preveni proliferarea limfocitelor la receptorii care prezintă un risc crescut de a dezvolta boala grefă-contra-gazdă post-transfuzie.

► Leziuni pulmonare acute posttransfuzionale

Leziunile pulmonare acute asociate transfuziei (TRALI *)* apar la aproximativ una din 5.000 de unități de produse sanguine transfuzate. Acestea au fost asociate cu anticorpii alogeni din componenta plasmatică a donatorului, care se leagă de antigenele leucocitare ale receptorului, inclusiv antigenele leucocitare umane și alte antigene specifice granulocitelor și monocitelor. În 20% din cazuri, nu se identifică anticorpi anti-leucocitare, ceea ce ridică îngrijorări cu privire la faptul că lipidele bioactive sau alte substanțe care se acumulează în timpul fazei de depozitare a produselor sanguine pot media, de asemenea, TRALI la receptorii sensibili. Această leziune pulmonară este definită clinic ca edem pulmonar non-cardiogen după transfuzia de produse sanguine, fără alte explicații, iar cei mai sensibili par a fi pacienții chirurgicali în stare critică și receptorii de transfuzii. Se știe că 10 până la 20% dintre donatoarele de sânge de sex feminin și 1 până la 5% dintre donatorii de sex masculin au anticorpi împotriva leucocitelor în ser. Riscul de leziune pulmonară acută post-transfuzională este redus prin utilizarea exclusivă a donatorilor de plasmă de sex masculin, ori de câte ori este posibil. Nu există un tratament specific pentru această leziune pulmonară; este disponibilă doar îngrijire de susținere.

TRANSFUZIE DE TROMBOCITE

Transfuziile de trombocite sunt indicate în cazurile de trombocitopenie datorată scăderii producției de trombocite. Sunt oarecum utile în trombocitopenia imună atunci când este evidentă sângerarea activă, dar trombocitele transfuzate dispar rapid din sânge, deoarece sunt expuse aceloraşi forțe patofiziologice ca și trombocitele endogene ale receptorului. Riscul de sângerare spontană crește atunci când numărul de trombocite scade sub 10.000 celule/μL, iar riscul de sângerare care pune viața în pericol crește atunci când numărul este <5.000/μL. În astfel de situații, transfuziile profilactice de trombocite sunt de obicei administrate atunci când apar aceste niveluri extrem de scăzute de trombocite. Transfuziile de trombocite sunt efectuate și înainte de proceduri penetrante sau intervenții chirurgicale la pacienții trombocitopenici; scopul este de obicei creșterea numărului de trombocite la 50.000/μL sau mai mult.

Trombocitele pentru transfuzie se obțin de obicei prin afereză de la un singur donator (echivalentul, în medie, cu trombocitele obținute din șase donații de sânge integral). Administrarea unei singure unități de trombocite de la donator ar trebui să crească numărul de trombocite cu 50.000 până la 60.000/μL la un receptor netransfuzat anterior, care nu prezintă hipersplenism sau o tulburare activă de consum de trombocite. De obicei, trombocitele transfuzate durează două până la trei zile; răspunsurile la transfuzie pot fi suboptimale, cu creșteri ineficiente ale numărului de trombocite și un timp de supraviețuire a trombocitelor scurtat. Această situație poate rezulta din diverse cauze, cum ar fi febra, sepsisul, splenomegalia, coagularea intravasculară diseminată, dimensiunile corporale mari sau aloimunizarea plachetară (din transfuzii anterioare; la femei, dintr-o sarcină anterioară sau un transplant de organe). Mulți (dar nu toți) dintre aloanticorpii care provoacă distrugerea plachetară sunt îndreptați împotriva antigenelor leucocitare umane (HLA). Este important să se monitorizeze toți pacienții care necesită transfuzii de trombocite pe termen lung

pentru a asigura răspunsuri adecvate și pentru a selecta cel mai potrivit produs. Persoanele care necesită transfuzii frecvente de trombocite și care dezvoltă în cele din urmă aloimunizare pot beneficia de trombocite compatibile HLA obținute de la donatori voluntari sau membri ai familiei. Au fost dezvoltate tehnici de compatibilitate încrucișată pentru trombocite, iar acestea par să identifice donatorii voluntari de trombocite potriviți (cei care nu reacționează cu serul pacientului) fără a fi nevoie de tipizarea HLA. Scăderea numărului de leucocite printre trombocite întârzie debutul aloimunizării la persoanele care primesc transfuzii multiple.

TRANSFUZII DE GRANULOCITE

Transfuziile de granulocite sunt rareori indicate și au fost în mare parte înlocuite de utilizarea factorilor de creștere mieloizi (factor de stimulare a coloniilor de granulocite și factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage [GM-CSF]) care accelerează recuperarea neutrofilelor după chimioterapia mielosupresivă. Cu toate acestea, astfel de transfuzii pot fi benefice la pacienții cu neutropenie profundă (< *100* celule/μL), cei cu sepsis gram-negativ, infecție progresivă a țesuturilor moi sau micoză invazivă, în ciuda terapiei antibiotice optime. În aceste cazuri, se știe că infecția progresivă depinde de incapacitatea apărării gazdei, de obicei neutropenie combinată cu pierderea barierelor naturale (cum ar fi mucoasa orală sau gastrointestinală sau pielea). În aceste situații, trebuie luată în considerare transfuzia zilnică de granulocite, continuând până când numărul de granulocite depășește 500 celule/μL. Granulocitele în cauză trebuie obținute de la donatori compatibili ABO. Compatibilitatea cu antigenul leucocitar uman (HLA) nu este necesară, dar este preferabilă, deoarece pacienții cu aloanticorpi împotriva eritrocitelor donatoare vor prezenta reacții severe și nu vor beneficia de această tehnică. În medie, 66% dintre receptorii selectați corespunzător beneficiază de transfuzii de granulocite.

Celulele donatoare conțin adesea limfocite cu un răspuns imun puternic, care poate provoca *boala grefă-contra-gazdă (GVHD)* la gazdele incompatibile cu antigen leucocitar uman (HLA), iar la aceste gazde, răspunsul lor imun poate fi diminuat. Iradierea produselor granulocitare previne proliferarea limfocitelor și, prin urmare, GVHD, fără a deteriora granulocitele sau trombocitele conținute în aceste produse.

TRANSFUZIA DE COMPONENTE PLASMATICE

Plasma proaspătă congelată este disponibilă în unități de aproximativ 200 ml. Plasma proaspătă congelată conține concentrații normale ale tuturor factorilor de coagulare (- aproximativ 1 U/ml). Plasma proaspătă congelată este utilizată pentru a corecta deficiențele factorilor de coagulare și pentru a trata purpura trombotică trombocitopenică sau sindromul hemolitic uremic.

Crioprecipitatul se prepară din plasmă proaspăt obținută prin răcirea acesteia la 4°C și colectarea precipitatului. O unitate de crioprecipitat are un volum de aproximativ 20 ml și conține, în medie, 250 mg de fibrinogen și 80 până la 100 U de factor VIII și factor von Willebrand. Crioprecipitatul se utilizează pentru a furniza fibrinogen suplimentar în cazurile de hipofibrinogenemie congenitală sau, mai frecvent, coagulare intravasculară diseminată acută. O unitate de crioprecipitat crește concentrația de fibrinogen cu aproximativ 8 mg/100 ml. Crioprecipitatul este uneori utilizat pentru a elimina temporar disfuncția plachetară dobândită, care apare în cazurile de boli renale.

Allain JP și colab. Boli infecțioase transmise prin transfuzie. Biologicals. Aprilie 2009;37(2):71-7. [PMID: 19231236]

Al-Tanbal H și colab. Valoarea și caracterul practic al transfuziei de granulocite: experiența unui singur centru oncologic. Transfus Med. 12 ianuarie 2010. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20070613]

Alter HJ și colab. Pericolele transfuziei de sânge în perspectivă istorică. Blood. 1 octombrie 2008;112(7):2617-26. [PMID: 18809775]

Benson AB și colab. Leziuni pulmonare acute legate de transfuzie (TRALI): o analiză clinică cu accent pe pacienții în stare critică. Br J Haematol. 2009 noiembrie;147(4):431-43. [PMID: 19663827]

Blajchman MA și colab. Noi strategii pentru utilizarea optimă a transfuziilor de trombocite . Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:198-204. [PMID: 19074082]

Eder AF și colab. Reducerea riscului TRALI: strategii de gestionare a donatorilor și componentelor. J Clin Apher. 2009;24(3):122-9. [PMID: 19365816]

Trastornos de la hemostasia, trombosis y tratamiento antitrombótico

14

Dr. Patrick F. Fogarty
Tracy Minichiello, doctor în medicină

La evaluarea pacienților pentru defecte de hemostază, contextul clinic trebuie luat în considerare cu atenție (Tabelul 14-1). Defectele ereditare trebuie suspectate atunci când sângerarea începe în copilărie, este recurentă și apare la mai multe situsuri anatomice, deși sunt posibile multe alte modele de prezentare. Mai des, tulburările hemostatice dobândite se manifestă ca sângerări care încep la o vârstă mai înaintată și pot fi uneori asociate cu introducerea de medicamente (de exemplu, medicamente care afectează activitatea plachetară) sau cu apariția unor afecțiuni medicale subiacente (cum ar fi insuficiența renală sau mielodisplazia), deși pot fi și idiopatice. Cu toate acestea, este important de reținut că o problemă hemostatică suficient de semnificativă (cum ar fi un traumatism major) poate produce sângerări excesive, chiar și la persoanele cu hemostază altfel normală.

Fogarty PF și colab. Tulburări de hemostază I: Coagulare. În: *Manualul Bethesda de hematologie clinică.* Rodgers GP și colab. (editori). Philadelphia: Lippincott Williams și Wilkins, 2010.

TULBURĂRI PLAQUETARE

TROMBOCITOPENIE

Cauzele trombocitopeniei sunt prezentate în Tabelul 14-2. Vârsta pacientului și prezența oricărei afecțiuni concomitente ajută la ghidarea investigației diagnostice.

Riscul de sângerare spontană (inclusiv hemoragie petesială și echimoză) nu crește întotdeauna apreciabil până când numărul de trombocite scade sub 10.000 până la 20.000/μL, deși pacienții cu trombocite disfuncționale pot sângera chiar și cu un număr mai mare de trombocite. Numărul de trombocite sugerat pentru a preveni sângerarea spontană sau pentru a menține o hemostază adecvată în timpul procedurilor invazive este prezentat în Tabelul 14-3.

SCĂDEREA PRODUCȚIEI DE PLAQUETE

1. Insuficiența măduvei osoase

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Insuficiența măduvei osoase poate fi congenitală sau dobândită.
► Majoritatea insuficienței medulare congenitale apar în copilărie.

► Informații generale

Tulburările congenitale care cauzează trombocitopenie includ trombocitopenia amegacariocitară, sindromul *trombocitopenie-absența radiusului (TAR)* și sindromul Wiskott-Aldrich. Aceste tulburări se prezintă de obicei cu trombocitopenie izolată, în timp ce persoanele cu anemie Fanconi și diskeratoză congenitală au aproape întotdeauna niveluri scăzute ale altor celule sanguine.

Cauzele dobândite ale insuficienței măduvei osoase care duc la trombocitopenie includ anemia aplastică dobândită, sindromul - *mielodisplazic* (MDS) și trombocitopenia amegacariocitară

dobândită. Spre deosebire de anemia aplastică, MDS este mai frecventă la vârstnici.

► Manifestări clinice

Anemia aplastică dobândită se prezintă aproape întotdeauna cu reduceri ale mai multor linii celulare sanguine; biopsia ulterioară a măduvei osoase relevă un număr scăzut de celule. **Mielodisplazia** se poate prezenta și cu

Tabelul 14-1. Evaluarea pacientului cu hemoragie.

Componentă de evaluare obligatorie	Corelația diagnostică
Locație	
	Probabile defecte plachetare calitative/cantitative
Mucocutanate (echimoze, peteșii, gingii, epistaxis)	
Articulații, țesuturi moi	
	Probabile tulburări ale factorilor de coagulare
Început	
Alăptarea/copilăria	
Maturitate	Sugerează o tulburare ereditară
	Sugerează o afecțiune ereditară mai ușoară sau un defect de hemostază dobândit (de exemplu, PTI, legat de medicamente)
Contextul clinic	
Postoperator	
	Trebuie exclus un defect anatomic/chirurgical.
Sarcina	vWD, sindrom HELLP, PTI, inhibitor dobândit al factorului VIII
Septicemie	Puteți indica DIC
	Excludeți anticoagularea excesivă
Pacientul ia anticoagulante.	
Context personal[XXXVI]	
Lipsește	
	Sugerează un defect dobândit mai degrabă decât unul congenital sau un defect anatomic/chirurgical (dacă este cazul)
Prezent	Indică un defect dobândit stabilit sau o tulburare congenitală
Istoric familial	
Lipsește	
	Sugerează un defect dobândit sau absența unui defect de hemostază
Prezent	Poate indica hemofilie A sau B, vWD sau alte tulburări de sângerare moștenite.

„Include evaluarea sângerărilor spontane anterioare, precum și a sângerărilor excesive în timpul circumciziei, menstruației, extracțiilor dentare, traumatismelor, procedurilor minore (de exemplu, endoscopie, biopsii) și procedurilor majore (intervenții chirurgicale).” CID, coagulare intravasculară diseminată, HELLP, hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocite scăzute, PTI, purpură trombocitopenică imună; vWD, boala von Willebrand.

Tabelul 14-2. Cauzele trombocitopeniei.

- **Scăderea producției de trombocite**
  - Insuficiență congenitală a măduvei osoase (de exemplu, anemia Fanconi, sindromul Wiskott-Aldrich)
  - Insuficiență medulară dobândită (de exemplu, anemie aplastică, mielodisplazie)
  - Expunerea la chimioterapie, radiații
  - Infiltrarea măduvei osoase (neoplazică, infecțioasă)
  - Nutrițional (vitamina B12, folat, deficit de fier ; alcool)
- **Distrugere crescută a trombocitelor**
  - Purpură trombocitopenică imună (inclusiv cea legată de virusul hepatitei C și HIV, [1]) și induse de medicamente)
  - Trombocitopenie indusă de heparină
  - Microangiopatie trombotică
  - Coagulare intravasculară diseminată
  - Purpura posttransfuzională
  - Trombocitopenie aloimună neonatală
  - Mecanice (disfuncție a valvei aortice; circulație extracorporală)
  - Boala von Willebrand tip 2B
  - Hemofagocitoză
- **Sechestrare crescută a trombocitelor**
  - Hipersplenism (de exemplu, legat de ciroză, tulburări mieloproliferative, limfom)
- **Alte afecțiuni care cauzează trombocitopenie**
  - Trombocitopenie gestațională
  - Sindromul Bernard-Soulier, sindromul trombocitelor gri, anomalia May-Hegglin
  - Pseudotrombocitopenie

Citopeniile cu celularitate variabilă a măduvei osoase, uneori asemănătoare anemiei aplastice, sunt frecvente. Cu toate acestea, prezența macrocitozei, a sideroblastelor inelare la colorarea cu fier a aspiratului de măduvă osoasă , a displaziei elementelor hematopoietice și a anomaliilor citogenetice (în special monosomia 5 sau 7 și trisomia 8) sunt mai indicative pentru SMD. Trombocitopenia la pacienții cu SMD este aproape întotdeauna ușoară până la moderată, mai degrabă decât severă.

Diagnostic diferențial

Adulții cu trombocitopenie amegacariocitară dobândită prezintă trombocitopenie izolată și o reducere sau absență a megacariocitelor în măduva osoasă, ceea ce îi diferențiază (împreună cu lipsa de răspuns la schemele imunomodulatoare utilizate în mod obișnuit pentru trombocitopenia imună [PTI *])* de pacienții cu PTI.

Tabelul 14-3. Valori dorite ale numărului de trombocite.

► Informații generale

Trombocitopenia *imună (PTI)* este o boală autoimună în care anticorpii patogeni se leagă de trombocite, ducând la distrugerea accelerată a acestora. Contrar înțelegerii istorice a tulburării, în prezent se acceptă faptul că mulți pacienți cu PTI nu au nici o producție compensatorie adecvată de trombocite. Afecțiunea este primară și idiopatică la mulți adulți, deși poate apărea în cazul bolilor țesutului conjunctiv (cum ar fi lupusul), tulburărilor limfoproliferative (cum ar fi limfomul), anumitor medicamente (vezi mai jos) și infecțiilor (cum ar fi cele cauzate de hepatita C și virusurile imunodeficienței umane). Țintele anticorpilor antiplachetari sunt glicoproteinele IIb/IIIa și Ib/IX de pe membrana plachetară, deși acești anticorpi pot fi detectați doar la două treimi dintre pacienți. Pe lângă producerea de anticorpi antiplachetari, virusurile HIV și hepatita C sunt asociate cu trombocitopenia prin mecanisme suplimentare (de exemplu, suprimarea directă a producției de trombocite [HIV] și splenomegalia asociată cu ciroza [virusul hepatitei C]).

Situația clinică	Numărarea trombocitelor (/ ml)
Prevenirea sângerărilor mucocutanate spontane	> 10.000-20.000
Introducerea cateterelor venoase centrale	> 20.000-50.000 [1]
Administrarea anticoagulării terapeutice	> 30.000-50.000
Chirurgie minoră și unele proceduri care implică penetrare corporală [2]	> 50.000-80.000
Chirurgie majoră	> 80.000-100.000

1 Pentru cateterele tunelizate este necesară o numărătoare de trombocite la limita superioară a intervalului de referință.

2 Ca endoscopie cu biopsie.

B. Tulburări dobândite

Persoanele cu anemie aplastică severă sunt tratate cu transplant alogen de hemocitoblaste, care este tratamentul preferat pentru pacienții cu vârsta sub 40 de ani care au un donator de tip frate/soră cu compatibilitate HLA (Capitolul 13), sau cu imunosupresie, care este tratamentul preferat pentru vârstnici și cei care nu au un donator de tip frate/soră cu compatibilitate HLA.

În prezența unei sângerări semnificative clinic sau când riscul de sângerare este ridicat, tratamentul trombocitopeniei secundare SMD este aproape întotdeauna limitat la transfuzia de trombocite pe termen lung (Tabelul 14-3). Medicamentele imunomodulatoare mai noi, cum ar fi lenalidomida, nu induc creșteri ale numărului de trombocite la majoritatea pacienților.

Kantarjian H și colab. Incidența și impactul trombocitopeniei în sindroamele mielodisplazice. Cancer. 1 mai 2007;109(9): 1705-14. [PMID: 17366593]

2. Infiltrarea măduvei osoase

Înlocuirea masivă a măduvei osoase cu celule leucemice, mielom, limfom sau alte tumori poate provoca trombocitopenie; cu toate acestea, sunt de obicei prezente și anomalii în alte linii celulare sanguine. Același lucru este valabil și pentru cauzele infecțioase ale infiltrării măduvei osoase (boli micobacteriene, ehrlichioză). Aceste afecțiuni sunt ușor de diagnosticat prin examinarea biopsiilor și aspirațiilor de măduvă osoasă sau prin identificarea microorganismului infecțios într-o probă de aspirat. Tratamentul trombocitopeniei are ca scop eradicarea tulburării infiltrative subiacente, dar transfuzia de trombocite poate fi necesară dacă este prezentă o sângerare semnificativă clinic.

3. Chimioterapia și radiațiile

Agenții antineoplazici și radiațiile pot provoca trombocitopenie prin toxicitate directă asupra megacariocitelor, hemocitoblastelor sau ambelor. Severitatea și durata scăderii numărului de trombocite induse de chimioterapie depind de regimul specific administrat, deși trombocitopenia se rezolvă aproape întotdeauna mai lent după chimioterapie decât neutropenia sau anemia, în special dacă s-au administrat mai multe cure de terapie. În timp ce se realizează recuperarea, pacienții pot primi transfuzii de trombocite dacă este prezentă sângerare sau dacă riscul de sângerare este ridicat (Tabelul 14-3). Se explorează aplicațiile farmacologice ale noilor factori de creștere plachetară (eltrombopag, romiplostim) pentru tratamentul trombocitopeniei induse de chimioterapie, în timp ce utilizarea unei citokine recombinante existente similare cu interleukina-11 (oprelvekin) a fost restricționată din cauza efectelor toxice semnificative ale medicamentului.

4. Deficiențe nutriționale

Trombocitopenia, aproape întotdeauna însoțită de anemie, poate - apărea în cazul deficitului de folat (care poate fi asociat cu alcoolismul) sau al deficitului de vitamina B12 (adesea însoțit de manifestări neurologice). În plus, trombocitopenia apare rareori în cazul deficitului sever de fier. Înlocuirea vitaminei sau mineralului deficitar duce la îmbunătățirea numărului de trombocite.

5. Trombocitopenie ciclică

Trombocitopenia ciclică este o afecțiune rară, caracterizată prin fluctuații ciclice ale numărului de trombocite, care apar de obicei la fiecare trei până la șase săptămâni. Mecanismele fiziopatologice exacte care stau la baza afecțiunii variază de la pacient la pacient. Trombocitopenia severă și sângerarea sunt de obicei prezente în cel mai scăzut punct al numărului de trombocite. Fenomenul ciclic endogen poate fi uneori dificil de identificat din cauza practicii comune de administrare a tratamentului (transfuzie de trombocite sau altul) atunci când numărul de trombocite este foarte scăzut. Contraceptivele orale, androgenii, azatioprina și factorii de creștere trombopoietici au demonstrat rezultate bune în tratamentul trombocitopeniei ciclice.

Alter BP. Diagnostic, genetică și managementul sindroamelor de insuficiență medulară moștenită. Programul de Educație Hematologică a Societății Ambulatorii de Hematologie. 2007:29-39. [PMID: 18024606]

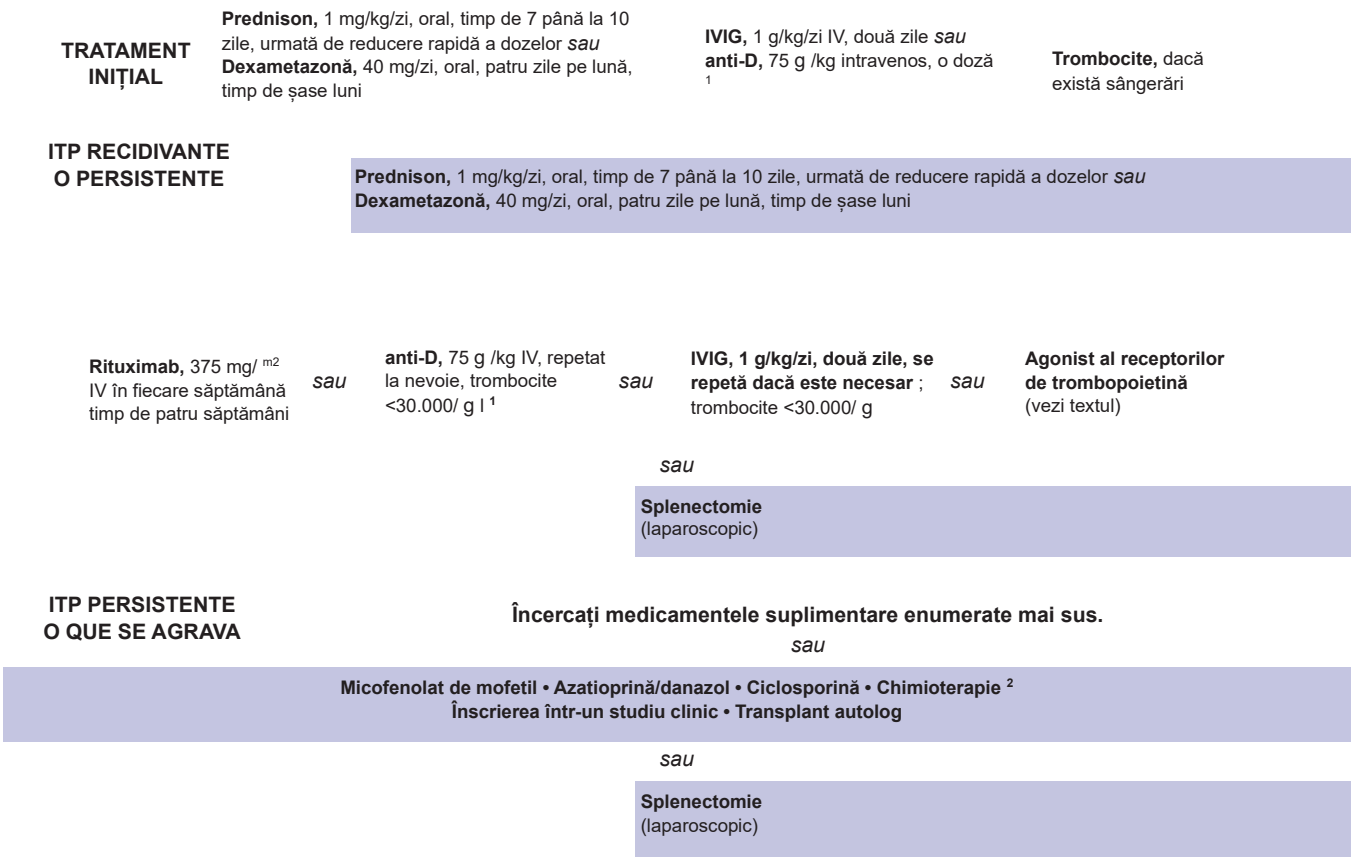
Fogarty PF și colab. Trombocitopenie ciclică asociată proliferării limfocitare granulare mari. Am J Hematol. 2005 august;79(4):334-6. [PMID: 16044437]

DISTRUGERE TROMBOCATE CREȘTITĂ

1. Trombocitopenie imună

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Trombocitopenie izolată.
- Evaluați orice medicamente noi care cauzează boala, pe lângă infecțiile cu HIV și hepatita C.
- Purpura trombocitopenică imună este un diagnostic de excludere.



1. A se utiliza numai la pacienții fără splenectomie, cu grupă sanguină Rh pozitiv, nu anemici.
Atât chimioterapia pentru limfom, cât și vincristină ca medicament unic au fost utilizate cu rezultate bune în cazurile rezistente de PTI.

Figura 14-1. Tratamentul trombocitopeniei imune (PTI).

Tablou clinic

A. Semne și simptome

Pot apărea semne de sângerare mucocutanată, în funcție de numărul de trombocite. Vânătăile spontane, sângerările nazale, sângerările gingivale sau alte tipuri de sângerări nu apar de obicei până când numărul de trombocite nu scade sub 20.000 până la 30.000 de celule/μL. Persoanele cu coagulare intravasculară primară secundară (cum ar fi cea cauzată de boala țesutului conjunctiv vascular, infecția cu virusul imunodeficienței umane, infecția cu hepatita C sau cancerul limfoproliferativ) pot prezenta, de asemenea, semne specifice ale acelei boli.

B. Date de laborator

De obicei, pacienții prezintă trombocitopenie izolată. Dacă a apărut sângerare, poate fi prezentă și anemia. Este important să se excludă infecția cu virusurile hepatitei B și C și HIV prin teste serologice. Examinarea măduvei osoase este necesară la persoanele cu citopenii inexplicabile, la cei cu vârsta peste 60 de ani sau la cei care nu prezintă ameliorări cu tratamentul primar specific pentru purpura trombocitopenică primară (PTP). Anomaliile megacariocitelor și excesul sau scăderea numărului de celule nu sunt caracteristice PTP. Dacă apar semne clinice sugestive pentru cancer limfoproliferativ, trebuie efectuată tomografie computerizată; dacă astfel de semne nu apar, PTP trebuie luată în considerare la persoanele altfel asimptomatice cu trombocitopenie izolată, inexplicabilă, de debut recent.

Tratament

Este important să se trateze doar pacienții cu număr de trombocite sub 20.000 până la 30.000/μL sau pe cei care prezintă sângerări semnificative; restul acestui grup poate fi monitorizat îndeaproape pentru semne de progresie. Piatra de temelie a tratamentului inițial pentru purpura trombocitopenică primară (PTT) cu debut recent este terapia cu corticosteroizi de scurtă durată, cu sau fără imunoglobulină intravenoasă (IVIG) sau anti-D (WinRho) (Fig. 14-1). Răspunsurile sunt de obicei observate în decurs de trei până la cinci zile de la începerea tratamentului. Concomitent, se pot administra transfuzii de trombocite dacă este prezentă sângerare activă.

Peste 66% dintre persoanele cu purpură trombocitopenică primară (PTP) se ameliorează odată cu tratamentul inițial; cu toate acestea, multe persoane prezintă recidive după reducerea dozei de corticosteroizi. Pacienții cu număr persistent scăzut de trombocite <30.000/μL sau care prezintă sângerări clinice severe sunt candidați potriviți pentru terapia de linia a doua (Fig. 14-1). Aceste terapii sunt selectate empiric, ținând cont de potențialele efecte toxice și de preferințele pacientului. Administrarea de anti-D (WinRho) sau IVIG crește temporar numărul de trombocite (efectul durează aproximativ trei săptămâni sau mai mult), deși tratamentul serial cu acești agenți (număr de trombocite <30.000/μL) poate întârzia sau evita splenectomia la pacienții adulți. Rituximab , **un** anticorp monoclonal împotriva celulelor B, obține răspunsuri inițiale la aproape jumătate dintre adulții cu purpură trombocitopenică cronică

(PTT) refractară la terapia cu corticosteroizi, o cifră care scade la 20% după cinci ani. Romiplostim (administrat subcutanat în fiecare săptămână) și eltrombopag (administrat zilnic), ambii agoniști ai receptorilor de trombopoietină, au fost aprobați pentru pacienții adulți cu PTT cronică care nu au prezentat ameliorare pentru o perioadă susținută cu terapie cu corticosteroizi, imunoglobulină intravenoasă (IVIG) sau splenectomie și necesită administrare nedeterminată pentru a menține răspunsul plachetar. **Splenectomia** demonstrează o rată de răspuns durabilă mai mare de 60%, dar este în general rezervată persoanelor cu trombocitopenie profundă refractară la agenții de linia a doua; pacienții trebuie să primească vaccinuri pneumococice, *Haemophilus influenzae* tip b și meningococice cu cel puțin două săptămâni înainte de procedură . Dacă este posibil, se preferă splenectomia laparoscopică . Alte tratamente pentru PTI sunt enumerate în Figura 14-1.

Scopul terapeutic în **purpura trombocitopenică asociată sarcinii (PTT)** este de a obține un număr de trombocite între 10.000 și 30.000/µL în primul trimestru de sarcină, >30.000/µL în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină sau >50.000/µL înainte de cezariană sau naștere vaginală. Tratamentul standard include doze intermediare de prednison oral sau perfuzii intermitente cu imunoglobulină intravenoasă. Splenectomia este rezervată femeilor care nu răspund la aceste tratamente și poate fi efectuată în primul sau al doilea trimestru de sarcină.

Pentru trombocitopenia asociată cu HIV sau virusul hepatitei C, tratamentul infecției îmbunătățește numărul de trombocite în majoritatea cazurilor, în timp ce trombocitopenia rezistentă poate fi tratată cu IVIG sau perfuzie cu anti-D (HIV și virusul hepatitei C), splenectomie (HIV) sau interferon- ***alfa*** (virusul hepatitei C). Studiile clinice privind eltrombopag pentru tratamentul trombocitopeniei asociate cu VHC au arătat rezultate promițătoare. Tratamentul cu corticosteroizi nu este recomandat pentru infecția cu virusul hepatitei C.

► Când să se facă referire

La majoritatea pacienților cu PTI nou diagnosticată, apare trombocitopenie cronică, așa că aceștia trebuie trimiși la un subspecialist pentru evaluare în momentul diagnosticării.

► Când trebuie spitalizat/ă

Orice persoană cu sângerări majore sau trombocitopenie foarte severă trebuie spitalizată și monitorizată serios până când numărul de trombocite crește la >20.000 până la 30.000/ul și se atinge stabilitatea hemodinamică.

Arnold DM și colab. Revizuire sistematică: eficacitatea și siguranța rituximabului la adulții cu purpură trombocitopenică idiopatică. Ann Intern Med. 2007 ian. 2;146(1):25-33. [PMID: 17200219]

Bussel JB și colab. Eltrombopag pentru tratamentul purpurei trombocitopenice idiopatice cronice. N Engle J Med. 29 noiembrie 2007;357(22):2237-47. [PMID: 18046028]

Kuter DJ și colab. Eficacitatea romiplostimului la pacienții cu purpură trombocitopenică imună cronică: un studiu controlat randomizat, dublu-orb. Lancet. 2 februarie 2008;371(9610):395-403. [PMID: 18242413]

Provan D și colab. Raport internațional de consens privind investigarea și gestionarea trombocitopeniei imune primare. Blood. 21 octombrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19846889]

2. Microangiopatie trombotică

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Anemia hemolitică microangiopatică și trombocitopenia sunt suficiente pentru diagnosticul microangiopatiei trombotice, dacă nu există o altă explicație fezabilă.

► Pot exista febră, anomalii neurologice și insuficiență renală asociată, dar acestea nu sunt esențiale pentru diagnostic.

► În sindromul hemolitic uremic există insuficiență renală.

► Generalități

Microangiopatiile *trombotice (MAT)* includ *purpura trombocitopenică trombotică (PTT)* și sindromul *hemolitic-uremic* (SHU). Aceste tulburări sunt caracterizate prin trombocitopenie cauzată de încorporarea plachetelor în trombii din microvascularizație și anemia hemolitică microangiopatică, care rezultă din stresul de forfecare asupra eritrocitelor din microcirculație.

În TTP idiopatică, anticorpii împotriva moleculei ADAMTS-13 (o dezintegrină și metaloproteinază cu repetiție de trombospondină de tip 1, membrul 13), cunoscută și sub numele de *protează de scindare a factorului von Willebrand (vWFCP),* duc la acumularea de multimeri ultra-mari ai factorului von Willebrand (vWF) care leagă trombocitele și facilitează agregarea plachetară excesivă, rezultând TTP. În unele cazuri de MAT legată de sarcină, este prezent un anticorp împotriva vWFCP. În schimb, activitatea vWFCP în TTP congenital este scăzută din cauza unei mutații a genei care codifică molecula. Deteriorarea celulelor endoteliale, cum ar fi cea care apare în HUS endemic secundar prezenței toxinelor *Escherichia coli* (în special tipurile O157:H7 sau O145) sau în cazurile de cancer, transplant de hemocitoblaste sau infecție cu HIV, poate provoca, de asemenea, MAT. Anumite medicamente (de exemplu, ciclosporina, chinina, ticlopidina, clopidogrelul, mitomicina C și bleomicina) sunt asociate cu dezvoltarea MAT, probabil pentru că promovează lezarea celulelor endoteliale, deși în unele cazuri s-a demonstrat prezența anticorpilor împotriva ADAMTS-13.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Anemia hemolitică microangiopatică și trombocitopenia sunt semnele inițiale la toți pacienții cu TTP și la majoritatea subiecților cu HUS; într-un subgrup de pacienți cu HUS, numărul de trombocite rămâne în limite normale. Doar aproximativ 25% dintre subiecții cu MAT prezintă toate cele cinci componente ale grupului de constatări (anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, febră, insuficiență renală și modificări neurologice) (Tabelul 14-4). Majoritatea pacienților (în special copiii) cu HUS au o boală diareică recentă sau activă. Manifestări neurologice, inclusiv cefalee, somnolență, delir,

Cuadro 14-4. Características clínicas de la microangiopatía trombótica.

Parámetro	Púrpura trombocitopénica trombótica	Síndrome hemolítico urèmico
Anemia hemolítica microangiopática	Todos los pacientes	Todos los pacientes
Trombocitopenia	Todos los pacientes	La mayoría de los pacientes (puede ser leve/ausente en un subgrupo de enfermos)
Fiebre	75% de los pacientes	Casi siempre ausente
Insuficiencia renal	Leve/ausente en algunos casos	Todos los casos
Defectos neurológicos	La mayoría de los pacientes	Presente en menos de la mitad
Epidemiológicos	La mayor parte de los casos en adultos	La mayor parte de los casos pediátricos
Antecedentes	Idiopática (minoría de los casos: antecedente de enfermedad viral o familiar)	Antecedente de enteritis hemorrágica en casi todos los casos
Datos de laboratorio	Actividad baja de ADAMTS-13	Coprocultivo positivo para *Escherichia coli* 0157:H7; la actividad de ADAMTS-13 casi siempre es normal

ADAMTS-13, una desintegrina y metaloproteinasa con repetición de tromboespondina tipo 1, miembro 13 (proteasa de separación del factor de von Willebrand).

Convulsiile, pareza și coma pot rezulta din acumularea de microtrombi în vasculatura cerebrală.

B. Date de laborator

Constatările de laborator în MAT includ cele asociate cu anemia hemolitică microangiopatică (anemie, *concentrație crescută de lactat dehidrogenază [LD],* bilirubină indirectă crescută, haptoglobină scăzută, reticulocitoză, test direct antiglobulinic negativ și schistocite pe frotiul de sânge); trombocitopenie; creatinină crescută; prezența *E. coli* O157:H7 în culturile de scaun sau în testele de scaun pentru *E. coli producătoare de toxină Shiga* , pentru a detecta tulpini non-O157:H7, cum ar fi *E. coli* O145 (numai în cazurile de HUS); și activitate scăzută a vWFCP. În mod notabil , la mulți pacienți cu MAT, valorile coagulării măsurate în mod curent sunt în limite normale.

► Tratament

În majoritatea cazurilor, plasmafereza este esențială deoarece rata mortalității este >95% fără tratament. Cu excepția copiilor sau adulților cu HUS asociat cu diaree endemică, care aproape întotdeauna se recuperează doar cu tratament simptomatic, plasmafereza trebuie inițiată imediat ce se suspectează MAT. De obicei, se efectuează o dată pe zi până când numărul de trombocite și DL50 revin la valori normale timp de cel puțin două zile, după care frecvența tratamentului poate fi redusă treptat, monitorizând în același timp numărul de trombocite și concentrațiile de DL50 pentru recidivă. În cazurile cu un răspuns insuficient la plasmafereza o dată pe zi, aceasta trebuie efectuată de două ori pe zi. Se poate administra plasmă proaspătă congelată dacă nu este disponibilă plasmafereza imediată și în cazurile de MAT familială. Transfuziile de trombocite *sunt contraindicate* în MAT din cauza raportărilor de exacerbare a microangiopatiei trombotice, posibil din cauza răspândirii microtrombilor bogați în trombocite. Cu toate acestea, în cazurile de hemoragie documentată care pune viața în pericol , se poate utiliza transfuzia lentă de trombocite după inițierea plasmaferezei. Transfuziile de globule roșii pot fi efectuate dacă este prezentă anemia semnificativă clinic. Hemodializa trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență renală semnificativă.

În caz de recidivă după tratamentul inițial, plasmafereza trebuie reluată. Dacă este ineficientă sau problema este rezistentă de la început, se iau în considerare alternative de linia a doua, cum ar fi rituximab, corticosteroizi, IVIG, vincristină, ciclofosfamidă și splenectomie.

► Când să se facă referire

Este important să se consulte un hematolog sau un specialist în transfuzii, familiarizat cu plasmofereza. Pacienții cu MAT recurentă sau rezistentă la tratament trebuie tratați de un subspecialist.

► Când trebuie spitalizat/ă

Toate persoanele cu suspiciunea sau diagnosticarea MAT trebuie spitalizate la debut.

Ling HT și colab. Răspuns susținut cu rituximab la pacienții cu purpură trombocitopenică trombotică: un raport a 13 cazuri și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Am J Hematol. Iulie 2009; 84(7):418-21. [PMID: 19507208]

Moake JL. Purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic uremic. Arch Pathol Lab Med. 2002 noiembrie; 126(11):1430-3. [PMID: 12421153]

3. Trombocitopenie indusă de heparină

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Trombocitopenie de nouă apariție după cinci până la 10 zile de expunere la heparină.

► Scădere față de numărul inițial de trombocite cu 50% sau mai mult.

► Tromboza apare în 50% din cazuri; hemoragia este rară.

► Generalități

Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) este o tulburare dobândită care afectează aproximativ 3% dintre pacienții expuși la heparină nefracționată și 0,6% dintre cei expuși la *heparină cu greutate moleculară mică (HGMM).* Această tulburare rezultă din formarea de anticorpi IgG împotriva factorului plachetar 4 (PF4) și a complexelor de heparină; acești anticorpi se leagă de trombocite și le activează. Activarea plachetară duce atât la trombocitopenie, cât și la o stare predispozantă la tromboză.

► Tablou clinic

A. Semne și simptome

Pacienții sunt de obicei asimptomatici și, având în vedere natura protrombotică a infecției cutanate de tip HIT, sângerarea este mai puțin frecventă. Cu toate acestea, tromboza poate fi detectată la până la jumătate dintre pacienți (la orice loc venos sau arterial) chiar și la 30 de zile de la diagnosticare.

B. Date de laborator

Un diagnostic prezumtiv de trombocitopenie indusă de heparină (TIH) se stabilește atunci când se detectează o nouă trombocitopenie la un pacient (adesea spitalizat) în decurs de cinci până la zece zile de la expunerea la heparină. O scădere de 50% sau mai mult față de numărul inițial de trombocite este considerată compatibilă cu diagnosticul. Ocazional, THI cu debut rapid apare la o persoană cu anticorpi preexistenți împotriva heparinei-PF4 din cauza expunerii în ultimele 100 de zile; în aceste cazuri, scăderea numărului de trombocite apare la una până la patru zile după reexpunere. Diagnosticul este confirmat printr-un rezultat pozitiv la un test imunosorbent legat de enzime (ELISA) pentru anticorpii PF4-heparină sau la un test funcțional (cum ar fi testul de eliberare a serotoninei), sau la ambele.

► Tratament

Tratamentul trebuie început imediat ce se suspectează TIH, înainte ca rezultatele de laborator să fie disponibile.

Schema terapeutică pentru HIT (Tabelul 14-5) include întreruperea imediată a tuturor formelor de heparină.

Dacă nu se detectează încă nicio tromboză, trebuie efectuată o ecografie Doppler dual a extremităților inferioare pentru a exclude tromboza venoasă profundă subclinică. În ciuda trombocitopeniei, transfuzia de trombocite este rareori necesară. Din cauza frecvenței substanțiale a trombozei la pacienții cu HIT, trebuie administrat imediat un anticoagulant alternativ, aproape întotdeauna un inhibitor direct al trombinei (DTI) , cum ar fi argatrobanul sau lepirudina. DTI trebuie continuat până când numărul de trombocite revine la cel puțin 100.000/µL, moment în care se poate iniția un antagonist al vitaminei K (warfarină). DTI se continuă până când se obține anticoagularea terapeutică cu antagonistul vitaminei K (raport internațional normalizat [INR] de 2,0 până la 3,0) datorită efectului warfarinei. Este esențial să se întrerupă temporar administrarea de argatroban timp de 2 ore înainte de obținerea INR-ului, astfel încât acesta să reflecte efectul anticoagulant al warfarinei în monoterapie. Warfarina este contraindicată ca tratament inițial.

Tabelul 14-5. Tratamentul trombocitopeniei induse de heparină, suspectată sau confirmată.

I. Întrerupeți administrarea tuturor formelor de heparină. Trimiteți proba pentru testul ELISA PF4-heparină (dacă este indicat).

II. Se inițiază tratamentul cu un inhibitor direct de trombină.

Droguri	Indicație	Doza
Argatroban	Profilaxia sau tratamentul HIT	Perfuzie intravenoasă continuă de 0,5-1,2 µg /kg/min, ajustați doza pentru aPTT = 1,5 până la 3 ori valoarea inițială. [1] Rată maximă de perfuzie < 10 µg /kg/min.
Lepirudină	Tratamentul HITT	Bolus de 0,4 mg/kg[37] [38] prin perfuzie intravenoasă lentă, urmată de perfuzie intravenoasă continuă 0,15 mg/kg/oră. Ajustați doza pentru aPTT = 1,5 până la 2,5 ori valoarea inițială.
	Bivalirudina Intervención coronaria percutánea[3]	Bolus intravenos de 0,75 mg/kg, urmat de o perfuzie intravenoasă continuă inițială de 1,75 mg/kg/oră. Producătorul indică faptul că monitorizarea trebuie efectuată prin ACT.

III. Efectuați o ecografie Doppler a membrelor inferioare pentru a exclude tromboza subclinică (dacă este indicată).

IV. Monitorizați zilnic numărul de trombocite până la recuperare.

V. Când numărul de trombocite se redresează, se trece de la anticoagulare la warfarină; tratamentul se administrează timp de 30 de zile (HIT) sau trei până la șase luni (HITT).

VI. Documentați alergia la heparină în dosarul medical (cazuri confirmate).

„Insuficiență hepatică: rată inițială de perfuzie 0,5 g /kg/min."
Insuficiență renală: bolus inițial 0,2 mg/kg.

► Când trebuie spitalizat/ă

Majoritatea pacienților cu TIH sunt deja spitalizați atunci când se detectează trombocitopenia. Pacienții ambulatori cu suspiciune de TIH trebuie spitalizați deoarece administrarea de DTI prin perfuzie intravenoasă continuă este necesară.

Shantsila E și colab. Trombocitopenie indusă de heparină. O abordare clinică contemporană a diagnosticului și tratamentului. Chest. Iunie 2009; 135(6):1651-64. [PMID: 19497901]
Warkentin TE. Trombocitopenie indusă de heparină. Hematol Oncol Clin North Am. 2007 august; 21(4): 589-607. [PMID: 17666280]

4. Coagulare intravasculară diseminată

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Cauză frecventă de trombocitopenie la pacienții spitalizați.
- ► Prelungirea timpului parțial de tromboplastină activ și a timpului de protrombină.
- ► Trombocitopenie și scăderea nivelului de fibrinogen .

► Generalități

diseminată (CID) se datorează activării necontrolate a coagulării, fie locală, fie sistemică, care epuizează factorii de coagulare și fibrinogenul, pe lângă faptul că provoacă trombocitopenie, deoarece trombocitele sunt activate și consumate.

Printre multiplele afecțiuni asociate cu CID se numără sepsisul (în care coagularea este activată de prezența lipopolisaharidelor), cancerul, traumatismele, arsurile și morbiditatea legată de sarcină (în care sunt eliberați factori tisulari). Anevrismele aortice și hemangioamele cavernoase pot contribui la CID deoarece permit staza vasculară; mușcăturile de șarpe provoacă CID prin introducerea de toxine exogene.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hemoragia în CID apare aproape întotdeauna în mai multe locuri, cum ar fi catetere intravenoase sau incizii, și poate fi diseminată (**purpura fulminans**). CID legată de neoplasmele maligne se poate manifesta în principal ca tromboză (sindromul Trousseau).

B. Date de laborator

Prelungirea bruscă și progresivă a testelor de coagulare sau trombocitopenia se observă adesea la pacienții tratați pentru o altă boală. La debutul CID, numărul de trombocite poate rămâne în limite normale, deși mai mic decât valoarea inițială. Trombocitopenia progresivă (rareori severă) apare, împreună cu prelungirea timpului parțial de tromboplastină activată (aPTT) și a timpului de protrombină (PT), precum și un nivel scăzut de fibrinogen. Concentrația de D-dimer ESTE aproape întotdeauna crescută din cauza activării coagulării și a reticulării difuze a fibrinei. Schistocitele sunt observate pe frotiul de sânge la 10 până la 20% dintre pacienți, rezultând din forfecarea eritrocitelor în microvasculatură. Anomaliile de laborator în sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocite scăzute), o formă severă de nefropatie diabetică congenitală (CDN) cu o rată a mortalității foarte mare care apare în perioada peripartum, includ transaminaze hepatice crescute și, în multe cazuri, disfuncție renală datorată hemoglobinuriei macroscopice și nefropatiei pigmentare. CDN asociată cu tumori maligne poate fi însoțită de numărătoare trombocitară și studii de coagulare normale.

► Tratament

Cauza subiacentă trebuie tratată (de exemplu, prin administrarea de antimicrobiene , chimioterapie, intervenție chirurgicală sau întreruperea sarcinii [vezi mai jos]). Dacă este prezentă o sângerare semnificativă clinic, trebuie realizată hemostaza (Tabelul 14-6).

Produsele sanguine trebuie administrate numai dacă a apărut o sângerare semnificativă clinic sau se consideră că este probabil să apară fără intervenție (Tabelul 14-6). În majoritatea cazurilor, obiectivul terapiei plachetare este de a atinge >20.000 până la 30.000/µL sau >50.000/µL în cazurile de sângerare severă, cum ar fi hemoragia intracraniană. Plasma proaspătă congelată se administrează numai pacienților cu aPTT și PT prelungite, pe lângă sângerarea semnificativă; de obicei, se administrează patru unități odată, iar numărul de trombocite este confirmat post-transfuzie. Crioprecipitatul poate fi administrat dacă este prezentă sângerare și concentrațiile de fibrinogen sunt <80 până la 100 mg/100 ml. PT, aPTT, fibrinogenul și numărul de trombocite trebuie monitorizate.

Tabelul 14-6. Tratamentul coagulării intravasculare diseminate.

I. **Găsiți cauza care stă la baza CID și tratați-o.**

II. **Stabilirea numărului inițial de trombocite, a PTT-ului, a** D -dimerului **și a fibrinogenului. Trombocite: țintă** > **20.000/** µL **(majoritatea pacienți) sau** > **50.000/** pl **(hemoragie severă, de exemplu, intracraniană)**
Crioprecipitat: pentru a obține fibrinogen > **80 până la 100 mg/100 ml**
Plasmă proaspătă congelată: țintă pentru PT și aPTT < **1,5** ori **valoarea normală**
Concentrat de eritrocite: hemoglobină țintă > **8 g/100 ml sau ameliorarea anemiei simptomatice**

IV. **Monitorizați trombocitele, aPTT/PTT, fibrinogenul la fiecare 4 până la 6 ore, după cum este indicat clinic.**

III. **Transfundir hemoderivados sólo si hay hemorragia continua o alto riesgo de hemorragia:**

V. **Dacă sângerarea persistă, se ia în considerare administrarea de heparină · (perfuzie inițială 5 până la 10 unități/kg/oră); nu administrați în bolus**

VI. **Monitorizați parametrii de laborator la fiecare 4 până la 6 ore până când CID se rezolvă și tratamentul afecțiunii subiacente își face efectul.**

„Contraindicat dacă nu este posibilă menținerea unui număr de trombocite > 50.000/ l , în cazuri de sângerare a tractului digestiv sau a sistemului nervos central, în afecțiuni care necesită tratament chirurgical sau în dezlipirea de placentă.”
PT, timp de protrombină; aPTT, timp de tromboplastină parțială activă ; CID, coagulare intravasculară diseminată. Monitorizați cel puțin la fiecare 6 ore la pacienții în stare critică cu coagulare intravasculară diseminată.

În unele cazuri de **sângerare refractară ,** în ciuda înlocuirii - produselor sanguine, se poate lua în considerare administrarea de heparină în doze mici; aceasta poate interfera cu generarea de trombină, ceea ce ajută la reducerea consumului de proteine de coagulare și trombocite. Se poate utiliza o perfuzie de 6 până la 10 unități/kg/oră (nu în bolus). Cu toate acestea, heparina este contraindicată dacă nu este posibilă menținerea numărului de trombocite >50.000/µL, precum și în cazurile de sângerare la nivelul sistemului nervos central sau gastrointestinal, dezlipire de placentă sau orice altă afecțiune care poate necesita intervenție chirurgicală

iminentă. Inhibitorii fibrinolizei pot fi luați în considerare la unii pacienți cu CID refractară.

Tratamentul **sindromului HELLP** trebuie să includă evacuarea uterului (de exemplu, nașterea unui făt la termen sau la termen apropiat sau îndepărtarea fragmentelor placentare sau fetale reținute). Pacientele cu **sindrom Trousseau** necesită tratamentul - neoplasmei maligne subiacente, administrarea de heparină nefracționată subcutanată sau doze terapeutice de heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) în doze mici pentru a corecta tromboza, deoarece warfarina este aproape întotdeauna ineficientă pentru prevenția secundară a tromboembolismului în aceste cazuri. Chimioterapia trebuie inițiată imediat (aproape întotdeauna în 24 de ore de la diagnosticare) la pacienții cu **CID asociată cu leucemia promielocitară acută** (APL), împreună cu administrarea de produse sanguine, conform indicațiilor clinice.

► Când să se facă referire

Pacienții cu sângerări difuze care nu răspund la administrarea de produse sanguine trebuie evaluați de un hematolog.

► Când să se spitalizeze

Majoritatea pacienților cu CID sunt deja spitalizați în momentul detectării acestuia.

Harzstark A și colab. Coagulare intravasculară diseminată. În: Parsons PE, Weiner-Kronish JP (eds.) *Critical Care Secrets,* ediția a 4-a. Philadelphia: Mosby; 2007.

Levi M și colab. Ghiduri pentru diagnosticul și gestionarea coagulării intravasculare diseminate. Comitetul Britanic pentru Standarde în Hematologie. Br J Haematol. Aprilie 2009; 145(1):24-33. [PMID: 19222477]

ALTE TULBURĂRI CAUZATOARE de trombocitopenie

1. Trombocitopenie indusă de medicamente

Mecanismele care stau la baza **trombocitopeniei induse de medicamente** sunt adesea mediate imun, deși există și excepții (cum ar fi chimioterapia). Tabelul 14-7 enumeră medicamentele care pot provoca trombocitopenie. Manifestarea inițială tipică a acestei tulburări este trombocitopenia severă și sângerarea mucocutanată la 7 până la 14 zile după expunerea la un medicament nou, deși este posibilă o mare varietate de manifestări inițiale. În aproape toate cazurile, întreruperea agentului cauzal rezolvă trombocitopenia în decurs de șapte până la 10 zile, dar în cazurile de trombocitopenie severă, sunt necesare investigații suplimentare.

Tabelul 14-7. Medicamente care cauzează trombocitopenie medicamentoasă.

Clasă	Exemple
Analgezice	Paracetamol Ibuprofen Sulindac Diclofenac Naproxen
Anticoagulante	Heparină Heparină cu greutate moleculară mică
Antimicrobiene	Penicine Izoniazidă Rifampicină Sulfonamide Vancomicină Adefovir Indinavir Ritonavir Fluconazol Linezolid
Medicamente antiplachetare	Anagrelidă Abciximab Eptifibatidă Tirofiban Ticlopidină
Cardiovascular	Digoxină Amiodaronă Captopril Hidroclorotiazidă Procainamidă Atorvastatină Simvastatină
Gastrointestinal	Cimetidină Ranitidină Famotidină
Imunosupresoare	Micofenolat de mofetil Tacrolimus
imunomodulatori	Interferonul *a* Rituximab Gold
Neuropsihiatric	Haloperidol Carbamazepină Metildopa Fenitoină
Alte droguri	Mediu de contrast cu iod Imunizări
Chimioterapie	Cei mai mulți dintre ei

se recurge la transfuzii de trombocite cu IVIG (doar cazuri de origine imună) sau fără aceasta.

2. Purpura posttransfuzională (PTP)

Purpura posttransfuzională (PTP) este o afecțiune rară caracterizată prin trombocitopenie cu debut brusc la o persoană care a primit o transfuzie de globule roșii , trombocite sau plasmă în săptămâna anterioară debutului trombocitopeniei. Anticorpii împotriva antigenului plachetar PL ^{A1} sunt detectați la majoritatea persoanelor cu PTP . Aproape toți pacienții cu PTP sunt femei multipare sau primitoare de transfuzii. Trombocitopenia severă și sângerarea sunt tipice. Tratamentul inițial constă în imunoglobulină intravenoasă (IVIG) (1 g/kg/zi timp de două zile), care trebuie inițiată imediat ce se suspectează diagnosticul. Trombocitele nu sunt indicate decât dacă există sângerări severe, dar dacă urmează să fie administrate, sunt preferabile trombocite HLA compatibile. O a doua cură de IVIG, plasmafereză, corticosteroizi sau splenectomie poate fi utilizată în cazurile refractare. Pentru transfuziile ulterioare, este de preferat să se utilizeze produse sanguine sau spălături PL ^{A1} negative.

3. Boala von Willebrand tip 2B

Boala Von Willebrand (vWD) tip 2B produce trombocitopenie cronică, aproape întotdeauna ușoară până la moderată, din cauza unei molecule anormale de vWF care se leagă cu o afinitate mai

mare de trombocite, inducând agregarea și eliminarea acestora.

4. Sechestrarea trombocitelor

În orice moment, o treime din masa plachetară este sechestrată în splină. Splenomegalia, secundară diferitelor afecțiuni (Tabelul 14-8), poate provoca trombocitopenie de severitate variabilă. Ori de câte ori este posibil, trebuie încercat tratamentul afecțiunii subiacente, dar în anumite cazuri se poate lua în considerare splenectomia, embolizarea splenică sau radioterapia splenică.

5. Sarcina

Trombocitopenia gestațională se datorează expansiunii progresive a volumului sanguin, tipică sarcinii, ceea ce provoacă hemodiluție. Citopeniile sunt prezente chiar și atunci când producția de celule sanguine este normală sau crescută. Cu toate acestea, numărul de trombocite <100.000/μL se observă la <10% dintre femeile însărcinate în al treilea trimestru de sarcină; scăderi <70.000/μL justifică luarea în considerare a trombocitopeniei legate de sarcină (vezi mai sus), a preeclampsiei sau a altor microangiopatii trombotice legate de sarcină.

Tabelul 14-8. Câteva cauze ale splenomegaliei.

Boala limfoproliferativă/mieloproliferativă
Limfom
Leucemie limfocitară cronică
Leucemie mieloidă cronică
Policitemie adevărată
Trombocitopenie esențială
Congestie vasculară
Insuficiență cardiacă congestivă
Ciroză
Defecte hematologice
Sferocitoza ereditară
Hemoglobinurie paroxistică nocturnă
Talasemie
Autoimunitate
Vasculopatia colagenului
Sindromul Felty, lupusul
Tulburare limfoproliferativă autoimună
Infecție
Hepatită infecțioasă
Citomegalovirus
Malarie
Babezioză
Erori congenitale ale metabolismului
Boala Gaucher
Boala Niemann-Pick

6. Infecție sau septicemie

Defectele trombotice pot rezulta din mecanisme imune sau din producția afectată și poate exista o suprapunere semnificativă cu CID concomitent (vezi mai sus). În orice caz, numărul de trombocite se îmbunătățește aproape întotdeauna cu un tratament antimicrobian eficient sau când infecția dispare. La unii pacienți grav bolnavi, un defect de imunomodulare poate determina macrofagele măduvei osoase (histiocite) să înghită componentele celulare ale măduvei osoase într-un proces numit hemofagocitoză. Acest fenomen dispare de obicei când infecția dispare, dar în anumite infecții (virusul Epstein-Barr), imunosupresia este necesară. Hemofagocitoza poate apărea și în prezența unei tumori maligne, caz în care tulburarea aproape niciodată nu răspunde la tratamentul imunosupresor.

7. Pseudotrombocitopenie

Pseudotrombocitopenia se datorează agregării plachetare induse de anticoagulantul EDTA; fenomenul dispare aproape întotdeauna atunci când sângele este colectat într-un tub care conține anticoagulantul citrat.

TULBURĂRI PLAQUETARE CALITATIVE

TULBURĂRI CONGENITALE ALE FUNCȚIEI PLAQUETARE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Aproape întotdeauna este diagnosticată în copilărie.
- Istoricul familial este de obicei pozitiv.
- Poate fi diagnosticată la adulți atunci când există sângerări abundente.

► Informații generale

Tulburările plachetare calitative ereditare sunt mult mai puțin frecvente decât tulburările funcției plachetare dobândite (vezi mai jos) și provoacă sângerări de severitate variabilă, adesea începând din copilărie. Cu toate acestea, tulburările funcției plachetare pot trece uneori nedetectate până mai târziu în viață, când apare sângerarea excesivă după o agresiune hemostatică suficientă. Prin urmare, incidența reală a tulburărilor plachetare calitative ereditare este necunoscută.

Sindromul Bernard-Soulier (BSS, *sindromul Bernard-Soulier*) este o tulburare hemoragică autosomal recesivă rară, cauzată de expresia scăzută sau anormală a glicoproteinei Ib/IX (receptorul vWF) pe membrana plachetară.

Trombastenia Glanzmann este cauzată de o anomalie calitativă sau cantitativă a receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa de pe membrana plachetară, care sunt necesari pentru legarea fibrinogenului și a factorului von Willebrand (vWF). Acești receptori formează punți între trombocite în timpul agregării. Modelul de moștenire este autosomal recesiv.

În circumstanțe normale, trombocitele activate eliberează conținutul granulelor plachetare pentru a intensifica răspunsul de agregare. **Boala de stocare intraplachetară** rezultă din defecte în eliberarea

granulelor plachetare ***α sau dense (8)*** sau a ambelor (boala de stocare α-8).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

La pacienții cu **trombastenie Glanzmann** , debutul sângerării apare aproape întotdeauna în copilărie. Gradul de deficit de IIb/IIIa poate să nu se coreleze bine cu simptomele de sângerare. Persoanele cu **boală de depozitare intraplachetară au sângerări** variabile , de la ușoare și legate de traume până la spontane.

B. Date de laborator

În **sindromul Bernard-Soulier** , trombocitele sunt anormal de mari (apropiindu-se de dimensiunea eritrocitelor), este prezentă trombocitopenie moderată, iar timpul de sângerare este prelungit. Studiile de agregare plachetară arată un defect marcat în răspunsul la ristocetină, dar agregarea este normală în răspunsul la alți agoniști; adăugarea de trombocite normale corectează agregarea anormală. Diagnosticul poate fi confirmat prin citometrie în flux plachetară.

În **trombastenia de Glanzmann** , studiile de agregare plachetară arată o afectare marcată a agregării ca răspuns la stimularea cu agoniști tipici.

Tulburarea de stocare intraplachetară descrie defecte ale numărului sau conținutului de granule alfa plachetare, granule dense sau ambele. **Sindromul trombocitelor gri** denotă anomalii ale granulelor alfa plachetare, trombocitopenie și fibroză a măduvei osoase. Trombocitele agranulare sunt identificate pe frotiuri de sânge, iar diagnosticul este confirmat prin microscopie electronică.

Boala de stocare intraplachetară asociată cu albinismul implică un deficit de granule dense într-un spectru de albinism oculocutanat, cum ar fi sindroamele Hermansky-Pudlak și Chédiak-Higashi. Diagnosticul este confirmat prin microscopie electronică.

Boala cu defecte de depozitare intraplachetare care nu are legătură cu albinismul rezultă din defecte cantitative sau calitative ale granulelor dense și este identificată în sindroamele Ehlers-Danlos și Wiskott-Aldrich, printre altele.

Boala plachetară din Quebec se manifestă prin trombocitopenie ușoară, prezența unei molecule anormale a factorului V plachetar și un timp de sângerare prelungit. Pacienții prezintă de obicei sângerări moderate. Interesant este că transfuzia de trombocite nu reduce sângerarea.

Pacienții au un timp de sângerare prelungit. Studiile de agregare plachetară arată în mod caracteristic disocierea plachetară urmată de un răspuns inițial de agregare, iar microscopia electronică confirmă diagnosticul.

► Tratament

Baza tratamentului (inclusiv profilaxia din jurul procedurii) este transfuzia de trombocite normale, deși acetatul de desmopresină (DDAVP), antifibrinoliticele și factorul VII activat uman recombinant au dat, de asemenea, rezultate bune.

Kannan M și colab. Trombastenia Glanzmann: o prezentare generală. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Mar-Apr;15(2):152-65. [PMID: 18930954]

Nurden P și colab. Tulburări congenitale asociate cu disfuncții plachetare. Thromb Haemost. 2008 februarie; 99(2): 253-63. [PMID: 18278172]

TULBURĂRI DOBÂNDITE ALE FUNCȚIEI PLAQUETARE

Disfuncția plachetară dobândită este mai frecventă decât disfuncția plachetară ereditară ; utilizarea pe scară largă a medicamentelor cu activitate plachetară explică majoritatea cazurilor de defecte calitative (Tabelul 14-9). În aceste cazuri, inhibarea plachetară scade aproape întotdeauna la cinci până la zece zile după întreruperea administrării medicamentului; transfuzia de trombocite este uneori esențială dacă există sângerări semnificative clinic.

Manifestările de laborator ale toxicității aspirinei includ timpul

Cuadro 14-9. Causas de disfunción plaquetaria adquirida.

Causa	Mecanismo(s)	Tratamiento de la hemorragia
Inducida por fármacos		
Salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico)	Inhibición irreversible de ciclooxigenasa plaquetaria	Suspensión del fármaco; transfusión de plaquetas
AINE (p. ej., ibuprofeno)	Inhibición reversible de ciclooxigenasa	
Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (p. ej., abciximab, tirofibán, eptifibátido)	↓ Unión de fibrinógeno con receptor PM IIb/IIIa	
Tienopiridinas (p. ej., clopidogrel, ticlopidina)	↓ Unión de ADP con receptor PM	
Dipiridamol	↓ Metabolismo intracelular de cAMP	
SSRI (p. ej., paroxetina, fluoxetina)	↓ Serotonina en los gránulos densos	
Ácidos grasos omega-3 (p. ej., DHA, EHA)	Interrupción de fosfolípido PM	
Antibióticos (p. ej., dosis alta de penicilina, nafcilina, ticarcilina, cefalotina, moxalactam)	No se conoce del todo; tal vez la unión con PM interfiera con las interacciones receptor-ligando	
Alcohol	↓ Liberación de TXA2	
Uremia	↑ Óxido nítrico; ↓ liberación de gránulos	DDAVP, dosis alta de estrógenos; transfusión plaquetaria, diálisis
Trastorno mieloproliferativo/síndrome mielodisplásico	Receptores PM, transducción de señal o liberación de gránulos anormales	Transfusión plaquetaria, tratamiento mielosupresor (trastorno mieloproliferativo)
Derivación cardiaca	Activación plaquetaria en el circuito de derivación	Transfusión plaquetaria

ADP, difosfato de adenosina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; DDAVP, acetato de desmopresina; DHA, ácido docosahexaenoico; EHA, ácido eicosa- hexaenoico; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; PM, membrana plaquetaria; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TXA2, trom- boxano A2.

prelungit de închidere a cartușului de adrenalină pe analizorul funcției plachetare, sistemul (PFA)-100, sau agregarea scăzută cu doze mici de colagen și trombină (agregarea este menținută ca răspuns la doze mari de colagen și trombină) în studiile de agregare plachetară.

TULBURĂRI DE COAGULARE

TULBURĂRI CONGENITALE

1. Hemofilia A și B

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Hemofilia A este o deficiență congenitală a factorului VIII de coagulare.
- Hemofilia B este o deficiență congenitală a factorului de coagulare IX.
- Hemartroză și artropatie recurente.
- Riscul apariției anticorpilor care inhibă factorii VII sau IX.
- La multe persoane în vârstă, infecția cu HIV sau virusul hepatitei C apare în urma administrării de produse sanguine contaminate.

Informații generale

Hemofilia A apare la aproximativ 1 din 5.000 de nașteri de sex masculin vii, în timp ce hemofilia B apare la aproximativ 1 din 25.000 de nașteri de sex masculin vii. Este moștenită într-un model recesiv legat de cromozomul X, rezultând în bărbați afectați și femei purtătoare. Nu există predilecție rasială. Screeningul este indicat la sugarii de sex masculin asimptomatici cu antecedente familiale de hemofilie; sugarii de sex masculin cu antecedente familiale de hemofilie care prezintă sângerări excesive; și adolescenți sau adulți asimptomatici care prezintă sângerări excesive neașteptate în urma unui traumatism sau a unei proceduri penetrative.

Inhibitorii factorului VIII se dezvoltă la aproximativ 25% dintre pacienții cu hemofilie A; inhibitorii factorului IX se dezvoltă la mai puțin de 5% dintre persoanele cu hemofilie B.

Prevalența infecției cu virusul hepatitei C a fost cea mai mare în rândul persoanelor cu boală severă care au primit concentrate de factori de coagulare derivați din plasmă sau produse sanguine în prima jumătate a anilor 1980; în această populație, aceasta s-a apropiat de 100%. Infecțiile noi sunt acum rare datorită progreselor în selecția produselor sanguine, inactivării virale a factorului derivat din plasmă și utilizării produselor recombinante. Mulți pacienți infectați cu virusul hepatitei C au fost supuși unui tratament de eradicare virală cu succes. Infecțiile noi cu HIV legate de tratamentul hemofiliei sunt, de asemenea, rare în zilele noastre, deși un număr mare de pacienți cu hemofilie au fost expuși la HIV prin intermediul concentratelor de factori din produse sanguine contaminate în anii 1980.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hemofilia severă se manifestă la bărbați, fie în copilărie, fie în primii ani de viață, cu sângerări spontane în articulații, țesuturi moi sau alte locuri. Sângerarea spontană este rară la persoanele cu hemofilie ușoară, dar sângerarea poate apărea în urma unui stimul hemostatic semnificativ (de exemplu, intervenție chirurgicală, traumă). Simptomele intermediare apar la pacienții cu hemofilie moderată. Purtătoarele de hemofilie rămân aproape întotdeauna asimptomatice.

Artropatia hemofilică semnificativă este aproape întotdeauna evitată la pacienții care au primit profilaxie prelungită cu concentrat de factori în copilărie, dar artrita severă cu amplitudine redusă de mișcare a articulațiilor afectate este frecventă la adulții care au primit tratament insuficient sau episodic în timpul copilăriei și care au prezentat hemartroză recurentă.

Dezvoltarea inhibitorilor de factor VIII sau factor IX este caracterizată prin episoade de sângerare rezistente la tratament și sângerări noi sau atipice.

B. Date de laborator

Hemofilia se diagnostichează prin demonstrarea unui nivel scăzut și reproductibil al activității izolate a factorului VIII sau IX, în absența altor anomalii. Dacă aPTT este prelungit, acesta se corectează aproape întotdeauna prin amestecarea probei cu plasmă normală. Cauza constă în diverse mutații posibile, inclusiv inversiuni , deleții mari și mici, mutații missense și mutații nonsens. În funcție de nivelul activității reziduale a factorului VIII sau IX și de sensibilitatea tromboplastinei utilizate în reacția de coagulare, aPTT poate fi prelungit sau nu (deși este de obicei foarte prelungit în hemofilia severă). Hemofilia este clasificată în funcție de nivelul activității factorului plasmatic. Hemofilia severă este caracterizată prin activitatea factorului <1%, hemofilia ușoară are o activitate >5%, iar hemofilia intermediară este asociată cu activitatea factorului între 1% și 5%. Purtătorii asimptomatici pot dezvolta simptome dacă apare o liofilie semnificativă care favorizează gena defectivă a factorului VIII sau IX, reducând activitatea factorului VIII sau IX la <50%.

În prezența unui inhibitor al factorului VIII sau IX, are loc o eliminare accelerată, rezultând o creștere suboptimală sau absentă a activității măsurate a factorului administrat; prin urmare, aPTT nu este corectat de amestec. Testul Bethesda măsoară potența inhibitorului.

Tratament

Concentratele de factori derivați din plasmă sau recombinanți reprezintă pilonul principal al tratamentului. Până la vârsta de patru ani, copiii cu hemofilie severă primesc aproape întotdeauna perfuzii profilactice pe termen lung de două sau trei ori pe săptămână pentru a preveni sângerarea articulară recurentă care altfel ar caracteriza această boală și ar provoca morbiditate severă. Adulții, în general, nu primesc profilaxie intensivă prelungită, dar sunt tratați cu concentrat de factori, după cum este necesar, pentru episoadele de sângerare sau înainte de activități cu risc ridicat (Tabelul 14-10). Ocazional, pacienții cu hemofilie A ușoară răspund la tratamentul intravenos sau intranazal cu DDAVP, dacă este necesar. Antifibrinoliticele sunt utile atunci când este prezentă sângerarea mucoasei și sunt adesea utilizate ca adjuvante, cum ar fi după procedurile stomatologice. Până în prezent, studiile timpurii despre

Tabelul 14-10. Tratamentul unor afecțiuni ereditare.

Tulburare	Subtip	Tratament pentru sângerări minore	Tratament pentru sângerări majore	Comentariu
Hemofilia A	Ușor	DDAVP [1]	DDAVP [1] sau concentrat de factor VIII	Tratament timp de trei până la zece zile în caz de sângerare majoră sau după intervenție chirurgicală, mențineți nivelul activității factorului > 50 până la 80% inițial. Suplimentarea cu acid aminocaproic poate fi utilă pentru sângerări mucoase sau proceduri.
	Moderat sau sever	Concentrat de factor VIII	Concentrat de factor VIII	
Hemofilia B	Ușoară, moderată sau severă	Concentrat de factor IX	Concentrat de factor IX	
Boala von Willebrand	Tipul 1	DDAVP	DDAVP, concentrat vWF	
	Tipul 2	DDAVP, [1] concentrat vWF	Concentrat vWF	
	Tipul 3	Concentrat vWF	Concentrat vWF	
Deficitul de factor XI	_	FFP sau acid aminocaproic	FFP	În cazul sângerărilor mucoase sau al procedurilor, trebuie administrat suplimentar acid aminocaproic.

„Pacienți cu hemofilie A ușoară și vWD tipurile 2A sau 2B: un răspuns adecvat (adică o creștere a nivelului de activitate al factorului VIII sau vWF până la limitele normale) și (pentru tipul 2B) absența exacerbării trombocitopeniei trebuie confirmate în prealabil printr-un studiu terapeutic. DDAVP nu este de obicei eficient pentru vWF tip 2M. Un concentrat de factor VIII care conține vWF este preferat pentru tratamentul vWD tip 2N."

Note:

Doza de **DDAVP** este de 0,3 pg/kg intravenos în 50 ml de soluție salină timp de 20 de minute sau spray nazal, 300 pg dacă greutatea este > 50 kg sau 150 pg dacă este < 50 kg, la fiecare 12 până la 24 de ore, cu maximum trei doze într-o perioadă de 48 de ore. Dacă se utilizează mai mult de două doze într-o perioadă de 12 până la 24 de ore, restricția de apă liberă și monitorizarea hiponatremiei sunt esențiale.

Doza de **EACA** este de 50 mg/kg administrată oral de patru ori pe zi, timp de trei până la cinci zile; maxim 24 g/zi, utilă pentru sângerări mucoase și proceduri stomatologice.

Doza de **concentrat de factor VIII** este inițial de 50 unități/kg intravenos, urmată de 25 unități/kg la fiecare 8 ore și continuată la doze mai mici la intervale mai lungi odată ce hemostaza este stabilită.

Doza de **concentrat de factor IX** este inițial de 100 unități/kg intravenos, urmată de 50 unități/kg la fiecare 8 ore, continuând cu doze mai mici la intervale mai lungi odată ce hemostaza este stabilită (este esențial să se verifice prezentarea produsului).

Doza de **concentrat de factor VIII cu vWF** este inițial de 60 până la 80 de unități RCoF/kg administrată intravenos la fiecare 12 ore, urmată de doze mai mici la intervale mai lungi odată ce hemostaza este stabilită.

FFP se administrează aproape întotdeauna în bolusuri a câte 4 unități și poate să nu fie necesară repetarea bolusului după cel inițial din cauza timpului de înjumătățire prelungit al factorului XI .

DDAVP, acetat de desmopresină; FFP, plasmă proaspătă congelată; vWF, factor von Willebrand.

Terapia genică (aplicarea genelor normale ale factorului VIII sau IX folosind vectori virali) nu prezintă creșteri ale nivelurilor de activitate a factorilor de o magnitudine și o durată adecvate.

Celecoxibul, inhibitorul selectiv al ciclooxigenazei (COX)-2, un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), poate fi utilizat pentru a trata simptomele artritei; în general, alte AINS , precum și aspirina, trebuie evitate deoarece cresc riscul de sângerare din cauza inhibării funcției plachetare. Opioidele orale sunt adesea utilizate pentru a controla durerea, iar tratamentul chirurgical, inclusiv proteza totală de articulație, este frecvent necesar.

Este posibil să se contracareze titrurile scăzute de inhibitori (<5 unități Bethesda, BU) cu doze mai mari de factor, însă tratamentul sângerărilor în prezența titrurilor ridicate de inhibitori (>5 BU) necesită perfuzie de concentrat de complex protrombinic activat sau factor VII recombinant activat. Inducerea toleranței la inhibitori, obținută prin administrarea de doze mai mari (50 până la 300 unități/kg intravenos de factor VIII zilnic) timp de șase până la 18 luni, are succes la 70% dintre pacienții cu hemofilie A și la 30% dintre cei cu hemofilie B. Cu toate acestea, pacienții cu hemofilie B care suferă inducerea toleranței la inhibitori prezintă riscul de a dezvolta sindrom nefrotic și reacții anafilactice, ceea ce face ca eradicarea inhibitorilor să fie mai puțin fezabilă.

Terapia antiretrovirală extrem de activă este administrată aproape tuturor persoanelor infectate cu virusul imunodeficienței umane.

► Când să se facă referire

Fiecare pacient cu hemofilie ar trebui să fie consultat în mod regulat la un centru de tratament complex pentru hemofilie, condus de un hematolog.

► Când să se spitalizeze

Majoritatea episoadelor de sângerare pot fi tratate în regim ambulatoriu.

- Pentru unele proceduri care implică penetrarea corporală și care se efectuează în mod normal în regim ambulatoriu, este necesară spitalizarea pacientului hemofil din cauza administrării seriale de factori de coagulare concentrați.
- Persoanele cu hemofilie (cu sau fără inhibitori) care prezintă sângerări care nu dispar cu tratamentul ambulatoriu necesită de obicei spitalizare.

Hay CR și colab. Diagnosticul și gestionarea inhibitorilor de factor VIII și IX: un ghid de la Organizația Medicilor din Centrul de Hemofilie din Regatul Unit. Br J Haematol. 2006 iunie;133(6):591-605. [PMID: 16704433]

Konkle BA și colab. Preocupări clinice emergente la pacientul cu hemofilie în vârstă. Haemophilia 2009;15:1197-1209. [PMID: 19686466]

Oldenburg J și colab. Îngrijirea hemofiliei atunci, acum și în viitor. Hemophilia. Ianuarie 2009;15 (Supliment 1):2-7. [PMID: 19125934]

2. Boala von Willebrand

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Cea mai frecventă tulburare de sângerare ereditară.
- Factorul von Willebrand agregă trombocitele și prelungește timpul de înjumătățire al factorului VIII.

► Generalități

Până la 1% din populație are niveluri scăzute de factor von Willebrand (vWF). Aceasta este o glicoproteină multimerică neobișnuit de mare care se leagă de receptorul său , glicoproteina plachetară Ib, asociind trombocitele între ele și ancorându-le la matricea subendotelială la locul leziunii vasculare. De asemenea, vWF are un situs de legare pentru factorul VIII, prelungindu-i astfel timpul de înjumătățire în circulație.

Între 75 și 80% dintre pacienții cu boala von Willebrand (vWD) au tipul 1 al afecțiunii. Este o anomalie cantitativă a moleculei vWF care aproape niciodată nu este legată de o mutație cauzală identificabilă în gena care codifică acest factor.

Între 15 și 20% dintre pacienții cu boala von Willebrand (vWD) au tipul 2. Cauza tipurilor 2A și 2B este un defect calitativ al moleculei factorului von Willebrand (vWF). Tipurile 2N și 2M rezultă din defecte ale vWF care scad legarea acestuia de factorul VIII și, respectiv, trombocite. Este important de menționat că vWD tipul 2N are un tablou clinic similar cu hemofilie A, cu excepția unui istoric familial al afecțiunii la femei. Nivelurile de activitate a factorului VIII sunt foarte scăzute; activitatea vWF și antigenul (Ag) sunt normale. În vWD tipul 2M, se observă un model multimeric normal. Tipul 3 este rar; în această formă, homozigoția pentru mutație sau dubla heterozigoție are ca rezultat concentrații de vWF nedetectabile, cu sângerări severe în copilărie.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu vWD tip 1 au aproape întotdeauna sângerări ușoare până la moderate legate de trombocite (în principal la nivelul pielii și mucoaselor). Persoanele cu tipul 2 al bolii au de obicei sângerări moderate până la severe care încep în timpul copilăriei sau adolescenței.

B. Date de laborator

În vWD de tip 1, activitatea factorului von Willebrand (măsurată prin testul cofactorului ristocetină) și antigenul sunt oarecum scăzute; modelul multimeric al vWF este normal (Tabelul 14-11). Testele de laborator pentru a distinge între tipul 2A și 2B al bolii arată aproape întotdeauna un raport de activitate antigen-vWF/vWF apropiat de 2:1, precum și un model multimeric lipsit de multimeri cu greutate moleculară mai mare. Trombocitopenia este frecventă în vWD de tip 2B din cauza unei mutații de tip câștig de funcție în molecula vWF care crește legarea la receptorul său de pe trombocite, ducând la clearance-ul plachetar. Studiul de agregare plachetară indusă de ristocetină (RIPA) arată o agregare plachetară crescută ca răspuns la concentrații scăzute de ristocetină. Cu excepția celor mai severe forme de boală von Willebrand, în care există o activitate foarte scăzută a factorului VIII, aPTT și PT sunt de obicei normale.

► Tratament

Tratamentul vWD este rezumat în Tabelul 14-10. DDAVP este util în tratarea sângerărilor minore în aproape toate cazurile de vWD tip 1 și în unele cazuri de tip 2. DDAVP induce eliberarea de vWF și factor VIII din locurile de stocare , rezultând creșteri la niveluri de două până la șapte ori mai mari decât valorile inițiale. Se recomandă un studiu terapeutic pentru a verifica dacă nivelurile vWF sunt adecvate după tratament. Din cauza tahifilaxiei și a riscului de hiponatremie semnificativă cauzată de retenția de lichide, nu trebuie administrate mai mult de două doze în orice perioadă de 48 de ore. Concentratele de factor VIII de puritate intermediară care conțin vWF sunt utilizate în toate celelalte situații clinice și atunci când sângerarea nu este controlată cu DDAVP. Crioprecipitatul nu trebuie administrat deoarece nu inactivează virusul. Antifibrinoliticele (de exemplu, acidul aminocaproic) pot fi utilizate ca terapie adjuvantă pentru sângerările mucoase sau pentru proceduri. Femeile însărcinate cu vWD aproape niciodată nu necesită tratament din cauza creșterii fiziologice normale a nivelurilor vWF (de până la trei ori nivelul inițial) observată până la momentul nașterii. Totuși, dacă apare o sângerare excesivă, DDAVP poate fi administrat femeilor cu boală ușoară sau concentratele de factor VIII care conțin vWF pot fi utilizate la pacientele cu boală mai severă.

Mannucci PM și colab. Asociația Italiană a Centrelor de Hemofilie. Recomandări bazate pe dovezi privind tratamentul bolii von Willebrand în Italia. Blood Transfus. 2009 apr;7(2):117-26. [PMID: 19503633]
Diagnosticul, evaluarea și gestionarea bolii von Willebrand. Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui, Publicația NIH nr. 08-5832. Decembrie 2007.

Cuadro 14-11. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de von Willebrand.

Tipo	Actividad de vWF	Antígeno vWF	FVIII	RIPA	Análisis de multímero
1	4	4	Nlo 4	4	Uniforme 4 en intensidad
A	44	4	4	4	Multímeros grandes e intermedios disminuidos o ausentes
B	44	4	4	4	Multímeros grandes disminuidos o ausentes
M	4	4	4	4	Nl
N	Nl	Nl	44	Nl	Nl
3	444	444	444	444	Ausente

Nl, normal; RIPA, agregación plaquetaria inducida por ristocetina; vWF, factor de von Willebrand.

(http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/index.htm)

3. Deficiența factorului XI

Deficitul de factor XI (uneori numit **hemofilie C**) este moștenit ca o trăsătură autosomal recesivă, rezultând defecte heterozigote sau homozigote. Este cel mai frecvent întâlnit la descendenții evreilor aşkenazi. Deși concentrațiile de factor XI sunt întotdeauna scăzute, ele nu se corelează bine cu simptomele de sângerare. Sângerările minore sunt mai frecvente; intervențiile chirurgicale sau traumatismele pot expune sau exacerba tendința de sângerare. Plasma proaspătă congelată (PFC *) este pilonul principal al tratamentului, deoarece concentratul de factor XI nu este disponibil în* Statele Unite. Administrarea concomitentă de acid aminocaproic este considerată obligatorie pentru procedurile sau episoadele de sângerare care implică țesuturile mucoase (Tabelul 14-10).

Gomez K și colab. Deficit de factor XI. Hemofilie. 2008 noiembrie;14(6): 1183-9.
[PMID: 18312365]

4. Coagulopatii ereditare mai puțin frecvente

Deficiențele congenitale **ale factorilor de coagulare II, V, VII și X** sunt rare și sunt de obicei moștenite printr-un mecanism autosomal recesiv. În mod caracteristic, există o prelungire a timpului de protrombină (PT) (și a aPTT în cazul deficiențelor de factor X și II), care se corectează prin amestecarea cu plasmă normală. Deficiența de factor II este tratată cu concentrat de complex protrombinic; deficitul de factor V necesită perfuzii cu FFP sau trombocite (care pot conține factor V în granulele lor alfa); deficitul de factor VII este tratat cu factor VII uman activat la o doză de 15 până la 30 µg/kg greutate corporală la fiecare 4 până la 6 săptămâni; iar FFP poate fi utilizat sub formă de perfuzie intravenoasă pentru a trata deficitul de factor X.

Deficitul de factor XIII , o transglutamază care formează legături încrucișate cu fibrina, provoacă în mod caracteristic - hemoragie întârziată, care apare la ore sau zile după o situație care pune la încercare hemostaza (de exemplu, o intervenție chirurgicală sau o traumă). Tulburarea este de obicei pe tot parcursul vieții, iar hemoragiile intracraniene spontane și pierderea recurentă de sarcină la femei par să apară mai frecvent la astfel de paciente, comparativ cu cele cu alte deficiențe congenitale. Cel mai potrivit tratament pentru hemoragie sau profilaxie chirurgicală este administrarea de crioprecipitat sau perfuzie intravenoasă de concentrat de factor XIII derivat din plasmă (disponibil pentru un studiu de cercetare; potrivit numai pentru persoanele cu deficit de subunitate A).

Deficitul de alfa-2 antiplasmină este o tulburare **rară** care provoacă fibrinoliză accelerată prin inhibarea insuficientă a plasminei. Persoanele heterozigote prezintă de obicei o tendință ușoară la sângerare, în timp ce la persoanele homozigote, simptomele de sângerare pot fi severe. Diagnosticul este confirmat de un nivel dovedit de antiplasmină sub intervalul de referință; aPTT și PT sunt normale. În unele cazuri, tratamentul sângerării sau profilaxia chirurgicală include acid aminocaproic. **Deficitul - congenital de activator al plasminogenului I** (PAI-1 *) este foarte rar* și poate provoca sângerări minime până la moderate; este dificil de depistat această problemă din cauza intervalului excepțional de mic al intervalului de referință PAI-1.

Afibrinogenemia congenitală este foarte rară și provoacă - sângerări ușoare până la severe; la femeile cu această tulburare, frecvența avortului spontan în primul trimestru de sarcină este crescută. De obicei, timpul de protrombină (PT) este mai lung decât aPTT, iar nivelurile funcționale de fibrinogen indică o activitate scăzută. Concentratul de fibrinogen nu este disponibil în Statele Unite; prin urmare, tratamentul se efectuează cu crioprecipitat (de preferință) sau FFP, cu scopul de a atinge concentrații plasmatice de fibrinogen peste 80 mg/100 ml.

Deficiențele congenitale **ale factorului XII, prekalikreină, un kininogen cu greutate moleculară mare,** pot provoca prelungirea aPTT care se corectează prin incubare „extinsă", dar nu provoacă hemoragie.

Peyvandi F și colab. Tulburări rare de sângerare. Semin Thromb Hemost. Iunie 2009;35(4):345-7. [PMID: 19598062]

TULBURĂRI DOBÂNDITE

1. Anticorpi dobândiți împotriva factorului VIII

Anticorpii spontani împotriva factorului VIII apar uneori la adulții fără antecedente de hemofilie; cel mai mare risc este la vârstnici și la persoanele cu neoplasme limfoproliferative sau boli ale țesutului conjunctiv, la femeile aflate în perioada postpartum și la cele care au suferit recent intervenții chirurgicale. Tabloul clinic tipic include echimoze extinse ale țesuturilor moi, hematoame și sângerări mucoase, spre deosebire de hemartroza observată în hemofilia A congenitală. aPTT este prelungit și nu se ameliorează prin amestecare; activitatea factorului VIII este scăzută, iar testul Bethesda relevă titrul inhibitorului. Inhibitorii cu titruri scăzute (<5 BU) sunt adesea contracarați prin perfuzie cu concentrate de factor VIII în doze mari, în timp ce inhibitorii cu titruri ridicate (>5 BU) trebuie tratați cu perfuzii repetate de concentrate de complex protrombinic activat sau factor VII uman activat recombinant. Pe lângă stabilirea hemostazei cu una dintre aceste măsuri, trebuie inițiată terapia imunosupresoare cu corticosteroizi orali și ciclofosfamidă. În cazurile rezistente, se ia în considerare tratamentul cu IVIG, rituximab sau plasmafereză.

Bitting RL și colab. Prognosticul și tratamentul hemofiliei dobândite: o analiză sistematică și o meta-analiză. Fibrinoliza coagulării sângelui. 29 iulie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19644360]
Huth-Kühne A și colab. Recomandări internaționale privind diagnosticul și tratamentul pacienților cu hemofilie A dobândită. Haematologica. Aprilie 2009;94(4):566-75. [PMID: 19336751]

2. Anticuerpos adquiridos contra el factor II

Pacienții cu anticorpi antifosfolipidici prezintă uneori specificitate pentru factorul II de coagulare (protrombină), ceea ce duce aproape întotdeauna la hipoprotrombinemie și sângerări. Studiile mixte pot sau nu să releve prezența unui inhibitor, deoarece anticorpul se leagă aproape întotdeauna de o porțiune non-enzimatică a moleculei, ceea ce accelerează eliminarea sa, deși timpul de protrombină (PT) este de obicei prelungit, iar concentrațiile de factor II sunt scăzute. În cazurile de sângerare, se administrează factor FFP. Tratamentul constă în imunosupresoare.

3. Anticorpi dobândiți împotriva factorului V

Produsele care conțin factor V bovin (cum ar fi trombina topică sau adezivul de fibrină, adesea utilizate în procedurile chirurgicale) pot duce la formarea unui anticorp împotriva factorului V, specific pentru factorul V uman. Manifestările clinicopatologice variază de la PT prelungit la o persoană asimptomatică până la hemoragie severă. Studiile mixte sugerează prezența unui inhibitor, iar nivelul activității factorului V este scăzut. În cazurile de hemoragie severă sau care pune viața în pericol, trebuie administrate IVIG, transfuzie

de trombocite sau ambele; în plus, se poate oferi imunosupresie (ca în cazul inhibitorilor dobândiți ai factorului VIII).

4. Deficit de vitamina K

Deficitul de vitamina K poate apărea ca urmare a aportului alimentar insuficient de vitamina K (din legume cu frunze verzi, soia și alte surse), a absorbției slabe sau a producției scăzute de către bacteriile intestinale (datorită chimioterapiei sau antibioticelor). Vitamina K este implicată în activitatea epoxid reductazei vitaminei K, care ajută la carboxilarea și traducerea ulterioară a factorilor de coagulare II, VII, IX și X, necesari pentru funcția lor. Prin urmare, deficitul de vitamina K se manifestă aproape întotdeauna ca un timp de protrombină (PT) prelungit (care reflectă activitatea factorilor dependenți de vitamina K mai mult decât aPTT), care este corectat prin amestecare; de obicei, nivelurile factorilor de coagulare II, VII, IX și X sunt scăzute. Este important de menționat că o concentrație scăzută concomitentă a activității factorului V nu indică un deficit izolat de vitamina K; ar putea indica un defect subiacent în funcția de sinteză hepatică (vezi mai jos).

Pentru tratament, vitamina K1 (fitonadionă) poate fi administrată intravenos sau oral; calea subcutanată nu este recomandată deoarece absorbția este variabilă. Absorbția orală este de obicei excelentă și trebuie observată o îmbunătățire cel puțin parțială a PT la o zi după administrare. Administrarea intravenoasă (1 mg/zi) induce o normalizare și mai rapidă a PT prelungită decât administrarea orală (5 până la 10 mg/zi). Din cauza unor raportări de anafilaxie, tratamentul parenteral se administrează în doze mai mici și mai lent (de exemplu, pe parcursul a 30 de minute), cu monitorizare concomitentă.

5. Coagulopatia bolilor hepatice

Disfuncția hepatică cauzată de ciroză sau alte cauze scade sinteza factorilor de coagulare, inclusiv factorii II, VII, V, IX și fibrinogen, dar concentrația factorului VIII poate fi crescută în ciuda concentrațiilor scăzute ale celorlalți factori de coagulare. Temperația de probă (și în boala avansată, și timpul de reptilază atipică) este aproape întotdeauna prelungit și se corectează la amestecarea probei cu plasmă normală. Cu toate acestea, nivelul crescut al factorului V, în ciuda activității scăzute a factorilor II, VII, IX și X, sugerează mai degrabă o deficiență de vitamina K decât o boală hepatică (vezi mai sus). Deficiențele calitative și cantitative de fibrinogen sunt, de asemenea, frecvente la persoanele cu boală hepatică avansată, prelungind aproape întotdeauna Temperația de probă, timpul de trombină și timpul de reptilază.

Coagulopatia asociată cu bolile hepatice necesită rareori - tratament hemostatic până la apariția complicațiilor hemoragice. Perfuzia cu FFP poate fi luată în considerare dacă există sângerare activă cu prelungire semnificativă a aPTT și PT. Cu toate acestea, efectul este tranzitoriu, iar îngrijorarea cu privire la supraîncărcarea volumică limitează uneori perfuziile. Pacienții cu sângerări și un nivel constant crescut de fibrinogen sub 80 mg/100 ml ar trebui să primească crioprecipitat. Transplantul hepatic, dacă este posibil, normalizează sinteza factorilor de coagulare. Caracterul adecvat al utilizării factorului VII activat uman recombinant la persoanele cu varice hemoragice este controversat, deși unele subgrupuri de pacienți beneficiază.

De Gasperi A și colab. Insuficiență hepatică acută: gestionarea coagulopatiei și a diatezei hemoragice. Transplant Proc. 2009 mai;41(4): 1256-9. [PMID: 19460532]

Thabut D și colab. Eficacitatea factorului VII recombinant activat la pacienții cirotici cu hemoragii gastrointestinale superioare: un studiu multicentric randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. Critical Care. 2004;8(Supliment 1):P136.

6. Ingerarea de warfarină

Vezi mai jos secțiunea despre tratamentul antitrombotic.

7. Coagulare intravasculară diseminată

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este o afecțiune care reduce activitatea factorilor de coagulare, ceea ce în majoritatea cazurilor provoacă sângerări (vezi mai sus). aPTT și PT prelungite sunt caracteristice; numărul de trombocite și concentrația de fibrinogen sunt mai mici decât valorile inițiale.

8. Utilizarea heparinei/fondaparinuxului

Timpul de protrombină este semnificativ prelungit în prezența heparinei. La pacienții care primesc heparină și prezintă sângerări, este important să se întrerupă utilizarea acesteia și, în unele cazuri, să se administreze sulfat de protamină; 1 mg de protamină neutralizează, în medie, 100 de unități de sulfat de heparină, iar doza maximă este de 50 mg intravenos. În general, heparinele cu greutate moleculară mică nu prelungesc timpii de coagulare, iar efectul lor este aproape niciodată reversibil cu protamină. Nu există niciun agent care să contracareze efectele fondaparinuxului, deși unii experți au sugerat utilizarea factorului uman VIIa activat în cazurile de hemoragie potențial letală.

Schulman S și colab. Anticoagulante și inversarea efectelor acestora. Transfus Med Rev. 2007 ian.;21(1):37-48. [PMID: 17174219]

9. Anticoagulantele lupice

Anticoagulantele lupice nu provoacă sângerări, dar prin prelungirea timpului de coagulare prin legarea la proteinele legate de fosfolipide, care sunt componente necesare ale reacțiilor de coagulare, medicii pot fi îngrijorați de riscul de sângerare. Anticoagulantele lupice sunt denumite astfel datorită prevalenței lor mai mari la persoanele cu conjunctivită, deși uneori apar mai frecvent la persoanele cu infecții, inflamații sau cancere preexistente și pot apărea și la persoanele asimptomatice din populația generală. Se observă o prelungire a timpului de coagulare aplatizată (aPTT), care nu poate fi corectată complet prin amestecare. Prezența anticoagulantului lupic este confirmată prin metode specializate, cum ar fi neutralizarea fosfolipidelor în fază hexagonală, timpul diluat de venin de viperă Russell și neutralizarea plachetară.

ALTE CAUZE DE SÂNGERARE

Ocazional, anomaliile vaselor de sânge și ale pielii pot provoca sângerări în ciuda unei hemostaze normale. Această problemă poate fi cauzată de boli congenitale sau dobândite, inclusiv sindromul Ehlers-Danlos, osteogeneza imperfectă, boala Osler-Weber-Rendu și sindromul Marfan (defecte ereditare), precum și de subțierea pielii din cauza terapiei prelungite cu corticosteroizi sau a îmbătrânirii normale, amiloidoză, vasculită și scorbut (defecte dobândite). Timpul de sângerare este de obicei prelungit. Dacă este posibil, trebuie încercat tratamentul afecțiunii subiacente sau oculte, dar dacă acest lucru este imposibil sau impracticabil (ca în cazul sindroamelor congenitale), trebuie luată în considerare utilizarea generală a agenților hemostatici, cum ar fi desamino-D-arginină vasopresina (DDAVP), ca tratament pentru sângerare.

Sharathkumar AA și colab. Telangiectazia hemoragică ereditară. Hemofilie. 2008 noiembrie; 14(6): 1269-80. [PMID: 19141168]

Yasui H și colab. Terapie combinată cu DDAVP și estrogeni conjugați pentru un hematom subcutanat mare recurent în sindromul Ehlers-Danlos . Am J Hematol. 2003 ian;72(1):71-2. [PMID: 12508273]

TRATAMENT ANTITROMBOTIC

Anticoagulantele disponibile astăzi includ heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică, fondaparina și antagoniștii vitaminei K (pentru comentarii privind inhibitorii direcți ai trombinei, consultați secțiunea Trombocitopenie indusă de heparină din paragrafele anterioare).

Heparina nefracționată este un polimer repetitiv de glicozaminoglicani sulfați, obținut cel mai adesea din țesutul intestinal porcin, bogat în mastocite care conțin acest anticoagulant. Ca produs biologic, este extraordinar de eterogen în ceea ce privește sulfatarea și lungimea polimerului; moleculele individuale pot varia de la 3.000 la 30.000. În plus, în medie, doar 33% dintre moleculele dintr-un anumit preparat de heparină nefracționată conțin secvența crucială de pentasacharide necesară pentru a se lega de antitrombina și, prin conversia trombinei disponibile dintr-un inhibitor lent al activității factorilor de coagulare într-un inhibitor mai rapid, pentru a-și exercita efectul anticoagulant. Heparina are o sarcină negativă foarte puternică și, atunci când este administrată intravenos, se leagă de o mare varietate de componente ale sângelui, inclusiv celule endoteliale, trombocite, mastocite și proteine plasmatice. Din motivele menționate, farmacocinetica heparinei nefracționate este în mare măsură imprevizibilă și este important să se efectueze măsurători seriale ale gradului de anticoagulare (folosind nivelurile aPTT sau anti-Xa) la persoanele care primesc doze terapeutice din acest anticoagulant. Cu toate acestea, rinichii metabolizează doar o fracțiune din doza intravenoasă de heparină, ceea ce face ca utilizarea sa să fie sigură la mulți subiecți, chiar și la cei cu insuficiență renală semnificativă. Deoarece conține un număr semnificativ de fracțiuni încărcate negativ, heparina nefracționată poate fi neutralizată eficient cu sulfatul de protamină încărcat pozitiv (1 mg de protamină neutralizează, în medie, 100 de unități de sulfat de heparină; doza intravenoasă maximă este de 50 mg). Utilizarea heparinei nefracționate provoacă trombocite la aproximativ 3% dintre pacienți și, din acest motiv, mulți indivizi necesită măsurători seriale ale numărului de trombocite în primele 10 până la 14 zile de expunere la aceasta și la unii pacienți periodic ulterior.

Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) se obțin prin depolimerizarea chimică a heparinei nefracționate, rezultând produse cu greutăți moleculare mai mici (greutate moleculară medie, 4.500 până la 6.500 dal tone, în funcție de HGMM). Doar moleculele de heparină cu o lungime minimă de 18 unități monozaharidice se leagă de antitrombină, formând un complex cu trombina și inhibând-o. Acesta este motivul pentru care heparinele HGMM au o capacitate mai mică de a participa la inhibarea trombinei mediată de antitrombină decât heparina nefracționată; cu toate acestea, inhibarea mediată de antitrombină a factorului de coagulare X activat nu depinde de lungimea polimerului. Gradul în care o anumită HGMM poate inhiba factorul Xa în comparație cu factorul IIa (trombină) se numește raport anti-Xa/IIa și este mai mare (inhibare mai mică a trombinei) pentru enoxaparină decât pentru tinzaparină sau dalteparină (inhibare mai mare a trombinei). Nu este clar dacă această proprietate farmacologică afectează rezultatele clinice, dar acest fenomen poate fi important în anumite situații clinice. Deoarece heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH) au o legătură mai mică cu proteinele și celulele, farmacocinetica lor este mai previzibilă decât cea a heparinei nefracționate, permițând o dozare fixă bazată pe greutate. Toate heparinele cu greutate moleculară mică sunt eliminate predominant prin rinichi, iar la pacienții cu clearance al creatininei <30 ml/min, cel mai bine este să le evitați sau să le utilizați cu extremă precauție. Timpul de înjumătățire mai lung permite administrarea subcutanată o dată sau de două ori pe zi, ceea ce este mai convenabil, iar administrarea ambulatorie este fezabilă în anumite cazuri. Mulți pacienți care necesită aceste tipuri de heparine nu au nevoie de măsurători seriale, dar valoarea activității anti-Xa (nu aPTT) oferă o estimare fiabilă a efectului anticoagulant al agentului. În medie, 30% dintre moleculele dintr-o doză a acestor heparine sunt suficient de lungi (adică au o sarcină negativă suficientă) pentru a se lega de sulfatul de protamină, rezultând o neutralizare moderată a efectului anticoagulant. Cu heparinele LMWH, există o incidență mai mică a HIT (în medie 0,6%).

Fondaparinux este o moleculă sintetică cu o secvență pentasacharidică extrem de activă. Nu exercită aproape nicio inhibare a trombinei de sine stătător și acționează indirect pentru a inhiba factorul Xa prin legarea la antitrombină. La fel ca heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM), acest medicament este metabolizat aproape exclusiv de rinichi și trebuie evitat sau utilizat cu extremă precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Farmacocinetica sa previzibilă permite dozarea în funcție de greutate. Timpul său de înjumătățire deosebit de lung (17 până la 21 de ore) permite administrarea o dată pe zi, dar lipsa caracteristicilor de încărcare necesare înseamnă că nu se leagă de sulfatul de protamină și, în consecință, nu există un agent de neutralizare eficient.

Antagoniștii vitaminei K, cum ar fi warfarina, inhibă activitatea carboxilazei dependente de vitamina K, care este importantă pentru modificarea post-translațională a factorilor de coagulare II, VII, IX și X. Deși warfarina poate fi administrată oral, oferind avantaje față de heparine și derivații acestora, care trebuie administrați parenteral sau subcutanat, diferențele individuale de răspuns la agent, legate de starea nutrițională, afecțiunile medicale coexistente, medicamentele concomitente și polimorfismele genetice, fac ca răspunsul anticoagulant să fie aproape imprevizibil. Persoanele care iau warfarină ar trebui să fie supuse unor măsurători periodice pentru a verifica intensitatea efectului anticoagulant; această intensitate este indicată de INR, care corectează diferențele de potență a tromboplastinei comerciale utilizate pentru măsurarea PT (timpul de protrombină).[XXXIX]

Noi anticoagulante precum rivaroxabanul oral, un inhibitor direct al factorului Xa, și idraparinuxul, un inhibitor indirect al factorului Xa, injectat o dată pe săptămână, au produs rezultate promițătoare în cercetarea pe oameni; acestea și alți agenți noi vor permite în cele din urmă o toleranță mai mare a pacienților, fără a-și pierde potența antitrombotică.

Haas S. Rivaroxaban - un inhibitor oral direct al factorului Xa: lecții dintr-un program larg de studii clinice. Eur J Haematol. 2009 mai;82(5): 339-49. [PMID: 19187276]

[XXXIX] Acest lucru este important deoarece INR-ul nu a fost standardizat pentru tulburările de factor V și fibrinogen și ar trebui utilizat doar ca referință pentru anticoagulare la pacienții tratați cu warfarină.

► Prevenirea bolii tromboembolice venoase

Frecvența bolii tromboembolice venoase (TEV *) la* subiecții spitalizați variază foarte mult; conform rapoartelor, până la 20% dintre pacienții cu boală nechirurgicală cu risc scăzut și 80% dintre cei tratați în unități de terapie intensivă și pacienții chirurgicali cu risc ridicat suferă de o astfel de complicație, care include tromboza venoasă profundă (TVP *)* și embolia pulmonară (EP *).*

Un obiectiv cheie al profilaxiei farmacologice este de a preveni EP fatală, care apare la până la 5% dintre pacienții spitalizați cu risc crescut, ca o consecință a spitalizării sau intervenției chirurgicale . Tabelul 14-12 include stratificarea riscului pentru TVP/TEV la pacienții spitalizați. Schemele profilactice standard sunt prezentate în Tabelul 14-13. Strategiile profilactice trebuie ghidate de stratificarea individuală a riscului pentru toți pacienții cu risc moderat și ridicat care primesc profilaxie farmacologică, cu excepția cazului în care există contraindicații. Contraindicațiile pentru profilaxia trombozei venoase profunde la pacienții spitalizați cu risc crescut de a prezenta această complicație sunt enumerate în Tabelul 14-14.

Este important să se ia în considerare profilaxia pe termen lung la unii pacienți chirurgicali cu risc crescut, inclusiv cei care sunt supuși unei proteze totale de șold, unei fracturi de șold reparatoare și unor intervenții chirurgicale pentru cancer. În ciuda eficacității și siguranței dovedite a unor astfel de strategii, tromboprofilaxia nu este utilizată atât de frecvent pe cât ar trebui, în special la pacienții cu afecțiuni non-chirurgicale. Utilizarea sa poate fi îmbunătățită prin utilizarea unor scheme de stratificare a riscului, a seturilor de comenzi electronice și a alertelor medicale. În cazurile de sângerare, dacă riscul de sângerare este ridicat sau dacă riscul de boală tromboembolică este, de asemenea, semnificativ la pacientul spitalizat (Tabelul 14-12) și dacă, în consecință, sunt necesare combinații de strategii preventive, gradul de profilaxie poate fi evaluat prin utilizarea de dispozitive mecanice, inclusiv dispozitive de compresie pneumatică intermitentă.

Tabelul 14-12. Stratificarea riscului pentru dezvoltarea TVP/TEV la subiecții spitalizați.

Risc ridicat
Intervenție chirurgicală ortopedică majoră recentă/artroplastie/sau fractură
Cancer abdominal/pelvin care necesită intervenție chirurgicală
Leziune recentă a măduvei spinării sau traumatism major în ultimele 90 de zile
Mai mult de trei dintre factorii de risc intermediari (vezi mai jos)
Risc intermediar
Subiect care nu merge singur și care este în afara camerei cel puțin de două ori pe zi
Procese infecțioase sau inflamatorii active
Cancer activ
Chirurgie majoră (neortopedică)
Contextul TEV
Apoplexie
Acces venos central sau cateter PICC
Boala inflamatorie intestinală
Imobilizarea timp de mai mult de 72 de ore înainte de operație
Obezitate (IMC > 30)
Vârsta peste 50 de ani
Înlocuirea hormonală sau utilizarea contraceptivelor
Stare hipercoagulabilă
Sindromul nefrotic
Arsuri
Celulită
varice
Pareză
ICC (disfuncție sistolică)
Exacerbarea BPOC
Risc scăzut
Metodă minoră și vârstă < 40 de ani, fără factori de risc suplimentari. Subiect ambulatoriu cu o perioadă calculată de spitalizare mai mică de 24 de ore. Practică de chirurgie minoră.

IMC, indice de masă corporală; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; TVP, tromboză venoasă profundă; PICC, cateter central inserat periferic; TEV, tromboembolism venos (include TVP și EP).
Adaptat după ghidurile utilizate la Centrul Medical VA, San Francisco, CA.

Ciorapi de tip cort, pompe venoase pentru picior sau ciorapi cu compresie gradată . Eficacitatea și siguranța acestora din urmă la pacienții nechirurgicali au fost recent contestate. În studiul CLOTS1, nu a fost detectată nicio scădere a frecvenței bolii tromboembolice la pacienții cu accident vascular cerebral repartizați aleatoriu să le primească; cu toate acestea, s-a observat o creștere semnificativă statistic a ratelor de răni, vezicule și necroză cutanată.

Bump GM și colab. Cât de complete sunt dovezile privind profilaxia tromboembolismului la pacienții de medicină generală? O meta-analiză a -studiilor clinice randomizate controlate. J Hosp Med. 2009 mai;4(5):289-97. [PMID: 19504490]

CLOTS Trials Collaboration; Dennis M și colab. Eficacitatea ciorapilor compresivi gradați până la coapsă pentru reducerea trombozei venoase profunde după accident vascular cerebral (studiul CLOTS 1): un studiu multicentric, randomizat, controlat. Lancet 2009 6 iunie; 373 (9679): 1958-65. [PMID: 19477503]

Geerts WH și colab. Prevenirea tromboembolismului venos: Ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American de Medicină Chest (ediția a 8-a). Chest. iunie 2008; 133 (6 Suppl): 381S-453S. [PMID: 18574271]

Piazza G și colab. Alerte medicale pentru prevenirea tromboembolismului venos simptomatic la pacienții spitalizați. Circulation. 28 aprilie 2009; 119(16): 2196-201. [PMID: 19364975]

Rasmussen MS și colab. Tromboprofilaxie prelungită cu heparină cu greutate moleculară mică pentru chirurgie abdominală sau pelviană. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD004318. [PMID: 19160234]

Tabelul 14-13. Profilaxia farmacologică a TEV în anumite contexte clinice. [1]

Anticoagulante	Dosis	Frecuencia	Contexto clínico	Comentarios
Enoxaparina	40 mg	Una vez al día	La mayoría de los pacientes hospitalizados por enfermedad no quirúrgica y que se encuentran en cuidados intensivos	
			Pacientes quirúrgicos (riesgo moderado de padecer VTE)	
			Cirugía abdominal o pélvica por cáncer	Continuar durante un total de 4 semanas
			Cirugía bariátrica	En ocasiones se necesita una dosis mayor
			Cirugía ortopédica[1 2]	Administrar cuando menos durante 10 días. Para THR, TKA o HFS, continuar hasta 35 días después de la cirugía
	30 mg	Dos veces al día		
		Dos veces al día	Traumatismo grave	No es aplicable para pacientes con traumatismo aislado de las extremidades inferiores
			Lesión medular aguda	
			La mayoría de los pacientes hospitalizados por enfermedad no quirúrgica	
Dalteparina	2 500 unidades	Una vez al día	Cirugía abdominal (riesgo moderado de padecer VTE)	
			Cirugía ortopédica[2]	Administrar durante 5-10 días
	5 000 unidades	Una vez al día		Primera dosis = 2 500 unidades. Administrar cuando menos durante 10 días. Para THR, TKA o HFS, continuar hasta 35 días después de la cirugía
			Cirugía abdominal (mayor riesgo de padecer VTE)	
			Pacientes hospitalizados por enfermedad no quirúrgica	Administrar durante 5-10 días
			Cirugía ortopédica[2]	
Fondaparinux	2.5 mg	Una vez al día		Administrar cuando menos durante 10 días. Para THR, TKA o
Heparina no fraccionada	5 000 unidades	Tres veces al día		
			Riesgo mayor de VTE con riesgo menor de hemorragia	Incluye cirugía ginecológica contra cánceres y cirugía urológica; pacientes con enfermedad no quirúrgica con factores múltiples de riesgo de VTE
		Dos veces al día		
	5 000 unidades		Pacientes hospitalizados con riesgo intermedio de VTE	Comprende cirugía ginecológica (riesgo moderado)
			Pacientes con catéteres epidurales	Por lo común se evita el uso de LMWH, por el riesgo de hematoma raquídeo
			Pacientes con insuficiencia renal grave[3]	Están contraindicadas las LMWH
			Cirugía ortopédica[2]	
Warfarina (variable)	Una vez al día			Ajustar hasta obtener INR = 2.5. Administrar cuando menos durante 10 días. Para THR, TKA o HFS, considerar continuar hasta 35 días después de la cirugía

► Tratamentul bolii tromboembolice venoase

A. Anticoagulante

Este important să se ia în considerare tratamentul pentru TEV la pacienții cu tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară confirmate obiectiv sau la cei cu o suspiciune clinică puternică a afecțiunii, chiar dacă nu au fost încă efectuate studii diagnostice (Capitolul 9). Tratamentul pentru TEV implică în principal administrarea pe termen lung de anticoagulante, inițial parenteral și ulterior oral. Acesta are ca scop prevenirea recurenței, extinderii și embolizării trombilor și reducerea riscului de sindrom post-trombotic. Schemele de anticoagulare sugerate sunt incluse în Tabelele 14-15.

B. Selectarea tratamentului anticoagulant adecvat

Multe persoane cu tromboză venoasă profundă pot fi tratate ambulatoriu, cu condiția ca riscul lor de sângerare să fie mic, să fie candidate pentru anticoagulante injectabile și monitorizarea să fie satisfăcătoare . Tabelul 14-16 evidențiază criteriile de selecție pentru tratamentul ambulatoriu al trombozei venoase profunde. Persoanele spitalizate cu această afecțiune ar trebui să primească inițial anticoagulante, cum ar fi heparina sau heparina cu greutate moleculară mică, așa cum este prezentat în Tabelul 14-15.

La pacienții cu embolie pulmonară, stratificarea riscului trebuie efectuată în momentul diagnosticului pentru a ghida tratamentul (Tabelul 14-17). A fost dezvoltat un model

Tabelul 14-14. Contraindicații pentru profilaxia TEV la subiecții spitalizați pentru boli non-chirurgicale sau la pacienții chirurgicali cu risc crescut de TEV.

Contraindicații absolute
- **Sângerare acută din răni, canale de drenaj sau leziuni**
- **Hemoragie intracraniană în ultimele 24 de ore**
- **Trombocitopenie indusă de heparină (TIH) în care se are în vedere administrarea de fondaparină.**
- **Traumatisme severe ale capului, măduvei spinării sau membrelor**
- **Anestezie epidurală/bloc spinal în decurs de 12 ore de la inițierea utilizării anticoagulantelor (serviciul responsabil pentru metoda epidurală sau spinală, cum ar fi anestezia sau controlul durerii, trebuie să aprobe utilizarea concomitentă a cateterului epidural și a tromboprofilaxiei cu HGMM)**
- **Administrarea concomitentă de warfarină, heparină sau HGMM sau inhibitori direcți ai trombinei pentru alte indicații**

Contraindicații relative
- **Coagulopatie (INR > 1,5)**
- **Leziune sau neoplasm intracranian**
- **Trombocitopenie severă (număr de trombocite < 50.000/pl)**
- **În ultimele șase luni, hemoragie intracraniană**
- **În ultimele șase luni, sângerări gastrointestinale sau genitourinare**

INR, raport internațional normalizat; HGMM, heparină cu greutate moleculară mică; TEV, tromboembolism venos.

Adaptat după Ghidurile utilizate la Centrul Medical VA, San Francisco, CA. Prognostic pentru EP (scara PESI) (Tabelul 14-18). Pacienții cu instabilitate hemodinamică persistentă sau cei cu embolie pulmonară masivă sunt clasificați ca având risc ridicat și au o rată a mortalității precoce din cauza acestei afecțiuni >15% (Tabelul 14-17). Aceștia necesită internare într-o unitate de terapie intensivă și tratament trombolitic pe lângă anticoagulante. Pacienții cu risc intermediar au o rată a mortalității precoce de 3% până la 15% din cauza EP și vor fi, de asemenea, internați într-un nivel superior de îngrijire spitalicească, iar considerațiile privind tromboliza vor fi luate în considerare individual. Persoanele clasificate ca având risc scăzut au o rată a mortalității <3% din cauza EP și sunt eligibile pentru externare precoce sau tratament ambulatoriu.

1. Heparină. Selectarea unui anticoagulant parenteral va depinde de caracteristicile fiecărui pacient (funcția renală, riscul de sângerare imediată, greutatea) și de situația clinică (de exemplu, dacă se ia în considerare utilizarea tromboliticelor). Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) au aceeași eficacitate ca

Cuadro 14-15. Anticoagulación inicial para tromboembolia venosa.[1]

		Situación clínica					
Anticoagulante	Dosis/frecuencia	DVT, extremidad inferior	DVT, extremidad superior	PE	VTE con daño renal grave concomitante[2]	VTE, relacionada con cáncer	Comentario
Heparina no fraccionada	80 unidades/kg bolo IV, luego infusión IV continua de 18 unidades/kg/h	X	X	X	X		El bolo puede omitirse si se percibe que el riesgo hemorrágico es alto. Bolo máximo, 10 000 unidades. Requiere vigilancia de aPTT. Mayoría de los pacientes: iniciar warfarina al comenzar la heparina
	17 500 unidades SC c/12 h (dosis inicial)						La vigilancia de aPTT es necesaria con el ajuste de la dosis
	330 unidades/kg SC X 1, luego 250 unidades/kg SC c/12 h	X					Dosis fija; sin necesidad de vigilancia de aPTT
Enoxaparina[3]	1 mg/kg SC c/12 h	X	X	X			Mayoría de los pacientes: iniciar warfarina al momento de comenzar la LMWH
	1.5 mg/kg SC una vez al día		X				
Tinzaparina[3]	175 unidades/kg SC una vez al día	X	X	X		X	Cáncer: administrar LMWH >3 a 6 meses
Dalteparina[3]	200 unidades/kg SC una vez al día	X	X	X		X	Cáncer: administrar LMWH >3 a 6 meses; reducir la dosis a 150 uni- dades/kg después del primer mes de tratamiento
Fondaparinux	5 a 10 mg SC una vez al día (véase comentario)	X	X	X			Usar la dosis de 7.5 mg si el peso corporal es 50 a 100 kg; 10 mg para peso corporal >100 kg

Nota: una "**X**" denota uso apropiado del anticoagulante.

"'Medir cifras iniciales de hemoglobina, plaquetas, aPTT/INR, creatinina, análisis de orina y sangre oculta en heces antes de comenzar la anticoagulación. *La anticoagulación está contraindicada en caso de hemorragia activa*.

[2]Se define como depuración de creatinina <30 ml/min.

[3]Peso corporal <50 kg: reducir la dosis y vigilar valores de anti-Xa.

DVT, trombosis venosa profunda; IV, intravenosa; PE, embolia pulmonar; SC, subcutánea; VTE, tromboembolia venosa (incluye DVT y PE)

heparina nefracționată în tratamentul imediat al TVP și EP și sunt preferate ca terapie inițială datorită farmacocineticii lor previzibile, care permite utilizarea dozelor subcutanate o dată sau de două ori pe zi, fără a fi nevoie de măsurători seriale la aproape toți pacienții. Monitorizarea serială a efectului—

Tabelul 14-16. Selecția pacienților pentru tratamentul ambulatoriu al TVP.

Pacienți considerați eligibili pentru tratament ambulatoriu
Fără semne sau simptome clinice de embolie pulmonară și durere controlată
Motivat și capabil să administreze injecții pe cont propriu
Asigurare medicală confirmată care acoperă medicamentele injectabile sau pe care pacientul și le poate permite
Capabil și dispus să respecte verificări frecvente
Inițial, va fi probabil necesar să se verifice pacientul în fiecare zi până la o dată pe săptămână.
Posibile contraindicații pentru tratamentul ambulatoriu
TVP a venei cave inferioare, iliace, femurale comune sau a uneia dintre venele extremităților superioare (în aceste cazuri este mai recomandabilă o intervenție vasculară)
Alte boli concomitente
Ulcer peptic activ, sângerări gastrointestinale în ultimele 14 zile, disfuncție a sintezei hepatice:
Metastaze cerebrale, leziuni ale SNC sau ale măduvei spinării sau intervenții chirurgicale în ultimele 10 zile, accident vascular cerebral < 4-6 săptămâni
Diateză hemoragică familială
Sângerare activă în afara tractului digestiv
Trombocitopenie
Clearance-ul creatininei < 30 ml/min
Greutatea pacientului < 55 kg (bărbat) sau < 45 kg (femeie)
Intervenții chirurgicale recente, anestezie spinală sau epidurală în ultimele 3 zile
Istoric de trombocitopenie indusă de heparină
Incapacitatea de a injecta medicamentul acasă, de a respecta în mod fiabil regimul terapeutic, de a recunoaște modificările stării de sănătate, de a înțelege sau urma instrucțiunile

Utilizarea terapeutică a HGMM poate fi adecvată la femeile însărcinate, pacienții cu insuficiență renală și cei cu greutate corporală extremă. Acumularea de HGMM și rate mai mici de sângerare au fost observate la pacienții cu boală renală cronică severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), motiv pentru care heparina nefracționată intravenoasă a fost recomandată ca opțiune preferată. Dacă se ia în considerare utilizarea concomitentă a tromboliticelor, această formă de heparină este preferabilă. În plus, pacienții cu TEV care prezintă un risc mai mare de sângerare (de exemplu, după intervenții chirurgicale) pot fi candidați mai buni pentru heparina nefracționată decât pentru HGMM, deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al acesteia este mai scurt, iar acțiunea sa este reversibilă.

Pentru tratamentul inițial al TVP și EP, se poate utiliza și fondaparinux administrat subcutanat în doze fixe o dată pe zi, în funcție de greutate (este un inhibitor sintetic al factorului Xa), fără o creștere a frecvenței sângerărilor, comparativ cu cea observată în cazul HGMM. Utilizarea sa trebuie limitată la pacienții cu risc crescut de sângerare sau insuficiență renală, deoarece acțiunea sa nu este reversibilă, timpul de înjumătățire este lung și este eliminat preferențial prin rinichi.

2. Warfarină. Pacienții cu TVP cu sau fără embolie pulmonară necesită anticoagulante timp de minimum trei luni pentru a reduce riscul de tromboză recurentă. Un antagonist oral al vitaminei K, cum ar fi warfarina, este aproape întotdeauna administrat concomitent cu anticoagulantul parenteral, dar la persoanele cu tromboză oncologică este recomandabil să se administreze doar HGMM. Majoritatea pacienților necesită 5 mg de warfarină zilnic ca tratament inițial, dar trebuie luate în considerare doze mai mici (2,5 mg zilnic) la persoanele de origine asiatică, vârstnici, cei cu hipertiroidism, insuficiență cardiacă congestivă sau boli hepatice, cei care au suferit recent intervenții chirurgicale majore, cei care sunt malnutriți, cei cu anumite polimorfisme în genele CYP2C9 sau VKORC1 sau cei care primesc alte medicamente care cresc sensibilitatea la warfarină (Tabelul 14-19). În schimb, persoanele de origine africană, cele cu un indice de masă corporală mai mare sau hipotiroidism și cele care primesc medicamente care cresc metabolismul warfarinei necesită doze inițiale mai mari (7,5 mg zilnic). Rezultatele INR zilnice ajută la ajustarea dozei (Tabelul 14-20). În plus, sunt disponibile calculatoare online ale dozelor de warfarină care iau în considerare acești factori clinici și genetici și ajută clinicianul să aleagă doza inițială adecvată (www.warfarindosing.org și http://warfdocs.ucdavis.edu/). Deoarece este necesară o medie de cinci zile pentru a obține o reducere stabilă a activității factorilor de coagulare dependenți de vitamina K, terapia anticoagulantă parenterală este continuată timp de cel puțin cinci zile și până când INR-ul este >2,0 în două zile consecutive. Pacienții care primesc warfarină trebuie monitorizați îndeaproape pentru riscul de sângerare la începutul tratamentului (Tabelul 14-20). Inițial, INR-ul este măsurat de două ori pe săptămână. Odată ce

Tabelul 14-17. Stratificarea riscului pentru embolia pulmonară.

Mortalitate precoce cauzată de embolie pulmonară	Hipotensiune	ECHO/CTA/biomarkeri	Indicele scalei PESI	Tratament
Risc ridicat (> 15%)	Da	-	-	Tromboliză și anticoagulare
Risc intermediar (3-15%)	Nu	Disfuncție VD Echo Raportul VD/VS în angiografia computerizată a tractului venos (CTA) > 1,0	II .	Tratament spitalicesc: Luați în considerare posibilitatea utilizării tromboliticelor la fiecare pacient în parte.
Risc scăzut (< 3%)	Nu	Nu s-a evidențiat disfuncție a ventriculului stâng (VD) la ecocardiografie. Raportul VD/VS la tomografia computerizată (CT) < 1,0. Nu s-a observat o creștere	Eu și al II-lea	Externare promptă Tratamentul ambulatoriu este o posibilitate.

BNP, peptid natriuretic cerebral; CTA, angiografie prin tomografie computerizată; ECO, ecocardiogramă; PE, embolie pulmonară; VD, ventriculul drept; VS, ventriculul stâng.
Adaptat după Torbicki A și colab.; Grupul operativ pentru diagnosticul și gestionarea emboliei pulmonare acute al Societății Europene de Cardiologie. Ghiduri privind diagnosticul și gestionarea emboliei pulmonare acute: Grupul operativ pentru diagnosticul și gestionarea emboliei pulmonare acute al Societății Europene de Cardiologie (ESC). Eur Heart J. 2008. Sep;29(18):2276-315.

Tabelul 14-18. Model prognostic al emboliei pulmonare (scara PESI).

Factorul de risc	Punctuație
Vârstă	Numărul de ani de vârstă
Bărbat	10
Cancer	30
Insuficiență cardiacă	10
Boală pulmonară cronică	10
Ritm cardiac > 110 bătăi/min	20
Tensiune arterială sistolică < 100 mmHg	20
Frecvență respiratorie > 30 respirații pe minut	20
Temperatură < 30 °C	20
Schimbarea stării mentale	60
Saturație de oxigen < 90%	20

Clasa de gravitație	Punctuație	Mortalitatea la 30 de zile
Yo	0-65	< 1,6%
II.	66-85	< 3,5%
al III-lea	86-105	< 7,1%
IV.	106-125	4-11,4%
V.	> 125	10-24,5%

Adaptat cu permisiunea lui Aujesky D și colab. Derivarea și validarea unui model prognostic pentru embolia pulmonară. Am J Respir Crit Care Med. 2005. 15 oct.; 172(8):1041-6.

Tabelul 14-19. Medicamentele administrate cel mai frecvent și efectele lor potențiale asupra INR-ului.

Tendința de creștere a INR-ului	Tendința de reducere a INR-ului
Fenitoină	Fenitoină
Eritromicină	Rifampicină/rifabutină
Metronidazol	Carbamazepină
Ketoconazol	Vitamina K
Trimetoprim-sulfametoxazol	Fenobarbital
Amiodaronă	Sucralfat
Cimetidină	Ginseng
Alcool	Alcool
Fluconazol	
Itraconazol	
Statine	

INR, raportul internațional normalizat.

INR-ul trebuie măsurat la intervale care nu depășesc patru săptămâni, iar doza de warfarină trebuie ajustată conform ghidurilor incluse în Tabelul 14-21. Valorile INR supraterapeutice vor fi tratate pe baza ghidurilor bazate pe dovezi (Tabelul 14-22).

3. Noi anticoagulante orale în curs de investigare. Timp de aproximativ șapte decenii, singurele anticoagulante orale disponibile au fost antagoniștii vitaminei K; în prezent , noi anticoagulante de acest tip sunt studiate, demonstrând un efect mai previzibil și mai promițător la doze diferite și o mai mare ușurință de administrare decât warfarina. Vezi **Tabelul 14-20.** Ghiduri pentru ajustarea warfarinei la pacienții cărora li s-a inițiat recent acest medicament.

	INR	Acțiune
Ziua 1		5 mg (2,5 sau 7,5 mg la anumite populații1)
Ziua 2	< 1,5	Continuați doza
	> 1,5	Reduceți sau întrerupeți administrarea [2]
Ziua 3	< 1,2	Creșteți doza [2]
	> 1,2 și < 1,7	Continuați doza
	> 1,7	Reduceți doza [2]
Ziua 4 până la - efectul terapeutic	Creștere zilnică < 0,2 unități	Creșteți doza [2]
	Creștere zilnică 0,2-0,3 unități	Continuați doza
	Creștere zilnică 0,4-0,6 unități	Reduceți doza [2]
	Creștere zilnică > 0,7 unități	Suspendați administrarea

[1] Vezi textul.
[2] În general, ajustările dozei nu trebuie să depășească 2,5 mg sau 50%.

În Canada și Europa, au fost aprobați doi astfel de agenți: rivaroxaban, un inhibitor direct al factorului Xa, și dabigatran, un inhibitor direct al trombinei. Un al treilea medicament, apixiban, este în curs de investigare, deși nu este încă disponibil clinic. Studiile privind prevenirea TVP în chirurgia ortopedică au fost finalizate pentru fiecare agent și sunt în prezent în curs de desfășurare.

Tabelul 14-21. Recomandări pentru ajustarea dozei de warfarină la pacienții care primesc terapie pe termen lung. [1]

	Modificare săptămânală a dozei		
INR-ul pacientului	Țintă = INR 1,5-2,0	Țintă = INR 2,0-3,0	Țintă = INR 2,5-3,5
< 1,5	5-10 %	5-20 %	15-20 %
1,5-2,0	Terapeutic	5-10 %	5-20 %
2.0-2.5	T5-10 %	Terapeutic	5-10 %
2,5-3,0	T5-15 %	Terapeutic	Terapeutic
3,0-3,5	(Administrarea ar putea fi întreruptă) T10-20 %	T5-10 % Sau rămâne la fel dacă este peste 3,0	Terapeutic
3,5-4,0	ÎNTRERUPEȚI administrația T20-50 %	(Ar putea fi întrerupt) T5-10 %	T5-10 % Sau poate rămâne la fel dacă este peste 3,5
4.0-5.0	Întrerupeți administrarea timp de 2-3 zile T20-50 %	Întrerupeți administrarea timp de 1-2 zile T10-20 %	(Ar putea fi întrerupt) T5-15 %

Adaptat după ghidurile utilizate la Centrul Medical VA, Reno, NV.

Se desfășoară cercetări privind tratamentul TEV, prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială (rezultatele studiului RE-LY care a comparat dabigatranul și warfarina au fost publicate recent) și prevenirea TVP la pacienții cu afecțiuni non-chirurgicale. Odată ce acești agenți sunt disponibili, medicii trebuie să înțeleagă în detaliu metabolismul și farmacocinetica lor pentru a-l alege pe cel care se potrivește cel mai bine nevoilor pacientului, pe baza funcției renale și a farmacoterapiei concomitente. Toți cei trei agenți recenți au efecte doză-răspuns previzibile, interacțiuni medicamentoase minime și un debut rapid al acțiunii, ceea ce poate elimina necesitatea etapelor intermediare de utilizare parenterală a anticoagulantelor. Niciunul dintre cei trei nu necesită monitorizare prin studii de laborator. Cu toate acestea, faptul că acțiunea lor nu este reversibilă, timpul lor de înjumătățire este lung și efectele lor nu pot fi monitorizate în serie poate însemna că warfarina rămâne agentul preferat în unele cazuri.

4. Durata tratamentului anticoagulant. Contextul clinic în care apare tromboza este cel mai puternic predictor al recurenței și, în majoritatea cazurilor, ghidează durata anticoagulării (Tabelul 14-23). În timpul

Cuadro 14-22. Normas prácticas basadas en evidencias del *American College of Chest Physicians* para el tratamiento del INR supraterapéutico.

Situación clínica	INR	Recomendaciones
Sin hemorragia significativa	Por arriba de los márgenes terapéuticos pero <5.0	• Reducir u omitir dosis • Vigilar con más frecuencia y reanudar con una dosis menor cuando el INR descienda a los márgenes terapéuticos (si se encuentra un poco por arriba de los límites, no siempre es necesario reducir la dosis)
	>5.0 pero <9.0	• Suspender 1-2 dosis • Vigilar con mayor frecuencia y reanudar el tratamiento con una dosis menor cuando el INR descienda a los márgenes terapéuticos • *Pacientes con riesgo hemorrágico alto*[1]: Interrumpir la administración la warfarina y administrar vitamina K1 <2.5 mg orales, verificar el INR en 24-48 h para asegurar la respuesta al tratamiento
	>9.0	• Interrumpir la administración de warfarina • Vitamina K1, 2.5-5 mg diarios orales; se puede repetir • Vigilar con frecuencia y reanudar el tratamiento con una dosis menor cuando el INR descienda a los márgenes terapéuticos
Hemorragia grave o que pone en peligro la vida		• Interrumpir la administración de warfarina y administrar 10 mg de vitamina K mediante infusión IV lenta con FFP, PCC o factor VIIa recombinante

1Los pacientes con mayor riesgo hemorrágico son los ancianos, los que padecen de alguna enfermedad que aumenta el riesgo hemorrágico como insuficiencia renal, hipertensión, hepatopatías, los que han sufrido caídas y que tienen antecedente de hemorragia de tubo digestivo o genitourinaria. FFP, plasma fresco congelado; PCC, concentrado de complejo de protrombina.

[Ansell J et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008 Jun; 133(6 Suppl):160S-198S.]

Cuadro 14-23. Tratamiento prolongado de la tromboembolia venosa.

Situación	Duración sugerida del tratamiento	Comentarios
Factor de riesgo mayor transitorio (p. ej., inmovilización, cirugía mayor, traumatismo mayor, hospitalización mayor)	Por lo menos tres meses	Profilaxis para VTE necesaria en la exposición futura a factores de riesgo transitorios
Factor de riesgo transitorio menor (p. ej., exposición a estrógenos/progestinas exógenos, embarazo, viaje en avión que dure más de 6 h)	Por lo menos tres meses	Profilaxis para VTE necesaria en la exposición futura a factores de riesgo transitorios
VTE relacionada con cáncer	>3 a 6 meses o mientras el cáncer esté activo, lo que dure más	Se recomienda LMWH para tratamiento inicial (véase cuadro 14-15)
Trombosis no provocada	Mínimo 3 meses, contemplar la posibilidad de administrarlo por tiempo indefinido si el riesgo hemorrágico lo permite	Puede estratificarse el riesgo de recurrencia con base en la presencia de oclusión venosa residual, valores de dímero D
Trombofilia subyacente significativa (p. ej., síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, >2 trastornos trombofílicos simultáneos)	Indefinido	Retrasar la investigación de la trombofilia por medio del laboratorio hasta 3 meses después del episodio para evitar un resultado positivo falso

LMWH, heparina de bajo peso molecular; VTE, tromboembolia venosa.

În primul an după întreruperea anticoagulării, rata de recurență a tromboembolismului venos (TEV) la persoanele a căror tromboză a apărut în contextul unui factor de risc tranzitoriu, semnificativ și reversibil (cum ar fi intervenția chirurgicală) este de aproximativ 3%, comparativ cu 8% la persoanele cu tromboembolism spontan și >20% la persoanele cu cancer. Pacienții cu TEV provocat primesc de obicei un tratament anticoagulant de trei luni, în timp ce în TEV spontan, trebuie luată în considerare anticoagularea pe termen nelimitat. Nivelurile normale ale D -DIMERULUI și absența trombozei venoase reziduale la trei până la șase luni după întreruperea warfarinei sunt asociate cu un risc mai mic de recurență, identificând potențial un subset de pacienți cu TEV spontan la care - anticoagularea pe termen nelimitat nu este necesară. Schemele de clasificare a riscurilor nu sunt încă standardizate și rămân un domeniu de cercetare activă. Este esențial să se evalueze beneficiile anticoagulantelor în raport cu riscurile de sângerare asociate cu acest tratament și să se evalueze aceste riscuri la început și cel puțin anual la pacienții care primesc terapie pe termen lung. Au fost elaborate scoruri de risc de sângerare pentru a ajuta medicii în acest proces.

Connolly SJ și colab. Comitetul de coordonare și cercetătorii RE-LY. Dabigatran versus warfarină la pacienții cu fibrilație atrială. N Engl J Med. 17 septembrie 2009;361(12):1139-51. [PMID: 19717844]
Gage BF. Terapie cu cumarină bazată pe farmacogenetică. Programul de Educație Hematologică a Societății Ambulatorii de Hematologie. 2006:467-73. [PMID: 17124101]
Gage BF și colab. Scheme de clasificare clinică pentru prezicerea hemoragiei: rezultate din Registrul Național al Fibrilației Atriale (NRAF). Am Heart J. 2006 Mar;151(3):713-9. [PMID: 16504638]
Kearon C și colab. Terapia antitrombotică pentru boala tromboembolică venoasă: Ghidul de practică clinică bazată pe dovezi al Colegiului American de Medicină Chest (ediția a 8-a). Chest. iunie 2008; 133 (6 Suppl): 454S- 545S. [PMID: 18574272]
Palareti G și colab. Testarea D-dimerului pentru determinarea duratei terapiei anticoagulante. N Engl J Med. 26 octombrie 2006;355 (17):1780-9. [PMID: 17065639]
Rodger MA și colab. Identificarea pacienților cu tromboembolism neprovocat cu risc scăzut de recurență care pot întrerupe terapia anticoagulantă. CMAJ. 26 august 2008;179(5):417-26. [PMID: 18725614]
Ruiz-Gimenez N și colab. Variabile predictive pentru evenimentele hemoragice majore la pacienții care prezintă tromboembolism venos acut documentat. Rezultate din Registrul RIETE. Thromb Haemost. Iulie 2008; 100(1):26-31. [PMID: 18612534]
Siragusa S și colab. Tromboza venoasă reziduală pentru stabilirea duratei anticoagulării după un prim episod de tromboză venoasă profundă: studiul privind durata anticoagulării bazat pe ultrasonografie compresivă (DACUS). Blood. 1 august 2008;112(3):511-5. [PMID: 18497320]
Verhovsek M și colab. Revizuire sistematică: D-dimerul poate prezice recurența bolii după oprirea terapiei anticoagulante pentru tromboembolism venos neprovocat. Ann Intern Med. 2008 Oct 7;149(7):481-90. [PMID: 18838728]
Weitz J și colab. Noi medicamente antitrombotice: Ghidul de practică clinică bazat pe dovezi al Colegiului American de Medicină Chest (ediția a 8-a). Chest. Iunie 2008; 133 (6 Suppl): 234S-256S. [PMID: 18574267]
Wittkowsky AK. Noi anticoagulante orale: un ghid practic pentru medici. J Thromb Thrombolysis. 4 noiembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19888552]

C. Tratament trombolitic

La majoritatea pacienților cu PE, tratamentul doar cu anticoagulante este adecvat; cu toate acestea, cei cu risc crescut cu embolie pulmonară masivă, definită ca embolie pulmonară cu instabilitate hemodinamică persistentă, au o rată a mortalității în spital de aproximativ 30% și necesită tromboliză imediată combinată cu anticoagulante (Tabelul 14-24). Trombolitice au fost utilizate și la pacienți selectați cu PE submasivă cu risc intermediar, definită ca PE fără instabilitate hemodinamică, dar cu disfuncție ventriculară dreaptă. Cu toate acestea, această strategie rămâne controversată, având în vedere datele limitate care indică un beneficiu clinic semnificativ al trombolizei.

Unele date sugerează că pacienții cu TVP iliofemurală proximală extinsă beneficiază și de tromboliză dirijată prin cateter, pe lângă terapia anticoagulantă . Cu toate acestea, lipsesc ghiduri standardizate, iar această intervenție depinde de disponibilitatea sa în diferite spitale și de experiența persoanei care o administrează. Este important de menționat că trombolitice sunt o opțiune numai la pacienții cu risc redus de sângerare, deoarece ratele de sângerare cresc la persoanele care primesc trombolitice.

Cuadro 14-24. Tratamientos trombolíticos para embolia pulmonar masiva aguda.

Trombolítico	Dosis	Frecuencia	Comentario
Alteplasa	100 mg 100 mg	Infusión IV continua durante 2 h x 1 Bolo IV x 1	Continuar con infusión IV continua de heparina no fraccionada Apropiado para tratamiento agudo de paro cardiaco y sospecha de embolia pulmonar
Urocinasa	4 400 unidades internacionales/kg	Bolo IV x 1, seguido de 4 400 unidades internacionales/kg en infusión IV continua por 12 h	Debe administrarse heparina no fraccionada al mismo tiempo

Aceste produse sunt mai bune în comparație cu ratele de sângerare la cei care primesc doar anticoagulante.

Un model prognostic (PESI) al riscului în EP este prezentat în Tabelul 14-18.

Dong BR și colab. Terapia trombolitică pentru embolia pulmonară. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD004437. [PMID: 19588357]
Enden T și colab. Grupul de studiu CaVenT. Tromboliză dirijată prin cateter vs. terapie anticoagulantă singură în tromboza venoasă profundă: rezultatele unui studiu clinic randomizat, controlat, deschis, care a raportat permeabilitatea pe termen scurt. J Thromb Haemost. 2009 august;7(8): 1268-75. [PMID: 19422443]
Kearon C și colab. Terapia antitrombotică pentru boala tromboembolică venoasă: Ghidul de practică clinică bazată pe dovezi al Colegiului American de Medicină Chest (ediția a 8-a). Chest. iunie 2008; 133 (6 Suppl): 454S- 545S. [PMID: 18574272]
Todd JL și colab. Terapia trombolitică pentru embolia pulmonară acută: o evaluare critică. Chest. Mai 2009;135(5):1321-9. [PMID: 19420199]
Vedantham S. Abordări intervenționale pentru tromboembolismul venos acut . Semin Respir Crit Care Med. 2008 Feb;29(1): 56-65. [PMID: 18302087]

D. Tratament non-farmacologic

1. Ciorapi cu compresie gradată. Pentru a reduce probabilitatea sindromului post-trombotic, caracterizat prin edem, durere și ulcere cutanate, pacienții cu TVP ar trebui să poarte ciorapi cu compresie gradată cu o presiune de 30 până la 40 mmHg la glezna membrului inferior afectat timp de unu până la doi ani. Ciorapii trebuie purtați imediat pentru a maximiza reducerea riscului de sindrom post-trombotic, dar sunt contraindicați la pacienții cu boli vasculare periferice.

Kolbach DN și colab. Măsuri non-farmacologice pentru prevenirea sindromului post-trombotic. Cochrane DatabaseSyst Rev. 2004;(1):CD004174. [PMID: 14974060]

2. Filtre pentru vena cavă *inferioară (VCI)* . Există date limitate privind utilizarea filtrelor VCI pentru prevenirea EP în orice context clinic. Există un singur studiu comparativ publicat, randomizat, al acestor filtre pentru prevenirea EP. În acest studiu, persoanele cu duct arterial iliofemural (IFT) confirmat au primit anticoagulante cu intensitate maximă pentru o perioadă limitată de timp, cu sau fără plasarea unui filtru. Cei cu filtre VCI au avut o rată mai mică de EP non-fatală la 12 zile, dar rata IFT a crescut la doi ani. Mulți experți acceptă plasarea unui filtru VCI la persoanele cu IFT proximală acută care au, de asemenea, o contraindicație absolută pentru anticoagulare. Nu există un consens cu privire la alte indicații (EP submasivă/cu risc intermediar; IFT iliofemural cu tromb flotant; reducerea riscului perioperator). Când contraindicația anticoagulantelor este temporară (de exemplu, în perioada perioperatorie), se poate plasa un filtru VCI detașabil pentru îndepărtare odată ce anticoagulantele sunt începute și se dovedește că sunt tolerate.

Unele complicații ale filtrelor din vena cavă inferioară includ tromboza localizată, înclinarea, deplasarea și incapacitatea de a îndepărta dispozitivul. Atunci când se ia în considerare plasarea unui filtru pentru insuficiența venoasă cronică (IVC), este recomandat să se ia în considerare atât complicațiile pe termen scurt, cât și pe termen lung, deoarece chiar și dispozitivele care sunt destinate a fi îndepărtate pot deveni uneori permanente.

Barral FG. Filtre pentru vena cava: de ce, când, ce și cum? J Cardiovasc Surg (Torino). 2008 Feb;49(1):35-49. [PMID: 18212686]
Grupul de studiu PREPIC. Urmărire timp de opt ani a pacienților cu filtre permanente în vena cavă în prevenirea emboliei pulmonare: studiul randomizat PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave). Circulation. 19 iulie 2005; 112(3):416-22. [PMID: 16009794]

► Când să se facă referire

- Prezența unui TEV iliofemural extins, a trombozei VCI, a trombozei venei porte sau a sindromului Budd-Chiari, atunci când se ia în considerare tromboliza dirijată prin cateter.
- EP masivă care a necesitat embolectomie de urgență.
- Antecedente de THI sau TTP prelungit și insuficiență renală pentru utilizarea unui alt regim anticoagulant.
- Trebuie să plasați un filtru în vena cavă inferioară.

► Când să se spitalizeze

- Embolie pulmonară confirmată sau suspectată (unele persoane cu embolie cu risc scăzut pot să nu necesite spitalizare).
- TVP cu durere slab controlată, risc crescut de sângerare, cu - contraindicații pentru administrarea de HGMM sau fondaparină.
- TVP iliofemurală extinsă trebuie luată în considerare posibilitatea trombolizei.
- Plasarea unui filtru în vena cavă inferioară în cazurile de TVP acută și contraindicație absolută pentru utilizarea anticoagulantelor .

15 Tulburări gastrointestinale

Dr. Kenneth R. McQuaid

SEMNE ȘI SIMPTOME ALE TULBURĂRILOR GASTROINTESTINALE

DISPEPSIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere sau senzație de arsură în regiunea epigastrică, sațietate precoce sau senzație de plenitudine postprandială.
- La pacienții cu semne alarmante sau la cei cu vârsta peste 55 de ani, este necesară o endoscopie.
- La alte persoane, trebuie solicitat testarea *pentru Helicobacter pylori* sau trebuie administrat un regim empiric cu inhibitori ai pompei de protoni.

Informații generale

Termenul de dispepsie se referă la durerea sau disconfortul acut, cronic sau recurent, localizat în abdomenul superior. Un comitet internațional de cercetători clinicieni (Comitetul Roma III) a definit dispepsia ca fiind durere sau senzație de arsură în regiunea epigastrică, sațietate precoce sau plenitudine postprandială. Este important să se facă distincția între arsurile la stomac (o senzație de arsură în spatele sternului) și dispepsie. Atunci când arsurile la stomac sunt simptomul predominant, refluxul gastroesofagian este aproape întotdeauna prezent. Aproximativ 25% din populația adultă suferă de dispepsie, ceea ce reprezintă 3% din vizitele la medicii de familie.

Etiologie

A. Intoleranță alimentară sau medicamentoasă

„Indigestia" acută, autolimitată, rezultă din supraalimentare, mâncatul prea repede, consumul de alimente grase, mâncatul în situații stresante sau consumul excesiv de alcool sau cafea. Multe medicamente cauzează dispepsie, cum ar fi acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), antibioticele (metronidazolul, macrolidele), medicamentele pentru diabet (metformin, inhibitori ai glucozidazei-a, analogi ai amilinei, antagoniștii receptorilor GLP-1), antihipertensivele (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale receptorilor de angiotensină), medicamentele hipocolesterolemiante (niacina, fibrații), medicamentele neuropsihiatrice (inhibitori ai colinesterazei [donepezil, rivastigmină]), inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS; fluoxetină, sertralină), inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (venlafaxina, duloxetină), medicamentele antiparkinsoniene (agoniști ai dopaminei, inhibitori ai monoaminooxidazei B), corticosteroizii, estrogenii, digoxina, fierul și opiaceele.

B. Dispepsie funcțională

Este cea mai frecventă cauză a dispepsiei cronice. La până la două treimi dintre pacienți, nu se găsește nicio cauză organică evidentă pentru simptome după evaluare. Simptomele pot rezulta dintr-o interacțiune complexă între creșterea sensibilității aferente viscerale, golirea gastrică întârziată sau adaptarea alimentară deficitară sau factorii de stres psihosociali. Deși aceste simptome sunt benigne, ele pot fi cronice și dificil de tratat.

C. Disfuncția luminală a tractului digestiv

Ulcerul peptic este prezent la 5 până la 15% dintre pacienții cu dispepsie. Refluxul gastroesofagian este prezent la până la 20% dintre pacienții cu dispepsie, chiar și fără arsuri la stomac semnificative. Cancerul gastric este identificat la 1% dintre pacienți, dar este rar la persoanele sub 55 de ani cu dispepsie necomplicată. Alte cauze includ gastropareza (în special în diabetul zaharat), intoleranța la lactoză sau tulburările de malabsorbție și infecțiile parazitare *(Giardia, Strongyloides)*.

D. Infecția *cu Helicobacter pylori*

Deși infecția gastrică cronică cu *H. pylori* este o cauză notabilă a ulcerului peptic, este un factor mai puțin frecvent în dispepsie în absența unei astfel de boli. Prevalența gastritei cronice asociate cu *H. pylori* la pacienții cu dispepsie fără ulcer peptic este de 20 până la 50%, similară cu cea din populația generală.

E. Boala pancreatică

Carcinomul pancreatic și pancreatita cronică pot însoți dispepsia.

F. Boala tractului biliar

Este important să se facă distincția fără întârziere între dispepsie și durerea cu debut brusc în epigastru sau în cadranul superior drept al abdomenului, cauzată de colelitiază sau coledocolitiază.

G. Alte afecțiuni

Uneori, diabetul, bolile tiroidiene, insuficiența renală cronică, ischemia miocardică, cancerul malign intraabdominal, volvulusul gastric sau hernia paraesofagiană și sarcina sunt legate de dispepsie.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Având în vedere natura nespecifică a simptomelor dispeptice, istoricul pacientului în sine are o valoare diagnostică limitată. Este necesar să se determine cronicitatea, localizarea și calitatea disconfortului , precum și relația acestuia cu mesele. Disconfortul este caracterizat prin unul sau mai multe simptome la nivelul abdomenului superior, cum ar fi durerea epigastrică sau senzația de arsură, sațietate precoce, plenitudine postprandială, balonare, greață și vărsături. Factori precum pierderea concomitentă în greutate, vărsăturile persistente, durerea constantă sau foarte intensă, disfagia, hematemeza sau melena justifică endoscopia sau imagistica abdominală. Este necesar să se identifice și, dacă este posibil, să se întrerupă administrarea de medicamente potențial declanșatoare și consumul excesiv de alcool. Trebuie stabilit motivul pentru care pacientul solicită asistență medicală. Schimbările recente de loc de muncă, discordia conjugală, abuzul fizic sau sexual, anxietatea, depresia și teama de o boală gravă pot contribui la apariția și raportarea simptomelor. Pacienții cu dispepsie funcțională sunt adesea mai tineri, raportează o varietate de disconforturi abdominale și gastrointestinale, prezintă semne de anxietate sau depresie sau au antecedente de consum de medicamente psihotrope.

Profilul simptomatic izolat nu permite diferențierea între dispepsia funcțională și tulburările gastrointestinale organice. Pe baza exclusivă a istoricului clinic, medicii de familie diagnostichează greșit aproape jumătate dintre pacienții cu ulcere peptice sau boală de reflux gastroesofagian, iar acuratețea lor în diagnosticarea dispepsiei funcționale este mai mică de 25%.

Examenul fizic este rareori util. Semnele unor boli organice majore, cum ar fi pierderea în greutate, organomegalia, masa abdominală sau sângele ocult în scaun, sunt evaluate mai extins. La pacienții cu vârsta peste 50 de ani, investigațiile inițiale de laborator trebuie să includă hemoleucogramă completă, electroliți, enzime hepatice, calciu și teste funcționale tiroidiene.

B. Date de laborator

La pacienții sub 55 de ani cu dispepsie necomplicată (la care cancerul gastric este rar), trebuie inițiate măsuri neinvazive (vezi mai jos). În majoritatea setărilor clinice, trebuie efectuate câteva teste neinvazive pentru *H. pylori (test respirator cu uree, test antigen fecal sau serologie IgG). Deși testele serologice sunt ieftine, utilitatea lor în populațiile cu prevalență scăzută este destul de limitată. Dacă* testul antigen respirator sau fecal pentru *H. pylori* este negativ la o persoană care nu ia medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ulcerul peptic este practic exclus.

C. Endoscopia porțiunii superioare a tractului digestiv

Endoscopia gastrointestinală superioară este indicată pentru - detectarea cancerului gastric sau a altor boli grave la pacienții cu vârsta peste 55 de ani cu dispepsie nou apărută și la toți indivizii cu caracteristici alarmante, cum ar fi pierderea în greutate, disfagia, vărsăturile recurente, semnele de sângerare sau anemia. Endoscopia este studiul diagnostic preferat pentru ulcerele gastroduodenale, esofagita erozivă și cancerul tractului gastrointestinal superior. De asemenea, este utilă la pacienții îngrijorați de existența unei boli subiacente grave. Pentru persoanele născute în regiuni cu o incidență ridicată a cancerului gastric, pragul de vârstă este de 45 de ani.

Evaluarea endoscopică este necesară și atunci când simptomele nu răspund la tratamentul empiric inițial sau când simptomele reapar frecvent după întreruperea tratamentului antisecretoriu.

D. Alte teste

Imagistica abdominală (ecografie sau tomografie computerizată) se efectuează numai atunci când se suspectează o problemă pancreatică sau biliară. Studiile de golire gastrică sunt utile doar la pacienții cu vărsături recurente. Pe de altă parte, testarea ambulatorie a pH-ului esofagian este utilă atunci când se suspectează reflux gastroesofagian atipic.

► Tratament

Pacienții cu vârsta sub 55 de ani, fără simptome alarmante (așa cum sunt definite mai sus), ar trebui să înceapă tratamentul empiric. Alți pacienți și cei ale căror simptome nu răspund sau recidivează după tratamentul empiric sunt supuși unei endoscopii superioare, iar tratamentul ulterior este direcționat către afecțiunea specifică (de exemplu, ulcer peptic, reflux gastroesofagian, cancer). Majoritatea pacienților nu prezintă anomalii semnificative la endoscopie, iar diagnosticul lor este dispepsie funcțională.

A. Tratament empiric

Pacienții fără *H. pylori* au probabil dispepsie funcțională sau boală de reflux gastroesofagian atipică (BRGE) , iar tratamentul constă în administrarea unui agent antisecretor (inhibitor al pompei de protoni) timp de patru săptămâni. La pacienții ale căror simptome reapar după întreruperea acestor medicamente, tratamentul poate fi continuat intermitent sau pe termen lung.

pentru H. pylori este pozitiv , tratamentul antibiotic este definitiv în peste 90% din ulcerele peptice și ameliorează simptomele la un subgrup mic (<10%) de pacienți infectați cu dispepsie funcțională. La pacienții cu dispepsie persistentă după eradicarea H. *pylori* , se poate administra un regim cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP). În contextele clinice în care prevalența *H. pylori* în populație este scăzută (<10%), este mai rentabil să se trateze inițial toți pacienții tineri cu dispepsie necomplicată cu un tratament cu IPP de patru săptămâni. La pacienții ale căror simptome reapar după întreruperea tratamentului cu IPP, trebuie efectuată testarea *pentru H. pylori* și tratată, dacă este prezentă.

B. Tratamentul dispepsiei funcționale

1. Măsuri generale. Majoritatea pacienților prezintă simptome ușoare și intermitente care răspund la schimbările stilului de viață și la reasigurările medicului. Este important să se reducă sau să se elimine consumul de alcool și cafeină. Persoanele cu simptome postprandiale ar trebui sfătuite să consume mese mici, cu conținut scăzut de grăsimi. Uneori, ținerea unui jurnal alimentar, în care înregistrează ce mănâncă, simptomele și evenimentele zilnice, poate ajuta la identificarea oricăror factori alimentari sau psihosociali care le pot declanșa durerea.

2. Farmacoterapie. Medicamentele au demonstrat o eficacitate redusă în tratamentul dispepsiei funcționale. O treime dintre pacienți

prezintă ameliorare cu placebo. Tratamentul antisecretor timp de patru până la opt săptămâni cu inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol sau rabeprazol, 20 mg; dexlansoprazol sau lansoprazol, 30 mg; sau pantoprazol, 40 mg) este benefic pentru 10 până la 15% dintre pacienți, în special pentru cei cu dispepsie - caracterizată prin durere epigastrică („dispepsie asemănătoare ulcerului") sau dispepsie și arsuri la stomac („dispepsie asemănătoare refluxului"). Se consideră că antidepresivele cu doze mici (de exemplu, desipramină sau nortriptilină, 10 până la 50 mg la culcare) sunt benefice la unii pacienți, probabil pentru că modulează sensibilitatea viscerală aferentă. Cu toate acestea, efectele secundare sunt frecvente, iar răspunsul este individual. Dozele trebuie crescute lent. Medicamentul prokinetic metoclopramida (5 până la 10 mg de trei ori pe zi) poate ameliora simptomele, dar ameliorarea nu se corelează cu prezența sau absența golirii gastrice întârziate. În 2009, FDA a raportat că utilizarea metoclopramidei timp de mai mult de trei luni crește incidența diskineziei tardive și, prin urmare, trebuie evitată. Persoanele cu cel mai mare risc sunt vârstnicii, în special femeile. În 2006, un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, a demonstrat eficacitatea itopridei, un medicament prokinetic mai nou, pentru tratamentul dispepsiei funcționale. Acest medicament sporește eliberarea de acetilcolină gastrică prin inhibarea dublă a receptorilor D2 și a acetilcolinesterazei. Este distribuit în Canada, dar nu și în Statele Unite.

3. Tratamentul pentru *H. pylori* . *O meta-analiză a sugerat că un număr mic de pacienți cu dispepsie funcțională (<10%) beneficiază de* terapia ***de eradicare a*** *H. pylori* . Prin urmare , persoanele cu dispepsie funcțională ar trebui testate și tratate pentru acest agent patogen.

4. Tratamente alternative. Psihoterapia și hipnoterapia sunt benefice pentru unii pacienți motivați cu dispepsie funcțională . Tratamentele pe bază de plante (mentă, chimion) sunt uneori utile și prezintă un risc redus de efecte adverse.

Aro P și colab. Anxietatea este asociată cu dispepsia neinvestigată și funcțională (criteriile Roma III) într-un studiu populațional suedez. Gastroenterology. Iulie 2009;137(1):94-100. [PMID: 19328797]

Duggan AE și colab. Studiu clinic: un studiu randomizat privind endoscopia, testarea *Helicobacter pylori* și terapia empirică pentru gestionarea dispepsiei în asistența medicală primară. Aliment Pharmacol Ther. 2008 sept.; 29:55-68. [PMID: 18801056]

Ford AC și colab. Meta-analiză: *Helicobacter pylori* „test și tratament" comparativ cu supresia empirică a acidității pentru gestionarea dispepsiei. Aliment Pharmacol Ther. 1 septembrie 2008;28(5):534-44. [PMID: 18616641]

Pilichiewicz AN și colab. Relația dintre simptome și modelele alimentare la pacienții cu dispepsie funcțională. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Mar;7(3):317-22. [PMID: 18929687]

Vakil N și colab. Costul detectării leziunilor maligne prin endoscopie la 2741 de pacienți dispeptici din asistența medicală primară, fără simptome de alarmă. Clin Gastroenterol Hepatol. Iulie 2009;7(7):756-61. [PMID: 19364542]

GREAȚĂ ȘI VĂRSĂTURI

Greața este o senzație vagă, intens neplăcută, de boală sau „încurcătură" și este distinctă de anorexie. Este frecvent urmată de vărsături, precum și de eructații (mișcări respiratorii și abdominale spasmodice). Vărsăturile trebuie diferențiate de regurgitare, refluxul fără efort al lichidelor sau alimentelor din conținutul stomacului, și de ruminație, mestecarea și înghițirea alimentelor care sunt regurgitate după bunul plac după mese.

Centrul vărsăturilor din trunchiul cerebral este compus dintr-un grup de zone neuronale (zona postrema, nucleul tractului solitar și generatorul central de modele) din trunchiul cerebral care coordonează emeza. Acesta este stimulat de patru surse: 1) fibre aferente vagale din viscerele sistemului digestiv, care sunt bogate în receptori de serotonină 5-HT3 ; acestea sunt stimulate de distensia căilor biliare sau a tractului digestiv, iritația mucoasei sau a peritoneului sau infecții. 2) fibre din sistemul vestibular, care au concentrații mari de receptori H1 și receptori colinergici muscarinici. 3) centri superiori ai sistemului nervos central (amigdala); în aceste structuri, anumite imagini, arome sau experiențe emoționale pot induce vărsături. De exemplu, pacienții care primesc chimioterapie pot vomita înainte de administrarea acesteia. 4) Zona chemoreceptoarelor emetogene, situată în afara barierei hematoencefalice în zona postrema a bulbului rahidian, conține un număr mare de receptori opioizi, serotoninergici 5-HT3, neurokinină 1 (NK1) și dopaminergici D2 . Această regiune poate fi stimulată de medicamente și agenți chimioterapeutici, toxine, hipoxie, uremie, acidoză și radioterapie. Deși cauzele vărsăturilor sunt numeroase, o listă simplificată este prezentată în Tabelul 15-1.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele acute fără dureri abdominale sunt cauzate în mod caracteristic de toxiinfecții alimentare, gastroenterită infecțioasă, medicamente sau boli sistemice. Este necesar să se întrebe despre modificările recente ale medicației, dietei, altor simptome intestinale sau boli similare la membrii familiei. Un tablou clinic cu debut brusc, cu durere severă și vărsături, sugerează iritație peritoneală, obstrucție gastrică sau intestinală acută sau boală pancreatobiliară. Vărsăturile persistente sugerează sarcină, obstrucție pilorică, gastropareză, tulburări de motilitate intestinală, tulburări psihogene și afecțiuni ale sistemului nervos central sau sistemice. Vărsăturile care apar dimineața înainte de...

Tabelul 15-1. Cauzele grețurilor și vărsăturilor.

Stimularea aferențelor viscerale	Infecții
	Obstrucție mecanică
	Obstrucție pilorică: ulcer peptic, afecțiune malignă, volvulus gastric
	Obstrucție a intestinului subțire: aderențe, hernii, volvulus, boala Crohn, carcinomatoză
	Dismotilitate
	Gastropareză: diabetică, postvirală, postvagotomie
	Intestin subțire: sclerodermie, amiloidoză, pseudoobstrucție intestinală cronică, mioneuropatii familiale
	Iritație peritoneală
	Peritonita: viscus perforat, apendicita, peritonita bacteriana spontana
	Gastroenterita virală: agentul Norwalk, rotavirusul
	„Intoxicație alimentară": toxine din *Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens* Hepatita A sau B
	Infecții sistemice acute
	Afecțiuni hepatobiliare sau pancreatice
	Pancreatită acută
	Colecistită sau coledocolitiază
	Iritanți topici ai tractului digestiv
	Alcool, AINS, antibiotice orale
	Îngrijire postoperatorie
	Alte
	Boli de inimă: infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă congestivă
	Boli urologice: pietre, pielonefrită
Tulburări ale SNC	
	Tulburări vestibulare
	Labirintită, sindromul Ménière, rău de mișcare
	Hipertensiune intracraniană
	Tumori ale SNC, hemoragii subdurale sau subarahnoidiene
	Migrenă
	Infecții
	Meningită, encefalită
	Psihogen
	Vărsături anticipative, bulimie, tulburări psihiatrice
Iritarea zonei declanșatoare a chemoreceptorilor	Chimioterapie antitumorală
	Droguri
	Opioide
	Anticonvulsivante
	Medicamente antiparkinsoniene
	Beta- blocante antiaritmice , digoxină
	Nicotină
	Contraceptive orale
	Inhibitori de colinesterază
	Medicamente antidiabetice (metformină, acarboză, pramlintidă, exenatidă)
	Radioterapie
	Tulburări sistemice
	Cetoacidoză diabetică
	Uremia
	Criza suprarenocorticală
	Boala paratiroidiană
	Hipotiroidism
	Sarcina
	Sindromul paraneoplazic

AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; SNC, sistem nervos central.

Vărsăturile după micul dejun sunt frecvente în sarcină, uremia, - consumul de alcool și presiunea intracraniană crescută. Vărsăturile postprandiale imediate sugerează bulimie sau cauze psihogene. Vărsăturile cu alimente nedigerate la una sau mai multe ore după mese sunt caracteristice gastroparezei sau obstrucției pilorice; examenul fizic relevă stropire prin sucuție. Pacienții cu simptome acute sau cronice trebuie chestionați despre simptomele neurologice care sugerează o cauză a sistemului nervos central, cum ar fi cefaleea, rigiditatea gâtului, vertijul și parestezia sau slăbiciunea focală.

B. Studii speciale

Când vărsăturile sunt severe sau prelungite, trebuie evaluați electroliții serici pentru a căuta hipokaliemie, hiperazotemie sau alcaloză metabolică rezultată din pierderea conținutului gastric. La pacienții cu durere severă sau suspiciunea de obstrucție mecanică, se obțin radiografii abdominale simple sau tomografii computerizate (CT) în poziție verticală pentru a căuta aer liber intraperitoneal sau anse dilatate ale intestinului subțire. Cauza obstrucției pilorice este cel mai bine demonstrată prin endoscopie gastrointestinală superioară, iar cea a obstrucției intestinului subțire prin CT

abdominal. Gastropareza este confirmată prin scintigrafie gastrică sau teste respiratorii după administrarea de acid octanoic marcat cu ^{13C}, care arată golire gastrică întârziată, și prin endoscopie sau o serie de studii gastrointestinale superioare, în care obstrucția mecanică pilorică nu este evidentă. Testele funcționale hepatice anormale sau valorile crescute ale amilazei sau lipazei sugerează afectarea pancreatobiliară, care poate fi investigată prin ecografie abdominală sau tomografie computerizată (CT). Cauzele sistemului nervos central sunt cel mai bine evaluate prin CT sau RMN al craniului.

Complicații

Complicațiile vărsăturilor includ deshidratarea, hipokaliemia, alcaloza metabolică, pneumonia de aspirație, perforația esofagiană (sindromul Boerhaave) și hemoragia secundară rupturii mucoase la nivelul joncțiunii gastroesofagiene (sindromul Mallory-Weiss).

► Tratament

A. Măsuri generale

Aproape toate cauzele vărsăturilor acute sunt ușoare, se rezolvă spontan și nu necesită un tratament specific. Pacienții trebuie să consume lichide limpezi (supe, ceai, supe, băuturi carbogazoase) și cantități mici de alimente uscate (biscuiți). În cazurile mai severe de vărsături acute, poate fi necesară spitalizarea. Pacienții care nu mănâncă și pierd conținut gastric se pot deshidrata, rezultând hipokaliemie cu alcaloză metabolică. În aproape toate cazurile, se administrează soluție salină intravenoasă 0,45% cu 20 mEq/L de clorură de potasiu pentru a menține hidratarea. Introducerea unui tub nazogastric pentru aspirație în cazurile de obstrucție gastrică sau mecanică a intestinului subțire îmbunătățește confortul pacientului și permite cuantificarea serială a pierderii de lichide.

B. Antiemetice

Se pot administra medicamente pentru a preveni sau controla vărsăturile (vezi mai sus). La unii pacienți, combinațiile de medicamente din clase diferite controlează mai bine simptomele, cu o toxicitate mai mică. Toate aceste medicamente trebuie evitate în timpul sarcinii. (Vezi dozele din Tabelul 15-2.)

1. Antagoniști ai receptorilor serotoninei 5- HT3 **.** Ondansetronul, granisetronul, dolasetronul și palonosetronul sunt eficienți în prevenirea vărsăturilor induse de chimioterapie și radiații atunci când sunt inițiate înainte de tratament. Schemele cu doze unice și multiple sunt la fel de eficiente. Deși antagoniștii serotoninei previn greața și vărsăturile postoperatorii, alternativele mai puțin costisitoare (de exemplu, dexametazona sau droperidolul) sunt la fel de eficiente.

2. Corticosteroizi. Aceste medicamente (de exemplu, dexametazona) au proprietăți antiemetice, dar baza acestor acțiuni este necunoscută. Aceste medicamente cresc eficacitatea antagoniștilor serotoninei în prevenirea grețurilor și vărsăturilor acute și întârziate la pacienții care primesc chimioterapie moderată până la extrem de emetogenă. Corticosteroizii, antagoniștii serotoninei și

Tabelul 15-2. Scheme de dozare ale antiemeticelor comune.

	Doza	Prin
Antagoniști ai serotoninei 5-HT3		
Ondansetron	Dozele variază: 8 mg sau 0,15 mg/kg greutate corporală o dată sau de două ori pe zi	IV.
	8 mg de două ori pe zi	Ordin de comandă
Granisetron		IV.
	1 mg sau 0,01 mg/kg o dată pe zi	
	2 mg o dată pe zi	Ordin de comandă
Dolasetron		IV.
	100 mg sau 1,8 mg/kg o dată pe zi	
	100 mg o dată pe zi	Ordin de comandă
Palonosetron		IV.
	0,25 mg o dată pe zi, în doză unică	
	Cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei	
Corticosteroizi		
Dexametazonă		IV.
	8-20 mg o dată pe zi	
	4-20 mg de 1 sau 2 ori/zi	Ordin de comandă
Metilprednisolon	40-100 mg o dată pe zi	IV.
Antagoniști ai receptorilor dopaminergici		
Metoclopramidă		IV.
	10-20 mg sau 0,5 mg/kg la fiecare 6-8 ore	
	10-20 mg la fiecare 6-8 ore	Ordin de comandă
Proclorperazină	5-10 mg la fiecare 4-6 ore	PO, IM, IV
	25 mg, supozitoare, la fiecare 6 ore	Relații publice
Prometazină	25 mg la fiecare 4-6 ore	PO, PR, IM, IV
Trimetobenzamidă		Ordin de comandă
	250 mg la fiecare 6-8 ore	
	200 mg la fiecare 6-8 ore	IM, PR
Șezut		
Diazepam	2-5 mg la fiecare 4-6 ore	PO, IV
Lorazepam	1-2 mg la fiecare 4-6 ore	PO, IV
Antagoniști ai receptorului neurokininei [1]		
Le este foame.		Ordin de comandă
	125 mg o dată înainte de chimioterapie și continuarea cu 80 mg zilnic în prima și a doua zi după chimioterapie	
Fosaprepitant	115 mg o dată cu 30 de minute înainte de chimioterapie	IV.

[1] Antagoniștii receptorilor de neurokinină sunt utilizați numai în schemele de chimioterapie cu efect emetogen ridicat.
IM, intramuscular; IV, intravenos; PO, oral; PR, rectal.

Droperidolul poate fi eficient pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii; cu toate acestea, combinațiile acestor medicamente au un beneficiu aditiv.

3. Antagoniști ai receptorilor neurokininei **.** Aprepitantul și fosaprepitantul sunt antagoniști extrem de selectivi ai receptorilor NK1 din zona postremă. Aceștia sunt utilizați în combinație cu corticosteroizi și antagoniști ai serotoninei pentru a preveni greața și vărsăturile imediate și întârziate asociate cu medicamentele cu emetogenitate ridicată. Terapia combinată cu un antagonist al receptorilor neurokininei 1 previne emeza imediată în 80 până la 90% din cazuri și emeza întârziată la peste 70% dintre pacienții care primesc scheme terapeutice cu emetogenitate ridicată.

4. Antagoniști ai dopaminei. Fenotiazinele, butirofenonele și benzamidele substituite au proprietăți antiemetice datorită blocării dopaminergice și efectelor lor sedative. Dozele mari din aceste medicamente sunt însoțite de efecte secundare antidopaminergice, inclusiv reacții extrapiramidale și depresie .

Aceste medicamente sunt administrate în diverse situații. - Prelungirea intervalului QT a fost raportată la mai mulți pacienți cărora li s-a administrat droperidol, ceea ce a cauzat tahicardie ventriculară polimorfă (torsada vârfurilor) și, prin urmare, nu mai este recomandat ca antiemetic.

5. Antihistaminice și anticolinergice. Aceste medicamente (de exemplu, meclizină, dimenhidrinat, scopolamină transdermică) pot ajuta la prevenirea vărsăturilor cauzate de stimularea vertijului , de exemplu, rău de mișcare, vertij și migrenă. Acestea pot provoca somnolență.

6. Sedative. Benzodiazepinele sunt utilizate în vărsăturile psihogene și anticipative.

7. Canabinoizi. Marijuana a fost administrată pe scară largă ca stimulent al apetitului și antiemetic. Tetrahidrocanabinolul A9 (THC) pur este principalul ingredient activ din marijuana și este disponibil pe bază de rețetă sub formă de dronabinol. Acest medicament, administrat oral, este eficient în doze de 5 până la 15 mg/m² în tratarea grețurilor asociate chimioterapiei, dar în majoritatea cazurilor, aceasta este însoțită de efecte secundare asupra sistemului nervos central.

Ettinger DS și colab. Antiemeză. Ghiduri de practică clinică în oncologie. J Natl Compr Canc Netw. 2009 mai;7(5)572-95. [PMID: 19460282]

Hesketh PJ. Greață și vărsături induse de chimioterapie. N Engl J Med. 5 iunie 2008;358(23):2482-94. [PMID: 18525044]

SUGHIŢ

Deși este de obicei o afecțiune benignă care se rezolvă spontan, sughițul poate fi persistent și un semn al unei afecțiuni grave. La pacienții ventilați mecanic , sughițul poate declanșa un ciclu respirator complet și poate duce la alcaloză respiratorie.

Cauzele sughițului benign, care se rezolvă fără tratament, includ distensia gastrică (băuturi carbogazoase, înghițirea aerului, supraalimentarea), schimbările bruște de temperatură (lichide fierbinți urmate de reci, un duș fierbinte urmat de unul rece), consumul de alcool și stările de tensiune ridicată (excitație, stres, râs). Există peste 100 de cauze ale sughițului recurent sau persistent, care sunt grupate în următoarele categorii:

Sistem nervos central: neoplasme, infecții, accident vascular cerebral, traumatisme.

Metabolice: uremie, hipocapnie (hiperventilație).

Iritația nervilor vag sau frenici: 1) Cap, gât: corp străin în ureche, gușă, neoplasme. 2) Torace: pneumonie, empiem, neoplasme, infarct miocardic, pericardită, anevrism , obstrucție esofagiană, esofagită de reflux. 3) Abdomen: abces subfrenic, hepatomegalie, hepatită, colecistită, distensie gastrică, neoplasm gastric, pancreatită sau malignitate pancreatică.

Chirurgical: anestezie generală, perioadă postoperatorie.

Psihogen și **idiopat** .

► Manifestări clinice

Evaluarea pacienților cu sughiț persistent trebuie să includă un - examen neurologic detaliat, creatinină serică, teste funcționale hepatice și radiografie toracică. Când cauza rămâne neclară, sunt adesea utile tomografiile computerizate ale capului, toracelui și abdomenului, ecocardiografia, bronhoscopia și endoscopia gastrointestinală superioară. Ocazional, sughițul poate fi unilateral; fluoroscopia toracică stabilește diagnosticul.

► Tratament

La persoanele cu sughiț benign acut, câteva remedii simple sunt adesea utile. 1) Iritarea nazofaringelui prin tracțiunea limbii, ridicarea uvulei cu o lingură, stimularea nazofaringelui cu un cateter sau administrarea unei linguriță de zahăr granulat uscat. 2) Întreruperea ciclului respirator prin ținerea respirației, manevra Valsalva, strănut, gâfâit (stimul de tresărire) sau inhalare repetată într-o pungă. 3) Stimularea nervului vag, masaj carotidian. 4) Iritarea diafragmei prin aducerea genunchilor la piept sau prin presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii în timpul ventilației mecanice. 5) Ameliorarea distensiei gastrice prin eructații sau inserarea unui tub nazogastric.

Mai multe medicamente au fost recomandate ca fiind potențial utile în tratamentul sughițului. Clorpromazina, 25 până la 50 mg administrată oral sau intramuscular, este cea mai frecvent utilizată. Alte medicamente cu eficacitate publicată includ anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină), benzodiazepinele (lorazepam, diazepam), metoclopramidă, baclofen, gabapentină și, ocazional, anestezie generală.

Schuchmann JA și colab. Sughiț persistent în timpul spitalizării de recuperare : trei rapoarte de caz și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Am J Phys Med Rehabil. Decembrie 2007;86(12):1013-8. [PMID: 18090442]

Turkyilmaz A și colab. Utilizarea baclofenului în tratamentul sughițului asociat cu stentul esofagian. Ann Thorac Surg. 2008 ian;85(1):328-30. [PMID: 18154840]

CONSTIPAŢIE

Constipația apare la 10 până la 15% dintre adulți și este un motiv frecvent pentru solicitarea de asistență medicală. Este mai frecventă la femei; persoanele în vârstă sunt predispuse la diverse comorbidități , medicamente, obiceiuri alimentare nesănătoase, mobilitate scăzută și, în unele cazuri, incapacitatea de a folosi toaleta (pacienți imobilizați la pat). Primul pas în evaluare este de a determina ce înseamnă cuvântul constipație pentru pacient. Pacienții pot defini această afecțiune ca fiind scaune rare (mai puțin de trei pe săptămână), scaune tari, efort excesiv sau o senzație de evacuare incompletă. Tabelul 15-3 rezumă numeroasele cauze ale constipației, care sunt discutate mai jos.

Etiologie

A. Constipație primară

Majoritatea pacienților au constipație, care poate fi atribuită unor anomalii structurale sau boli sistemice. Unii dintre acești pacienți au un timp de tranzit colonic prelungit.

Tabelul 15-3. Cauzele constipației la adulți.

Mai frecvent
Consum insuficient de fibre sau lichide
Obiceiuri intestinale inadecvate
Boală generalizată
Endocrine: hipotiroidism, hiperparatiroidism, diabet zaharat
Metabolice: hipokaliemie, hipercalcemie, uremie, porfirie
Neurologice: boala Parkinson, scleroză multiplă, leziuni ale nervului sacral (- intervenție chirurgicală pelviană anterioară, tumoră), paraplegie, neuropatie autonomă
Droguri
Opioide

	Diuretice
	Antagoniști ai canalelor de calciu
	Anticolinergice
	Medicamente psihotrope
	Suplimente de calciu și fier
	AINS
	Clonidină
	Colestiramina
Anomalii structurale	
	Anorectal: prolaps rectal, rectocel, invaginație rectală, stenoză anorectală, fisură anală, sindrom de ulcer rectal solitar
	Coborâre perineală
	Masă în colon cu obstrucție: adenocarcinom
	Stenoza de colon: radiații, ischemie, diverticuloză
	Boala lui Hirschsprung
	Megarect idiopatic
Tranzit colonic lent	
	Idiopatică: izolată la nivelul colonului
	Psihogen
	Tulburări de alimentație
	Pseudo-obstrucție intestinală cronică
Disfuncția planșeului pelvin	
Sindromul intestinului iritabil	

AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

Mișcările intestinale normale sunt frecvente; cu toate acestea, un subgrup de indivizi prezintă tranzit colonic lent sau disfuncție anorectală. Timpul normal de tranzit colonic este de aproximativ 35 de ore; orice timp depășește 72 de ore este în mod clar anormal. Tranzitul colonic lent este de obicei idiopatic, dar poate face parte din sindromul de dismotilitate gastrointestinală generalizată. Pacienții pot raporta mișcări intestinale rare și distensie abdominală. Tranzitul lent este mai frecvent la femei, dintre care unele au antecedente de tulburări psihosociale (depresie, anxietate, tulburări de alimentație, traume din copilărie) sau abuz sexual. Defecația normală necesită coordonarea dintre relaxarea sfincterului anal și a mușchilor planșeului pelvin, în timp ce presiunea intraabdominală crește. Pacienții cu defecație disinergică (numită și anism sau disinergie a planșeului pelvin), mai frecventă la femei decât la bărbați, prezintă o relaxare slabă sau o contracție paradoxală a sfincterului anal, a mușchilor planșeului pelvin sau a ambelor în timpul tentativei de defecație, împiedicând evacuarea. Această problemă poate fi dobândită în timpul copilăriei sau al vârstei adulte. Pacienții pot raporta efort excesiv, o senzație de evacuare incompletă sau nevoia de manipulare digitală. Pacienții ale căror simptome principale includ distensie abdominală sau durere, însoțită de modificări ale tranzitului intestinal (constipație sau alternanță de constipație și diaree) pot avea sindrom de intestin iritabil (vezi mai jos).

B. Constipație secundară

Constipația poate fi cauzată de tulburări sistemice, medicamente sau leziuni care obstrucționează colonul. Tulburările sistemice pot provoca constipație din cauza disfuncției neurologice intestinale, miopatiilor, endocrinopatiilor sau anomaliilor electrolitice (de exemplu, hipercalcemie sau hipokaliemie); efectele secundare ale medicamentelor provoacă uneori simptomul (de exemplu, anticolinergice sau opioide). Leziunile cronice care obstrucționează trecerea scaunului, cum ar fi neoplasmele și stricturile, sunt o cauză mai puțin frecventă, dar importantă, a constipației cu debut recent. Astfel de leziuni trebuie excluse la pacienții cu vârsta cuprinsă între 45 și 50 de ani, la persoanele cu simptome sau semne „de alarmă” (hematochezie, pierdere în greutate, anemie, rezultate pozitive la testele de sânge ocult în fecale [FOBT] sau teste imunochimice fecale [FIT]) și la pacienții cu antecedente familiale de cancer de colon sau enteropatie inflamatorie. Tulburările de defecație pot rezulta și din diverse probleme anorectale care împiedică sau obstrucționează fluxul fecal (coborâre perineală, prolaps rectal, rectocel), unele dintre ele putând fi o indicație pentru intervenție chirurgicală, precum și din boala Hirschsprung (despre care se suspectează prezența constipației pe tot parcursul vieții).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Este important să se obțină un istoric medical și să se efectueze un examen fizic pentru a distinge între cauzele primare și cele secundare ale constipației. Examinarea fizică include un tușeu rectal pentru a căuta anomalii anatomice, cum ar fi stenoza anală, rectocelul, prolapsul rectal sau coborârea perineală în timpul efortului. La pacienții cu oricare dintre următoarele, trebuie efectuate studii diagnostice suplimentare: persoane cu vârsta de 50 de ani sau peste, constipație pronunțată, semne ale unei afecțiuni organice, simptome alarmante (hematochezie, pierdere în greutate, test FOBT sau FIT pozitiv) sau antecedente familiale de cancer de colon sau boală inflamatorie intestinală. Aceste studii includ analize de sânge (hemoleucogramă completă, electroliți serici, calciu, glucoză și hormon stimulator tiroidian) și o colonoscopie sau sigmoidoscopie flexibilă.

B. Studii speciale

Pacienții cu constipație rezistentă la tratamentul medical sistematic necesită studii diagnostice suplimentare, cum ar fi testul de deglutiție baritată și testele funcționale ale planșeului pelvin, pentru a distinge tranzitul colonic lent de disfuncția anorectală. Deglutiția baritată este de obicei măsurată cu o radiografie abdominală la 120 de ore după ingerarea a 24 de markeri radioopac. Retenția markerilor mai mare de 20% indică un tranzit prelungit. Defecația disinergică este evaluată folosind un test de expulzie cu balon, manometrie anală sau defecografie.

► Tratament

A. Constipație cronică

1. Schimbări ale dietei și stilului de viață. Este important să se identifice factorii psihosociali adversi pentru a-i corecta.

Pacienții trebuie, de asemenea, instruiți cu privire la defecația normală și obiceiurile intestinale ideale, cum ar fi momentul, poziționarea corectă și presiunea abdominală. De asemenea, se subliniază importanța fibrelor alimentare. Se recomandă un regim suplimentar de fibre (Tabelul 15-4). Deși creșterea aportului de fibre alimentare provoacă balonare sau flatulență, acestea dispar în câteva zile. Răspunsul la fibre nu este imediat, iar doza trebuie crescută treptat.

Creșteți treptat aportul de fibre pe o perioadă de șapte până la zece zile. Pacienții care se ameliorează cu fibre sunt cei cu scaun normal, spre deosebire de cei cu inerție colonică, disfuncție anorectală sau sindrom de intestin iritabil, la care acestea pot chiar exacerba

Cuadro 15-4. Tratamiento farmacológico del estreñimiento.

Agente	Dosis	Inicio de acción	Comentarios
Laxantes de fibra			
Polvo de salvado	1-4 cdas orales 2/día	Días	Barato, puede causar gas, flatulencia
Psyllium	1 cdita 1 o 2/día	Días	(Metamucil; Perdiem)
Metilcelulosa	1 cdita 1 o 2/día	Días	Menos gas, flatulencia
Policarbofilo càlcico	1 o 2 tabletas 1 o 2/día	12-24 h	No causa gas; forma de píldora
Goma guar	1 cda 1 o 2/día	Días	No arenoso, sin sabor, menos gas
Tensoactivos fecales			
Docusato sódico	100 mg 1 o 2/día	12-72 h	Beneficio mínimo
Aceite mineral	15-45 ml 1 o 2/día	6-8 h	Puede causar neumonía lipoide si se aspira
Laxantes osmóticos			
Hidróxido de magnesio	15-30 ml orales 1 o 2/día	6-24 h	(Leche de magnesia; sulfato de magnesia natural)
Lactulosa o sorbitol al 70%	15-60 ml orales 1 a 3/día	6-48 h	Cólicos, meteorismo, flatulencia
Polietilenglicol (PEG 3350)	17 g en 240 ml de líquido 1 o 2/día	6-24 h	Menos meteorismo que la lactulosa, sorbitol
Laxantes estimulantes			
Bisacodilo	5-20 mg orales según se requiera	6-8 h	Puede causar cólicos; evitar el uso diario si es posible
Bisacodilo	10 mg rectales según se requiera	1 h	
Càscara sagrada	4-8 ml o 2 tabletas según se requiera	8-12 h	(Remedio natural.) Puede causar cólicos; evitar el uso diario si es posible
Sen	8.6-17.2 mg orales según se requiera	8-12 h	Puede causar cólicos; evitar el uso diario si es posible
Lubiprostona	24 pg orales dos veces al día	12-48 h	Costoso; puede causar nàusea. Contraindicado en el embarazo
Enemas			
Agua corriente	500 ml rectales	5-15 min	
Enema de fosfato de sodio	120 ml rectales	5-15 min	Uso frecuente para estreñimiento agudo o inducir defecaciones antes de procedimientos médicos
Enema jabonosa	Hasta 1 500 ml rectales	5-15 min	Retención fecal
Enema de aceite mineral	100-250 ml rectales		Reblandecer y lubricar fecaloma
Agentes utilizados para purga inmediata o aseo intestinal antes de procedimientos médicos			
Polietilenglicol (PEG 3350)	4 L orales administrados en 2-4 h	<4 h	Se utiliza para aseo intestinal antes de colonoscopia
Fosfato de sodio	Según las instrucciones con un total de 2-4 L de líquidos claros	1-6 h	Se utiliza antes de colonoscopia
Citrato de magnesio	300 ml orales	3-6 h	Sabor a limón

simptomele. Exercițiile fizice regulate reduc, de asemenea, riscul de constipație. Ori de câte ori este posibil, medicamentele care pot provoca constipație trebuie întrerupte.

2. Laxative. Când constipația nu răspunde la schimbările în dietă și stilul de viață, laxativele pot fi administrate intermitent sau cronic (Tabelul 15-4). Utilizarea prelungită a acestor substanțe nu s-a dovedit a fi dăunătoare.

A. Laxative osmotice. Laxativele osmotice neabsorbabile cresc secreția de apă în lumenul intestinal, înmuind scaunul și facilitând defecația. Hidroxidul de magneziu, carbohidrații nedigerabili (sorbitol, lactuloză) și polietilen glicolul sunt eficienți și siguri pentru tratarea cazurilor acute și cronice. Doza este ajustată până când se obțin scaune moi până la semilichide. Laxativele care conțin magneziu nu trebuie administrate pacienților cu insuficiență renală cronică. Uneori, carbohidrații nedigerabili provoacă balonare, crampe și flatulență. Polietilen glicolul 3350 este un ingredient din soluțiile utilizate pentru irigarea colonului înainte de o colonoscopie și nu provoacă flatulență. Atunci când sunt utilizate în doze convenționale, aceste laxative osmotice încep aproape întotdeauna să acționeze în primele 24 de ore. Pentru un tratament mai rapid al constipației acute sau ca purgativ înainte de o procedură chirurgicală, endoscopică sau radiografică, se poate utiliza o soluție de polietilen glicol. Soluțiile de polietilen glicol (2 până la 4 l administrate pe parcursul a 2 până la 4 ore) sunt soluții osmotice și electrolitice care nu provoacă modificări vizibile ale fluidelor sau electroliților și pot fi administrate în siguranță aproape tuturor pacienților. O altă opțiune sunt purgativele saline hiperosmolare. Aceste substanțe extrag cantități mari de lichid din intestin și trebuie administrate cu multe fluide orale (2 până la 4 l) pentru a minimiza devierea fluidelor, care poate duce la deshidratare sau leziuni renale. De asemenea, este important să fie evitate la pacienții cu boală renală cronică sau insuficiență cardiacă congestivă. Citratul de magneziu provoacă ocazional hipermagneziemie. Preparatele orale care conțin fosfat de sodiu provoacă uneori hipocalcemie, hiperfosfatemie, hipokaliemie și, rareori, leziuni renale acute din cauza nefropatiei cu fosfat. FDA a recomandat evitarea fosfatului de sodiu la persoanele cu vârsta peste 55 de ani, la persoanele cu boală renală cunoscută sau la persoanele care iau medicamente care afectează funcția renală (diuretice, AINS, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale receptorilor de angiotensină). De asemenea, este important să se recomande persoanelor care primesc fosfat de sodiu să consume suficiente lichide orale (2 până la 4 litri).

B. Laxative stimulante. Aceste substanțe stimulează secreția de fluide și contracția colonului, rezultând mișcări intestinale între șase și 12 ore după ingerarea orală sau între 15 și 60 de minute după administrarea rectală. Laxativele orale se administrează aproape întotdeauna o dată pe zi, la culcare. Cele mai frecvente preparate sunt bisacodilul, senozidele și cascara sagrada (Tabelul 15-4).

Lubiprostona este un acid gras ciclic administrat pe cale orală, care activează canalele de clorură intestinale, crescând astfel secreția de fluide și, în mod secundar , peristaltismul. În studii comparative ample, multicentrice, pacienții care au primit 24 mcg de lubiprostonă pe cale orală la fiecare 12 ore au prezentat o creștere a numărului de scaune la patru până la cinci pe săptămână, comparativ cu două până la trei pe săptămână la pacienții care au primit un placebo. Lubiprostona provoacă greață la până la 33% dintre pacienți și nu trebuie administrată femeilor însărcinate (categoria C). Deoarece este scumpă, ar trebui rezervată pacienților cu un răspuns insuficient sau cu efecte secundare și ar trebui utilizate alternative mai puțin costisitoare.

C. Antagoniști ai receptorilor opioizi. Utilizarea prelungită a opioidelor provoacă constipație prin inhibarea peristaltismului și creșterea absorbției fluidelor intestinale. Metilnaltrexona este un antagonist al receptorilor opioizi care blochează receptorii opioizi periferici (inclusiv în tractul digestiv) fără a afecta analgezia centrală. A fost aprobată pentru tratamentul constipației induse de opioide la pacienții care primesc îngrijiri paliative pentru boli avansate și care nu au răspuns la laxativele convenționale. Într-o serie de studii comparative, administrarea subcutanată de metilnaltrexonă (8 mg [38 până la 62 kg], 12 mg [62 până la 114 kg] sau 0,15 mg/kg [mai puțin de 38 kg] o dată la două zile) a demonstrat un efect laxativ la 50% dintre pacienți, comparativ cu 15% dintre cei care au primit placebo. Rolul său la alți pacienți cu constipație indusă de opiacee este în curs de investigare.

B. Retenție fecală

Retenția fecală în bolta rectală poate provoca obstrucții suplimentare ale fluxului fecal și poate duce la obstrucție colonică parțială sau completă. Factorii predispozanți includ medicamente (de exemplu, opioide), boli psihiatrice severe, repaus prelungit la pat și slăbiciune, tulburări neurogene ale colonului și afecțiuni ale măduvei spinării. Tabloul clinic include scăderea poftei de mâncare, greață, vărsături, dureri și distensie abdominală. Poate apărea o „diaree" paradoxală din cauza scurgerilor de scaun lichid în jurul fecalomului. Scaunul dur este palpabil la examinarea digitală. Tratamentul inițial vizează ameliorarea retenției prin clisme (soluție salină, ulei mineral sau diatrizoat) sau distrugerea digitală a fecalomului. Îngrijirea pe termen lung se concentrează pe menținerea scaunelor moi și a mișcărilor intestinale regulate (vezi mai sus).

► Când să se facă referire

- Pacienții cu constipație rezistentă trebuie să fie supuși unui test anorectal.
- Unele persoane cu defecație disinergică se pot ameliora prin biofeedback.
- Persoanele cu simptome alarmante sau care au peste 50 de ani ar trebui trimise pentru o colonoscopie.
- În cazuri rare, este necesară intervenția chirurgicală (colectomie subtotală) la pacienții cu inerție colonică severă.

Bouras EP și colab. Constipație cronică la vârstnici. Gastroenterol Clin North Am. 2009 sept.;38(3):463-80. [PMID: 19699408]

Johanson JF și colab. Studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 4 săptămâni, privind lubiprostona, un activator local al canalelor de clorură de tip 2, la pacienți cu constipație cronică. Am J Gastroenterol. Ianuarie 2008;103(1):170-7. [PMID: 17916109]

McCallum IK și colab. Constipație cronică la adulți. BMJ. 20 martie 2009;338:b831. [PMID: 19304766]

Rao SS și colab. Investigarea tranzitului colonic și intestinal cu ajutorul capsulei de motilitate wireless și markerilor radioopac în constipație. Clin Gastroenterol Hepatol. Mai 2009;7(5):537-44. [PMID: 19418602]

Tack J și colab. Tratamentul constipației cronice: abordări farmacologice actuale și direcții viitoare. Clin Gastroenterol Hepatol. Mai 2009;7(5):502-8. [PMID: 19138759]

Thomas J și colab. Metilnaltrexonă pentru constipația indusă de opioide în boli avansate. N Engl J Med. 29 mai 2008;358(22):2332-43. [PMID: 18509120]

GAZ ÎN ȚEAVĂ DIGESTIVĂ

► Eructos

O eructație este eliberarea involuntară sau voluntară de gaze din stomac sau esofag. Apare cel mai adesea după mese, când distensia gastrică provoacă o relaxare tranzitorie a sfincterului esofagian inferior. Eructația este un reflex normal și, în sine, nu indică o disfuncție gastrointestinală. Practic, toate gazele gastrice provin din aerul înghițit. Cu fiecare înghițitură, se ingerează 2 până la 5 ml de aer, iar cantități excesive provoacă distensie, flatulență și dureri abdominale. Acest lucru se întâmplă atunci când se mănâncă repede, se mestecă gumă, se fumează și se consumă băuturi carbogazoase. Eructația cronică excesivă se datorează aproape întotdeauna aerofagiei, frecventă la persoanele cu anxietate și la pacienții spitalizați. Evaluarea trebuie limitată la pacienții cu alte afecțiuni, cum ar fi disfagia, arsurile la stomac, sațietatea precoce sau vărsăturile.

Odată ce pacienții înțeleg relația dintre aerofagie și eructații, aproape toți pot aborda problema prin modificarea comportamentului. Este necesară corectarea defectelor fizice care obstrucționează înghițirea normală (proteze dentare nepotrivite, obstrucție nazală). Antiacidele și simeticona nu sunt de niciun folos.

Flatulență

Frecvența și volumul flatulenței expulzate variază considerabil . Adulții pot expulza până la 20 de ori pe zi, eliminând aproximativ 1.500 ml de gaze. Flatulența are două origini: aerul înghițit (în principal azot) și fermentația bacteriană a carbohidraților nedigerați (care generează H_2 , CO_2 și metan). Unii carbohidrați sunt absorbiți incomplet în intestinul subțire și trec în colon; aceștia includ lactoza (produse lactate); fructoza (fructe, sirop de porumb și unii îndulcitori); sorbitolul (fructe cu sâmbure și unii îndulcitori); și oligozaharidele galactozil, ***cum*** ar fi rafinoza, stahioza și verbascoza (leguminoase, legume crucifere, paste făinoase și pâine integrală). Producția anormală de gaze poate fi cauzată de un aport crescut al acestor carbohidrați sau de probleme de malabsorbție. Mirosul neplăcut al gazelor poate fi cauzat de consumul de usturoi, ceapă, vinete, ciuperci și unele ierburi și condimente.

Este dificil să se facă diferența între flatulența normală și cea anormală. Persoanele cu un istoric lung de flatulență și fără alte semne sau simptome de malabsorbție pot fi tratate conservator. Cel mai bine este să se evite mestecarea gumei și consumul de băuturi carbogazoase pentru a reduce înghițirea de aer. Intoleranța la lactoză este evaluată printr-o perioadă de două săptămâni cu o dietă fără lactoză sau printr-un test respirator cu hidrogen. Este important să se revizuiască alte alimente producătoare de gaze în mod obișnuit și să se efectueze un studiu de eliminare; acestea includ leguminoase (fasole , năut, linte sau soia), legume crucifere (varză de Bruxelles, varză, conopidă, broccoli), praz, ceapă, bere și cafea. Multe fructe conțin fructoză, la fel ca și siropurile de porumb din bomboane, sucurile de fructe și băuturile carbogazoase. În cazul persoanelor cu disconfort persistent, amidonul complex și fibrele alimentare ar trebui eliminate, dar astfel de diete restrictive nu sunt acceptabile pentru mulți pacienți. Dintre făinurile rafinate, doar făina de orez nu produce gaze.

Medicamentul fără prescripție medicală Beano (enzimă ad-galactozidază) reduce producția de gaze cauzată de alimentele care conțin rafinoză, stahioză și verbascoză. Cărbunele activ oferă ameliorare. Simeticona nu oferă niciun beneficiu real.

Distensia abdominală cronică sau flatulența sunt frecvente . Unii dintre acești pacienți pot produce gaze în exces. Cu toate acestea, mulți pacienți prezintă o propulsie deficitară a gazelor în intestinul subțire sau o sensibilitate viscerală crescută la distensia gazelor. Multe dintre aceste persoane au o tulburare gastrointestinală funcțională subiacentă, cum ar fi sindromul de intestin iritabil sau dispepsia funcțională. Uneori, reducerea grăsimilor alimentare, care încetinește eliminarea gazelor intestinale, este utilă. Rifaximina, în doză de 400 mg la fiecare 12 ore, este un antibiotic oral neabsorbabil cu activitate ridicată împotriva bacteriilor enterice, despre care s-a demonstrat că reduce distensia abdominală și flatulența la aproape 40% dintre pacienții tratați, comparativ cu 20% din grupul de control. Ameliorarea simptomelor poate fi atribuită supresiei bacteriilor colonice producătoare de gaze; cu toate acestea, recidiva apare în câteva zile după întreruperea tratamentului cu antibiotic. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica utilitatea antibioticelor neabsorbabile în tratarea simptomelor.

Gasbarrini A și colab. Prima ediție a Grupului de lucru al Conferinței de Consens privind testarea respirației cu H2 la Roma. Metodologia și indicațiile testării respirației cu H2 în bolile gastrointestinale: Conferința de Consens de la Roma. Aliment Pharmacol Ther. 30 martie 2009;29(supliment 1):1-49. [PMID: 19344474]

Grabitske HA și colab. Efectele gastrointestinale ale carbohidraților cu digerare scăzută . Crit Rev Food Sci Nutr. 2009 Apr;49(4):327-60. [PMID: 19234944]

Perez F și colab. Distribuția gazelor în intestinul uman: efectul meselor. Am J Gastroenterol. 2007 aprilie; 102(4): 842-9. [PMID: 17397409]

Rao SC și colab. Capacitatea intestinului subțire uman normal de a absorbi fructoza : evaluare prin testare respiratorie. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Aug;5(8):959-963. [PMID: 17625977]

DIAREE

Gravitatea diareei poate varia de la un episod acut care se rezolvă de la sine până la o boală gravă, care pune viața în pericol. Pentru a evalua corect simptomul, medicul trebuie să stabilească modelul normal de tranzit intestinal al pacientului și natura simptomelor actuale.

Aproximativ 10 litri de lichid intră zilnic în duoden, dintre care, cu excepția a 1,5 litri, sunt absorbiți în intestinul subțire. Colonul absoarbe cea mai mare parte a lichidului rămas, cu <200 ml pierdute în scaun. Deși diareea este uneori definită ca o greutate a scaunului mai mare de 200 până la 300 g/24 h, măsurarea greutății scaunului este necesară doar la unii pacienți cu diaree cronică. În aproape toate cazurile, definiția adecvată a diareei dată de medici este o creștere a frecvenței defecărilor (mai mult de trei pe zi) sau scaune moi.

Cauzele diareei sunt numeroase. În practica clinică, este important să se facă distincția între diareea acută și cea cronică, deoarece evaluarea și tratamentul sunt complet diferite (Tabelele 15-5 și 15-6).

1. Diaree acută

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Diareea care durează mai puțin de două săptămâni este de obicei cauzată de agenți patogeni invazivi și neinvazivi și de enterotoxinele acestora.

Diaree acută neinflamatorie

► Scaune apoase, fără sânge.

- O imagine de intensitate scăzută care se estompează singură.
- Este cauzată de virusuri sau bacterii neinvazive.
- Evaluarea diagnostică este limitată la persoanele cu diaree severă sau diaree care persistă mai mult de șapte zile.

Diaree inflamatorie acută

- Diaree cu sânge sau puroi; febră.
- Afecțiune adesea cauzată de o bacterie invazivă sau toxică.
- Evaluarea diagnostică trebuie să includă practica sistematică a culturilor fecale pentru bacterii (inclusiv *Escherichia coli,* O157:H7) la toți pacienții și practicarea, conform tabloului clinic, a metodelor pentru *toxina Clostridium difficile,* ouă și paraziți.

Etiologie și manifestări clinice

Diareea acută care durează mai puțin de două săptămâni este adesea cauzată de agenți infecțioși, toxine bacteriene (preformate sau produse în intestin) sau medicamente. Focarele din comunitate (inclusiv aziluri de bătrâni, școli și nave de croazieră) indică o cauză virală sau o sursă alimentară comună.

Boli similare recente la membrii familiei sugerează o origine infecțioasă. Consumul de alimente depozitate sau preparate necorespunzător sugerează o intoxicație alimentară . Frecvența creșelor sau expunerea la apă netratată (camping, înot) poate duce la *infecții cu Giardia* sau Cryptosporidium. Focare mari de *Cyclospora* au fost investigate și atribuite produselor agricole contaminate. Călătoriile recente în străinătate sugerează diareea călătorului (Capitolul 30). Utilizarea antibioticelor în săptămânile precedente crește probabilitatea apariției colitei *cu Clostridium difficile* . În cele din urmă, este necesar să se determine factorii de risc pentru infecția cu HIV sau infecțiile cu transmitere sexuală. (Diaritmia legată de SIDA este discutată în Capitolul 31; proctita infecțioasă este descrisă în secțiunea Boli anorectale a acestui capitol.) Persoanele care au contact sexual anal sau sex oral și anal sunt expuse riscului de diverse infecții care cauzează proctită, inclusiv gonoreea, sifilisul, limfogranulomul venerian și herpesul simplex.

Natura diareei ajută la diferențierea diferitelor cauze infecțioase (Tabelul 15-5).

Tabelul 15-5. Cauzele diareei infecțioase acute.

Diaree neinflamatorie	Diaree inflamatorie
Viral	**Viral**
Norovirus **Rotavirus**	**Citomegalovirus**
Protozoar	**Protozoar**
Giardia lamblia *Criptosporidiu* *Ciclospora*	*Entamoeba histolytica*
Bacterian	**Bacterian**
1. Producția de enterotoxine	**1. Producția de citotoxine**
preformat	*E. coli enterohemoragică* **O157:H5**
Stafilococul auriu *Bacillus cereus*	*Vibrio parahaemolyticus* *Clostridium difficile*
Clostridium perfringens	**2. Invazia mucoasei**
2. Producția de enterotoxine	*Shigella*
Escherichia coli **enterotoxigen**	*Campylobacter jejuni* *Salmonella*
Vibrio cholerae	*E. coli* **enteroinvazivă** *Aeromonas* *Plesiomonas* *Yersinia enterocolitica* *Clamidia* *Neisseria gonorrhoeae* *Listeria monocytogenes*

A. Diaree neinflamatorie

Diareea apoasă, fără sânge, însoțită de crampe perineumbilicale, flatulență, greață sau vărsături sugerează o origine a intestinului subțire, provenită de la o bacterie producătoare de toxine (*Escherichia coli* enterotoxigenă , *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens)* sau de la alți agenți (virusuri, *Giardia)* care perturbă procesele normale de absorbție și secreție din intestinul subțire. Vărsăturile severe indică enterită virală sau *intoxicație alimentară cu S. aureus.* Deși caracteristic ușoară, diareea (cu originea în intestinul subțire) poate fi voluminoasă și poate provoca deshidratare cu hipokaliemie și acidoză metabolică (de exemplu, holeră). Deoarece nu are loc invazia tisulară, leucocitele nu sunt prezente în scaun.

B. Diaree inflamatorie

Prezența febrei și a diareei cu sânge (dizenterie) indică afectarea țesuturilor colonului din cauza invaziei (shigelloză, salmoneloză, infecție *cu Campylobacter* sau *Yersinia* , amebiază) sau a unei toxine (*C. difficile, E. coli* O157:H7). Deoarece aceste microorganisme - afectează predominant colonul, diareea este de volum mic (<1 l/zi) și însoțită de crampe în cadranul inferior stâng, micțiune imperioasă și tenesmus. În infecțiile cu microorganisme invazive, sunt adesea prezente leucocitele fecale sau lactoferina. *E. coli* O157:H7 este un microorganism neinvaziv care produce toxina Shiga, este dobândit din carne contaminată și a cauzat mai multe focare de colită hemoragică acută, frecvent severă. La pacienții imunocompromiși și la cei infectați cu HIV, citomegalovirusul (CMV) poate provoca ulcerații intestinale cu diaree apoasă sau cu sânge.

Dizenteria infecțioasă trebuie diferențiată de colita ulcerativă acută , care se poate manifesta și ea acut cu

Tabelul 15-6. Cauzele diareei cronice.

Diaree osmotică
INDICAȚII: volum scaun scăzut în timpul repausului alimentar; dezechilibru osmotic fecal crescut
1. Medicamente: antiacide, lactuloză, sorbitol
2. Deficit de dizaharidază: intoleranță la lactoză
3. Diaree indusă: magneziu (antiacide, laxative)

Diaree secretorie
INDICAȚII: volum mare (> 1 l/zi); modificări minore în timpul repausului alimentar; dezechilibru osmotic fecal normal
1. Mediere hormonală: VIPom, carcinoid, carcinom medular tiroidian (calcitonină), sindrom Zollinger-Ellison (gastrină)
2. Diaree indusă (abuz de laxative); fenolftaleină, cascara, senna
3. Adenom vilos
4. Malabsorbție a sărurilor biliare (rezecție ileală idiopatică; ileită Crohn post-colecistectomie)
5. Droguri

Afecțiuni inflamatorii
SEMNELE: febră, hematochezie, dureri abdominale
1. Colita ulcerativă
2. Boala Crohn
3. Colită microscopică
4. Afecțiune malignă: limfom, adenocarcinom (cu obstrucție și pseudodiaree)
5. Enterita de radiații

Droguri
Agresori comuni: ISRS, inhibitori de colinesterază, AINS, inhibitori ai pompei de protoni, blocante ale receptorilor de angiotensină II, metformin, alopurinol

Sindroame de malabsorbție
SEMNELE: pierdere în greutate, valori anormale ale analizelor de laborator; grăsime fecală
> 10 g/24 ore
1. Afecțiuni ale mucoasei intestinului subțire: sprue, boala celiacă tropicală, boala Whipple, gastroenterita eozinofilică, rezecția intestinului subțire (sindromul intestinului scurt), boala Crohn
2. Obstrucție limfatică: limfoidă, carcinoidă, infecțioasă (tuberculoză, MAI), sarcom Kaposi, sarcoidoză, fibroză retroperitoneală
3. Boli pancreatice: pancreatită cronică, carcinom pancreatic
4. Creștere bacteriană excesivă: tulburări de motilitate (diabet, vagotomie), sclerodermie, fistule, diverticule ale intestinului subțire

Tulburări de motilitate
INDICAȚII: boală generalizată sau intervenții chirurgicale abdominale anterioare
1. Postoperatoriu: vagotomie, gastrectomie parțială, ansă oarbă cu proliferare bacteriană
2. Tulburări generalizate: sclerodermie, diabet zaharat, hipertiroidism
3. Sindromul intestinului iritabil

Infecții cronice
1. Paraziți: *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Strongyloidiasis stercoralis, Capillaria philippinensis*
2. Legat de SIDA:
Viral: citomegalovirus, infecție cu HIV (?)
Bacteriene: *Clostridium difficile*, complexul *Mycobacterium avium* Protozoare: microsporidii *(Enterocytozoon bieneusi), Cryptosporidium, Isospora belli*

Prefăcându-se
Vezi mai sus Diaree osmotică și secretorie

MAI, *Mycobacterium ovium-introcelulore*.

Febră, dureri abdominale și diaree cu sânge. Diareea care persistă mai mult de 14 zile nu este atribuibilă agenților patogeni bacterieni (cu excepția *C. difficile)* și trebuie investigată ca diaree cronică.

► Evaluare

La peste 90% dintre persoanele cu diaree acută neinflamatorie, boala este ușoară, se vindecă spontan și răspunde în decurs de cinci zile la rehidratare simplă sau medicamente antidiareice; nu sunt necesare studii diagnostice.

Rata de izolare a agenților patogeni bacterieni din culturile de materii fecale la pacienții cu diaree acută neinflamatorie este mai mică de 3%. Prin urmare, scopul evaluării inițiale este de a diferenția între pacienții cu formă ușoară de boală și cei cu formă mai severă. Când diareea se agravează sau persistă mai mult de șapte zile, sunt necesare studii de materii fecale pentru leucocite sau lactoferină, ouă și paraziți, precum și culturi de materii fecale.

Evaluarea medicală imediată este indicată în următoarele situații (Fig. 15-1): 1) semne de diaree inflamatorie manifestate prin oricare dintre următoarele: febră (>38,5°C), diaree cu sânge sau dureri abdominale; 2) șase sau mai multe scaune neformate în 24 de ore; 3) diaree apoasă profuzată și deshidratare; 4) pacienți vârstnici fragili; 5) pacienți imunocompromiși (SIDA, post-transplant); și 6) diaree dobândită în spital (cu debut la mai mult de trei zile după spitalizare).

În timpul examenului fizic, este necesar să se evalueze nivelul de hidratare al pacientului, starea mentală și prezența sensibilității abdominale sau a peritonitei. Modificările peritoneale pot fi constatate în infecțiile cauzate de *C. difficile* sau *E. coli enterohemoragică* . Pacienții cu deshidratare severă, toxicitate sau dureri abdominale intense trebuie spitalizați. Probele de scaun trebuie trimise pentru cultură bacteriană.

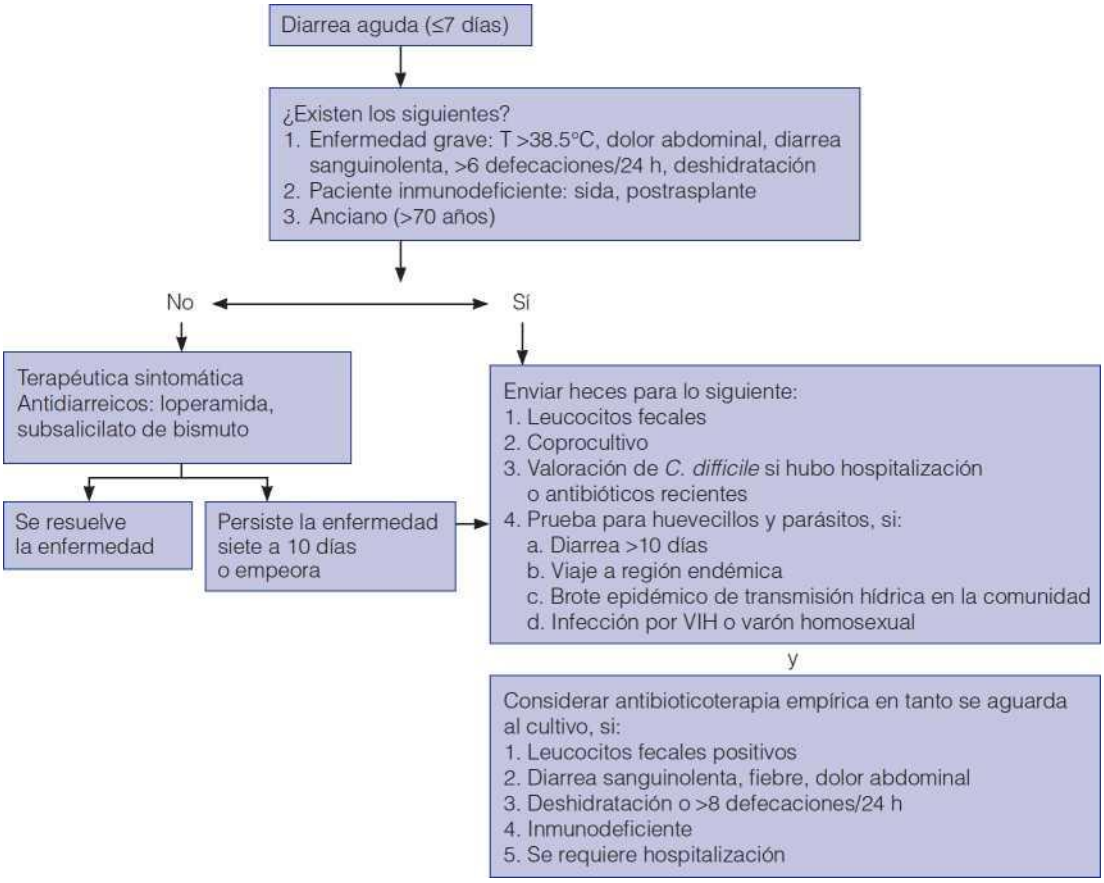
Rata culturilor bacteriene pozitive la acești pacienți este de 60 până la 75%. În cazurile de scaun cu sânge, laboratorul trebuie instruit să efectueze serotipizarea pentru *E. coli* O157:H7 , producătoare de toxină Shiga . Sunt necesare medii de cultură speciale pentru *Yersinia, Vibrio* și *Aeromonas.* La persoanele spitalizate sau la cele cu antecedente de expunere la antibiotice, proba de scaun trebuie testată pentru toxina *C. difficile* .

La pacienții cu diaree care durează mai mult de 10 zile, cu antecedente de călătorie în regiuni în care amibiaza este endemică sau care practică sex oral și anal, trebuie efectuate trei examinări ale scaunului pentru a căuta ouă și paraziți. Testele de antigen fecal pentru *Giardia* și *Entamoeba histolytica* sunt mai sensibile decât microscopia scaunului pentru detectarea acestor microorganisme. Este disponibil și un test seric de antigen pentru *E. histolytica* . *Cyclospora* și *Cryptosporidium* sunt detectate prin colorarea acido-rezistență a probelor de scaun.

► Tratament

A. Nutriție

Aproape nicio diaree ușoară nu provoacă deshidratare, cu condiția ca pacientul să consume suficiente lichide cu carbohidrați și electroliți. Pacienții consideră adesea repausul intestinal mai confortabil și ar trebui să evite alimentele bogate în fibre, grăsimi, produsele lactate, cofeina și alcoolul. Se recomandă hrănirea frecventă cu ceai și băuturi răcoritoare necarbogazoase.



▲ **Figura 15-1.** Valoración de la diarrea aguda.

alimente moi, ușor digerabile (de exemplu, supe, biscuiți, banane, compot de mere, orez, pâine prăjită).

B. Rehidratare

În diareea severă, deshidratarea poate apărea rapid , în special la copii, persoane fragile și vârstnici. Atunci când este posibil, se preferă rehidratarea orală cu fluide care conțin glucoză, sodiu, potasiu, clorură și bicarbonat sau citrat · O combinație convenabilă este 1/2 linguriță de sare (3,5 g), 1 linguriță de bicarbonat de sodiu (2,5 g $NaHCO_3$), 8 linguriițe de zahăr (40 g) și 240 ml de suc de portocale (1,5 g KCl), diluat în 1 litru de apă. Alternativ, sunt disponibile soluții electrolitice. Fluidele trebuie administrate în ritm de 50 până la 200 ml/kg/24 h, în funcție de starea de hidratare. În cazurile de deshidratare severă, se preferă fluidele intravenoase (soluție Ringer lactat).

C. Antidiareice

Medicamentele antidiareice pot fi administrate în siguranță pacienților cu diaree ușoară până la moderată pentru a le îmbunătăți confortul. Opioidele ajută la scăderea volumului și fluidității scaunului și la controlul urgenței fecale. Cu toate acestea, acestea nu trebuie utilizate la pacienții cu diaree cu sânge, febră mare sau toxicitate sistemică și trebuie întrerupte la pacienții a căror diaree se agravează în ciuda tratamentului. Cu aceste excepții, aceste medicamente oferă o ameliorare simptomatică excelentă. Se preferă loperamida, începând cu o doză de 4 mg, urmată de 2 mg pentru fiecare scaun moale (maximum: 16 mg/24 h).

Subsalicilatul de bismut, două comprimate sau 30 ml de patru ori pe zi, reduce simptomele la persoanele cu diaree a călătorului datorită proprietăților sale antiinflamatorii și antibacteriene. De asemenea, reduce vărsăturile asociate cu enterita virală. Anticolinergicele (de exemplu, difenoxilatul cu atropină) sunt contraindicate în diareea acută, deoarece ocazional precipită - megacolonul toxic.

D. Terapia cu antibiotice

1. Tratament empiric. Terapia antibiotică empirică nu este indicată la toți pacienții cu diaree acută. Chiar și pacienții cu diaree inflamatorie cauzată de agenți patogeni invazivi au adesea simptome care se remită în câteva zile fără antimicrobiene. Tratamentul empiric poate fi luat în considerare la persoanele cu diaree nedobândită în spital care au febră moderată până la mare, tenesmus, scaune cu sânge sau lactoferină fecală în așteptarea incubării scaunului pentru cultură bacteriană, cu condiția să nu se suspecteze infecția *cu E. coli* O157:H7. Medicamentele de elecție pentru tratamentul empiric sunt fluorochinolonele (de exemplu, ciprofloxacină 500 mg; ofloxacină 400 mg; sau norfloxacină 400 mg de două ori pe zi; sau levofloxacină 500 mg o dată pe zi) timp de cinci până la șapte zile. Alternativele includ trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg de două ori pe zi; sau doxiciclină, 100 mg de două ori pe zi. Macrolidele și penicilinele nu mai sunt recomandate din cauza rezistenței microbiene pe scară largă la aceste medicamente. Rifaximina, un antibiotic oral neabsorbabil, administrat în doză de 200 mg de trei ori pe zi, timp de trei zile, a fost aprobată pentru tratamentul empiric al diareei călătorului neinflamatoare (Capitolul 30).

2. Tratament antimicrobian specific. Antibioticele nu sunt recomandate la toți pacienții cu *Salmonella , Campylobacter, E. coli* O157:H7, *Aeromonas* sau *Yersinia* non-tifoidă , cu excepția -cazurilor severe, deoarece acestea nu accelerează recuperarea și nu reduc perioada de eliminare a bacteriilor fecale. Diareele infecțioase pentru care se recomandă tratamentul includ shigeloza, holera, salmoneloza extraintestinală, diareea călătorului și infecția cu... *C. difficile,* giardioză și amoeboză.

Tratamentul diareei călătorului, proctitei infecțioase (cu transmitere sexuală) și diareei asociate cu SIDA sunt descrise în alte capitole ale acestei cărți.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Deshidratare severă, care necesită terapie intravenoasă cu fluide , în special dacă sunt prezente vărsături sau dacă este imposibil să se mențină un aport suficient de lichide.
- Diaree cu sânge severă sau agravată, pentru a diferenția între cauzele infecțioase și cele neinfecțioase.
- Durere abdominală severă, care ridică îngrijorări cu privire la colită toxică, enteropatie inflamatorie, ischemie intestinală sau o afecțiune abdominală chirurgicală.
- Semne de infecție severă sau sepsis (febră mai mare de 39,5°C), leucocitoză, erupții cutanate.
- Diaree severă sau agravată la persoanele cu vârsta peste 70 de ani sau imunocompromise.

Atia AN și colab. Soluții de rehidratare orală în diareea non-holerică: o trecere în revistă. Am J Gastroenterol. Octombrie 2009;104(10):2596-604. [PMID: 19550407]

Holtz LR și colab. Diaree acută cu sânge: o urgență medicală pentru pacienții de toate vârstele. Gastroenterologie. Mai 2009;136(6):1887-98. [PMID: 19457417]

Pawlowski SW și colab. Diagnosticul și tratamentul diareei acute sau persistente . Gastroenterologie. Mai 2009;136(6):1874-86. [PMID: 19457416]

2. Diaree cronică

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Diaree care persistă mai mult de patru săptămâni.

► Înainte de a începe studii ample, trebuie excluse cauzele comune, cum ar fi efectele medicamentelor, infecțiile cronice și sindromul de intestin iritabil.

Etiologie

Cauzele diareei cronice pot fi grupate în următoarele categorii fiziopatologice principale: medicamente, diaree osmotică, afecțiuni secretorii, afecțiuni inflamatorii, probleme de malabsorbție sau motilitate, infecții cronice și tulburări generale (Tabelul 15-6).

A. Farmacologic

Numeroase medicamente pot provoca diaree. Printre cele mai frecvente se numără inhibitorii de colinesterază, ISRS, blocanții receptorilor de angiotensină II, inhibitorii pompei de protoni, AINS, metforminul, alopurinolul și orlistatul. Este important să se revizuiască toate medicamentele și să se întrerupă administrarea oricăror potențiale cauze.

B. Diaree osmotică

În scaunul care părăsește colonul, osmolalitatea fecală este egală cu osmolalitatea serică, aproximativ 290 mOsm/kg. În circumstanțe normale, principalii osmoli sunt Na^+, K^+, Cl^- și HCO_3^-. Osmolalitatea fecală poate fi calculată prin înmulțirea ($Na^{++}K^+$) scaunului cu 2. **Dezechilibrul osmotic** este diferența dintre osmolalitatea scaunului (sau serică) *măsurată și osmolalitatea fecală calculată,* iar în condiții normale, este mai mică de 50 mOsm/kg. O creștere a dezechilibrului osmotic (>125 mOsm/kg) indică faptul că diareea se datorează ingerării sau malabsorbției unei substanțe cu activitate osmotică. Cele mai frecvente cauze sunt malabsorbția carbohidraților (lactoză, fructoză, sorbitol), abuzul de laxative și sindroamele de malabsorbție (vezi mai jos). Diareea osmotică se rezolvă odată cu postul. Diareea cauzată de malabsorbția carbohidraților se caracterizează prin distensie abdominală, balonare și flatulență din cauza producției crescute de gaze în colon.

Malabsorbția carbohidraților este frecventă și trebuie luată în considerare la orice pacient cu diaree cronică. Pacienții trebuie întrebați despre consumul lor de produse lactate (lactoză), fructe, îndulcitori artificiali (fructoză și sorbitol) și băuturi alcoolice. Diagnosticul de malabsorbție a carbohidraților poate fi stabilit printr-un studiu de eliminare pe parcursul a două până la trei săptămâni sau prin teste respiratorii cu hidrogen.

În cazurile de diaree cronică inexplicabilă, trebuie luată în considerare utilizarea compușilor care conțin magneziu sau fosfat (laxative, antiacide). Olestra, un substitut de grăsime, provoacă, de asemenea, diaree și crampe la unele persoane.

C. state secrete

Creșterea secreției intestinale sau scăderea absorbției duce la diaree apoasă de volum mare, cu dezechilibru osmotic normal. În timpul postului, eliminarea fecală se modifică puțin, putând apărea deshidratare și dezechilibru electrolitic. Cauzele includ tumorile endocrine (care stimulează secreția intestinală sau pancreatică) și malabsorbția sărurilor biliare (stimularea secreției colonice).

D. Afecțiuni inflamatorii

Majoritatea pacienților cu enteropatie inflamatorie (colită ulcerativă, boala Crohn) prezintă diaree. Pot fi prezente și alte simptome, inclusiv dureri abdominale, febră, pierdere în greutate și hematochezie. (Vezi Enteropatia inflamatorie mai jos.)

Colita microscopică este o cauză frecventă a diareei apoase cronice la vârstnici (vezi mai jos secțiunea Enteropatie inflamatorie).

E. Tulburări de malabsorbție

Principalele cauze ale malabsorbției sunt bolile mucoasei intestinului subțire, rezecțiile intestinale, obstrucția limfatică, creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire și insuficiența pancreatică. Caracteristicile sale includ pierderea în greutate, diareea osmotică, steatoreea și deficiențele nutriționale. Diareea semnificativă fără pierdere în greutate este puțin probabil să fie cauzată de malabsorbție. Anomaliile fizice și de laborator asociate cu deficiențele de vitamine sau minerale sunt discutate în Capitolul 29.

F. Tulburări de motilitate (inclusiv sindromul de intestin iritabil)

Sindromul menționat anterior este cea mai frecventă cauză a diareei cronice la adulții tineri (vezi Sindromul de intestin iritabil mai jos). Acesta trebuie luat în considerare la persoanele cu dureri abdominale inferioare și modificări ale tranzitului intestinal care nu prezintă alte semne de boală organică gravă (pierdere în greutate, diaree nocturnă sau sângerări gastrointestinale). Motilitatea intestinală anormală secundară tulburărilor sistemice sau intervențiilor chirurgicale poate provoca diaree cu tranzit rapid sau diaree din cauza stazei conținutului intestinal cu creștere bacteriană excesivă, rezultând malabsorbție.

G. Infecții cronice

Infestările parazitare cronice pot provoca diaree prin diverse mecanisme. Agenții patogeni cel mai frecvent asociați cu diareea includ protozoarele *Giardia, E. histolytica* și *Cyclospora,* precum și nematodele intestinale. Strongiloidoza și capilarioza trebuie excluse la persoanele din regiunile endemice, în special în prezența eozinofiliei. Rareori, infecțiile bacteriene cu *Aeromonas* și *Plesiomonas* pot provoca diaree cronică.

Pacienții imunocompromiși sunt predispuși la microorganisme infecțioase care pot provoca diaree acută sau cronică (Capitolul 31), inclusiv microsporidii, *Cryptosporidium,* CMV, *Isospora belli, Cyclospora și* complexul *Mycobacterium avium* .

H. Diagrame generale de atac

Afecțiunile sistemice cronice, cum ar fi bolile tiroidiene, diabetul și conjunctivita, pot provoca diaree prin modificarea motilității sau absorbției intestinale.

► Manifestări clinice

Informațiile colectate în timpul istoricului medical și al examenului fizic sugerează de obicei fiziopatologia subiacentă, care va ghida selecția studiilor diagnostice (Fig. 15-2). Clinicianul trebuie să stabilească dacă diareea este continuă sau intermitentă și dacă apare noaptea sau în timpul postului. Aspectul scaunului poate sugera o tulburare de malabsorbție (scaun gras sau cu miros urât), o afecțiune inflamatorie (dacă conține sânge sau puroi) sau un proces secretor (scaun apos). Prezența durerii abdominale sugerează sindromul de intestin iritabil sau enteropatia inflamatorie. Este important să se revizuiască toate medicamentele, alimentele și factorii de stres psihosociali relevanți. Examenul fizic trebuie să caute semne de malnutriție, deshidratare și enteropatie inflamatorie.

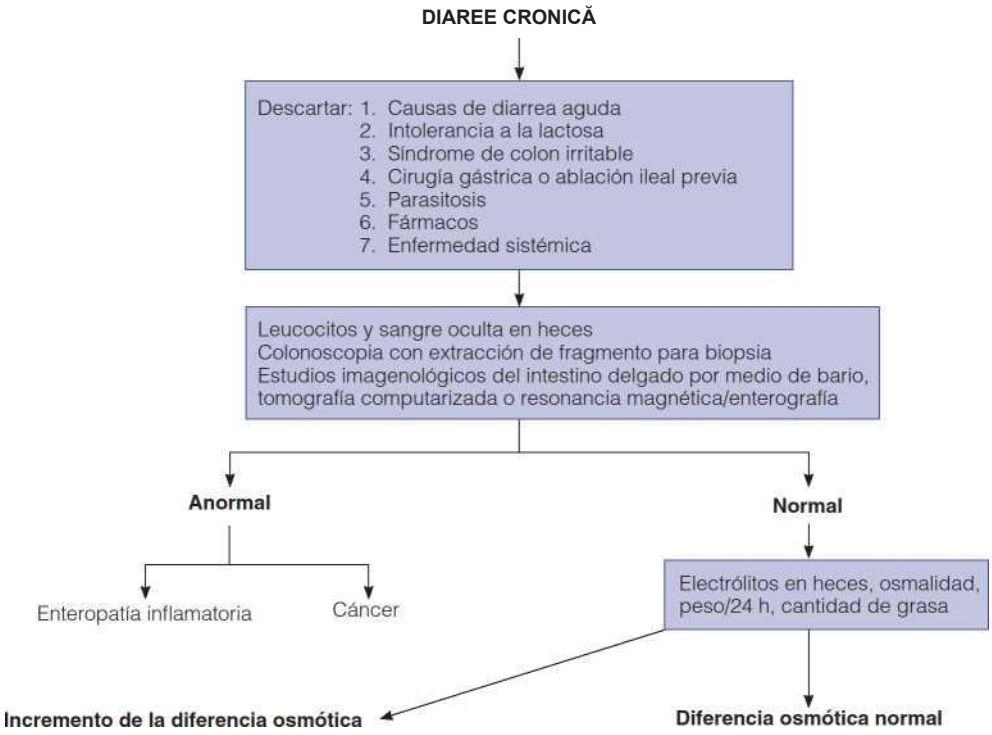
Diareea cronică este cauzată de numeroase afecțiuni și, prin urmare, strategia de diagnostic trebuie ghidată de o suspiciune relativă a cauzei primare; nu există un algoritm unic util pentru toți pacienții. Înainte de a efectua o evaluare extinsă, trebuie luate în considerare cele mai frecvente cauze ale diareei cronice, cum ar fi medicamentele, sindromul de intestin iritabil și intoleranța la lactoză. Prezența diareei nocturne, pierderea în greutate, anemia sau rezultatele pozitive la testele de sânge *ocult în materiile fecale (FOBT*) sunt incompatibile cu afecțiunile menționate anterior și necesită o evaluare suplimentară. Diareea asociată cu SIDA este discutată în Capitolul 31.

A. Teste diagnostice inițiale

1. Teste de laborator sistematice. La aproape toți pacienții, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă cu teste funcționale hepatice și măsurarea electroliților serici, calciului, fosforului, albuminei, hormonului stimulator tiroidian, concentrațiilor de vitamine A și D, timpului internațional normalizat de protrombină și proteinei C reactive. Studiile serologice pentru sprue celiac, inclusiv transglutaminaza tisulară IgA (tTG) sau anticorpii anti-endomisial, sunt uneori recomandate în evaluarea multor subiecți cu diaree cronică și la toți cei cu semne de malabsorbție. Anemia apare în sindroamele de malabsorbție (deficit de acid folic, fier sau vitamina B12) și, de asemenea, în afecțiuni inflamatorii. Hipoalbuminemia apare în sindroamele de malabsorbție, enteropatiile proteinopenice și bolile inflamatorii. Hiponatremia și acidoza metabolică fără deficit anionic sunt detectate în diareile secretorii. O rată crescută de sedimentare a eritrocitelor sau prezența proteinei C reactive sugerează enteropatie inflamatorie.

2. Studii sistematice ale scaunului. Probele de scaun trebuie analizate pentru ouă și paraziți; electroliții trebuie măsurați (pentru a calcula diferența osmotică) și trebuie efectuate colorații calitative pentru grăsimi (colorație Sudan), sânge ocult și leucocite sau lactoferină. Prezența *Giardia* și *E. histolytica* este detectată în probe umede. Cu toate acestea, cele mai sensibile și specifice metode de detectare pot fi cele care identifică antigenele fecale ale *Giardia* și *E. histolytica. Cryptosporidium* și *Cyclospora* sunt identificate cu coloranți acido-rezistenți modificați. Așa cum am menționat, o lărgire a diferenței osmotice sugerează prezența diareei osmotice sau a malabsorbției. Colorarea grăsimilor după colorarea scaunului sugerează o problemă de malabsorbție. Prezența leucocitelor sau a lactoferinei în scaun poate sugera enteropatie inflamatorie.

3. Examinare endoscopică și biopsie mucoasă. Mulți pacienți cu diaree cronică persistentă sunt supuși colonoscopiei cu obținerea unei probe de biopsie mucoasă pentru a exclude enteropatia inflamatorie (inclusiv boala Crohn și colita ulcerativă), colita microscopică și neoplazia colonului. Endoscopia gastrointestinală superioară cu obținerea unei probe de biopsie a intestinului subțire se efectuează dacă se suspectează malabsorbție în acel segment al tractului digestiv (sprue celiacă sau boala Whipple), din cauza unor teste de laborator anormale sau a unei colorații pozitive a scaunului pentru grăsimi. De asemenea, poate fi efectuată la persoanele cu SIDA avansată pentru a confirma infecția cu *Cryptosporidium,* Microsporidia și *M. avium-intracellulare* .



Cantitate mai mare de grăsime în scaun	Cantitate normală de grăsime în scaun	Greutate normală a scaunului	Greutate mai mare a scaunului
Síndrome de malabsorción	Intolerancia a la lactosa	Síndrome de colon irritable	Mayor de 1 *000* g:
Insuficiencia pancreática	Sorbitol, lactulosa Abuso	Diarrea facticia	de tipo secretor,
Proliferación bacteriana excesiva	de laxantes		abuso de laxantes

▲ **Figura 15-2.** Diagramă decizională pentru diagnosticarea cauzelor diareei cronice.

B. Studii suplimentare

Dacă nu se identifică cauza diareei, sunt necesare studii suplimentare.

1. Cuantificarea greutății totale a grăsimii din scaunul colectat pe parcursul a 24 de ore. Dacă scaunul colectat cântărește mai puțin de 200 până la 300 g în 24 de ore, acest lucru exclude diareea și sugerează o tulburare funcțională, cum ar fi sindromul de intestin iritabil. Dacă scaunul cântărește mai mult de 1.000 până la 1.500 g, acest lucru sugerează un proces secretor intens, inclusiv tumori neuroendocrine. Dacă grăsimea din scaun cântărește mai mult de 10 g/24 h, confirmă o tulburare de malabsorbție. (Vezi mai jos boala celiacă și studii specifice în cazurile de malabsorbție.)

2. Alte proceduri imagistice. Identificarea oricărei calcificări pe o radiografie abdominală simplă confirmă diagnosticul de pancreatită cronică, deși tomografia computerizată abdominală și ecografia endoscopică sunt mai sensibile în acest scop (și, de asemenea, pentru cancerul pancreatic). Studiile intestinului subțire cu bariu, tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică sunt utile în diagnosticul bolii Crohn, limfomului intestinului subțire, tumorilor carcinoide și diverticulilor jejunali. Tumorile neuroendocrine pot fi localizate prin scintigrafie cu receptori de somatostatină. O retenție mai mică de 11% la scintigrafie după șapte zile de administrare intravenoasă de 75Se-homotaurocolat sugerează malabsorbția a sărurilor biliare.

3. Studii de laborator

A. METODE SEROLOGICE PENTRU DETECTAREA TUMORILOR NEUROENDOCRINE. Diareele secretorii cauzate de tumorile neuroendocrine sunt rare și ar trebui luate în considerare la pacienții cu diaree apoasă cronică, cu volum mare (mai mult de 1 l/zi), cu o diferență osmotică normală care persistă în timpul postului. Se pot încerca măsurători ale secretagogilor din diverse tumori endocrine, inclusiv cromogranina A serică, peptida intestinală VIP (VIP) (VIPom), calcitonina (carcinomul tiroidian medular), gastrina (sindromul Zollinger-Ellison) și acidul 5-hidroxiindolacetic urinar (5-HIAA) (carcinoid).

B. TESTE RESPIRATORII. Diagnosticul creșterii bacteriene excesive în intestinul subțire se confirmă prin teste respiratorii neinvazive

(detectarea D-[^{14C}] xilozei, glucozei sau lactulozei) sau prin obținerea de material din intestinul subțire prin aspirație pentru cultură cantitativă în vederea determinării bacteriilor aerobe și anaerobe.

► Tratament

La anumiți pacienți cu diaree cronică, pot fi utilizate mai multe medicamente antidiareice, discutate mai târziu . Opioidele sunt sigure pentru majoritatea pacienților cu simptome cronice și stabile.

Loperamidă: 4 mg inițial și apoi 2 mg după fiecare scaun diareic (maximum: 16 mg/zi).

Difenoxilat cu atropină: un comprimat de trei sau patru ori pe zi, după cum este necesar.

Codeină și tinctură de opiu dezodorizată: din cauza potențialului de formare a dependenței, aceste medicamente sunt evitate, cu excepția cazurilor de diaree cronică rezistentă la tratament. Codeina poate fi administrată în doze de 15 până la 60 mg la fiecare 4 ore; tinctură de opiu, 0,3 până la 1,2 ml la fiecare 6 ore, după cum este necesar.

Clonidină: Agoniștii alfa- $_2$ adrenergici inhibă secreția intestinală de electroliți. Clonidina, 0,1 până la 0,6 mg de două ori pe zi, sau un plasture cu clonidină, 0,1 până la 0,2 mg/zi, pot fi utile la anumiți pacienți cu diaree secretorie, diaree diabetică sau criptosporidioză.

Octreotidă: Acest analog de somatostatină stimulează absorbția intestinală a fluidelor și electroliților și inhibă secreția de lichide intestinale și eliberarea de peptide gastrointestinale. Se administrează în cazuri de diaree secretorie cauzată de tumori neuroendocrine (VIPoame, tumori carcinoide) și în anumite cazuri de diaree asociată cu SIDA. Dozele eficiente variază între 50 și 250 mg subcutanat de trei ori pe zi.

Colestiramina: Această rășină care leagă sărurile biliare este adesea utilă la pacienții cu diaree indusă de sărurile biliare, fie ea idiopatică, fie secundară rezecției intestinale sau afectării ileale. Se recomandă o doză de 4 g de una până la trei ori pe zi.

Fan E și colab. Rezolvarea problemelor clinice. O intuiție. N Engl J Med. 3 iulie 2008;359(1):75-80. [PMID: 18596276]

Fan X și colab. Creșterea excesivă a bacteriilor la nivelul intestinului subțire, malabsorbția acizilor biliari și intoleranța la gluten ca posibile cauze ale diareei apoase cronice. Aliment Pharmacol Ther. 15 mai 2009;29(10): 1069-77. [PMID: 19222407]

Gasbarrini A și colab. Prima Conferință de Consens privind Testarea H2-Espirală de la Roma. Metodologia și indicațiile testării H2-espirală în bolile gastrointestinale: Conferința de Consens de la Roma. Aliment Pharmacol Ther. 30 martie 2009;29(supliment 1):1-49. [PMID: 19344474] Pilotto A și colab. Investigatorii Proiectului SOFIA. Prevalența diareei și asocierea acesteia cu consumul de droguri la pacienții vârstnici ambulatori: un studiu multicentric. Am J Gastroenterol. Noiembrie 2008;103(11):2816-23. [PMID: 18721240]

Schiller LR. Diaree și malabsorbție la vârstnici. Gastroenterol Clin North Am. 2009 sept.;38(3):481-502. [PMID: 19699409]

HEMORAGIA A TUBULUI DIGESTIV

1. Hemoragia aguda del tub digestivo alto

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Hematemeză (sânge roșu aprins sau „zaț de cafea").

► Melenă în aproape toate cazurile; hematochezie în hemoragiile masive ale tractului digestiv superior.

► Statusul volemic pentru a determina severitatea hemoragiei; hematocritul este un indicator inițial slab al pierderii de sânge.

► Endoscopia este diagnostică și poate fi terapeutică.

► Informații generale

În Statele Unite, peste 250.000 de pacienți sunt spitalizați în fiecare an pentru hemoragii gastrointestinale superioare acute, cu o rată a mortalității de 4 până la 10%. Aproximativ jumătate dintre acești pacienți au peste 60 de ani, iar rata mortalității este chiar mai mare la această grupă de vârstă. Pacienții rareori mor din cauza exsanguinării în sine, ci mai degrabă din cauza complicațiilor unei boli subiacente.

Cea mai frecventă manifestare a hemoragiei gastrointestinale superioare este hematemeza sau melena. Hematemeza poate fi reprezentată de sânge roșu aprins sau de un material asemănător zațului de cafea. Melena apare atunci când în tractul gastrointestinal superior s-au pierdut doar 50 până la 100 ml de sânge, în timp ce hematochezia necesită o pierdere de peste 1.000 ml. Deși hematochezia sugerează de obicei o origine inferioară a sângerării (de exemplu, colonul), în 10% din cazuri, hemoragia gastrointestinală superioară se poate prezenta cu hematochezie.

Hemoragia gastrointestinală superioară se oprește spontan la 80% dintre pacienți; în restul cazurilor, sunt indicate tratament medical urgent și evaluare endoscopică. Cei cu sângerări care au apărut cu mai mult de 48 de ore înainte de prezentare au un risc scăzut de recurență.

Etiologie

Sângerarea acută din tractul gastrointestinal superior poate proveni din mai multe locuri. Acestea sunt enumerate în ordinea frecvenței și discutate în detaliu mai târziu.

A. Ulcer peptic

Ulcerele peptice cauzează jumătate din toate sângerările gastrointestinale superioare severe, cu o rată generală a mortalității acute de 4%. Cu toate acestea, incidența sângerărilor ulceroase a scăzut în Statele Unite, probabil datorită eradicării *H. pylori* și profilaxiei cu inhibitori ai pompei de protoni la pacienții cu risc crescut.

B. Hipertensiune portală

Hipertensiunea portală cauzează 10 până la 20% din sângerările gastrointestinale. Aceste sângerări provin de obicei din varice esofagiene și mai rar din varice gastrice sau duodenale sau din gastropatie hipertensivă portală. Aproximativ 25% dintre pacienții cu ciroză au varice esofagiene medii spre mari, iar dintre aceștia, 30% prezintă sângerări variceale acute în decurs de doi ani. În ultimii 20 de ani, rata mortalității în spital a scăzut de la 40% la 15%, datorită îmbunătățirii îngrijirii. Cu toate acestea, se poate aștepta o rată a mortalității de 60 până la 80% în decurs de unu până la patru ani din cauza sângerărilor recurente sau a altor complicații ale bolilor hepatice cronice.

C. Lacrimi Mallory-Weiss

Lacerarea joncțiunii gastroesofagiene provoacă 5 până la 10% din hemoragiile gastrointestinale superioare. Mulți pacienți raportează

antecedente de consum excesiv de alcool sau greață. Mai puțin de 10% prezintă sângerări continue sau recurente.

D. Anomalii vasculare

Anomaliile vasculare se găsesc în tot tractul digestiv și pot duce la sângerări cronice sau acute. Acestea cauzează 7% din cazurile de sângerare gastrointestinală superioară acută. **Ectaziile vasculare** (angiodisplaziile) au un aspect roșu aprins, asemănător stelei. Pot face parte din afecțiuni sistemice (telangiectazie hemoragică ereditară, sindromul CREST) sau apar sporadic. Incidența lor este mai mare la pacienții cu boală renală cronică. Leziunea Dieulafoy constă dintr-o arteră submucoasă anormală, de calibru mare, cel mai frecvent în partea proximală a stomacului, care provoacă sângerări intermitente și recurente.

E. Neoplasme gastrice

Neoplasmele gastrice cauzează 1% din hemoragiile gastrointestinale superioare.

F. Gastrită erozivă

Deoarece acest proces este superficial, este o cauză relativ rară de sângerare gastrointestinală severă (<5% din cazuri) și are ca rezultat mai frecvent pierderi cronice de sânge. Eroziunile mucoasei gastrice sunt cauzate de AINS, alcool sau o afecțiune medicală sau chirurgicală gravă (leziuni ale mucoasei la stres).

G. Esofagită erozivă

Rareori, esofagita erozivă severă cauzată de refluxul gastroesofagian cronic poate provoca sângerări gastrointestinale superioare semnificative, în special la pacienții care stau la pat pentru o perioadă prelungită de timp.

H. Alţii

Aproximativ 2% din grefele aortice abdominale sunt complicate de o fistulă aortoenterică sau poate apărea ca manifestare inițială a unui anevrism netratat anterior. De obicei, este localizată între grefă sau anevrism și a treia porțiune a duodenului; se prezintă caracteristic cu sângerare precursoare inițială care nu duce la exsanguinare, cu melenă și hematemeză sau cu sângerare cronică intermitentă. Diagnosticul poate fi suspectat la endoscopia gastrointestinală superioară sau la CT abdominală. Intervenția chirurgicală este esențială pentru a preveni sângerarea care duce la exsanguinare. Cauzele mai puțin frecvente ale sângerării gastrointestinale superioare includ hemobilia (datorată tumorii hepatice, angiomului, traumatismului penetrant), malignitatea pancreatică și pseudoaneurismul *(hemosuccus pancreaticus)*.

► Evaluare inițială și tratament

A. Stabilizare

Pasul inițial este evaluarea hemodinamică. O tensiune arterială sistolică sub 100 mmHg indică un pacient cu risc crescut și hemoragie acută severă. O frecvență cardiacă mai mare de 100 bpm, cu o tensiune arterială sistolică peste 100 mmHg, semnifică o pierdere acută de sânge moderată. Tensiunea arterială sistolică și frecvența cardiacă normale sugerează o hemoragie relativ minoră. Hipotensiunea posturală și tahicardia sunt indicatori utili atunci când sunt prezente, dar pot fi cauzate de alte cauze decât hemoragia. Deoarece poate dura între 24 și 72 de ore pentru ca hematocritul să se echilibreze cu lichidul extravascular, acesta nu este un indicator fiabil al severității hemoragiei acute.

La pacienții cu sângerări semnificative, trebuie plasate două catetere intravenoase de calibru 18 sau mai mari înainte de efectuarea unor studii diagnostice suplimentare. Trebuie prelevată o probă de sânge pentru hemoleucogramă completă, timp de protrombină și raport internațional normalizat (INR), creatinină serică, enzime hepatice și grupa sanguină (pentru a anticipa o posibilă transfuzie). La pacienții fără instabilitate hemodinamică sau sângerare activă, resuscitarea radicală cu fluide poate fi amânată până la stabilirea amplorii hemoragiei. La persoanele cu dovezi de compromitere hemodinamică, trebuie administrată soluție salină 0,9% sau lactat Ringer și trebuie efectuată o testare încrucișată pentru a determina administrarea adecvată a două până la patru unități de concentrat de globule roșii. Administrarea de sânge de tip O negativ sau de tip specific este rareori necesară. La unii pacienți, se recomandă monitorizarea presiunii venoase centrale, dar inserarea cateterului nu trebuie să interfereze cu resuscitarea rapidă a volumului.

La toți pacienții suspectați de hemoragie gastrointestinală superioară activă trebuie plasată o sondă nazogastrică. Aspirația de sânge roșu aprins sau cu aspect de cafea confirmă sursa sângerării, deși la 10% dintre pacienții cu hemoragie gastrointestinală superioară confirmată, aspirațiile nu sunt sanguinolente, mai ales când sângerarea își are originea în duoden. O aspirație roșu aprins indică o sângerare activă și este asociată cu un risc mai mare de - hemoragie majoră și complicații, în timp ce o aspirație transparentă identifică pacienții cu un risc inițial mai mic. Eritromicina (250 mg) se administrează intravenos cu 30 de minute înainte de endoscopia gastrointestinală superioară pentru a promova golirea gastrică a cheagurilor și a îmbunătăți calitatea examenului endoscopic. Încercările de a opri sau reduce sângerarea prin lavaj gastric cu volume mari de lichid nu oferă niciun beneficiu și expun pacientul la un risc mai mare de aspirație. Reaspirația periodică a sondei nazogastrice indică o sângerare continuă sau o recurență a acesteia.

B. Înlocuirea sângelui

Volumul de fluide și produse sanguine necesar se bazează pe evaluarea semnelor vitale, dovezile de sângerare activă prin aspirat nazogastric și studiile de laborator. Trebuie administrate suficiente concentrate de globule roșii pentru a menține un hematocrit de 25 până la 30%. Dacă nu există sângerare continuă, hematocritul trebuie crescut cu 4% pentru fiecare unitate de concentrate de globule roșii transfuzate. La pacienții cu sângerare activă rapidă, transfuzia de sânge nu trebuie amânată, indiferent de hematocrit. Transfuzia este recomandabilă, chiar dacă hematocritul este mai mic. La persoanele cu sângerare activă, trombocitele sunt transfuzate dacă numărul de trombocite este mai mic de 50.000/µL și trebuie luate în considerare dacă funcția plachetară este afectată de utilizarea aspirinei sau clopidogrelului (indiferent de numărul de trombocite). Pacienții uremici (care au și trombocite disfuncționale) cu sângerare activă trebuie să primească trei doze de desmopresină, 0,3 mcg/kg, administrate intravenos, la intervale de 12 ore. La pacienții cu sângerare activă și coagulopatie și un INR >1,5, se administrează plasmă proaspătă congelată. Când este prezentă o sângerare masivă, trebuie administrată o unitate de plasmă proaspătă congelată pentru fiecare cinci unități de concentrat de globule roșii transfuzate.

C. Selecția inițială

O evaluare preliminară a riscului bazată pe mai mulți factori clinici ajută la resuscitare și la selecția rezonabilă a pacientului. Factorii clinici care prezic un risc crescut de sângerare recurentă și deces includ vârsta peste 60 de ani, comorbiditățile, tensiunea arterială

sistolică <100 mmHg, pulsul >100 respirații pe minut și prezența sângelui roșu aprins la aspiratul nazogastric sau la tușeul rectal.

1. Risc ridicat. Pacienții cu sângerare activă, manifestată prin hematemeză sau sânge roșu aprins în aspiratul nazogastric, șoc, instabilitate hemodinamică persistentă în ciuda resuscitării fluidelor, afecțiuni medicale concomitente grave sau dovezi de boală hepatică avansată trebuie internați într-o unitate de terapie intensivă. După resuscitarea adecvată, trebuie efectuată endoscopie urgentă, de obicei în decurs de 12 ore.

2. Risc scăzut spre moderat. După stabilizarea adecvată , toți ceilalți pacienți sunt internați într-o unitate de îngrijire pe niveluri sau într-o secție medicală pentru evaluare și tratament suplimentar. Pacienții fără dovezi de sângerare activă sunt supuși unei endoscopii non-urgente, cel mai adesea în decurs de 12 până la 24 de ore.

► Evaluare și tratament ulterioare

Tratamentul specific al diferitelor cauze ale sângerărilor gastrointestinale superioare este discutat în altă parte a acestui capitol . Următoarele intervenții generale sunt aplicabile majorității pacienților cu sângerări.

Impresia medicului despre sursa sângerării este corectă doar la 40% dintre pacienți. Semnele bolii hepatice cronice sugerează sângerări cauzate de hipertensiunea portală, dar o leziune diferită este identificată la 25% dintre pacienții cirotici. Un istoric de dispepsie, utilizare de AINS sau ulcer peptic sugerează ulcerul peptic. Sângerarea acută precedată de consumul excesiv de alcool sau de greață sugerează o ruptură Mallory-Weiss, deși majoritatea acestor pacienți nu au niciuna dintre acestea.

A. Endoscopie gastrointestinală superioară

Aproape toți pacienții cu hemoragii gastrointestinale superioare ar trebui să fie supuși unei endoscopii în primele 6 până la 24 de ore de la internarea la departamentul de urgență. În astfel de situații, - beneficiile acestei tehnici sunt triplate.

1. Permite identificarea sursei sângerării. Tratamentul medical adecvat, imediat și pe termen lung, este determinat de cauza sângerării. Pacienții cu hipertensiune portală sunt tratați diferit față de cei cu ulcer peptic. Atunci când intervenția chirurgicală este necesară din cauza unei sângerări necontrolate, sursa identificată în timpul endoscopiei determină abordarea chirurgicală.

2. Acesta permite evaluarea riscului de resângerare și triajul. Pacienții cu rupturi Mallory-Weiss fără sângerare , esofagită, gastrită și ulcere cu o bază albă și curată prezintă un risc foarte scăzut (<5%) de resângerare. Persoanele cu unele dintre aceste caracteristici, care au vârsta sub 60 de ani, fără instabilitate hemodinamică sau necesitate de transfuzie, fără alte boli concomitente grave și cu sprijin social stabil, pot fi externate din departamentul de urgență după endoscopie și programate pentru monitorizare ambulatorie. Alți pacienți cu unele dintre aceste leziuni cu risc scăzut sunt ținuți sub observație timp de 24 până la 48 de ore. Pacienții cu ulcere și sângerări active sau cu un vas vizibil sau cheag aderent, sau cei cu varice sângerânde, trebuie spitalizați timp de cel puțin trei zile și ținuți sub observație atentă în unitatea de terapie intensivă sau intermediară.

3. Acest lucru permite transformarea sa în terapie endoscopică. În leziunile cu sângerare activă, hemostaza poate fi realizată folosind modalități endoscopice, cum ar fi cauterizarea, injecția sau endoforcepsul. Aproximativ 90% dintre varice, cu sau fără sângerare, pot fi tratate eficient imediat prin injectarea unui agent sclerozant sau prin aplicarea de benzi de cauciuc pe varice. În mod similar, 90% dintre ulcere, angioame sau rupturi Mallory-Weiss cu sângerare sunt de obicei controlate prin injectarea de adrenalină, cauterizarea directă a vasului cu o sondă de încălzire sau electrocauterizare multipolară sau prin aplicarea unui endoforceps. Aceste proceduri sunt, de asemenea, utilizate pentru a trata anumite leziuni fără sângerare, cum ar fi ulcerele cu vase de sânge vizibile și angioamele. Tratamentul endoscopic specific al varicelor, ulcerelor peptice și rupturilor Mallory-Weiss este discutat în altă parte a acestui capitol.

B. Farmacoterapie imediată

1. Tratament cu inhibitori de aciditate. Inhibitorii intravenoși ai pompei de protoni (esomeprazol sau pantoprazol, în bolus de 80 mg, urmați de 8 mg/oră prin perfuzie intravenoasă continuă timp de 72 de ore) reduc riscul de sângerare recurentă la pacienții cu ulcere peptice care prezintă caracteristici de risc ridicat (sângerare activă, vas vizibil sau cheag aderent) după tratamentul endoscopic. - **Inhibitorii orali ai pompei de protoni** (esomeprazol, 40 mg; sau lansoprazol, 60 mg, de două ori pe zi, timp de cinci zile) pot fi, de asemenea, eficienți.

Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, a demonstrat că o perfuzie intravenoasă continuă de omeprazol *înainte de* endoscopie a dus la un număr mai mare de ulcere peptice cu bază clară (care nu necesită tratament endoscopic) și la un număr mai mic de ulcere cu sângerare activă sau cu un vas vizibil (reducând necesitatea tratamentului endoscopic) *în timpul* endoscopiei. În multe instituții, este o practică clinică standard administrarea unui inhibitor al pompei de protoni, oral sau intravenos, în doze mari, înainte de endoscopie, la pacienții cu sângerări gastrointestinale superioare semnificative. Pe baza constatărilor din timpul endoscopiei, administrarea inhibitorului pompei de protoni poate fi continuată sau întreruptă.

2. Octreotidă. Perfuzia intravenoasă continuă de octreotidă (100 mg bolus, urmată de 50 până la 100 mg/oră) reduce fluxul sanguin splanhnic și presiunea arterială portală și este eficientă în controlul inițial al sângerărilor legate de hipertensiunea portală. Se administrează rapid tuturor pacienților cu sângerare gastrointestinală superioară activă și dovezi de boală hepatică sau hipertensiune portală, în așteptarea determinării endoscopice a sursei sângerării.

În țările în care este disponibilă terlipresina, aceasta poate fi preferabilă octreotidei pentru tratamentul sângerărilor legate de hipertensiunea portală, datorită efectului său susținut de reducere a presiunii asupra venei porte și a varicelor și reducerii dovedite a mortalității.

C. Alte tratamente

1. Embolizare intraarterială. Tratamentul angiografic este rar utilizat la pacienții cu sângerări persistente din ulcere , angioame sau rupturi Mallory-Weiss la care endoscopia nu a dat rezultate bune și riscurile chirurgicale sunt ridicate.

2. Șunturi portosistemice intrahepatice transvenoase (TIPS). Plasarea unui stent metalic din vena hepatică în vena portă, prin ficat, decomprimă eficient sistemul venos portal și permite controlul sângerărilor variceale acute. Sunt indicate la pacienții a căror sângerare variceală acută nu a fost controlată prin metode endoscopice.

Capell MS şi colab. Managementul iniţial al hemoragiei gastrointestinale acute: de la evaluarea iniţială până la endoscopia gastrointestinală. Med Clin North Am. 2008 mai;92(3):491-509. [PMID: 18387374]
Laine L şi colab. Terapia endoscopică pentru ulcerele hemoragice: o abordare bazată pe dovezi, bazată pe meta-analize ale studiilor clinice randomizate controlate. Clin Gastroenterol Hepatol. Ianuarie 2009;7(1):33-47. [PMID: 18986845]
Spiegel BM. Endoscopie pentru hemoragia acută a tractului gastrointestinal superior: cât mai repede, cu atât mai bine. Gastrointest Endosc. 2009 august;70(2):236-9. [PMID: 19631802]
Stanley A şi colab. Tratamentul ambulatoriu al pacienţilor cu hemoragie gastrointestinală superioară cu risc scăzut: validare multicentrică şi evaluare prospectivă. Lancet. 2009; 3 ianuarie; 373(9657): 42-7. [PMID: 19091393]

2. Hemoragia aguda del tubo digestivo bajo

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Por lo general hay hematoquezia.
- Căutaţi 10% de los cazuri de hematoquezia se origina în tubo digestivo alto.
- Evaluare prin colonoscopie la pacienţi stabili.
- Sângerarea masivă activă necesită evaluare prin sigmoidoscopie, endoscopie gastrointestinală superioară, angiografie sau scintigrafie nucleară a hemoragiei.

► Informaţii generale

Hemoragia gastrointestinală inferioară îşi are originea sub ligamentul Treitz, adică în intestinul subţire sau în colon; cu toate acestea, în peste 95% din cazuri, îşi are originea în colon. Gravitatea sa variază de la sângerare anorectală uşoară până la hematochezie masivă. Sângele roşu aprins care se scurge în toaletă după o defecare sau amestecat cu scaun maroniu solid indică o sângerare uşoară, de obicei de origine anorectalo-sigmoidiană şi poate fi evaluată ambulatoriu. Hemoragia gastrointestinală inferioară semnificativă este mai frecventă la bărbaţii în vârstă. La pacienţii spitalizaţi cu sângerare gastrointestinală, sângerarea gastrointestinală inferioară apare cu aproximativ un sfert din frecvenţa hemoragiei gastrointestinale superioare şi are de obicei o evoluţie mai benignă. Pacienţii spitalizaţi cu sângerare gastrointestinală inferioară sunt mai puţin predispuşi să dezvolte şoc sau ortostază (<20%) sau să necesite transfuzii (<40%). La peste 85% dintre pacienţi, sângerarea se opreşte spontan , iar mortalitatea în spital este mai mică de 4%.

Etiologie

Originea acestor leziuni depinde de vârsta pacientului şi de severitatea procesului care provoacă sângerarea. La persoanele sub 50 de ani, cele mai frecvente cauze sunt colita infecţioasă, boala anorectală şi boala inflamatorie intestinală. La adulţii în vârstă, se observă frecvent hematochezie semnificativă, adesea asociată cu diverticuloză, ectazie vasculară, malignitate sau ischemie. În 20% din episoadele de sângerare acută, cauza rămâne neidentificată.

A. Diverticuloză

Hemoragia apare la 3 până la 5% dintre toţi pacienţii cu diverticuloză şi este cea mai frecventă cauză a sângerărilor gastrointestinale inferioare severe, reprezentând aproximativ 50% din cazuri. La un procent semnificativ de pacienţi, aceasta este asociată cu utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Deşi diverticulii sunt mai frecvenţi în hemicolonul stâng, sângerarea provine de obicei din partea dreaptă. Hemoragia diverticulară se prezintă de obicei cu hematochezie acută, nedureroasă, de volum mare, de culoare maro deschis sau roşu la persoanele cu vârsta peste 50 de ani. În peste 95% din cazuri, este necesară o transfuzie de sânge mai mică de patru unităţi. Sângerarea se rezolvă spontan în 80% din cazuri, dar recurenţa este posibilă la până la 25% dintre pacienţi.

B. Ectazii vasculare

Ectaziile vasculare (sau angiodisplaziile) apar în întregul tract gastrointestinal superior şi inferior şi provoacă sângerări nedureroase, de la melenă sau hematochezie până la pierderi ocultе de sânge. Acestea reprezintă 3% din sângerările gastrointestinale inferioare şi se observă cel mai frecvent în cecum şi colonul ascendent. Sunt leziuni plate, roşii (2 până la 10 mm) cu vase periferice ectatice care radiază dintr-un vas central şi sunt mai frecvente la persoanele cu vârsta peste 70 de ani şi la cele cu boală renală cronică. La persoanele mai tinere, sângerarea îşi are originea de obicei în intestinul subţire.

Aproape toate ectaziile colonice sunt leziuni degenerative care par să provină din contracţia cronică a mucoasei colonice, care obstrucţionează drenajul venos al mucoasei. Cauza ectaziilor gastrice şi ale intestinului subţire este necunoscută. Unele sunt congenitale, parte a unui sindrom ereditar, cum ar fi telangiectazia hemoragică ereditară, sau legate de tulburări autoimune, în special sclerodermia. Ectaziile pot fi identificate la până la 6% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani, aşa că simpla lor prezenţă nu dovedeşte că leziunea provoacă sângerări, deoarece sângerarea activă este rareori observată.

C. Neoplasme

Polipii benigni şi carcinomul sunt adesea însoţite de pierderi cronice de sânge ocultе sau hematochezie anorectală intermitentă. În plus, malformaţiile colonice pot provoca până la 7% din sângerările gastrointestinale acute inferioare. După îndepărtarea endoscopică a polipilor colonici, pot apărea sângerări semnificative la 0,3% dintre pacienţi, timp de până la două săptămâni. Colonoscopia imediată este frecvent recomandată pentru a controla sângerarea post-polipectomie şi a minimiza nevoia de transfuzii.

D. Enteropatie inflamatorie

Pacienţii cu boli inflamatorii intestinale (în special colită ulcerativă) prezintă adesea diaree cu hematochezie în cantităţi variabile. Sângerarea variază de la pierderea de sânge ocult până la hematochezie recurentă, de obicei amestecată cu scaunul. Sunt frecvent prezente simptome de durere abdominală, tenesmus şi urgenţă la micţiune.

E. Boli anorectale

Tulburările anorectale (hemoroizi, fisuri) produc aproape întotdeauna o cantitate mică de sânge roşu aprins, care poate fi observată pe hârtia igienică, pătând scaunul sau picurând în vasul de toaletă. În unele cazuri, sângerarea este abundentă . Hemoroizii sunt cauza a 10% dintre pacienţii spitalizaţi cu sângerări gastrointestinale inferioare. Ulcerele rectale cauzează aproximativ 9% din aceste cazuri de sângerare, cel mai adesea la pacienţii vârstnici sau debilitaţi cu constipaţie.

F. Colită ischemică

Această afecțiune este aproape întotdeauna observată la pacienții vârstnici, care suferă de obicei de boală aterosclerotică. Aproape toate cazurile apar spontan din episoade tranzitorii de ischemie non-ocluzivă. Colita ischemică poate apărea, de asemenea, la 5% dintre pacienți după intervenții chirurgicale pentru anevrisme ileoaortice sau aortice abdominale. La tineri, ischemia colonică poate apărea din cauza vasculitei , tulburărilor de coagulare, terapiei cu estrogen și alergării pe distanțe lungi. Colita ischemică provoacă hematochezie sau diaree cu sânge, însoțită de crampe ușoare. În majoritatea cazurilor, sângerarea este minoră și se rezolvă spontan.

G. Alte

Proctita indusă de radiații provoacă sângerări anorectale care pot apărea la luni sau ani după radiațiile pelvine. Endoscopia evidențiază multiple telangiectazii rectale. Colita infecțioasă acută (vezi mai sus, Diaree acută) provoacă de obicei diaree cu sânge. Cauzele rare de sângerare gastrointestinală inferioară includ ischemia vasculitică, ulcerul rectal solitar, ulcerele induse de AINS la nivelul intestinului subțire sau al hemicolonului drept, diverticulii intestinului subțire și varicele colonice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Culoarea scaunului ajută la distingerea sângerării gastrointestinale superioare de cea inferioară, în special atunci când este observată de un medic. Scaunele maronii amestecate cu sânge sau cu dungi de sânge prezic o origine rectosigmoidiană sau anală. Volumele mari de sânge roșu aprins indică o sursă colonică; scaunele maronii denotă o leziune la nivelul hemicolonului drept sau al intestinului subțire; iar scaunele negre (melena) prezic o origine proximală de ligamentul lui Treitz. Deși la 10% dintre pacienții internați cu hematochezie auto-raportată, sângerarea provine din tractul gastrointestinal superior (de exemplu, ulcer peptic), aceasta apare aproape întotdeauna în cazurile de hemoragie masivă cu instabilitate hemodinamică. Sângerarea nedureroasă, în volum mare, sugerează adesea hemoragie diverticulară. Diareea cu sânge însoțită de dureri abdominale colice, urgență sau tenesmus este caracteristică enteropatiei inflamatorii, colitei infecțioase sau colitei ischemice.

B. Teste de diagnostic

Considerațiile importante în tratament includ excluderea originii tractului gastrointestinal superior, anoscopia și sigmoidoscopia, colonoscopia, scintigrafia nucleară a hemoragiei și angiografia, precum și enteroscopia prin pulsie a intestinului subțire sau imagistica capsulei.

1. Excluderea originii gastrointestinale superioare. Trebuie luată în considerare aspirația prin sondă nazogastrică , în special la persoanele compromise hemodinamic. Aspirația de sânge roșu aprins sau material maro închis („zaț de cafea”) pozitiv cu guaiac indică puternic hemoragie gastrointestinală superioară. Dacă nu se observă sânge și se aspiră bila, o origine gastrointestinală superioară se găsește la doar 1% dintre pacienți.

2. Anoscopie și sigmoidoscopie. La persoanele sănătoase, sub 45 de ani, fără anemie, care prezintă sângerări de volum mic, se efectuează anoscopie și sigmoidoscopie pentru a căuta semne de boală anorectală, enteropatie inflamatorie sau colită infecțioasă. Dacă se constată o leziune, nu este necesară imediat o evaluare suplimentară, cu excepția cazului în care sângerarea persistă sau reapare. La pacienții cu vârsta peste 45 de ani cu hematochezie de volum mic, întregul colon trebuie evaluat prin colonoscopie pentru a exclude o tumoră.

3. Colonoscopie. La pacienții cu sângerări acute, abundente, care necesită spitalizare, studiul inițial este, în majoritatea cazurilor, o colonoscopie. Inițial, intestinul este spălat cu cantități abundente de soluție de irigare colonică până când lichidul urinar este lipsit de sânge și cheaguri (4 până la 10 l oral sau 1 l la fiecare 30 de minute timp de 2 până la 5 ore prin sondă nazogastrică). Pentru pacienții cu semne vitale stabile și sângerare aparent controlată, colonoscopia se efectuează electiv în primele 24 de ore de la internare. Pentru persoanele cu semne de instabilitate hemodinamică severă (semne vitale instabile) sau cu semne de sângerare activă, continuă în timpul preparării intestinale, trebuie efectuată o colonoscopie urgentă în primele 2 ore după prepararea intestinală, cât timp lichidul urinar este încă lipsit de cheaguri. Această măsură permite identificarea locului sângerării în 70 până la 85% din cazuri, iar în până la 20% din cazuri, leziunea cu risc crescut poate fi identificată și corectată.

4. Scintigrafie și angiografie pentru sângerări. Scintigrafia cu globule roșii marcate cu technețiu poate identifica sângerări active semnificative și, în unele cazuri, poate identifica sursa în intestinul subțire, pe partea dreaptă sau pe partea stângă a colonului. Prin urmare, mulți medici solicită scintigrafie pentru sângerare pentru a ajuta la luarea deciziilor inițiale. Dacă nu se detectează sângerare la scintigrafie, se efectuează o colonoscopie electivă în primele 24 de ore după prepararea intestinală convențională. Când se identifică sângerarea la scintigrafie, se comandă o angiografie urgentă în locul colonoscopiei. O scintigrafie nucleară pozitivă este mai probabilă la pacienții cu sângerări roșu aprins sau scaune maronii în momentul scanării. Majoritatea sângerărilor sunt lente sau intermitente, astfel încât aproximativ 50% din scanările nucleare sunt diagnostice, iar precizia lor în identificarea sursei este slabă. Prin urmare, utilizarea principală a scintigrafiei este de a determina dacă sângerarea este activă și, prin urmare, dacă trebuie efectuată angiografia. Mai puțin de 50% dintre pacienții cu o scintigrafie pozitivă au o angiografie pozitivă. Prin urmare, angiografia se efectuează numai la pacienții cu scintigrafie cu technețiu pozitivă la care se consideră că sângerarea este abundentă și activă.

La persoanele cu sângerări abundente din porțiunea inferioară a tractului digestiv, manifestate prin instabilitate hemodinamică continuă și hematochezie, trebuie efectuată o angiografie de urgență fără a încerca colonoscopia sau scintigrafia .

5. Enteroscopie push sau imagistică capsulă a intestinului subțire. Mai puțin de 5% din episoadele acute de sângerare gastrointestinală inferioară își au originea în intestinul subțire, ceea ce împiedică evaluarea diagnostică prin endoscopie gastrointestinală superioară și colonoscopie. Deoarece intestinul subțire este rareori cauza sângerării acute, acesta nu este, în general, evaluat în timpul episodului inițial de sângerare gastrointestinală inferioară acută. Cu toate acestea, intestinul subțire este investigat la pacienții cu sângerări recurente inexplicabile de origine necunoscută. (Vezi mai jos, Hemoragie gastrointestinală de origine necunoscută.)

► Tratament

Stabilizarea inițială, înlocuirea sângelui și triajul se efectuează în același mod descris pentru hemoragia gastrointestinală superioară acută.

A. Colonoscopie terapeutică

Leziunile cu risc crescut (de exemplu, angioectazia sau diverticulul, ulcerul rectal cu sângerare activă sau un vas vizibil) pot fi tratate endoscopic cu injecție de adrenalină, cauterizare (sondă bipolară sau generatoare de căldură) sau prin aplicarea de endoforcepsuri sau benzi metalice. În hemoragia diverticulară cu leziuni cu risc crescut identificate la colonoscopie, sângerarea reapare la jumătate dintre pacienții netratați, comparativ cu practic nicio recurență la cei tratați endoscopic. Proctita iradiată este tratată prin aplicații terapeutice de cauterizare pe telangiectazii rectale, de preferință cu un coagulator cu plasmă de argon.

B. Embolizare intra-arterială

Când leziunea hemoragică este identificată, angiografia cu embolizare selectivă realizează hemostază imediată la peste 95% dintre pacienți. Complicațiile majore (în special colita ischemică) apar în 5% din cazuri, iar sângerarea recidivează în până la 25%.

C. Tratament chirurgical

La mai puțin de 5% dintre pacienții cu hemoragie gastrointestinală inferioară acută, intervenția de urgență este necesară datorită eficacității tehnicilor colonoscopice și angiografice. Este indicată la pacienții cu sângerare activă care necesită mai mult de patru până la șase unități de sânge într-o perioadă de 24 de ore sau mai mult de 10 unități în total, atunci când tratamentele endoscopice și angiografice au eșuat. Majoritatea sângerărilor sunt secundare unui diverticul sau ectaziei vasculare. Localizarea preoperatorie a locului sângerării folosind scintigrafia sau angiografia permite rezecția limitată a segmentului sângerând al intestinului subțire sau al colonului. Dacă localizarea precisă nu este posibilă sau dacă este indicată intervenția chirurgicală de urgență din cauza sângerării masive, este necesară colectomia abdominală totală cu anastomoză ileorectală, iar morbiditatea și mortalitatea sunt mult mai mari decât în cazul rezecțiilor limitate.

Intervenția chirurgicală poate fi indicată și la pacienții cu două sau mai multe spitalizări pentru hemoragie diverticulară, în funcție de severitatea hemoragiei și de alte afecțiuni concomitente ale pacientului.

Lanas A și colab. Tendințe în timp și impactul sângerărilor gastrointestinale superioare și inferioare și al perforării în practica clinică. Am J Gastroenterol. Iulie 2009;104(7):1633-41. [PMID: 19574968]

Strate LL și colab. Factori de risc pentru mortalitate în hemorizările intestinale inferioare. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 sept.;6(9):1004-10. [PMID: 18558513]

Strate LL și colab. Rolul colonoscopiei și al altor proceduri în gestionarea sângerărilor intestinale acute inferioare. Clin Gastroenterol Hepatol. 24 decembrie 2009 [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20036757]

3. Sângerare gastrointestinală de origine necunoscută

Această sângerare gastrointestinală ocultă se referă la sângerarea de origine necunoscută care persistă sau recidivează după evaluarea prin endoscopie superioară și colonoscopie. În *sângerarea evidentă de origine necunoscută,* există dovezi vizibile persistente sau recurente de sângerare gastrointestinală (hematemeză, hematochezie sau melenă). Până la 5% dintre pacienții spitalizați cu astfel de sângerări evidente nu au o cauză identificată la endoscopia superioară sau colonoscopie (și, prin urmare, prezintă sângerări evidente de origine necunoscută). *Sângerarea ocultă* este o sângerare pe care pacientul nu o detectează. Se manifestă prin rezultate pozitive repetate la testele de sânge ocult în fecal (FOBT) sau la testele imunochimice fecale, anemie recurentă cu deficit de fier sau ambele, fără nicio pierdere vizibilă de sânge (așa cum este descris mai târziu).

Sângerarea de origine necunoscută (evidentă sau ascunsă) se datorează aproape întotdeauna leziunilor din intestinul subțire. Cu toate acestea, în până la o treime din cazuri, există o sursă de sângerare în tractul gastrointestinal superior sau distal, care a fost omisă în timpul studiilor endoscopice anterioare. Hematemeza și melena sugerează o sursă proximală de ligamentul Treitz (adică în esofag, stomac sau duoden): eroziuni într-o hernie hiatală („eroziuni Cameron"), ulcer peptic, ectazie vasculară, malformație vasculară Dieulafoy, gastropatie hipertensivă portală, varice gastroduodenale, neoplasme duodenale, fistulă aortoenterică sau leziuni hepatice și pancreatice. În colon, leziunile cel mai frecvent omise sunt ectaziile și neoplasmele vasculare. Cauza sângerării de origine necunoscută din intestinul subțire depinde de vârsta pacientului. Cele mai frecvente cauze ale sângerărilor intestinale subțiri la persoanele sub 40 de ani sunt neoplazice (tumora stromală, limfoame, adenocarcinoame, carcinoide), boala Crohn, boala celiacă și diverticulul Meckel. Aceste afecțiuni apar și la pacienții peste 40 de ani, dar ectazia vasculară și ulcerele induse de AINS sunt mult mai frecvente.

Evaluarea hemoragiei de origine necunoscută

Evaluarea sângerărilor de origine necunoscută depinde de vârsta și starea generală de sănătate a pacientului, de simptomele asociate și de severitatea sângerării. La un pacient vârstnic cu comorbidități grave, fără simptome gastrointestinale și cu sângerări de origine necunoscută, la care se suspectează ectazie vasculară, este rezonabil să se limiteze investigațiile diagnostice, cu condiția ca anemia să poată fi tratată cu fier pe termen lung sau cu transfuzii ocazionale. Pe de altă parte, o evaluare diagnostică amănunțită este indicată la pacienții mai tineri cu sângerări oculte (la care tumorile intestinului subțire sunt cea mai frecventă cauză) și la pacienții vârstnici simptomatici cu sângerări de origine necunoscută sau evidentă. Endoscopia superioară și colonoscopia trebuie repetate pentru a confirma că nu a fost omisă o leziune în aceste regiuni. Dacă aceste studii nu relevă constatări semnificative, trebuie efectuată endoscopie cu capsulă pentru a evalua intestinul subțire. Endoscopia capsulă este superioară studiilor radiografice (serii gastrointestinale superioare, enterocliză sau enterografie tomografică computerizată) și enteroscopiei convenționale pentru identificarea anomaliilor intestinului subțire și demonstrarea posibilei surse a sângerărilor oculte la 60% până la 70% dintre pacienți, în special anomalii vasculare (25% până la 35%), ulcere (25%) și neoplasme (10%). Tratamentul ulterior depinde de constatările endoscopiei capsulă. Laparoscopia este necesară dacă se identifică o tumoră în intestinul subțire în timpul endoscopiei capsulă sau al studiilor radiografice. Alte leziuni identificate în imagistica vasculară pot fi evaluate suplimentar folosind enteroscoape moderne cu baloane sau teci spiralate pentru a avansa enteroscopul în cea mai mare parte a intestinului subțire, atât în direcție anterogradă, cât și retrogradă. Se pot preleva biopsii, neoplasmele pot fi rezecate, iar ectaziile vasculare pot fi cauterizate. În cazurile de hemoragie acută masivă sau semnificativă hemodinamic, angiografia poate fi preferabilă enteroscopiei pentru localizarea și embolizarea oricăror anomalii vasculare hemoragice. Tomografia computerizată abdominală trebuie luată în considerare pentru a exclude originile pancreatice sau hepatice ale sângerării. La persoanele sub 30 de ani, este recomandabilă o scintigrafie cu radionuclizi pentru a identifica diverticulii Meckel. Odată cu apariția endoscopiei cu capsulă și a tehnicilor endoscopice avansate pentru evaluarea și tratarea leziunilor hemoragice din intestinul subțire, enteroscopia

intraoperatorie a acestui segment al tractului digestiv este rareori necesară.

4. Sângerări oculte ale tractului digestiv

Hemoragia gastrointestinală ocultă se referă la sângerări care nu sunt evidente pentru pacient. Pierderea cronică de sânge gastrointestinal mai mică de 100 ml/zi poate să nu modifice în mod vizibil aspectul scaunului. Prin urmare, sângerarea ocultă la un adult este identificată prin rezultate pozitive la testele de sânge ocult în fecal (FOBT) și testele imunochimice fecale (FIT) sau prin anemie feriprivă fără pierderi vizibile de sânge. FOBT sau FIT pot fi efectuate la pacienții cu simptome gastrointestinale sau ca parte a unui program de screening pentru cancerul colorectal (Capitolul 39). În programele de screening, 2% până la 6% dintre pacienți au rezultate pozitive la aceste teste.

În Statele Unite, 2% dintre bărbați și 5% dintre femei au anemie feriprivă (feritină serică <30 până la 45 µg/L). La femeile aflate la premenopauză, acest tip de anemie este aproape întotdeauna atribuit pierderii de fier legate de menstruație și sarcină; cu toate acestea, în 10% din cazuri, pierderea cronică de sânge este de origine gastrointestinală. Pierderea ocultă de sânge poate apărea oriunde în tractul digestiv. La 15% până la 30% dintre bărbați și femei aflate la postmenopauză, poate fi identificată o posibilă cauză gastrointestinală a pierderii de sânge, iar în 35% până la 55%, cauza se află în tractul gastrointestinal superior; în 10%, există o afecțiune malignă. Deficiența de fier este rareori cauzată de malabsorbție (în special boala celiacă) sau malnutriție. Cele mai frecvente cauze sunt: 1) neoplasme; 2) anomalii vasculare (ectazii vasculare); 3) leziuni acido-peptice (esofagită, ulcer peptic, eroziuni în hernia hiatală); 4) infecții (nematode, în special anchilostoze; tuberculoză); 5) medicamente (în special AINS sau acid acetilsalicilic); și 6) alte cauze, cum ar fi enteropatia inflamatorie.

► Evaluarea sângerărilor oculte

Adulții asimptomatici cu teste pozitive pentru sânge ocult în materiile fecale (FOBT) sau teste imunochimice fecale (FIT) efectuate ca parte a screeningului pentru cancerul colorectal trebuie supuși colonoscopiei (Capitolul 39). Toți adulții simptomatici cu rezultate pozitive la FOBT sau FIT sau cu anemie feriprivă trebuie supuși unei evaluări gastrointestinale superioare și inferioare prin endoscopie superioară și colonoscopie, cu excepția cazului în care anemia poate fi atribuită definitiv unei surse non-gastrointestinale (de exemplu, menstruație, donare de sânge sau intervenție chirurgicală recentă). Este important să se evalueze persoanele cu anemie feriprivă pentru o posibilă boală celiacă utilizând măsurarea transglutaminazei IgA pe baza țesutului duodenal sau prin biopsie. După evaluarea tractului gastrointestinal superior și inferior prin endoscopie superioară și colonoscopie, se știe că sursa sângerării oculte rămâne neidentificată și inexplicabilă la 30 până la 50% dintre pacienți.

La persoanele cu vârsta sub 60 de ani cu sângerări oculte sau deficit de fier inexplicabil, se recomandă o evaluare suplimentară a intestinului subțire pentru a identifica sursa pierderii de sânge ocult (așa cum s-a descris anterior) și a exclude neoplazia în acea zonă a tractului digestiv sau enteropatia inflamatorie. La persoanele cu vârsta peste 60 de ani cu sângerări oculte care au prezentat rezultate normale la evaluarea endoscopică inițială și care nu au prezentat alte semne sau simptome tulburătoare (cum ar fi dureri abdominale sau pierdere în greutate), sângele extravazat provine adesea din ectazii cardiovasculare, care sunt uneori nesemnificative clinic. Din acest motiv, este rezonabil să se inițieze un tratament empiric de suplimentare cu fier și să se monitorizeze pacientul pentru semne de sângerare semnificativă clinic. În cazurile de anemie care prezintă o ameliorare redusă cu suplimentarea cu fier sau pierdere cronică, persistentă și ocultă de sânge din tractul gastrointestinal, se recomandă o evaluare suplimentară pentru pierderea de sânge ocult (așa cum s-a descris anterior). Dacă este posibil, utilizarea agenților antiplachetari (aspirină, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, clopidogrel) trebuie întreruptă.

Gerson LB. Sângerări gastrointestinale recurente după endoscopie superioară și colonoscopie negative. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 august; 7(8):828-33. [PMID: 19306947]
Gerson LB și colab. Complicații asociate cu copierea enteroscopică cu balon dublu în nouă centre din SUA. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 noiembrie; 7(11):1177-82. [PMID: 19602453]
Gerson LB și colab. Rezultate pe termen lung după enteroscopia cu dublu balon pentru sângerări gastrointestinale obscure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 iunie;7(6):664-9. [PMID: 19558981]
Pasha SF și colab. Enteroscopia cu dublu balon și endoscopia cu capsulă au un randament diagnostic comparabil în boala intestinului subțire: o meta-analiză. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 iunie;6(6):671-6. [PMID: 18356113]

AFECȚII ALE PERITONEULUI

VALORACIÓN DE PACIENTES CON ASCITIS

Etiologia ascitei

Termenul „ascite" indică acumularea patologică de lichid în cavitatea peritoneală. Bărbații sănătoși nu au lichid în...

Ascita poate fi minimă sau foarte mică, dar femeile normale pot avea până la 20 ml în funcție de faza ciclului menstrual. Cauzele ascitei pot fi clasificate în două mari categorii fiziopatologice: cele asociate cu un peritoneu normal și cele asociate cu un peritoneu afectat (Tabelul 15-7). Cea mai frecventă cauză a ascitei este hipertensiunea portală secundară bolii hepatice cronice, care este prezentă la peste 80% dintre pacientele cu ascită. Tratamentul ascitei portală hipertensive este discutat mai detaliat în Capitolul 16. Cele mai frecvente cauze ale ascitei hipertensive non-portale includ infecțiile (peritonita).

Tabelul 15-7. Cauzele ascitei.

Peritoneu normal
Hipertensiune portală (SAAG > 1,1 g/100 ml)
1. Congestie hepatică [1]
Insuficiență cardiacă congestivă
Pericardită constrictivă
Insuficiența tricuspidă
Sindromul Budd-Chiari
Boala veno-ocluzivă
2. Boală hepatică[40] [41]

[40]Congestia hepatică este de obicei legată de SAAG > 1,1 g/100 ml și proteine totale în lichidul de ascită > 2,5 g/100 ml.

[41]Pot exista cazuri de „ascite mixte" în care ascita este complicată de hipertensiune portală din cauza unui proces secundar, cum ar fi infecția. În aceste cazuri, SAAG este > 1,1 g/100 ml.

SAAG, gradient de lichid ascitic seric și albumină.

- Ciroză
- Hepatita alcoolică
- Insuficiență hepatică fulminantă
- metastaze hepatice masive
- Fibroza hepatică
- Steatoză hepatică acută în sarcină

3. Ocluzia venei porte

Hipoalbuminemie (SAAG < 1,1 g/100 ml)

- Sindromul nefrotic
- Enteropatie cu pierdere de proteine
- Malnutriție severă cu anasarcă

Diverse afecțiuni (SAAG < 1,1 g/100 ml)

- Ascita chiloasă
- Ascita pancreatică
- Ascita biliară
- Ascita nefrogenă
- Ascita urinară
- Mixedem (SAAG > 1,1 g/100 ml)
- Boala ovariană

Boli peritoneale (SAAG < 1,1 g/100 ml) [2]

Infecții

- Peritonita bacteriană
- Peritonita tuberculoasă
- Peritonita fungică
- Peritonita asociată cu HIV

Boli maligne

- Carcinomatoza peritoneală
- Mezoteliom primar
- Pseudomixom peritoneal
- metastaze hepatice masive
- Carcinom hepatocelular

Alte afecțiuni

- Febra mediteraneană familială
- Vasculită
- Peritonita granulomatoasă
- Peritonita eozinofilică

tuberculoasă), afecțiune intraabdominală malignă, afecțiuni inflamatorii ale peritoneului și modificări ductale (chiloase, pancreatice, biliare).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În timpul interviului, se menționează adesea creșterea treptată a diametrului abdominal, împreună cu durerile abdominale, în funcție de cauză. Aproape toate cazurile de ascită sunt secundare bolilor hepatice cronice cu hipertensiune portală; prin urmare, este necesar să se interogheze pacienții cu privire la factorii de risc pentru bolile hepatice, în special consumul de alcool, transfuziile, tatuajele, utilizarea drogurilor injectabile, antecedentele de hepatită virală sau icter și nașterea într-o zonă endemică pentru hepatită. Antecedentele de cancer sau pierderea semnificativă în greutate ridică suspiciunea de ascită malignă.

Prezența febrei sugerează prezența lichidului peritoneal infectat, inclusiv peritonită bacteriană (spontană sau secundară). Pacienții cu boală hepatică cronică și ascită prezintă un risc crescut de peritonită bacteriană spontană. Peritonita tuberculoasă trebuie luată în considerare la imigranți, gazde imunocompromise sau alcoolici sever malnutriți.

Examenul fizic trebuie să se concentreze pe identificarea semnelor de hipertensiune portală și boală hepatică cronică. Presiunea venoasă jugulară crescută poate sugera insuficiență cardiacă dreaptă sau pericardită constrictivă. Un ficat mărit și sensibil este caracteristic hepatitei alcoolice acute sau sindromului Budd-Chiari. Prezența venelor mari în peretele abdominal cu flux cefalic sugerează, de asemenea, hipertensiune portală; fluxul direcționat din tractul gastrointestinal inferior indică obstrucția venelor hepatice. Semnele bolii hepatice cronice includ eritemul palmar, angioamele în formă de păianjen, ginecomastia și atrofia musculară.

Asterixisul poate fi secundar encefalopatiei hepatice. Anasarca rezultă din insuficiența cardiacă sau sindromul nefrotic cu hipoalbuminemie. În cele din urmă, ganglionii limfatici duri din regiunea supraclaviculară stângă sau din jurul ombilicului pot sugera o malignitate intraabdominală.

Examenul fizic este relativ insensibil pentru detectarea lichidului ascitic. În general, pacienții trebuie să aibă cel puțin 1.500 ml de lichid pentru ca acesta să fie detectat în mod fiabil prin această metodă. Chiar și pentru medicii experimentați, poate fi dificil să se facă distincția între obezitate și ascita cu volum mic. Ecografia abdominală confirmă prezența lichidului.

B. Date de laborator

1. Paracenteză abdominală. La toate persoanele cu ascită nou apărută, se va efectua paracenteză abdominală ca parte a evaluării diagnostice pentru a determina cauza. Această procedură este recomandată și la pacienții spitalizați diagnosticați cu ciroză și ascită (la care prevalența peritonitei bacteriene este de 10 până la 20%) și dacă pacienții cu ascită diagnosticată prezintă agravări clinice (apariția febrei, dureri abdominale, agravarea rapidă a funcției renale sau agravarea encefalopatiei hepatice) pentru a exclude peritonita bacteriană.

A. INSPECȚIE. Lichidul tulbure sugerează o infecție; lichidul lăptos se observă în ascita chiloasă din cauza nivelurilor crescute de trigliceride. Lichidul cu sânge este aproape întotdeauna atribuit paracentezei traumatice, dar este sanguinolent în până la 20% din cazurile de ascită malignă.

B. STUDII SISTEMATICE

1. Numărătoarea de celule. Cel mai important test este leucocitele cu diagnostic diferențial. Lichidul de ascită normal conține <500 leucocite/pl și <250 neutrofile polimorfonucleare (PMN)/pl. Orice afecțiune inflamatorie poate duce la un număr ridicat de leucocite în ascită. Un număr de PMN >250/pl (ascita neutrocitară) cu >75% din totalul leucocitelor sugerează puternic peritonită bacteriană, fie primară spontană, fie secundară (adică, din cauza unei infecții intraabdominale, cum ar fi un viscer perforat sau

► Informații generale

Infecția bacteriană spontană a lichidului de ascită apare fără o sursă evidentă de infecție intraabdominală. Se observă cu puține excepții la pacienții cu ascită cauzată de boli hepatice cronice. Translocarea bacteriilor enterice prin peretele intestinal sau vasele limfatice mezenterice duce la contaminarea lichidului de ascită, la fel ca și bacteriemia din alte locuri. Aproximativ 20 până la 30% dintre pacienții cirotici cu ascită dezvoltă peritonită spontană; cu toate acestea, incidența este mai mare de 40% la pacienții cu <1 g/100 ml de proteine totale în lichidul de ascită, probabil din cauza scăderii activității opsonizante a lichidului de ascită.

Aproape toate cazurile de peritonită bacteriană spontană se datorează unei infecții monomicrobiene. Cei mai frecvenți co-agenți

apendicita). Un număr ridicat de leucocite, cu predominanță de limfocite, ridică suspiciunea de tuberculoză sau carcinomatoză peritoneală.

2. Albumină și proteine totale. Gradientul lichid de ascită-albumină serică (SAAG) este cel mai bun test individual pentru clasificarea ascitei atunci când sunt prezente cauze hipertensive portale și nonportale (Tabelul 15-7). Gradientul, calculat prin scăderea albuminei din lichidul de ascită din albumina serică, se corelează direct cu presiunea portală. Un SAAG >1,1 g/100 ml sugerează hipertensiune portală subiacentă, în timp ce gradienții <1,1 g/100 ml indică cauze hipertensive nonportale.

Scorul SAAG are o precizie mai mare de 95% în clasificarea ascitei. Cu toate acestea, trebuie menționat că aproximativ 4% dintre pacienți au „ascite mixte", adică ciroză subiacentă cu hipertensiune portală complicată de o a doua cauză de formare a ascitei (cum ar fi malignitatea sau tuberculoza). În consecință, un scor SAAG ridicat indică hipertensiune portală, dar nu exclude o malignitate concomitentă.

Nivelurile totale de proteine din lichidul de ascită oferă indicii suplimentare care pot susține diagnosticul. În aproape toate cazurile de congestie hepatică secundară bolilor de inimă sau sindromului Budd-Chiari, se observă un SAAG crescut și o valoare ridicată a proteinelor (>2,5 g/100 ml). Cu toate acestea, niveluri crescute de proteine în lichidul de ascită se găsesc și la până la 20% dintre pacienții cu ciroză necomplicată. Două treimi dintre pacienții cu ascită malignă au o valoare totală a proteinelor >2,5 g/100 ml.

3. Cultură și colorație Gram. Cea mai bună tehnică constă în inocularea în flacoane de hemocultură aerobă și anaerobă cu 5 până la 10 ml de lichid ascitic la patul pacientului, ceea ce crește sensibilitatea pentru detectarea peritonitei bacteriene cu peste 85% la pacienții cu ascită neutrocitară (>250 PMN/pl), comparativ cu sensibilitatea de 50% a culturilor convenționale pe plăci de agar sau bulion.

C. Studii opționale. În anumite situații clinice specifice, sunt utile și alte studii de laborator. Nivelurile de glucoză și lactat dehidrogenază (LDH) ajută adesea la distingerea peritonitei bacteriene spontane de cea secundară (vezi mai jos). Amilaza crescută sugerează ascită pancreatică sau perforație a tractului gastrointestinal cu scurgerea secrețiilor pancreatice în lichidul de ascită. Perforarea arborelui biliar este suspectată atunci când concentrația de bilirubină din lichidul de ascită este mai mare decât în ser. Creatinina crescută în lichidul de ascită sugerează scurgere de urină din vezică sau uretere. Când se suspectează carcinomatoza peritoneală, se recomandă examinarea citologică a lichidului de ascită. Adenozin deaminază poate fi utilă în diagnosticul peritonitei tuberculoase.

C. Imagistică

Ecografia abdominală este utilă pentru confirmarea prezenței ascitei și ghidarea paracentezei. Atât imaginile ecografice, cât și cele tomografice computerizate permit diferențierea între cauzele ascitei hipertensive portale și non-portale. Ecografia Doppler și tomografia computerizată pot detecta tromboza venelor hepatice (sindromul Budd-Chiari) sau a venelor porte. La pacienții cu ascită hipertensivă non-portală, aceste studii ajută la detectarea limfadenopatiei și a masei mezenterului și a organelor solide, cum ar fi ficatul, ovarele și pancreasul. În plus, ele permit ghidarea biopsiilor percutanate cu ac ale acestor leziuni. Ecografia și tomografia computerizată sunt proceduri inadecvate pentru detectarea carcinomatozei peritoneale; utilitatea tomografiei cu emisie de pozitroni rămâne neclară.

D. Laparoscopie

Laparoscopia este un studiu important în evaluarea unor pacienți cu ascită hipertensivă non-portală (SAAG scăzut) sau mixtă. Aceasta permite vizualizarea directă și biopsia peritoneului, ficatului și a unor ganglioni limfatici intra-abdominali. Persoanele cu suspiciune de tuberculoză peritoneală sau malignitate care au tomografii computerizate nediagnostice și citologie cu lichid de ascită sunt cel mai bine evaluate folosind această metodă.

Hou W și colab. Ascita: diagnostic și tratament. Med Clin North Am. Iulie 2009;9394:801-17. [PMID: 19577115]
Wong CL și colab. Acest pacient are peritonită bacteriană sau hipertensiune portală ? Cum efectuez o paracenteză și cum analizez rezultatele? JAMA. 12 martie 2008;299(10):1166-78. [PMID: 18334692]
Zeller JL și colab. Pagina pacientului JAMA. Paracenteza abdominală. JAMA. 2008 Mar 12;299(10):1216. [PMID: 18334698]

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric de boală hepatică cronică și ascită.
- Febră și dureri abdominale.
- Constatări peritoneale la examinare care nu sunt observate frecvent.
- Număr de neutrofile în lichidul de ascită mai mare de 250 leucocite/ pl .

Agenții cauzali sunt bacteriile enterice gram-negative *(E. coli, Klebsiella pneumoniae,* specii de Enterococcus *)* sau bacteriile gram-pozitive *(Streptococcus pneumoniae,* streptococci *viridans).* Această peritonită nu este asociată cu bacterii anaerobe.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Între 80 și 90% dintre pacienții cu peritonită bacteriană spontană prezintă simptome; în multe cazuri, tabloul este subtil. Această afecțiune poate apărea la 10 până la 20% dintre pacienții spitalizați cu boli hepatice cronice, uneori fără semne sau simptome indicative.

Cele mai frecvente simptome sunt febra și durerile abdominale, care sunt observate la două treimi dintre pacienți. Peritonita bacteriană spontană se poate manifesta și prin alterarea stării mentale din cauza exacerbării sau precipitării encefalopatiei hepatice sau din cauza agravării bruște a funcției renale. În mod caracteristic, examenul fizic arată semne de boală hepatică cronică cu ascită. Sensibilitatea abdominală este prezentă la mai puțin de jumătate dintre pacienți, iar prezența acesteia sugerează alte afecțiuni preexistente.

B. Date de laborator

Cel mai important studiu de diagnostic este paracenteza abdominală . Lichidul de ascită trebuie trimis pentru numărătoarea leucocitelor și hemoleucograma; dacă este necesar, recipientele pentru hemocultură trebuie plasate la patul pacientului. Metode precum colorația Gram și benzile colorimetrice nu sunt sensibile.

În cazuri clinice adecvate, un număr de PMN în lichidul de ascită >250 celule/μL (ascita neutrocitară) este o dovadă probabilă a peritonitei bacteriene. Procentul de PMN este mai mare de 50 până

la 70% din leucocitele din lichidul de ascită și, de obicei, se apropie de 100%. Pacienții cu ascită neutrocitară sunt presupuși a fi infectați și ar trebui să li se inițieze tratamentul cu antibiotice, indiferent de simptome. Deși culturile bacteriene din lichidul de ascită sunt negative la 10 până la 30% dintre pacienții cu ascită neutrocitară („ascita neutrocitară fără cultură"), se consideră că acești pacienți au peritonită bacteriană și ar trebui trataţi empiric. Ocazional, o hemocultură pozitivă identifică microorganismul atunci când lichidul de ascită este steril.

Diagnostic diferențial

Peritonita bacteriană spontană trebuie diferențiată de peritonita bacteriană secundară, în care lichidul de ascită se poate infecta secundar printr-o infecție intraabdominală. Chiar și în prezența perforării, semnele și simptomele clinice ale peritonitei pot să nu fie observate din cauza separării peritoneului visceral și parietal de către lichidul de ascită. Cauzele peritonitei bacteriene secundare includ apendicita, diverticulita, ulcerul peptic și vezica biliară perforată. Infecția bacteriană secundară reprezintă 3% din cazurile de lichid de ascită infectat.

pentru a distinge între peritonita bacteriană spontană și infecția secundară. Până la două treimi dintre pacienții cu peritonită bacteriană secundară prezintă cel puțin două dintre următoarele: concentrație scăzută de glucoză (<50 mg/100 mL), concentrație crescută de LDH (mai mare decât cea serică) și proteine totale >1 g/100 mL. Numărul de neutrofile în lichidul de ascită >10.000/µL ridică, de asemenea, suspiciuni; cu toate acestea, majoritatea persoanelor cu peritonită secundară au concentrații de neutrofile în intervalul peritonitei spontane. Prezența mai multor microorganisme pe colorația Gram sau pe cultura lichidului de ascită stabilește diagnosticul de peritonită secundară.

Când se suspectează peritonita bacteriană secundară, trebuie efectuate tomografii computerizate abdominale și studii cu substanță de contrast hidrosolubilă ale tractului gastrointestinal superior și inferior pentru a căuta dovezi ale originii intra-abdominale a infecției. Când aceste studii sunt negative și se suspectează în continuare peritonita secundară , paracenteza se repetă după 48 de ore de terapie cu antibiotice pentru a confirma scăderea concentrațiilor de celule polimorfonucleare (PMN). Peritonita bacteriană secundară trebuie suspectată la pacienții al căror număr de PMN la 48 de ore nu este mai mic decât numărul de dinainte de tratament.

Ascita neutrocitară este observată și la unele persoane cu carcinomatoză peritoneală, ascită pancreatică sau ascită tuberculoasă. Cu toate acestea, în aceste circumstanțe, numărul de PMN este mai mic de 50% din leucocitele din lichidul de ascită.

► Prevenirea

Până la 70% dintre pacienții care supraviețuiesc unui episod de - peritonită bacteriană spontană prezintă un alt episod în decurs de un an. Frecvența infecțiilor recurente poate fi redusă la mai puțin de 20% prin administrarea profilactică (o dată pe zi) a 400 mg de norfloxacină, 250 până la 500 mg de ciprofloxacină sau a unui comprimat cu doză dublă de trimetoprim-sulfametoxazol, aceasta fiind o măsură recomandată. Profilaxia trebuie luată în considerare și la pacienții fără antecedente de peritonită bacteriană, dar care prezintă un risc crescut de infecție din cauza ascitei cu conținut scăzut de proteine (proteine totale în lichidul de ascită <1 g/100 ml). Deși nu a fost demonstrată o supraviețuire îmbunătățită la pacienții cirotici cu ascită tratați cu antibiotice profilactice, modelele analitice decizionale sugerează că administrarea acestor medicamente este o măsură rentabilă la pacienții cu antecedente de peritonită bacteriană sau conținut scăzut de proteine în lichidul de ascită.

► Tratament

Terapia empirică pentru peritonitei bacteriene spontane trebuie inițiată cu o cefalosporină de generația a treia (cefotaximă, 2 g intravenos la fiecare 8 până la 12 ore, sau ceftriaxonă, 1 până la 2 g intravenos la fiecare 24 de ore) sau cu un agent combinat format dintr-un inhibitor de prolactină/P-lactamază (cum ar fi ampicilina/sulbactamul, 2 g/1 g intravenos la fiecare 6 ore). Având în vedere riscul ridicat de nefrotoxicitate la pacienții cu boală hepatică cronică, aminoglicozidele trebuie evitate. Paracenteza trebuie repetată după 48 de ore de tratament, în special la pacienții a căror stare clinică nu s-a îmbunătățit. Dacă numărul de neutrofile din lichidul de ascită nu a scăzut cu 25%, profilaxia antibiotică trebuie ajustată (ghidată de rezultatele culturii și profilaxiei antibiotice), iar cauzele secundare ale peritonitei trebuie excluse. Durata optimă a terapiei este necunoscută, dar la mulți pacienți este suficientă o cură de 5 până la 10 zile sau până când numărul de celule polimorfonucleare din lichidul de ascită scade la mai puțin de 250 celule/ul.

Leziunile renale apar la până la 40% dintre pacienți și reprezintă o cauză majoră de deces. Albumina intravenoasă îmbunătățește fluxul sanguin arterial eficient și perfuzia renală, reducând incidența leziunilor renale și a mortalității. La pacienții cu risc crescut de a dezvolta insuficiență hepatorenală (cum ar fi cei cu creatinină inițială mai mare de 1 mg/100 ml, azot ureic din sânge (BUN) mai mare de 30 mg/100 ml sau bilirubină mai mare de 4 mg/100 ml), administrarea intravenoasă a 1,5 g/kg de albumină trebuie inițiată în prima zi și 1 g/kg în a treia zi. Dacă medicul suspectează o peritonită bacteriană secundară, se vor administra medicamente cu spectru larg pentru a proteja împotriva florei enterice aerobe și anaerobe, cu o cefalosporină de a treia generație și metronidazol, până la identificarea definitivă și tratamentul (de obicei chirurgical) al cauzei.

► Prognoză

Rata mortalității în cazul peritonitei bacteriene spontane este mai mare de 30%. Cu toate acestea, dacă este recunoscută și tratată prompt, rata este mai mică de 10%. Deoarece aproape toți pacienții au boli hepatice severe subiacente, mulți mor din cauza insuficienței hepatice, sindromului hepatorenal sau complicațiilor hemoragice cauzate de hipertensiunea portală. Cel mai eficient tratament pentru peritonita bacteriană spontană este transplantul de ficat.

Fernández J și colab. Profilaxia primară a peritonitei bacteriene spontane întârzie sindromul hepatorenal și îmbunătățește supraviețuirea în ciroză. Gastroenterologie. 2007 sept.;133(3):818-24. [PMID: 17854593]

Garcia-Tsao G și colab. Managementul și tratamentul pacienților cu ciroză și hipertensiune portală: recomandări din partea Programului Centrului de Resurse pentru Hepatita C al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor și a Programului Național pentru Hepatita C. Am J Gastroenterol. Iulie 2009; 104(7):1802-29. [PMID: 19455106]

Parsi MA și colab. Lactoferină în lichidul ascitic pentru diagnosticul peritonitei bacteriene spontane. Gastroenterologie. Septembrie 2008;135(3):803-7. [PMID: 18590731]

Saab S și colab. Profilaxia antibiotică orală reduce apariția peritonitei bacteriene spontane și îmbunătățește supraviețuirea pe termen scurt în ciroză: o meta-

analiză. Am J Gastroenterol. 2009 Apr;104(4):993-1001. [PMID: 19277033]

PERITONITA TUBERCULOASĂ

Tuberculoza apare în locuri extrapulmonare la 20% dintre persoanele neinfectate cu HIV și la până la 70% dintre cele infectate cu virusul. Deși boala peritoneală tuberculoasă reprezintă mai puțin de 2% din toate cauzele ascitei în Statele Unite, aceasta rămâne o problemă semnificativă în țările în curs de dezvoltare. În țările occidentale, incidența sa este mai mare în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV, imigranților din țările în curs de dezvoltare, persoanelor fără adăpost din mediul urban, pacienților cu ciroză și rezidenților din azilurile de bătrâni.

Simptomele de prezentare includ febră ușoară, dureri abdominale, anorexie și pierdere în greutate. Majoritatea pacienților prezintă simptome timp de luni de zile înainte de stabilirea unui diagnostic. La examenul fizic, pacienții pot prezenta sensibilitate și distensie abdominală generalizată. Pot fi prezente ascită evidentă clinic sau constatări care sugerează o masă abdominală. Ecografia abdominală sau tomografia computerizată relevă ascită liberă sau loculată în >80% din cazuri și pot demonstra, de asemenea, limfadenopatie sau îngroșare peritoneală, mezenterică sau epiploică.

Prin urmare, diagnosticul poate fi dificil, în special la pacienții cu ciroză și ascită subiacente și la cei fără ascită (la care diagnosticul poate să nu fie suspectat). Radiografiile toracice sunt anormale în peste 70% din cazuri, dar boala pulmonară tuberculoasă activă este evidentă în mai puțin de 20%. Testele cutanate sunt pozitive în jumătate din cazuri. Frotiurile din lichidul de ascită pentru bacili acido-rezistență sunt de obicei negative, iar culturile sunt pozitive doar în 35%. Alte constatări includ proteine totale în lichidul de ascită >3 g/100 ml, LDH >90 unități/l sau leucocitoză cu predominanță de celule mononucleare >500/µL; fiecare dintre acestea are o sensibilitate de 70-80%, dar o specificitate limitată. Meta-analizele studiilor internaționale raportează că activitatea adenozin deaminazei în lichidul de ascită >36 până la 40 UI/l are o sensibilitate de 100% și o specificitate de 97% pentru diagnosticul peritonitei tuberculoase; Totuși, siguranța acestei metode poate fi mai scăzută la pacienții din SUA cu ascită cirotică sau boală HIV.

La pacienții cu suspiciune de peritonită tuberculoasă, laparoscopia stabilește diagnosticul. Noduli peritoneali caracteristici sunt observați la mai mult de 90% dintre pacienți, iar granuloamele se găsesc la biopsia peritoneală. Culturile peritoneale necesită cel puțin patru până la șase săptămâni și sunt pozitive în mai puțin de două treimi din cazuri.

Capitolul 9 descrie tratamentul tuberculozei.

Jacob JT și colab. Forme acute de tuberculoză la adulți. Am J Med. Ianuarie 2009;122(1):12-7. [PMID: 19114163]
Kim NJ și colab. Peritonita tuberculoasă la pacienții cu ciroză: comparație între peritonite bacteriane spontane cauzate de *Escherichia coli* și peritonita tuberculoasă. Scand J Infect Dis. 2009;41(11-12):852-6. [PMID: 19922068]

ASCITA MALIGNĂ

Două treimi din cazurile de ascită malignă se datorează - carcinomatozei peritoneale. Tumorile care cel mai adesea cauzează carcinomatoză sunt adenocarcinoamele primare ale ovarelor, uterului, pancreasului, stomacului, colonului, plămânilor sau sânilor. Cea mai mare treime este rezultatul obstrucției limfatice sau hipertensiunii portale cauzate de carcinomul hepatocelular sau metastaze hepatice difuze. Pacienții prezintă disconfort abdominal nespecific și pierdere în greutate, însoțite de creșterea circumferinței abdominale. Sunt posibile grețuri sau vărsături datorate obstrucției intestinale parțiale sau complete. CT abdominal ajută la demonstrarea malignității primare sau a metastazelor hepatice, dar rareori confirmă diagnosticul de carcinomatoză peritoneală. La pacienții cu carcinomatoză, paracenteza demonstrează un gradient scăzut între albumina serică și cea din lichidul de ascită (<1,1 mg/100 ml), proteine totale crescute (>2,5 g/100 ml) și concentrații mari de leucocite (frecvent neutrofile și celule mononucleare), dar cu o predominanță a limfocitelor. Citologia este pozitivă în peste 95% din cazuri, dar la persoanele cu citologie negativă, laparoscopia poate fi necesară pentru a confirma diagnosticul și a exclude peritonita tuberculoasă, cu care poate fi confundată. Ascita malignă cauzată de hipertensiunea portală este adesea însoțită de un gradient mai mare între albumina serică și cea din lichidul de ascită (>1,1 g/100 ml), proteine totale variabile și citologie ascitică negativă. Ascita datorată carcinomatozei peritoneale nu răspunde la diuretice.

Pacienții pot fi tratați cu paracenteză periodică cu volum mare pentru ameliorarea simptomatică. Chimioterapia intraperitoneală este uneori utilizată pentru a micșora tumora, dar prognosticul general este foarte slab, cu o rată de supraviețuire la șase luni de doar 10%. Cancerele ovariene reprezintă o excepție de la această regulă. Cu tratamente mai noi, inclusiv citoreducția chirurgicală și chimioterapia intraperitoneală, este posibilă o supraviețuire mai lungă în cazul cancerului ovarian.

Becker G. Tratamentul medical și paliativ al ascitei maligne. Cancer Treat Res. 2007;134:459-67. [PMID: 17633074]
Tamsma J. Patogeneza ascitei maligne. Cancer Treat Res. 2007;134:109-18. [PMID: 17633049]

Febra mediteraneană familială

Scleroza peritoneală este o tulburare autosomal recesivă rară, cu patogeneză necunoscută, care afectează aproape exclusiv persoanele de origine mediteraneană, în special evreii sefarzi, armenii, turcii și arabii. Pacienților le lipsește o protează în fluidele seroase care în mod normal inactivează interleukina-8 și factorul chemotactic al complementului 5A. La majoritatea pacienților, simptomele apar înainte de vârsta de 20 de ani. Se caracterizează prin atacuri episodice de peritonită acută, care pot fi însoțite de serozită care afectează articulațiile și pleura. Atacurile peritoneale sunt caracterizate prin apariția bruscă a febrei, dureri abdominale severe la palpare, cu contracție musculară involuntară sau sensibilitate de rebound. Dacă nu sunt tratate, atacurile se rezolvă în 24 până la 48 de ore. Deoarece simptomele sunt similare cu cele ale peritonitei chirurgicale, pacienții pot fi supuși unei laparotomii exploratorii inutile. S-a demonstrat că colchicina, 0,6 mg oral, de două sau trei ori pe zi, scade frecvența și severitatea atacurilor. Amiloidoza secundară (proteina AA) cu afectare renală sau hepatică poate apărea în 25% din cazuri și este principala cauză de deces. Colchicina previne sau oprește dezvoltarea ulterioară a amiloidozei. În absența amiloidozei, prognosticul este excelent. Diagnosticul febrei mediteraneene familiale se bazează încă pe criterii clinice. Deși a fost identificată gena responsabilă pentru această afecțiune (MEFV), testele genetice comerciale nu reușesc să identifice una dintre mutațiile genetice cunoscute la până la o treime dintre pacienți. Studiile genetice sunt foarte utile în confirmarea diagnosticului la persoanele cu simptome atipice.

Bhat A şi colab. Genetică şi noi modalităţi de tratament pentru febra mediteraneană familială. Ann NY Acad Sci. 2007 sept.;1110:201-8. [PMID: 17911435]
Manna R şi colab. Caracteristici clinice ale febrei mediteraneene familiale: o prezentare generală în Italia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009 Mar;13(Supl. 1):51-3. [PMID: 19530512]

MEZOTELIOM

Mezoteliomul malign primar este o tumoră rară. În peste 70% din cazuri, există antecedente de expunere la azbest . Semnele şi simptomele de prezentare includ dureri abdominale sau obstrucţie intestinală, creşterea circumferinţei abdominale şi ascită uşoară până la moderată. Radiografia toracică relevă azbestoză pulmonară la mai mult de jumătate dintre pacienţi. Lichidul ascitic este hemoragic, cu un gradient scăzut de albumină ser-lichid ascitic; citologia este adesea negativă. CT sau tomografia cu emisie de pozitroni a abdomenului poate dezvălui mase asemănătoare frunzelor care implică mezenterul şi epiploonul. Diagnosticul se stabileşte prin laparotomie sau laparoscopie. Prognosticul este foarte slab, dar au fost descrişi supravieţuitori pe termen lung cu o combinaţie de citoreducţie chirurgicală a tumorii, urmată de chimioterapie intraperitoneală intraoperatorie cu creşterea temperaturii şi chimioterapie postoperatorie precoce. Radioterapia postoperatorie sau chimioterapia combinată pot fi utile. Mezotelioamele papilare polichistice, bine diferenţiate, sunt asociate cu o supravieţuire prelungită după tratamentul chirurgical singur. (Vezi capitolul 39 despre mezoteliom.)

Din Pangher M şi colab. Mezoteliom peritoneal malign: un studiu multicentric pe 81 de cazuri. Ann Oncol. 2010 Feb;21(2):348-53. [PMID: 19635740]

BOLI ALE PERITONEULUI

Ascita chiloasă este acumularea de limfă cu lipide abundente în cavitatea peritoneală. Lichidul ascitic este caracterizat printr-un aspect lăptos, cu o concentraţie de trigliceride >1.000 mg/100 ml. Cauza obişnuită la adulţi este obstrucţia sau scurgerea limfatică din cauza malignităţii, în special a limfomului. Cauzele non-maligne includ traumatismele postoperatorii, ciroza, tuberculoza, pancreatita şi filarioza.

Ascita pancreatică este acumularea intraperitoneală a unor cantităţi mari de secreţii pancreatice din cauza perturbării canalului pancreatic sau a unui pseudochist pancreatic. Se observă cel mai adesea la pacienţii cu pancreatită cronică şi este o complicaţie în până la 3% din cazurile de pancreatită acută. Deoarece enzimele pancreatice nu sunt activate, durerea este aproape niciodată prezentă. Lichidul ascitic este caracterizat printr-o concentraţie mare de proteine (>2,5 g/100 ml), dar un gradient scăzut de lichid ascitic la ser şi albumină. Nivelurile de amilază din lichidul ascitic sunt mai mari de 1.000 unităţi/l. În cazurile non-chirurgicale, tratamentul iniţial constă în repaus intestinal, nutriţie parenterală totală (NPT) şi octreotidă pentru a reduce secreţia pancreatică. Scurgerea persistentă necesită tratament cu plasarea endoscopică de stent în canalul pancreatic sau drenaj chirurgical.

Ascita biliară este cel mai adesea cauzată de complicaţii ale intervenţiilor chirurgicale ale tractului biliar, biopsiei hepatice percutanate sau traumatismelor abdominale. Cu excepţia cazului în care bila se infectează, ascita biliară nu provoacă dureri abdominale, febră sau leucocitoză. Paracenteza relevă lichid galben cu un raport ascită-bilirubină serică mai mare de 1,0. Tratamentul depinde de localizarea şi rata scurgerilor de bilă. Scurgerile de bilă după colecistectomie pot fi tratate prin sfincterotomie endoscopică sau prin inserarea unui stent biliar pentru a facilita fluxul bilei prin sfincterul lui Oddi. Alte scurgeri pot fi tratate prin drenaj percutan efectuat de radiologi intervenţionali sau prin închidere chirurgicală.

Al-Ghamdi MY şi colab. Ascita chiloasă secundară pancreatitei: gestionarea unei afecţiuni mai puţin frecvente utilizând nutriţie parenterală şi octreotidă. Dig Dis Sci. 2007 sept.;52(9):2261-4. [PMID: 17436089]
Voermans RP şi colab. Tratamentul endoscopic al colecţiilor de lichid pancreatic în 2008 şi ulterior. GastrointestEndosc. 2009 Feb;69(2Supl):S186-91. [PMID: 19179154]

BOLI ESOFAGIENE

► Simptome

Arsurile la stomac, disfagia şi odinofagia indică aproape întotdeauna o afecţiune esofagiană primară.

A. Piroză

Arsurile la stomac sunt o senzaţie de arsură în spatele sternului, care adesea iradiază spre gât. Este cauzată de refluxul de substanţe acide (sau, rareori, alcaline) în esofag şi este foarte specifică bolii de reflux gastroesofagian.

B. Disfagie

Dificultăţile de înghiţire apar din cauza problemelor de transfer al bolusului alimentar din orofaringe în esofagul superior (disfagie orofaringiană) sau din cauza transportului afectat al bolusului prin corpul esofagian (disfagie esofagiană). Un istoric medical amănunţit duce, de obicei, la diagnosticul corect.

1. Disfagie orofaringiană. Faza orofaringiană a deglutiţiei este un proces complex care necesită ridicarea limbii, închiderea nazofaringelui, relaxarea sfincterului esofagian superior, închiderea căilor respiratorii şi peristaltismul faringian. Acest proces poate fi perturbat de diverse afecţiuni mecanice şi neuromusculare (Tabelul 15-8). Problemele din faza orală a deglutiţiei provoacă salivare sau scurgeri de alimente din gură, incapacitatea de a mesteca sau de a iniţia înghiţirea sau uscăciunea gurii. Disfagia faringiană se caracterizează printr-o senzaţie imediată de incapacitate a bolusului alimentar de a avansa la nivelul gâtului, nevoia de a înghiţi în mod repetat pentru a elimina alimentele din faringe sau tusea sau sufocarea în timpul meselor. Pot exista disfonie, dizartrie sau alte simptome neurologice însoţitoare.

2. Disfagie esofagiană. Disfagia esofagiană poate rezulta din **leziuni mecanice** care obstrucţionează esofagul sau din **tulburări de motilitate** (Tabelul 15-9). Persoanele cu obstrucţie mecanică au disfagie, în special pentru solide. Este recurentă, previzibilă şi, dacă leziunea progresează, se agravează pe măsură ce lumenul se îngustează. Pacienţii cu **tulburări de motilitate** au disfagie atât pentru solide, cât şi pentru lichide. Este episodică, imprevizibilă şi neprogresivă.

C. Odinofagie

Acest disconfort este o durere retrosternală ascuţită în timpul înghiţirii, care poate limita aportul alimentar. De obicei, indică o boală erozivă severă. Este foarte adesea legat de afectarea

esofagiană.

Tabelul 15-8. Cauzele disfagiei orofaringiene.

Tulburări neurologice
Accident vascular cerebral al trunchiului cerebral, leziune de masă
Scleroză laterală amiotrofică, scleroză multiplă, paralizie pseudobulbară, sindrom postpoliomielitic, sindrom Guillain-Barré
Boala Parkinson, coreea Huntington, demență
Diskinezie tardivă
Afecțiuni musculare și reumatologice
Miopatii, polimiozită
Distrofie oculofaringiană
Sindromul Sjögren
Tulburări metabolice
Tirotoxicoză, amiloidoză, boala Cushing, boala Wilson
Reacții adverse farmacologice: anticolinergice, fenotiazine. **Boli infecțioase.**
Poliomielita, difterie, botulism, boala Lyme, sifilis, mucozita *(condidiaza,* herpes)
Tulburări structurale
Diverticulul lui Zenker
Osteofite cervicale, bară cricofaringiană, membrane esofagiene proximale
Tumori orofaringiene
Modificări postchirurgicale sau induse de radiații
Leziuni induse de tablete
Tulburări de motilitate
Disfuncția sfincterului esofagian superior

Sângerare gastrointestinală infecțioasă cauzată de *Candida,* virusul herpes simplex sau CMV, în special la pacienții imunocompromiși. Poate rezulta, de asemenea, din leziuni corozive datorate ingerării de substanțe caustice și ulcerelor induse de comprimate.

► Studii diagnostice

A. Endoscopie gastrointestinală superioară

Endoscopia este studiul preferat pentru evaluarea arsurilor la stomac, disfagiei , odinofagiei persistente și a anomaliilor structurale detectate.

Tabelul 15-9. Cauzele disfagiei esofagiene.

Cauza	Dovezi
Obstrucție mecanică	**Disfagie mai mult la solide decât la lichide**
Inelul Schatzki	Disfagie intermitentă, neprogresivă
Strictură peptică	Arsuri la stomac cronice; disfagie progresivă
Cancer esofagian	Disfagie progresivă; vârsta peste 50 de ani
Esofagită eozinofilică	Adulți tineri; lumen de calibru mic, stenoză proximală, inele ondulate sau papule albe
Tulburare de motilitate	**Alimente solide și lichide**
Acalasia	Disfagie progresivă
Spasm esofagian difuz	Intermitent; neprogresiv; pot apărea dureri în piept
Sclerodermie	Arsuri la stomac cronice; fenomen Raynaud

În esofagografia baritată, pe lângă observarea directă, aceasta permite obținerea unei biopsii a anomaliilor mucoase și a mucoasei normale (pentru recunoașterea esofagitei eozinofile) și, de asemenea, a stricturilor dilatative.

B. Videoesofagografie

Disfagia orofaringiană se evaluează cel mai bine prin videoesofagografie cu secvență rapidă.

C. Esofagografie cu bariu

Pacienții cu disfagie esofagiană sunt adesea evaluați mai întâi printr-o deglutiție baritată pentru a diferenția între leziunile mecanice și tulburările de motilitate, iar acest studiu oferă informații importante în special despre acestea din urmă. La pacienții cu disfagie esofagiană și suspiciuni de tulburări de motilitate, trebuie efectuată mai întâi o esofagoscopie baritată. La pacienții cu o probabilitate mare de leziuni mecanice, mulți medici solicită mai întâi evaluarea endoscopică, deoarece aceasta identifică mai bine leziunile mucoase (de exemplu, eroziuni) și permite biopsii și dilatații mucoase. Cu toate acestea, deglutiția baritată este mai sensibilă pentru detectarea stricturilor subtile ale inelului esofagian, a acalaziei și a leziunilor esofagiene proximale.

D. Manometria esofagiană

Motilitatea esofagiană poate fi evaluată folosind tehnici manometrice. Acestea sunt indicate: 1) pentru localizarea sfincterului esofagian inferior în vederea plasării precise a unei - sonde convenționale cu electrod de pH; 2) pentru determinarea cauzei disfagiei la pacienții fără obstrucție mecanică, în special dacă se suspectează acalazia la endoscopie sau studii cu bariu; și 3) pentru evaluarea preoperatorie a pacienților luați în considerare pentru chirurgie antireflux pentru a exclude diagnostice alternative (de exemplu, acalazia) sau pentru a evalua funcția peristaltică în corpul esofagian. Manometria de înaltă rezoluție este uneori superioară manometriei convenționale în distingerea tulburărilor de motilitate.

E. Monitorizarea pH-ului esofagian și testarea impedanței

PH-ul lumenului esofagian poate fi monitorizat continuu timp de 24 până la 48 de ore. Există două tipuri de sisteme în funcțiune: pe bază de cateter și fără fir . Sistemele obișnuite utilizează un cateter transnazal lung conectat la un dispozitiv de înregistrare. Sistemele fără fir sunt din ce în ce mai utilizate; în acestea, o capsulă este atașată la mucoasa esofagiană sub ghidaj endoscopic, iar datele sunt transmise prin radiotelemetrie către un dispozitiv de înregistrare. Sistemele de înregistrare oferă informații privind intensitatea refluxului acid în esofag și relația temporală dintre simptome și reflux.

Dispozitivele de monitorizare a pH-ului esofagian oferă informații despre cantitatea de reflux acid, dar nu și despre cel non-acid. Tehnicile de impedanță intraluminală multicanal permit evaluarea refluxului gazos și fluidelor non-acide. Acestea pot fi utile în evaluarea pacienților cu simptome de reflux atipice sau manifestări persistente în ciuda terapiei cu inhibitori ai pompei de protoni, pentru a diagnostica hipersensibilitatea, simptomele funcționale și manifestările cauzate de refluxul non-acid.

Lacy BE și colab. Utilitatea clinică a manometriei esofagiene. J Clin Gastroenterol. Octombrie 2009;43(9):809-15. [PMID: 19295447]
Levine MS și colab. Esofagografie cu bariu: un studiu pentru toate anotimpurile. Clin Gastroenterol Hepatol. Ianuarie 2008;6(1):11-25. [PMID: 18083069]
Pandolfino JE și colab. Monitorizarea refluxului esofagian. Gastrointest Endosc. 2009 apr;69(4):917-30. [PMID: 19249037]

Lumânare MF. Reflux non-acid: detectare prin impuls intraluminal multicanal și pH, semnificație clinică și tratament. Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):277-80. [PMID: 19190606]

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Arsuri la stomac; acestea pot fi exacerbate de mese, aplecare sau culcare.
- Cazurile tipice fără complicații nu necesită studii diagnostice.
- Endoscopia relevă anomalii la 33% dintre pacienți .

► Informații generale

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este o tulburare care apare atunci când refluxul conținutului stomacal provoacă simptome sau complicații problematice. BRGE afectează 20% dintre adulți, care raportează episoade de arsuri la stomac cel puțin o dată pe săptămână, iar până la 10% se plâng de simptome zilnice. Deși majoritatea pacienților au o afecțiune minoră, până la o treime prezintă leziuni ale mucoasei esofagiene (esofagită de reflux), iar câțiva alții dezvoltă complicații mai grave. Mai mulți factori pot contribui la BRGE.

A. Alterarea funcțională a sfincterului esofagian inferior

Bariera antireflux la joncțiunea gastroesofagiană depinde de presiunea sfincterului esofagian inferior (LES), de localizarea intraabdominală a sfincterului și de compresia extrinsecă a sfincterului de către crusul diafragmatic. La majoritatea pacienților cu boală de reflux gastroesofagian (GERD), presiunile inițiale ale LES sunt normale (10 până la 30 mmHg). Majoritatea episoadelor de reflux apar în timpul relaxărilor tranzitorii ale LES cauzate de distensia gastrică printr-un reflex vagovagal. Un subgrup de pacienți cu GERD are un LES incompetent (<10 mmHg) care permite creșterea refluxului acid, în special în decubit dorsal sau când presiunea intraabdominală crește odată cu ridicarea sau aplecarea. Sfincterul este hipotensiv la până la 50% dintre pacienții cu GERD eroziv sever.

B. Hernie hiatală

Herniile hiatale sunt frecvente și de obicei asimptomatice . Cu toate acestea, la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE), acestea sunt asociate cu creșterea refluxului acid și întârzierea eliminării acidului din esofag, ducând la o esofagită mai severă, în special esofag Barrett. Există o creștere a episoadelor de reflux în timpul relaxării induse de înghițirea normală, relaxări tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior (LES) și efort datorat refluxului acid din sacul herniar hiatal în esofag. O hernie hiatală se găsește la un sfert dintre pacienții cu BRGE non-eroziv, la trei sferturi dintre cei cu esofagită erozivă severă și la peste 90% dintre persoanele cu esofag Barrett.

C. Efectele iritante ale refluxului

Lezarea mucoasei esofagiene este legată de intensitatea lichidului refluat și de durata contactului. Lichidul gastric acid (pH <4,0) este foarte caustic pentru mucoasa esofagiană și este principalul agent dăunător în aproape toate cazurile. La unii pacienți, refluxul biliar sau secrețiile pancreatice alcaline pot contribui, de asemenea.

D. Eliminare anormală din esofag

În circumstanțe normale, refluxul acid este eliminat și neutralizat de peristaltismul esofagian și bicarbonatul salivar. În timpul somnului, peristaltismul indus de înghițire este rar, prelungind expunerea esofagului la acid. Jumătate dintre pacienții cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE) severă au, de asemenea, un clearance peristaltic redus. Anumite afecțiuni medicale, cum ar fi sclerodermia, sunt asociate cu o scădere a peristaltismului. Sindromul Sjögren, medicamentele anticolinergice și radioterapia orală pot exacerba BRGE din cauza salivației afectate.

E. Golirea gastrică întârziată

Golirea gastrică afectată din cauza gastroparezei sau obstrucției pilorice parțiale agravează boala de reflux gastroesofagian.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomul caracteristic sunt arsurile la stomac. Apare cel mai frecvent la 30 până la 60 de minute după mese și în timpul decubitului dorsal. Pacienții raportează adesea ameliorare cu antiacide sau bicarbonat de sodiu. Când predomină acest simptom, diagnosticul se stabilește cu un grad ridicat de certitudine. Cu toate acestea, mulți pacienți au simptome dispeptice mai puțin specifice, cu sau fără arsuri la stomac. În general, diagnosticul clinic al bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) are o sensibilitate de 80%, dar o specificitate de doar 70%. Severitatea nu se corelează cu gradul de afectare tisulară. De fapt, unii indivizi cu esofagită severă au doar simptome ușoare. Pacienții se pot plânge de regurgitare (reflux spontan al conținutului gastric acid sau amar în gură). Disfagia apare la o treime dintre pacienți și poate fi cauzată de esofagita erozivă, peristaltismul esofagian anormal sau formarea unei stricturi esofagiene.

Boala gastroesofagiană se poate prezenta cu manifestări atipice sau extraesofagiene, inclusiv astm, tuse cronică, laringită cronică, inflamație faringiană și durere toracică non-cardiacă. Refluxul gastroesofagian poate fi un factor cauzal sau agravant la până la 50% dintre acești pacienți, în special la cei cu simptome refractare. În absența arsurilor la stomac sau a regurgitării, este puțin probabil ca simptomele atipice să fie legate de refluxul gastroesofagian.

Examenul fizic și datele de laborator sunt normale în boala necomplicată.

B. Studii speciale

Pentru pacienții cu simptome tipice de reflux gastroesofagian (GERD), care indică un reflux necomplicat, nu este necesară o investigație diagnostică inițială . Persoanele cu arsuri la stomac și regurgitare tipice ar trebui să primească tratament empiric cu un inhibitor al pompei de protoni o dată sau de două ori pe zi, timp de patru până la opt săptămâni. Cu toate acestea, la pacienții cu „simptome alarmante” (disfagie persistentă, odinofagie, pierdere în greutate, anemie feriprivă) și la persoanele cu simptome persistente care persistă în ciuda terapiei empirice cu inhibitori ai pompei de protoni, trebuie identificate complicațiile refluxului și trebuie diagnosticate alte probleme cu simptome similare.

1. Endoscopia gastrointestinală superioară. Endoscopia gastrointestinală superioară cu biopsie este o măsură excelentă

pentru demonstrarea tipului și extinderii afectării tisulare în boala de reflux gastroesofagian (BRGE); recunoașterea altor leziuni gastroesofagiene care seamănă cu BRGE; și identificarea complicațiilor BRGE, cum ar fi stricturile esofagiene, metaplazia Barrett și adenocarcinomul esofagian. În absența terapiei antisecretorii anterioare, până la 33% dintre pacienții cu BRGE prezintă leziuni mucoase vizibile (denumite esofagită de reflux), caracterizate prin eroziuni sau ulcere unice sau multiple în treimea distală a esofagului la nivelul joncțiunii scuamo-columnare. La pacienții care au primit inhibitori ai pompei de protoni înainte de endoscopie, esofagita de reflux anterioară se vindecă adesea parțial sau complet. Conform sistemului de scor Los Angeles, esofagita de reflux este clasificată pe o scală de la A (una sau mai multe discontinuități mucoase izolate <5 mm care nu se extind între vârfurile a două pliuri mucoase) la D (una sau mai multe discontinuități mucoase care cuprind cel puțin 75% din circumferința esofagiană).

2. Esofagografie cu bariu. Acest studiu are o funcție foarte limitată. La pacienții cu disfagie severă, este uneori efectuată înainte de endoscopie pentru a identifica o strictură.

3. Măsurarea pH-ului esofagian, singură sau în combinație cu evaluarea impedanței. Măsurătorile seriale ale pH-ului esofagian nu sunt necesare la mulți pacienți, dar pot fi indicate pentru a confirma expunerea anormală la acid la persoanele cu simptome atipice sau extraesofagiene sau la cei programați pentru intervenții chirurgicale antireflux. Măsurarea combinată a pH-ului și a impedanței este recomandabilă la persoanele cu simptome care persistă în ciuda terapiei cu inhibitori ai pompei de protoni, pentru a clarifica dacă astfel de manifestări sunt cauzate de reflux acid sau non-acid (40%) sau nu au legătură cu refluxul și indică prezența unei tulburări funcționale.

Diagnostic diferențial

Simptomele BRGE pot fi similare cu cele ale altor afecțiuni medicale, cum ar fi problemele de motilitate esofagiană, ulcerele peptice, angina pectorală sau tulburările funcționale. Esofagita erozivă de reflux este uneori confundată cu esofagita indusă de contraceptive orale, esofagita eozinofilă sau infecții (cum ar fi citomegalovirusul, virusul herpes simplex sau *Candida).*

Complicații

Esofagul lui A. Barrett

Esofagul Barrett este o afecțiune în care epiteliul scuamos al esofagului este înlocuit de un epiteliu columnar metaplazic care conține celule caliciforme și columnare (metaplazie intestinală specializată). Apare la până la 10% dintre pacienții cu reflux cronic și provine din deteriorarea prelungită a epiteliului scuamos al esofagului, indusă de reflux. Esofagul Barrett este suspectat endoscopic din cauza prezenței unui epiteliu de culoare portocalie, asemănător gastricului, care se extinde în sus din stomac în esofagul tubular distal, într-un model lingual sau circumferențial. Biopsiile obținute în timpul endoscopiei confirmă diagnosticul. Pot fi identificate trei tipuri de epiteliu columnar: metaplazie gastrică cardiacă, metaplazie gastrică fundică și metaplazie intestinală specializată. Doar aceasta din urmă este considerată a prezenta un risc mai mare de neoplazie.

Esofagul Barrett nu provoacă simptome specifice, dar boala de reflux gastroesofagian (BRGE) o face. Majoritatea pacienților au un istoric lung de simptome de reflux, cum ar fi arsurile la stomac și regurgitarea. Esofagul Barrett trebuie tratat cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) o dată sau de două ori pe zi, pentru o perioadă extinsă, pentru a controla simptomele de reflux. Aceste medicamente nu par să provoace regresia afecțiunii, dar pot reduce riscul de cancer. Paradoxal, o treime dintre pacienți nu raportează simptome sau prezintă doar simptome minime de BRGE, ceea ce sugerează o sensibilitate scăzută a epiteliului Barrett la acid. De fapt, peste 90% dintre persoanele din populația generală cu esofag Barrett nu solicită asistență medicală.

Cea mai semnificativă complicație a esofagului Barrett este adenocarcinomul esofagian. Se crede că aproape toate aceste neoplasme și multe tumori ale cardiei gastrice provin din epiteliul displazic din esofagul Barrett. Incidența adenocarcinomului la pacienții cu esofag Barrett este de 0,5% pe an. Deși persoanele cu esofag Barrett au un risc de 40 de ori mai mare de a dezvolta adenocarcinom esofagian, această afecțiune este încă relativ neobișnuită în Statele Unite (7.000 de cazuri pe an). Unele ghiduri clinice recomandă studii endoscopice pentru esofagul Barrett și displazie la adulții cu vârsta de 50 de ani sau peste, cu mai mult de cinci până la zece ani de arsuri la stomac. Cu toate acestea, din cauza numărului mare de adulți cu reflux gastroesofagian cronic, comparativ cu numărul mic care dezvoltă adenocarcinom, rămâne dificil de stabilit dacă investiția în screening-ul sau supravegherea esofagului Barrett este rentabilă.

La persoanele diagnosticate cu esofag Barrett, endoscopia este recomandată la fiecare trei ani ca metodă de supraveghere pentru identificarea displaziei de grad scăzut sau înalt sau a adenocarcinomului. Persoanele cu displazie de grad scăzut au un risc anual de 1,5% de cancer esofagian; acești pacienți necesită supraveghere endoscopică repetată la fiecare șase luni pentru a exclude displazia persistentă de grad înalt sau cancerul. Dacă displazia de grad scăzut persistă, supravegherea endoscopică trebuie repetată anual.

În medie, 13% dintre persoanele cu displazie de grad înalt pot avea cancer esofagian invaziv nediagnosticat. Prin urmare, cei cu această displazie ar trebui să fie supuși unor endoscopii repetate de stadializare cu biopsie mucoasă, îndepărtarea nodulilor mucoși vizibili și ecografie pentru a exclude cancerul invaziv (caz în care se recomandă esofagectomia). Tratamentul ulterior al persoanelor cu cancer intramucosal sau displazie de grad înalt a evoluat rapid. Până de curând, esofagectomia era recomandată pacienților considerați de medic ca având un risc chirurgical scăzut; cu toate acestea, această metodă prezintă rate ridicate de morbiditate și mortalitate (40% și, respectiv, 1 până la 5%). În cazul cancerului intramucosal, riscul de esofagectomie îl poate depăși pe cel asociat cu dezvoltarea bolii metastatice (3% sau mai puțin).

În prezent, sunt disponibile terapii endoscopice pentru - îndepărtarea epiteliului columnar Barrett la persoanele cu displazie; acestea includ electrocauterizarea prin radiofrecvență (HALO), terapia cu laser fotodinamic și rezecția mucoasei cu laț. Atunci când se administrează doze mari de inhibitori ai pompei de protoni pentru a normaliza pH-ul intraesofagian, se obține vindecarea completă cu epiteliu columnar normal la peste 75% dintre pacienți după eradicarea epiteliului columnar Barrett. Eficacitatea terapiilor de ablație endoscopică la persoanele cu displazie Barrett este susținută de date din mai multe studii necontrolate și două studii controlate. Într-un studiu randomizat din 2009, în care lotul de control a fost supus unor operații simulate, displazia de grad înalt a fost eradicată la 81% dintre cei 127 de pacienți cu displazie Barrett după ablația prin radiofrecvență (HALO) în decurs de un an, comparativ cu 19% la lotul de control. Progresia către cancer a fost, de asemenea,

semnificativ redusă (2,4% vs. 19%). Sunt necesare mai multe date pe termen lung, dar eradicarea endoscopică (cu îndepărtarea nodulilor neoplazici vizibili din mucoasă, urmată de ablație sau îndepărtarea epiteliului Barrett) poate fi preferabilă esofagectomiei la aproape toți pacienții cu displazie de grad înalt sau cancere intramucoase. O altă posibilitate este de a supune pacienții cu displazie de grad înalt, fără leziuni vizibile, unei supravegheri endoscopice atente, cu prelevare de biopsie la fiecare trei până la șase luni. Chirurgia sau terapiile endoscopice sunt rezervate pacienților la care apare adenocarcinom (în medie, 7% dintre pacienți pe an, în perioada de supraveghere).

Tehnicile de ablație endoscopică prezintă riscul de complicații (hemoragie, perforație, stenoză) și, din acest motiv, practicarea lor nu este recomandată la subiecții cu esofag Barrett non-displazic, la care pericolul apariției cancerului esofagian este mic, iar tratamentul pare a fi ineficient proporțional cu costul său.

B. Strictură peptică

O strictură se dezvoltă la aproximativ 5% dintre pacienții cu esofagită. Se manifestă ca dezvoltarea treptată a disfagiei la alimentele solide, progresând pe parcursul a lunilor până la ani. - Arsurile la stomac scad adesea deoarece strictura acționează ca o barieră în calea refluxului. Aproape toate stricturile sunt localizate la joncțiunea gastroesofagiană. Endoscopia cu biopsie este esențială la toți pacienții pentru a diferenția strictura peptică de carcinomul esofagian. Esofagita erozivă activă este frecvent prezentă. Tratamentul cu dilatare utilizând catetere gradate din polivinil, introduse peste un fir ghid plasat în timpul endoscopiei sau fluoroscopiei, sau baloane trecute prin fluoroscopie sau printr-un endoscop, este eficient la până la 90% dintre pacienții simptomatici. Dilatarea este continuată timp de una sau mai multe ședințe. Un diametru luminal de 13 până la 17 mm este de obicei suficient pentru a ameliora disfagia. Tratamentul prelungit cu un inhibitor al pompei de protoni este necesar pentru a reduce probabilitatea recurenței stricturii. Unele persoane necesită dilatare intermitentă pentru a menține permeabilitatea luminală, dar tratamentul chirurgical este rareori necesar pentru stricturile care nu răspund la dilatare. Stricturile rezistente pot beneficia de injectarea endoscopică de triamcinolonă în strictură.

► Tratament

A. Tratament medical

Scopul tratamentului este de a oferi ameliorarea simptomatică , vindecarea esofagitei (dacă este prezentă) și prevenirea complicațiilor. La majoritatea pacienților cu boală necomplicată, tratamentul empiric este inițiat pe baza unui istoric compatibil, fără a fi nevoie de studii confirmatorii suplimentare. La pacienții care nu răspund la tratament sau la care se suspectează complicații, se efectuează o evaluare mai cuprinzătoare utilizând endoscopia gastrointestinală superioară sau manometria esofagiană și monitorizarea pH-ului esofagian (vezi mai sus).

1. Simptome ușoare și intermitente. Pacienții cu simptome ușoare sau intermitente care nu le afectează calitatea vieții se îmbunătățesc după modificări ale stilului de viață prin intervenții medicale . Pentru unii, este util să consume mese mai mici și să elimine alimentele acide (citrice, roșii, cafea, alimente picante) și alimentele care declanșează refluxul (grăsimi, ciocolată, piper, alcool, țigări). Persoanele supraponderale ar trebui să slăbească. Pacienții cu simptome nocturne ar trebui să evite să stea întinși în primele 3 ore după masă, care este perioada cu cel mai mare reflux, și li se recomandă să ridice capul patului cu aproximativ 10 cm folosind blocuri sau pene pentru a reduce refluxul și a îmbunătăți clearance-ul esofagian.

Antiacidele sunt principalul remediu pentru ameliorarea rapidă a arsurilor la stomac ocazionale; cu toate acestea, efectul lor durează mai puțin de două ore. Multe sunt disponibile fără prescripție medicală. Antiacidele care conțin magneziu nu trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență renală, iar acest lucru trebuie explicat clar pacienților cu această afecțiune.

antagoniștii orali ai receptorilor $_{H2}$ sunt disponibili în formulări fără prescripție medicală: cimetidină, 200 mg; ranitidină și nizatidină, 75 mg; și famotidină, 10 mg. Toate acestea au aproximativ jumătate din concentrația echivalentelor lor eliberate pe bază de rețetă. Atunci când sunt administrate pentru arsuri la stomac active, aceste medicamente încep să acționeze după cel puțin 30 de minute; antiacidele oferă o ameliorare mai imediată. Cu toate acestea, odată ce aceste medicamente își fac efectul, ele ameliorează arsurile la stomac timp de până la 8 ore, iar atunci când sunt administrate înainte de mese, despre care se știe că declanșează arsuri la stomac, reduc simptomele. Este disponibil un medicament combinat care conține famotidină 10 mg și un antiacid (carbonat de calciu și hidroxid de magneziu).

2. Simptome problematice

A. Tratament inițial. Pacienții cu simptome de reflux persistente și cei cu complicații cunoscute ale refluxului gastroesofagian (GERD) ar trebui să primească un inhibitor al pompei de protoni (IPP) o dată pe zi, pe cale orală (omeprazol sau rabeprazol, 20 mg; omeprazol, 40 mg; cu bicarbonat de sodiu, lansoprazol, 30 mg; dexlansoprazol, 60 mg; esomeprazol sau pantoprazol, 40 mg) cu 30 de minute înainte de micul dejun, timp de patru până la opt săptămâni. Eficacitatea și efectele secundare ale acestor medicamente par a fi similare, astfel încât alegerea medicamentului depinde de cost. În prezent, omeprazol 20 mg este disponibil fără prescripție medicală și ca medicament generic pe bază de rețetă. Administrarea zilnică de inhibitori ai pompei de protoni (IPP) reglează arsurile la stomac la 80 până la 90% dintre pacienți, rezolvă complet arsurile la stomac la peste 50% și vindecă esofagita erozivă (atunci când este prezentă) la peste 80%. Deoarece sunt mai eficiente și mai ușor de utilizat, IPP-urile sunt preferate antagoniștilor receptorilor H2 $_{pentru}$ tratamentul refluxului gastroesofagian acut și cronic. Ameliorarea simptomatică nu se obține cu o singură doză zilnică la aproximativ 10 până la 20% dintre pacienți în decurs de două până la patru săptămâni, iar doza trebuie crescută la fiecare 12 ore (30 de minute înainte de micul dejun și cină). Când simptomele nu se ameliorează cu terapia empirică cu IPP de 12 ore, trebuie efectuată o endoscopie superioară. Mulți medici preferă să prescrie un inhibitor al pompei de protoni la fiecare 12 ore de la început pentru pacienții cu esofagită erozivă severă dovedită (gradul LA, C sau D), esofag Barrett sau strictură peptică.

B. Tratament pe termen lung. În cazurile în care se obține o ameliorare adecvată a simptomelor cu un regim de inhibitori ai pompei de protoni (IPP) administrați o dată pe zi, tratamentul poate fi întrerupt după opt până la douăsprezece săptămâni. Majoritatea pacienților (peste 80%) prezintă o recidivă a simptomelor de reflux gastroesofagian (GERD), aproape întotdeauna în primele trei luni. În acest caz, un IPP se administrează continuu, intermitent, în

regimuri de două până la patru săptămâni sau la cerere (de exemplu, medicamentul se administrează până la dispariția simptomelor), în funcție de frecvența simptomelor și de preferința pacientului. Pacienții care necesită IPP la fiecare 12 ore de la început pentru simptome și pacienții cu complicații ale GERD, cum ar fi esofagită erozivă severă, esofag Barrett sau strictură peptică, ar trebui să continue regimul de IPP administrat o dată sau de două ori pe zi, crescând treptat până la cea mai mică doză eficientă care rezolvă simptomele.

Efectele secundare ale inhibitorilor pompei de protoni sunt rare. Uneori provoacă dureri de cap, diaree și dureri abdominale, care de obicei dispar atunci când se încearcă o altă formulă. Riscurile potențiale ale utilizării pe termen lung a inhibitorilor pompei de protoni includ un risc crescut de gastroenterită infecțioasă (inclusiv cea cauzată de *C. difficile),* pneumonie, fracturi de șold (probabil din cauza absorbției scăzute de calciu) și polipi ai fundului gastric (care par a fi nesemnificativi clinic).

3. Manifestări extraesofagiene ale refluxului. Stabilirea unei relații cauzale între refluxul gastroesofagian și simptomele extraesofagiene (de exemplu, astm, disfonie și tuse) este dificilă . Refluxul gastroesofagian este rareori singura cauză a unei tulburări extraesofagiene, dar adesea contribuie. Monitorizarea ambulatorie a pH-ului esofagian poate demonstra o creștere a refluxului acid în esofag, dar nu dovedește o legătură cauzală. Într-un studiu controlat randomizat din 2009, efectuat pe subiecți cu astm slab controlat, dar fără simptome de reflux gastroesofagian, nu s-a observat nicio îmbunătățire la pacienții tratați cu doze mari de inhibitor al pompei de protoni (esomeprazol, 40 mg de două ori pe zi) comparativ cu placebo. Ghidurile actuale recomandă administrarea unui inhibitor al pompei de protoni (IPP) la fiecare 12 ore timp de trei luni pacienților cu suspiciune de reflux gastroesofagian extraesofagian care prezintă și simptome tipice de reflux gastroesofagian. Ameliorarea simptomelor extraesofagiene sugerează, dar nu dovedește, că refluxul acid este cel mai probabil factor cauzal. La pacienții ale căror simptome persistă după trei luni de tratament, trebuie efectuată monitorizarea pH-ului esofagian. Acest test se efectuează la pacientul aflat sub tratament atunci când există o suspiciune puternică de reflux gastroesofagian (pentru a determina dacă tratamentul a suprimat în mod adecvat refluxul acid esofagian) și fără tratament atunci când se suspectează reflux gastroesofagian (pentru a determina dacă pacientul are reflux). Monitorizarea pH-ului esofagian poate fi, de asemenea, combinată cu monitorizarea impedanței pentru a căuta reflux non-acid la pacienții cu simptome persistente de reflux care au urmat terapie pe termen lung cu IPP.

4. Boală care nu se ameliorează cu tratament. În medie, 5% dintre pacienți nu prezintă ameliorări cu inhibitori ai pompei de protoni administrați de două ori pe zi sau cu trecerea la un alt inhibitor din aceeași clasă. La acești pacienți, trebuie efectuată endoscopie pentru a detecta esofagita de reflux severă tratată necorespunzător și alte leziuni gastroesofagiene (inclusiv esofagita eozinofilică) care pot imita refluxul gastroesofagian. Prezența esofagitei erozive active indică de obicei o supresie inadecvată a acidității și poate fi aproape întotdeauna tratată cu succes prin creșterea dozei de inhibitori ai pompei de protoni (cum ar fi 40 mg de omeprazol de două ori pe zi). Esofagita refractară adevărată poate fi cauzată de un gastrinom cu hipersecreție de acid gastric (sindrom Zollinger-Ellison), esofagită indusă de comprimate, rezistență la inhibitorii pompei de protoni și nerespectarea prescripțiilor medicale. La pacienții fără esofagită vizibilă la examenul endoscopic, monitorizarea serială a impedanței-pH va fi efectuată în regim ambulatoriu, în timp ce pacientul ia un inhibitor al pompei de protoni de două ori pe zi, pentru a determina dacă simptomele sunt legate de episoade de reflux acid sau non-acid. În medie, 60% dintre persoanele cu simptome care nu se ameliorează nu prezintă reflux crescut și pot avea o tulburare funcțională. În aceste cazuri, tratamentul cu un antidepresiv triciclic în doză mică (cum ar fi imipramina sau nortriptilina în doză de 25 mg la culcare) poate fi benefic.

B. Tratament chirurgical

Fundoplicatura chirurgicală oferă o ameliorare bună până la excelentă a simptomelor și vindecă esofagita la peste 85% dintre pacienții selectați corespunzător și poate fi acum efectuată laparoscopic cu rate scăzute ale complicațiilor la aproape toți pacienții. Studiile cost-eficiență sugerează că, după 10 ani, costurile medicale suplimentare depășesc costurile chirurgicale. Deși satisfacția pacienților este ridicată, după fundoplicatură, mai mult de jumătate dintre pacienți necesită medicație intermitentă sau continuă pentru supresia acidității. În plus, peste 30% dintre pacienți dezvoltă simptome noi, cum ar fi disfagie, balonare, flatulență crescută, dispepsie sau diaree. În decurs de cinci până la zece ani de la procedură, simptomele tipice de reflux apar în 10% până la 30% din cazuri. Tratamentul chirurgical nu este recomandat la persoanele bine controlate cu terapie medicamentoasă, dar ar trebui luat în considerare: 1) la persoanele altfel sănătoase cu manifestări extraesofagiene de reflux, deoarece aceste simptome necesită adesea doze mari de inhibitori ai pompei de protoni și pot fi mai bine controlate prin chirurgie antireflux; 2) la cei care suferă de boală de reflux severă care nu sunt dispuși să accepte tratamentul medical pe tot parcursul vieții din cauza costului, inconvenientelor sau riscurilor teoretice; și 3) la pacienții cu hernie hiatală și regurgitare persistentă în ciuda tratamentului cu inhibitori ai pompei de protoni.

► Când să se facă referire

- Pacienți cu reflux gastroesofagian tipic ale căror simptome nu se rezolvă prin tratament empiric cu un inhibitor al pompei de protoni de două ori pe zi.
- Persoane cu simptome extraesofagiene de reflux gastroesofagian care nu se remită cu trei luni de inhibitori ai pompei de protoni la fiecare 12 ore.
- Subiecții cu disfagie pronunțată sau alte simptome alarmante trebuie supuși endoscopiei superioare.
- Pacienți cu esofag Barrett pentru supraveghere endoscopică.
- Prezența esofagului Barrett cu displazie sau cancer mucosal incipient.
- Luarea în considerare a fundoplicaturii chirurgicale.

Fass R. Arsuri persistente la stomac la un pacient tratat cu inhibitori ai pompei de protoni. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Apr;6(4):393-400. [PMID: 18387497]

Inadomi J și colab. O analiză cost-utilitate a terapiei ablative pentru esofagul Barrett. Gastroenterologie. Iunie 2009;136(7):2101-14. [PMID: 19272389]

Kahrilas PJ. Practică clinică. Boala de reflux gastroesofagian. N Engl J Med. 16 octombrie 2008;359(16):1700-7. [PMID: 18923172]

Kahrilas PJ și colab. Declarație de poziție medicală a Asociației Americane de Gastroenterologie privind gestionarea bolii de reflux gastroesofagian. Gastroenterologie. Octombrie 2008;135(4):1383-91. [PMID: 18789939]

Laine L. Inhibitorii pompei de protoni și fracturile osoase. Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(Supl. 2):S21-6. [PMID: 19262543]

Lundell L și colab. Comparație a rezultatelor la doisprezece ani după intervenția chirurgicală antireflux sau terapia de întreținere cu omeprazol pentru esofagita de reflux. Clin Gastroenterol Hepatol. Iulie 2009;7(12):1292-8. [PMID: 19490952]
Prassad G și colab. Tratamentul endoscopic și chirurgical al adenocarcinomului esofagian mucosal (T1a) în esofagul Barrett. Gastroenterologie. Septembrie 2009;137(3):815-23. [PMID: 19524578]
Pritchett JM și colab. Eficacitatea monitorizării impedanței/pH-ului esofagian la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian refractară, în timpul și în afara terapiei. Clin Gastroenterol Hepatol. Iulie 2009;7(7):743-8. [PMID: 19281866]
Shaheen NJ și colab. Ablația prin radiofrecvență a esofagului Barrett cu displazie. N Engl J Med. 2009 mai;360(22):2277-88. [PMID: 19474425]
Sharma P. Esofagul lui Barrett. N Engl J Med. 24 decembrie 2009;361(26):2548-56. [PMID: 20032324]
Siersema PD și colab. Dilatarea stricturilor esofagiene benigne refractare. Gastrointest Endosc. 2009 Nov;70(5):1000-12. [PMID: 19879408]
Wang K și colab. Ghiduri actualizate din 2008 pentru diagnosticul, supravegherea și terapia esofagului Barrett. Am J Gastroenterol. Martie 2008;103(3):788-97. [PMID: 18341497]
Wani S și colab. Adenocarcinom esofagian în esofagul Barrett după terapia ablativă endoscopică: o meta-analiză și o revizuire sistematică. Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):502-13. [PMID: 19174812]

ESOFAGITA INFEȚIOSĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Pacient cu imunosupresie.
- Odinofagie, disfagie și durere toracică.
- Endoscopia cu biopsie stabilește diagnosticul.

► Generalități

Esofagita infecțioasă apare cel mai frecvent la pacienții imunocompromiși. Pacienții cu SIDA, pacienții cu transplant de organe solide, leucemie, limfom și cei care primesc medicamente imunosupresoare prezintă un risc deosebit de infecții oportuniste. Cei mai comuni agenți patogeni sunt *Candida albicans, herpes simplex și CMV.* Infecția *cu Candida* poate apărea și la persoanele cu diabet zaharat necontrolat și la cele tratate cu corticosteroizi sistemici, radioterapie sau terapie sistemică cu antibiotice. Herpes simplex poate afecta gazdele normale, caz în care infecția se vindecă de obicei spontan.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cele mai frecvente simptome sunt odinofagia și disfagia. Unii pacienți prezintă dureri toracice retrosternale. Ocazional, pacienții cu esofagită candidozică sunt asimptomatici. Candidoza orală este prezentă doar la 75% dintre persoanele cu esofagită candidozică și la 25% până la 50% dintre pacienții cu esofagită virală, deci nu este un indicator fiabil al cauzei infecției esofagiene. La cei a căror infecție esofagiană este cauzată de CMV, pot fi infectate și alte locuri, cum ar fi colonul și retina. Ulcerele orale (herpesul bucal) sunt frecvent asociate cu esofagita herpetică simplex.

B. Studii speciale

Tratamentul poate fi empiric. Pentru un diagnostic precis, endoscopia cu biopsie și periaj (pentru analize microbiologice și histopatologice) este preferabilă datorită preciziei sale diagnostice ridicate. Semnele endoscopice ale esofagitei candidozice sunt plăci difuze, liniare, alb-gălbui, aderente la mucoasă. Esofagita cu CMV se caracterizează prin una până la mai multe ulcerații superficiale mari; esofagita herpetică provoacă multiple ulcerații mici și profunde.

► Tratament

A. Esofagită candidozică

Candidoza esofagiană necesită tratament sistemic. O cură empirică de antifungice este frecvent administrată fără endoscopie diagnostică. Tratamentul inițial include aproape întotdeauna fluconazol, 100 mg/zi, pe cale orală, timp de 14 până la 21 de zile. Pacienții care nu răspund la acest tratament în termen de șapte până la 14 zile trebuie supuși endoscopiei cu periaj, biopsie și cultură pentru a diferenția o infecție fungică rezistentă de alte infecții (de exemplu, CMV, herpes). Candidoza esofagiană care nu răspunde la fluconazol poate fi tratată cu suspensie de itraconazol (nu capsule), 200 mg/zi, pe cale orală, sau voriconazol, 200 mg de două ori pe zi. Infecția rezistentă poate fi tratată intravenos cu caspofungină, 50 mg zilnic, sau amfotericină B, 0,3 până la 0,7 mg/kg/zi.

B. Esofagită cu citomegalovirus

La persoanele infectate cu HIV, cea mai eficientă metodă de control al bolii CMV este terapia de substituție imună cu terapie antiretrovirală extrem de activă (HAART). Schema inițială este ganciclovir, 5 mg/kg administrat intravenos la fiecare 12 ore, timp de trei până la șase săptămâni. Un efect secundar frecvent care limitează doza este neutropenia. Odată ce simptomele dispar, tratamentul poate fi întrerupt cu valganciclovir oral, 900 mg o dată pe zi. Pacienții care nu răspund la ganciclovir sau nu îl tolerează sunt tratați imediat cu foscarnet, 90 mg/kg administrat intravenos la fiecare 12 ore, timp de trei până la șase săptămâni. Principalele toxicități sunt insuficiența renală, hipocalcemia și hipomagneziemia.

C. Esofagită herpetică

Pacienții imunocompromiși pot fi tratați pentru simptome și, în general, nu necesită terapie antivirală specifică. Pacienții imunocompromiși pot fi tratați cu aciclovir oral, 400 mg pe cale orală, de cinci ori pe zi, sau 250 mg/m² intravenos la fiecare 8 până la 12 ore, de obicei timp de șapte până la 10 zile. Ingerarea a 500 mg de famciclovir sau valaciclovir de două ori pe zi este, de asemenea, eficientă, dar este mai scumpă decât aciclovirul generic. Pacienții care nu răspund la tratament trebuie tratați cu foscarnet, 40 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, timp de 21 de zile.

► Prognoză

La majoritatea pacienților cu esofagită infecțioasă, simptomele dispar complet odată cu tratamentul. Când tratamentul este întrerupt, reapariția simptomelor poate fi dificilă, în funcție de natura imunodeficienței subiacente a pacientului. Ocazional, este necesară o terapie supresoare prelungită.

Lavery EA și colab. Virusul herpes simplex și tractul alimentar. Curr Gastroenterol Rep. 2008 august;10(4):417-23. [PMID: 18627656]
Afecțiuni infecțioase, inflamatorii și traumatice ale esofagului, non-gastroesofagian, asociate cu boala de reflux . Curr Opinion Gastroenterol. Iulie 2007;23(4):446-51. [PMID: 17545784]
Weerasuriya N și colab. Candidoză esofagiană la pacienții vârstnici: factori de risc, prevenție și gestionare. Drugs Aging. 2008;25(2):119-30. [PMID: 18257599]

ESOFAGITA CAUZATĂ DE PASTILE

Mai multe medicamente pot leza esofagul, posibil prin contact direct prelungit cu mucoasa. Cele mai frecvent asociate cu această leziune includ AINS, comprimate de clorură de potasiu, chinidina, zalcitabina, zidovudina, alendronatul și risedronatul, bromura de emeproniu, fierul, vitamina C și antibioticele (doxiciclină, tetraciclină , clindamicină, trimetoprim-sulfametoxazol). Deoarece leziunile sunt mai probabile dacă pastilele sunt înghițite fără apă sau în timp ce se află în decubit dorsal, pacienții spitalizați sau imobilizați la pat prezintă un risc mai mare. Simptomele includ dureri toracice retrosternale severe, odinofagie și disfagie, care încep adesea la câteva ore după administrarea unui comprimat. Acestea pot apărea brusc și pot persista zile întregi. Unele persoane (în special vârstnicii) prezintă relativ puțină durere și disfagie. Endoscopia poate dezvălui unul până la mai multe ulcere izolate, fie superficiale, fie profunde. Leziunile cronice pot provoca esofagită severă cu strictură, sângerare sau perforație. Leziunea se vindecă rapid odată ce agentul patogen este îndepărtat.

Pentru a preveni deteriorarea indusă de comprimate, pacienții trebuie să le ia cu 120 ml de apă și să nu stea întinși timp de 30 de minute după ingestie. Iritanții cunoscuți nu trebuie administrați pacienților cu dismotilitate esofagiană, disfagie sau strictură.

Leziune caustică a esofagului

Leziunile caustice ale esofagului apar în urma ingerării accidentale (de obicei la copii) sau deliberate (suicid) de substanțe alcaline (instalatori etc.) sau acizi lichizi sau cristalini. Ingestia este urmată aproape imediat de arsuri intense și grade variabile de durere în piept, greață, disfagie și salivație. Aspirația provoacă stridor și respirație șuierătoare. Examinarea inițială trebuie să se concentreze pe starea circulatorie și evaluarea imediată a permeabilității căilor respiratorii, inclusiv laringoscopia. La pacienții fără simptome majore (dispnee, disfagie, salivație, hematemeză) sau leziuni orofaringiene, probabilitatea unei leziuni gastroesofagiene este minimă. Prin urmare, se efectuează o radiografie toracică și abdominală pentru a identifica pneumonita sau o perforație liberă. Tratamentul inițial este de susținere, cu fluide intravenoase și analgezice. Lavajul nazogastric și antidoturile orale sunt potențial periculoase și nu trebuie utilizate. În majoritatea cazurilor, tratamentul este medicamentos. Endoscopia se efectuează aproape întotdeauna în primele 12 până la 24 de ore pentru a evalua amploarea leziunii, în special la pacienții cu simptome pronunțate sau leziuni orofaringiene. La mulți oameni, nu se constată nicio leziune a mucoasei esofagiene sau gastrice, ceea ce permite externarea rapidă și trimiterea la un medic psihiatric. Pacienții cu dovezi de leziuni ușoare (edem, eritem, exudate sau ulcere superficiale) se recuperează rapid, au un risc scăzut de formare a stricturilor și pot trece de la consumul de lichide la o dietă obișnuită în decurs de 24 până la 48 de ore. Pacienții cu semne de leziuni severe, cum ar fi ulcere profunde sau circumferențiale sau necroză (decolorare neagră), prezintă un risc ridicat (până la 65%) de complicații acute, inclusiv perforație cu mediastinită sau peritonită, hemoragie, stricturi sau fistule traheoesofagiene. Acești pacienți trebuie ținuți NPO (nimic pe cale orală) și monitorizați îndeaproape pentru semne de deteriorare care justifică o intervenție chirurgicală urgentă, eventual cu esofagectomie și interpoziționarea colonului sau jejunului. O sondă de alimentare nazoenterică se plasează după 24 de ore. Administrarea de fluide orale poate fi începută două până la trei zile mai târziu, dacă pacientul tolerează secrețiile acestora. Nu se recomandă corticosteroizii și antibioticele. Stricturile esofagiene se dezvoltă la săptămâni până la luni după leziunea inițială la până la 70% dintre pacienții cu leziuni esofagiene severe și necesită dilatații recurente.

Pace F și colab. Ce este nou în leziunile esofagiene (infecție, indusă de medicamente, caustică, strictură, perforație)? Curr Opin Gastroenterol. Iulie 2009;25(4):372-9. [PMID: 19530274] Administrarea endoscopică intralezională de corticosteroizi (40 mg de triamcinolonă) crește intervalul dintre dilatații. Riscul de carcinom scuamos esofagian este de 2 până la 3% și necesită supraveghere endoscopică la 15 până la 20 de ani după ingerarea de caustică.

Betalli P și colab. Ingestia de substanțe caustice la copii: este întotdeauna indicată endoscopia ? Rezultatele unui studiu observațional multicentric italian. Gastrointest Endosc. 2008 sept.;68(3):434-9. [PMID: 18448103]

LEZIUNI BENIGNE ALE ESOFAGULUI

1. Sindromul Mallory-Weiss (lacerația mucoasei joncțiunii gastroesofagiene)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Hematemeză; de obicei se rezolvă spontan.
- ► Antecedente de vărsături, greață în 50%.
- ► Endoscopia stabilește diagnosticul.

► Generalități

Sindromul Mallory-Weiss este caracterizat printr-o ruptură nepenetrantă a mucoasei joncțiunii gastroesofagiene, aparent - cauzată de evenimente care cresc brusc presiunea transabdominală, cum ar fi ridicarea de obiecte grele, greața sau vărsăturile. Alcoolismul este un factor predispozant semnificativ. Rupturile Mallory-Weiss reprezintă aproximativ 5% din cazurile de sângerare gastrointestinală superioară.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții se prezintă de obicei cu hematemeză, cu sau fără melenă. Aproape jumătate dintre pacienți au antecedente de greață, vărsături sau efort muscular.

B. Studii speciale

Ca și în cazul altor cauze de sângerare gastrointestinală superioară, o endoscopie gastrointestinală superioară trebuie efectuată după - resuscitarea adecvată a pacientului. Diagnosticul se stabilește prin identificarea unei rupturi liniare a mucoasei de 0,5 până la 4 cm, localizată de obicei la joncțiunea gastroesofagiană sau, mai frecvent, direct sub joncțiunea din mucoasa gastrică.

Diagnostic diferențial

Endoscopia arată că peste 35% dintre pacienții cu rupturi Mallory-Weiss au alte cauze potențiale de sângerare gastrointestinală superioară, inclusiv ulcer peptic, gastrită erozivă, malformații arteriovenoase și varice esofagiene. Pacienții cu hipertensiune

portală preexistentă prezintă un risc mai mare de sângerare persistentă sau recurentă.

► Tratament

Pacienții sunt tratați inițial cu resuscitare fluidă și transfuzii de sânge. În majoritatea cazurilor, sângerarea se oprește spontan și nu este necesar niciun tratament suplimentar. La persoanele cu sângerare activă continuă, se utilizează hemostaza endoscopică. La 90 până la 95% dintre pacienți, injecțiile cu adrenalină (1:10.000), cauterizarea cu un dispozitiv de coagulare cu sondă bipolară sau un dispozitiv de încălzire sau compresia mecanică a arterei cu un endoforceps sau o bandă sunt eficiente. La cei pentru care tratamentul endoscopic eșuează, este necesară embolizarea arterială angiografică sau intervenția chirurgicală.

Cho YS și colab. Ligatura endoscopică a benzii și plasarea endoscopică a hemoclipului la pacienții cu sindrom Mallory-Weiss și sângerări active. World J Gastroenterol. 7 aprilie 2008;14(13):2080-4. [PMID: 18395910]

2. Esofagită eozinofilică

► Generalități

Este o afecțiune identificată anterior la copii, dar care este din ce în ce mai frecventă la adulții tineri sau de vârstă mijlocie, în special la bărbați (75%). Aproape 50% dintre pacienți au antecedente de boli alergice sau atopice (astm, eczeme , febră de fân).

► Manifestări clinice

Majoritatea adulților au antecedente de disfagie la alimente solide sau un episod de impacțiune alimentară; pot fi prezente arsuri la stomac.

Copiii se pot prezenta cu dureri abdominale, vărsături, dureri în piept sau întârzieri de creștere. Testele de laborator pot releva ocazional eozinofilie sau niveluri crescute de IgE. Studiile de deglutiție cu bariu arată uneori un esofag mic, alungit, cu stricturi sau inele concentrice multiple. Cu toate acestea, endoscopia cu biopsie esofagiană și examenul histopatologic sunt necesare pentru a stabili diagnosticul. Caracteristicile endoscopice includ inele concentrice multiple, subțiri; șanțuri verticale sau lacerații; și prezența papulelor sau exudatelor albe. Cu toate acestea, la 33% dintre pacienți, esofagul apare macroscopic normal. Este important să se obțină mai multe biopsii (cel puțin cinci) din treimile proximale și distale ale esofagului pentru a demonstra prezența numeroaselor eozinofile (>15/câmp de mare putere) în mucoasă. BRGE provoacă eozinofilie în mucoasa esofagiană distală și, prin urmare, trebuie exclusă. Majoritatea copiilor au și alte tulburări atopice concomitente. Uneori, testele cutanate pentru alergii alimentare sunt utile în identificarea factorilor cauzali, în special la copii.

► Tratament

Cel mai bun tratament pentru esofagita eozinofilică este încă necunoscut. Se recomandă trimiterea la un alergolog pentru evaluarea altor afecțiuni atopice concomitente și pentru testarea cutanată și pe o porțiune mică de piele pentru diverși alergeni alimentari și de mediu. La copii, eliminarea anumitor alimente sau diete elementare duce la o ameliorare clinică și histologică în 75% din cazuri, dar eficacitatea acestui tratament alimentar nu a fost stabilită la adulți. Cei mai frecvenți alergeni alimentari sunt lactatele, ouăle, grâul, soia, arahidele și crustaceele. Pentru a exclude refluxul gastroesofagian (BRGE), toți pacienții trebuie să primească fie un regim empiric, fie un inhibitor al pompei de protoni (de exemplu, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) pe cale orală la fiecare 12 ore sau să fie supuși unui test al pH-ului esofagian. Într-o serie de studii necomparative, administrarea de corticosteroizi topici (de exemplu, 220 mcg de fluticazonă prin inhalare fără spacer, de două până la patru ori după inspirație, de două ori pe zi după mese) a indus rezoluția simptomelor la 75% dintre adulți. Simptomele reapar frecvent odată ce tratamentul este întrerupt. Dilatarea treptată a stricturilor se efectuează cu precauție, deoarece există un risc crescut de perforație și durere toracică după procedură.

Odze RD. Patologia esofagitei eozinofile: ce trebuie să știe clinicianul. Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):485-90. [PMID: 19174804]
Penfield JD și colab. Rolul evaluării alergiilor la adulții cu esofagită eozinofilică. J Clin Gastroenterol. Ianuarie 2010;44(1):22-7. [PMID: 19564792]
Rothenberg ME. Biologia și tratamentul esofagitei eozinofile. Gastroenterologie. Octombrie 2009;137(4):1238-49. [PMID: 19596009]

3. Membrane și anillos esofagici

Membranele esofagiene sunt structuri subțiri, asemănătoare diafragmei, compuse din mucoasă scuamoasă. Acestea apar caracteristic în esofagul mijlociu sau superior și sunt adesea multiple. Pot fi congenitale, dar apar și în esofagita eozinofilică, boala de rejet invers, pemfigoid, epidermoliza buloasă, pemfigus vulgar și rareori în anemia feriprivă (sindromul Plummer-Vinson). Inelele Schatzki sunt structuri mucoase subțiri (<4 mm grosime), circumferențiale, netede, situate în esofagul distal la joncțiunea scuamo-columnară. Patogeneza lor este controversată. Aproape toate cazurile sunt asociate cu o hernie hiatală, iar simptomele de reflux sunt frecvente, sugerând că refluxul acid gastroesofagian poate contribui în multe cazuri. Aproape toate membrane și inelele esofagiene au un diametru mai mare de 20 mm și sunt asimptomatice. Cu inele cu diametru mai mic de 13 mm, disfagia pentru alimente solide este foarte frecventă. În mod caracteristic, disfagia este intermitentă și neprogresivă. Bolusurile alimentare mari, prost mestecate, cum ar fi carnea, sunt mai susceptibile de a provoca simptome. Bolusurile obstructive pot fi eliminate cu fluide suplimentare sau după regurgitare. În unele cazuri, este necesară îndepărtarea endoscopică a unui bolus compactat. Membranele și inelele esofagiene sunt cel mai bine vizualizate prin esofagografie cu bariu, cu distensie completă a esofagului. Endoscopia este mai puțin sensibilă decât esofagografia cu bariu.

Majoritatea pacienților simptomatici cu un singur inel sau membrană pot fi tratați eficient prin introducerea unui dilatator mare (diametru >16 mm) pentru a rupe leziunea sau prin incizie electrochirurgicală endoscopică a inelului. O singură dilatare este de obicei suficientă, dar în multe cazuri trebuie repetată. Pacienții cu pirozis sau care necesită dilatări repetate ar trebui să primească - terapie pe termen lung de supresie a acidității cu un inhibitor al pompei de protoni.

Rajagopalan J și colab. Impactarea bolusului esofagian carneos legată de inel(uri): biopsie mai întâi, dilatare ulterior. Dis Esophagus. 2009;22(5):E14-6. [PMID: 19018847]
Wills JC și colab. Un studiu randomizat, prospectiv, privind incizia electrochirurgicală urmată de rabeprazol versus dilatarea cu clește de tip bougie urmată de rabeprazol pentru inelele esofagiene (Schatzki) simptomatice. Gastrointest Endosc. Mai 2008;67(6):808-13. [PMID: 18313671]

4. Diverticulii esofagieni

Diverticulii pot apărea în porțiunile proximale, medii sau distale ale esofagului. De obicei, sunt secundare unei tulburări de motilitate (spasm esofagian difuz, acalazie) sau se dezvoltă pe stricturi esofagiene. Diverticulii foarte rar provoacă simptome. La pacienții cu simptome severe sau complicații pulmonare, tratamentul optim este miotomia chirurgicală cu sau fără diverticulectomie.

► Diverticulul lui Zenker

Diverticulul Zenker este o proeminență a mucoasei faringiene care se dezvoltă la joncțiunea faringo-esofagiană dintre mușchiul - constrictor faringian inferior și mușchiul cricofaringian. Se crede că rezultă din pierderea elasticității sfincterului esofagian superior, ceea ce duce la o deschidere restricționată în timpul deglutiției. La pacienții vârstnici, simptomele de disfagie și regurgitație tind să se dezvolte insidios de-a lungul anilor. Simptomele inițiale includ disfagie orofaringiană vagă, însoțită de tuse sau disconfort faringian. Pe măsură ce diverticulul crește și reține alimentele, pacienții observă adesea halitoză, regurgitație spontană de alimente nedigerate, sufocare nocturnă, gâlgâieli în faringe sau o umflătură la nivelul gâtului. Complicațiile includ pneumonia de aspirație, bronșiectazia și abcesul pulmonar. Diagnosticul se stabilește cel mai bine prin esofagografie baritată.

Persoanele simptomatice necesită miotomie esofagiană înaltă și, în aproape toate cazurile, diverticulectomie chirurgicală. O metodă intraluminală recent dezvoltată implică secționarea septului dintre esofag și diverticul folosind un endoscop flexibil sau rigid. O îmbunătățire semnificativă se observă la peste 90% dintre pacienții care se supun acestei proceduri. Pot fi prezenți și diverticule mici, asimptomatice.

Ferreira LE și colab. Diverticulul Zenker: fiziopatologie, tablou clinic și tratament endoscopic flexibil. Dis Esophagus. 2008;21(1):1-8. [PMID: 18197932]
Seaman DL și colab. Un nou dispozitiv pentru simplificarea tratamentului endoscopic flexibil al diverticulului Zenker. Gastrointest Endosc. Ianuarie 2008;67(1):112-5. [PMID: 18155432]

5. Neoplasme benigne ale esofagului

Tumorile esofagiene benigne sunt foarte rare. Sunt submucoase, iar cele mai frecvente sunt leiomioamele. Aproape toate sunt asimptomatice și sunt descoperite întâmplător în timpul endoscopiei sau esofagografiei baritate. Leziunile mai mari pot provoca disfagie, durere și, rareori, ulcerații cu sângerare. Riscul de transformare malignă este scăzut. Prin urmare, principala importanță clinică a acestor leziuni constă în distingerea lor de neoplasmele maligne. Endoscopia relevă un nodul sesil, neted, acoperit cu mucoasă normală. Deoarece leziunea este submucoasă, biopsiile endoscopice nu oferă de obicei informații revelatoare. Ecografia endoscopică este foarte utilă deoarece permite confirmarea originii submucoase a tumorii și ajută la diferențierea leiomioamelor benigne de leiomiosarcoamele maligne. Rezecția chirurgicală (sau, în unele cazuri selectate, rezecția endoscopică) este indicată pentru anomalii simptomatice, ulcerate sau în creștere. (**Vezi Cancerul esofagian în Capitolul 39.**)

Jiang G și colab. Enucleația toracoscopică a leiomiomului esofagian: un studiu retrospectiv asupra a 40 de cazuri. Dis Esophagus. 2009;22(3):279-83. [PMID: 19021682]

6. Varice esofagiene

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Dezvoltare secundară datorată hipertensiunii portale.
► Acestea sunt observate la jumătate dintre pacienții cu ciroză.
► O treime dintre pacienții cu varice prezintă sângerări gastrointestinale superioare.
► Diagnosticul se stabilește prin endoscopie gastrointestinală superioară.

► Informații generale

Varicele esofagiene sunt vene submucoase dilatate care se formează la pacienții cu hipertensiune portală subiacentă și pot provoca sângerări gastrointestinale superioare considerabile. Cauzele hipertensiunii portale sunt discutate în Capitolul 16. În circumstanțe normale, există un gradient de presiune de 2 până la 6 mmHg între vena portă și vena cavă inferioară; când este mai mare de 10 până la 12 mmHg, există hipertensiune portală severă. Varicele esofagiene sunt cea mai frecventă cauză de sângerare gastrointestinală majoră datorată hipertensiunii portale, deși varicele gastrice și, rareori, cele intestinale o pot provoca și ele. Sângerarea din varicele esofagiene apare adesea în cei 5 cm distali ai esofagului.

Cea mai frecventă cauză a hipertensiunii portale este ciroza. Aproximativ 50% dintre pacienții cu ciroză au varice esofagiene. Aceste varice sângerează în 30% din cazuri. Fără tratament, această sângerare se oprește spontan în 50% din cazuri. Persoanele care supraviețuiesc acestui episod de sângerare au o probabilitate de 60% de a prezenta sângerări recurente , aproape întotdeauna în primele șase săptămâni. Datorită tratamentelor actuale, rata mortalității în spital pentru sângerarea varicelor esofagiene este de 15%.

Au fost identificați mai mulți factori care pot reprezenta un risc crescut de sângerare din varicele esofagiene; cei mai importanți sunt: 1) dimensiunea varicelor; 2) prezența unor pete roșii (vene longitudinale dilatate pe suprafața varicelor) la endoscopie; 3) intensitatea bolii hepatice (evaluată pe scala Child) și 4) abuzul activ de alcool, adică pacienții cu ciroză care continuă să se îmbete și care prezintă un risc extraordinar de mare de a prezenta sângerări.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Persoanele cu varice esofagiene sângerânde prezintă semne și simptome de sângerare gastrointestinală acută . (Vezi mai sus, Hemoragie gastrointestinală acută superioară.) Unii pacienți pot avea anterior erupții cutanate sau dispepsie atribuibile gastritei alcoolice sau sevrajului. Varicele singure nu provoacă simptome de dispepsie, disfagie sau erupții cutanate. Sângerarea variceală este de obicei severă și duce la hipovolemie, manifestată prin hipotensiune ortostatică sau șoc. La 20% dintre pacienții cu boală hepatică cronică care prezintă sângerări, sângerarea provine dintr-o altă sursă.

B. Date de laborator

Acestea sunt identice cu cele discutate în secțiunea despre sângerarea acută a tractului digestiv superior.

► Tratamentul inițial

A. Resuscitare imediată

Tratamentul inițial al pacienților cu hemoragie gastrointestinală superioară acută este descris și în secțiunea dedicată acestei afecțiuni (vezi mai sus). Sângerarea variceală pune viața în pericol; evaluarea rapidă și resuscitarea cu fluide sau produse sanguine sunt esențiale. Transfuziile excesive trebuie evitate, deoarece acestea cresc presiunea venoasă centrală și cea portală, crescând riscul de sângerare recurentă. Mulți pacienți cu varice esofagiene hemoragice au coagulopatie din cauza cirozei subiacente; pacienților cu un INR >1,8 până la 2,0 sau cu număr de trombocite <50.000/μL atunci când este prezentă sângerare activă trebuie administrată plasmă proaspătă congelată (doză de încărcare de 20 ml/kg urmată de 10 mg/kg la fiecare 6 ore) sau trombocite. Eficacitatea factorului VIIa modificat genetic nu a fost demonstrată în studii de control și nu este recomandată.

Persoanele cu boală hepatică avansată prezintă un risc ridicat de prognostic nefavorabil, indiferent de sursa sângerării, și ar trebui transferate într-o unitate de terapie intensivă.

B. Farmacoterapie

1. Profilaxia cu antibiotice. Pacienții cu ciroză spitalizați cu hemoragii gastrointestinale superioare au o probabilitate mai mare de 50% de a dezvolta infecții bacteriene grave în timpul spitalizării, cum ar fi peritonita bacteriană , pneumonia sau infecția tractului urinar. Majoritatea infecțiilor sunt cauzate de bacterii gram-negative de origine enterică. Administrarea profilactică de fluorochinolone orale sau intravenoase (cum ar fi 400 mg de norfloxacină de două ori pe zi) sau cefalosporine intravenoase de generația a treia (cum ar fi 1 g de ceftriaxonă/zi) timp de șapte zile reduce riscul de infecție gravă la 10-20% și reduce, de asemenea, mortalitatea nosocomială. Având în vedere frecvența tot mai mare a infecțiilor gram-pozitive și a organismelor rezistente la fluorochinolone, în prezent se preferă cefalosporinele intravenoase de generația a treia.

2. Medicamente vasoactive. Perfuziile intravenoase de somatostatină și octreotidă reduc presiunile portale prin mecanisme care nu sunt încă pe deplin înțelese. Somatostatina (250 pg/oră), care nu este disponibilă în Statele Unite, sau octreotida (50 pg bolus intravenos urmat de 50 pg/oră), reduc fluxul sanguin splanhnic și hepatic și presiunea portală la persoanele cu ciroză. Ambele medicamente par să controleze imediat sângerarea variceală în până la 80% din cazuri, deși niciunul nu a demonstrat o reducere a mortalității. Datele privind eficacitatea absolută a ambelor sunt contradictorii, dar pot fi comparabile cu abordarea endoscopică. Terapia combinată cu perfuzie intravenoasă de octreotidă sau somatostatină și endoscopie (ligatura cu bandă sau scleroterapie) este superioară oricăreia dintre modalități administrate singure pentru controlul sângerărilor acute și recurente într-un timp scurt și poate îmbunătăți supraviețuirea. La subiecții cu boală hepatică avansată și hemoragii gastrointestinale superioare, este rezonabil să se inițieze terapia cu octreotidă sau somatostatină în timpul spitalizării și să o continue timp de trei până la cinci zile dacă prezența varicelor este confirmată prin endoscopie.

Dacă o endoscopie stabilește că sângerarea nu este secundară hipertensiunii portale, perfuziile intravenoase pot fi întrerupte.

Terlipresina, administrată intravenos în doză de 1 până la 2 mg la fiecare 4 ore (nu este disponibilă în Statele Unite), este un analog sintetic al vasopresinei care reduce semnificativ și durabil presiunile portală și variceale, menținând în același timp perfuzia renală. Este superioară placebo în controlul sângerărilor gastrointestinale cauzate de ruptura acută a varicelor esofagiene și reduce mortalitatea cu 34% . Atunci când este disponibilă, terlipresina poate fi preferabilă somatostatinei sau octreotidei. Acest medicament este contraindicat în cazurile de boală vasculară coronariană, cerebrală sau periferică severă.

3. Vitamina K. La pacienții cirotici cu timp de protrombină anormal, vitamina K trebuie administrată subcutanat (10 mg).

4. Lactuloză. La persoanele cu boli hepatice severe, un episod de sângerare gastrointestinală poate fi complicat de encefalopatie . La pacienții cu aceasta din urmă, lactuloza se administrează oral în doză de 30 până la 45 ml/oră până la apariția scaunului; apoi se reduce la 15 până la 45 ml/oră la fiecare 8 până la 12 ore, după cum este necesar, pentru a stimula două sau trei scaune pe zi. (Capitolul 16.)

C. Endoscopie urgentă

Odată ce starea hemodinamică a pacientului este stabilizată corespunzător (de obicei în decurs de 2 până la 12 ore), se efectuează o endoscopie urgentă. La pacienții cu sângerare activă, se efectuează de obicei intubația endotraheală pentru a proteja împotriva aspirației în timpul endoscopiei. Se solicită un studiu endoscopic pentru a exclude alte cauze de sângerare gastrointestinală superioară sau sângerări concomitente, cum ar fi rupturile Mallory-Weiss, ulcerul peptic și gastropatia hipertensivă portală. Multe persoane prezintă încetarea spontană a sângerării variceale la efectuarea endoscopiei, stabilind astfel un diagnostic preliminar de sângerare variceală. Tratamentul endoscopic al varicelor se efectuează cu banding sau scleroterapie. Aceste tehnici opresc sângerarea activă în 80 până la 90% din cazuri și reduc probabilitatea sângerărilor recurente în spital cu aproximativ 20%.

Dacă se optează pentru bandaj, se programează ședințe repetate la intervale de una până la trei săptămâni, până când varicele sunt obliterate sau reduse la dimensiuni mici. Ratele de recurență a sângerărilor, complicațiilor și mortalității sunt mai mici în cazul bandajului în comparație cu scleroterapia și ar trebui considerată tratamentul endoscopic de elecție.

Unii endoscopiști preferă încă scleroterapia la pacienții cu sângerări active (la care vizualizarea pentru ligatura varicelor poate fi dificilă). Scleroterapia se efectuează prin injectarea în trunchiurile varicelor a unui agent sclerozant (de exemplu, etanolamină, sulfat de tetradecil). Complicațiile apar în 20 până la 30% din cazuri și includ dureri toracice, febră, bacteriemie, precum și ulcerații esofagiene, stricturi și perforații. Ligatura cu bandaj trebuie efectuată după tratamentul inițial.

D. Tamponadă cu ajutorul unui cateter cu balon

Tamponada mecanică cu sonde nazogastrice special concepute, care conțin baloane gastrice și esofagiene mari (sonde Minnesota sau Sengstaken-Blakemore), controlează inițial sângerarea gastrointestinală activă cauzată de varicele esofagiene rupte la 60% până la 90% dintre pacienți; sângerarea reapare în jumătate din aceste cazuri. Balonul gastric este umflat primul, urmat de balonul esofagian dacă sângerarea persistă. După umflarea balonului, se aplică tensiune pe sondă pentru a tampona direct varicele. Complicațiile umflării prelungite a balonului includ ulcerații esofagiene și orale, perforație, aspirație și obstrucție a căilor respiratorii (datorată plasării necorespunzătoare a balonului). Intubația endotraheală este recomandată înainte de inserare. Datorită ratei ridicate a complicațiilor, tamponada mecanică este utilizată doar ca măsură temporară la pacienții cu sângerări care nu pot fi

controlate prin tehnici farmacologice sau endoscopice, în timp ce se poate asigura un tratament decompresiv mai definitiv (de exemplu, TIPS; vezi mai jos).

E. Proceduri de decompresie portală

La 10 până la 20% dintre persoanele cu sângerări gastrointestinale cauzate de ruptura varicelor esofagiene care nu pot fi controlate cu tratament farmacologic sau endoscopic, se poate lua în considerare o decompresie portală de urgență.

1. *Șunturile portosistemice intrahepatice transvenoase* (TIPS *)* se realizează prin trecerea unui stent din plasă de sârmă expandabilă (cu diametrul de 8 până la 12 mm) peste un fir introdus printr-un cateter în vena jugulară. Acest stent este apoi trecut prin parenchimul hepatic, creând un șunt portosistemic de la vena portă la vena hepatică. TIPS poate controla sângerarea acută la peste 90% dintre pacienții cu sângerare activă din varice gastrice sau esofagiene. Cu toate acestea, atunci când TIPS este efectuată la un pacient cu sângerare activă, mortalitatea se apropie de 40%, în special la pacienții care necesită suport ventilator sau tensiune arterială și la cei cu insuficiență renală, bilirubină >3,0 mg/100 ml sau encefalopatie. În consecință, TIPS trebuie luată în considerare la 10 până la 20% dintre persoanele cu sângerare gastrointestinală din cauza rupturii varicelor esofagiene acute care nu pot fi controlate cu tratament farmacologic și endoscopic, dar este posibil să nu fie justificată la pacienții cu un prognostic slab.

2. Chirurgie urgentă a șuntului portosistemic. Chirurgia urgentă a șuntului portosistemic este asociată cu o rată a mortalității de 40 până la 60%. În centrele în care este disponibilă TIPS, această procedură a devenit metoda preferată pentru efectuarea decompresiei portală urgente.

► Prevenirea sângerărilor ulterioare

Odată ce episodul inițial de sângerare este oprit, tratamentul reduce riscul (60%) de sângerare ulterioară.

A. Combinație de beta- blocante și benzi pentru varice

Blocantele P-adrenergice neselective (propranolol, nadolol) reduc riscul de sângerare recurentă din varicele esofagiene cu 40%. În plus, tratamentul prelungit cu ligatură cu bandă adezivă reduce incidența sângerărilor recurente la 30%. Unele studii (dar nu toate) au demonstrat o incidență mai mică a sângerărilor recurente cu ligatură cu bandă adezivă comparativ cu blocantele P-adrenergice. În majoritatea cazurilor, sunt necesare două până la șase sesiuni de tratament (la intervale de șapte până la 14 zile) pentru eradicarea varicelor.

Meta-analizele studiilor clinice randomizate, controlate - sugerează că *asocierea* dintre ligatura benzii și inhibitori de protează este mai bună decât oricare dintre metodele administrate singure (RR 0,68) sau (RR 0,71). Din aceste motive, asocierea este recomandată la subiecții fără contraindicații pentru utilizarea inhibitorilor de protează. Dozele inițiale recomandate sunt: propranolol, 20 mg de două ori pe zi; propranolol cu acțiune prelungită, 60 mg o dată pe zi; sau nadolol, 20 până la 40 mg o dată pe zi. Doza este crescută treptat la fiecare una până la două săptămâni, până când frecvența cardiacă scade cu 25% sau ajunge la 55 de respirații pe minut, cu condiția ca tensiunea arterială sistolică să rămână peste 90 mmHg și să nu apară efecte adverse. Doza medie de propranolol cu acțiune prelungită este de 120 mg o dată pe zi. Doza de nadolol este de 80 mg o dată pe zi. O treime dintre pacienții cu ciroză nu tolerează blocantele P și prezintă oboseală sau hipotensiune arterială. Administrarea acestuia la culcare reduce frecvența și severitatea efectelor secundare.

B. Șunt portosistemic transvenos intrahepatic

TIPS a dus la o scădere semnificativă a resângerărilor în comparație cu scleroterapia sau ligatura endoscopică cu bandă (fie singură, fie în combinație cu terapia cu blocante P). La un an, ratele de resângerare la pacienții tratați cu TIPS, comparativ cu diverse tratamente endoscopice, sunt în medie de 20%, respectiv 40%. Cu toate acestea, TIPS este asociată și cu o incidență mai mare a encefalopatiei (35% vs. 15%) și nu reduce mortalitatea. O altă limitare a TIPS este că stenoza și tromboza stentului se dezvoltă în timp în majoritatea cazurilor, cu riscul aferent de resângerare. Prin urmare, este necesară monitorizarea periodică cu ecografie Doppler sau venografie hepatică. Patabilitatea stentului poate fi de obicei menținută prin angioplastie cu balon sau înlocuirea stentului. Având în vedere aceste probleme, TIPS ar trebui rezervată pacienților cu episoade recurente (două sau mai multe) de sângerare gastrointestinală din cauza varicelor esofagiene rupte la care tratamentele endoscopice sau farmacologice au eșuat. TIPS este utilă și la pacienții cu sângerări recurente din varice gastrice sau gastropatie hipertensivă portală (la care tratamentele endoscopice nu sunt fezabile). TIPS este luată în considerare și la pacienții care nu respectă alte tratamente sau care locuiesc în zone îndepărtate (fără acces la îngrijiri imediate).

C. Șunturi portosistemice chirurgicale

Chirurgia șunturilor este asociată cu o rată mult mai mică de resângerare în comparație cu tratamentul endoscopic, dar și cu o incidență mai mare a encefalopatiei . Odată cu apariția și adoptarea pe scară largă a TIPS, șunturile chirurgicale sunt rareori efectuate.

D. Transplant de ficat

La toate persoanele cu boală hepatică cronică și sângerări cauzate de hipertensiune portală, este necesară evaluarea eligibilității acestora pentru transplant hepatic ortotopic. Cei eligibili pentru transplant - trebuie tratați cu ligatură cu bandă adezivă sau TIPS pentru a controla sângerarea înainte de transplant.

► Prevenirea primelor episoade din sângerarea varicelor

La persoanele ale căror varice nu au sângerat, 15% prezintă sângerări în decurs de un an. Având în vedere rata ridicată a mortalității asociată cu hemoragia variceală, este recomandabil să se prevină episodul inițial de pierdere de sânge. Din acest motiv, este important ca toți pacienții cu ciroză să fie supuși unei endoscopii diagnostice sau endoscopiei cu capsulă pentru a identifica varicele, dacă sunt prezente. Varicele sunt prezente în 40% din cazurile de ciroză clasa A în clasificarea Child-Turcotte-Pugh și în 80% din cazurile de ciroză clasa C. La persoanele fără varice la endoscopia de screening, se recomandă repetarea acestei proceduri în decurs de trei ani, deoarece varicele se dezvoltă anual la 8% dintre pacienți. Persoanele cu această afecțiune prezintă un risc mai mare de sângerare dacă varicele lor depășesc 5 mm, dacă varicele au marcaje roșii, echimotice sau dacă au ciroză clasa B sau C în clasificarea Child-Turcotte-Pugh. Riscul de sângerare la persoanele cu varice mai mici de 5 mm este de 5% pe an, iar dacă varicele sunt mari, este de 15% până la 20% pe an. Persoanele cu varice mici, fără marcaje

roșii, echimotice și ciroză compensată (clasa A Child-Turcotte-Pugh) prezintă un risc scăzut de sângerare; prin urmare, măsurile profilactice nu sunt necesare, dar endoscopia trebuie repetată la fiecare 12 până la 24 de luni pentru a reevalua diametrul varicelor.

Blocantele P-adrenergice neselective sunt recomandate pentru a reduce riscul de sângerare variceală inițială la persoanele cu varice medii spre mari și la cele cu varice mici, marcaje roșii echimotice sau ciroză avansată (clasa B sau C Child-Turcotte-Pugh) (vezi paragrafele anterioare, Combinația de blocante P și ligatura cu bandă). Alternativ, ligatura cu bandă este uneori preferabilă în scop profilactic la persoanele cu risc crescut cu varice medii spre mari (clasa D/C Child-Turcotte-Pugh sau varice cu marcaje roșii echimotice), precum și la persoanele cu contraindicații sau intoleranță la blocantele P. Ligatura cu bandă nu este recomandată pentru varicele mici din cauza dificultăților tehnice implicate.

► Când să se facă referire

- Toți pacienții cu hemoragii gastrointestinale superioare și suspiciunea de varice trebuie evaluați de către un medic capabil să efectueze endoscopie terapeutică.
- Pacienți pentru care se are în vedere TIPS sau transplant hepatic.

► Când trebuie spitalizat/ă

Toți pacienții cu hemoragie gastrointestinală superioară acută și suspiciune de ciroză trebuie spitalizați într-o unitate de terapie intensivă.

Carey W. O perspectivă echilibrată: ar trebui pacienții cirotici cu varice esofagiene mici să fie supuși profilaxiei primare a sângerărilor? Am J Gastroenterol. 2009 sept.;104(9):2136-8. [PMID: 19727080]

Garcia-Tsao G și colab. Managementul și tratamentul pacienților cu ciroză și hipertensiune portală: recomandări din partea Programului Centrului de Resurse pentru Hepatita C al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor și a Programului Național pentru Hepatita C. Am J Gastroenterol. Iulie 2009; 104(7): 1802-29. [PMID: 19455106]

Gonzalez R și colab. Meta-analiză: combinație de terapie endoscopică și medicamentoasă pentru prevenirea resângerării varicelor în ciroză. Ann Intern Med. 15 iulie 2008;149(2):109-22. [PMID: 18626050]

Kumar A și colab. Adăugarea de propranolol și mononitrat de izosorbid la ligatura endoscopică a varicelor nu reduce incidența resângerărilor variceale. Gastroenterologie. 2009 sept.;137(3):892-901. [PMID: 19481079]

Ravipati M și colab. Farmacoterapia plus intervenția endoscopică este mai eficientă decât farmacoterapia sau endoscopia singure în prevenirea secundară a sângerărilor variceale esofagiene: o meta-analiză a studiilor randomizate, controlate. Gastrointest Endosc. 2009 Oct;70(4):658-64. [PMID: 19643407]

Sanyal AJ și colab. Hipertensiunea portală și complicațiile acesteia. Gastroenterologie. Mai 2008;134(6):1715-28. [PMID: 18471549]

TULBURĂRI DE MOTILITATE ESOFAGIANĂ

1. Acalasia

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Disfagie progresivă și treptată pentru solide și lichide.
- ► Regurgitarea alimentelor nedigerate.
- ► Esofagografie cu bariu care prezintă un esofag distal în formă de „cioc de pasăre”.
- ► Manometria esofagiană confirmă diagnosticul.

► Generalități

Acalazia este o tulburare de motilitate idiopatică caracterizată prin pierderea peristaltismului în cele două treimi distale (mușchiul neted) ale esofagului și relaxarea deficitară a sfincterului esofagian inferior. Se pare că există o denervare esofagiană cauzată în principal de pierderea neuronilor inhibitori producători de oxid nitric în plexul mienteric. Cauza acestei degenerări neuronale este necunoscută.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Incidența acalaziei crește constant odată cu vârsta; cu toate acestea, poate apărea la persoane de până la 25 de ani. Pacienții se plâng de apariția treptată a disfagiei la alimente solide și, în majoritatea cazurilor, și la lichide. Simptomele de prezentare pot persista luni sau ani, iar pacientul resimte disconfort retrosternal sau senzație de plenitudine după masă. Mulți oameni mănâncă mai lent și adoptă manevre specifice, cum ar fi înclinarea capului pe spate sau tragerea umerilor înapoi, pentru a îmbunătăți golirea esofagiană. Regurgitarea alimentelor nedigerate este frecventă și poate apărea în timpul meselor sau la câteva ore după aceea. Regurgitarea nocturnă poate duce la tuse sau aspirație. Până la 50% dintre pacienți raportează dureri toracice retrosternale fără legătură cu mesele sau exercițiile fizice, care pot dura câteva ore. Pierderea în greutate este frecventă. Examinarea fizică nu este utilă.

B. Imagistică

Radiografiile toracice pot evidenția un nivel de aer și lichid în esofag, care este mărit și umplut cu lichid. Esofagografia cu bariu relevă aspecte caracteristice, inclusiv dilatarea esofagiană, pierderea peristaltismului esofagian, afectarea golirii esofagiene și o conicitate uniformă, simetrică, în formă de „cioc de pasăre” a esofagului distal. Fără tratament, esofagul poate deveni semnificativ dilatat („esofag sigmoid”).

C. Studii speciale

După esofagografie, trebuie efectuată întotdeauna endoscopie - pentru a evalua esofagul distal și joncțiunea gastroesofagiană, pentru a exclude strictura distală sau carcinomul submucosal infiltrant. Diagnosticul se confirmă prin manometrie esofagiană. Caracteristicile manometrice tipice sunt următoarele: 1) absența completă a peristaltismului; deglutiția produce unde simultane care sunt de obicei de amplitudine mică; 2) relaxare incompletă a sfincterului esofagian inferior odată cu deglutiția. În timp ce sfincterul normal se relaxează mai mult de 90%, la persoanele cu acalazie, relaxarea este mai mică de 50% în timpul majorității deglutițiilor. La mulți pacienți, presiunea bazală a sfincterului esofagian inferior este foarte mare; 3) presiunile intraesofagiene sunt mai mari decât presiunile gastrice din cauza unui esofag umplut cu lichid și alimente.

Diagnostic diferențial

Boala Chagas este însoțită de disfuncție esofagiană care nu se poate distinge de acalazia idiopatică și trebuie luată în considerare la pacienții din regiunile endemice (America Centrală și de Sud); este din ce în ce mai frecventă în sud-estul Statelor Unite. Tumorile primare sau metastatice pot invada joncțiunea gastroesofagiană și pot duce la o afecțiune similară acalaziei, cunoscută sub numele de „pseudoacalazie”. În cazurile dubioase, pot fi necesare ecografie

endoscopică și tomografie computerizată toracică pentru a examina esofagul distal. Malformațiile precum carcinomul pulmonar cu celule mici pot provoca un sindrom paraneoplazic asemănător acalaziei, din cauza secreției de anticorpi antinucleari antineuronali (ANNA-1 sau anti-Hu) care afectează plexul mienteric. Acalazia trebuie diferențiată de alte tulburări de motilitate, cum ar fi spasmul esofagian difuz și sclerodermia esofagiană cu strictură peptică.

► Tratament

A. Injecție cu toxină botulinică

Injectarea directă a toxinei botulinice în sfincterul esofagian inferior, ghidată prin endoscopie, are ca rezultat o reducere semnificativă a presiunii acestuia, cu o ameliorare inițială a simptomelor la 65% până la 85% dintre pacienți. Cu toate acestea, simptomele reapar la mai mult de jumătate dintre acești pacienți în decurs de șase până la nouă luni și la toți pacienții în decurs de doi ani. Trei sferturi dintre cei care răspund inițial și recidivează se ameliorează prin injecții repetate. Deoarece această modalitate terapeutică este inferioară dilatării pneumatice și chirurgiei în oferirea unei ameliorări simptomatice susținute, acest tratament este cel mai potrivit pentru persoanele cu afecțiuni concomitente care nu sunt eligibile pentru proceduri mai invazive. Injectarea cu toxină botulinică poate provoca cicatrici submucoase, ceea ce complică miotomia ulterioară.

B. Expansiune pneumatică

Între 75% și 85% dintre pacienți prezintă o ameliorare bună până la excelentă a disfagiei după una până la trei ședințe de dilatare pneumatică a sfincterului esofagian inferior. Aproximativ 15% dintre pacienți răspund slab la dilatare și necesită miotomie chirurgicală. Dilatarea este mai puțin eficientă la pacienții mai tineri decât la cei cu vârsta de 50 de ani sau peste sau la cei cu contracții esofagiene spastice („acalazie viguroasă”). Simptomele recidivează la până la 60% dintre pacienți în decurs de 10 ani, dar, în general, răspund la dilatații repetate. Perforațiile apar la mai puțin de 3% din dilatări și pot necesita reparare chirurgicală. Succesul miotomiei laparoscopice nu este compromis de dilatarea pneumatică anterioară.

C. Miotomie chirurgicală

În peste 85% din cazuri, cardiomiotomia Heller modificată a sfincterului esofagian inferior și a cardiei oferă o ameliorare simptomatică bună până la excelentă. Deoarece până la 20% dintre pacienți pot prezenta reflux gastroesofagian după miotomie, majoritatea chirurgilor efectuează și o procedură antireflux (fundoplicatură) și toți pacienții trebuie să primească un inhibitor al pompei de protoni o dată pe zi. În prezent, miotomia se efectuează laparoscopic și este preferabilă chirurgiei deschise. De fapt, morbiditatea scăzută a chirurgiei laparoscopice i-a determinat pe unii experți să o recomande ca tratament inițial, în special pentru pacienții mai tineri. În mâini experimentate, eficacitățile inițiale ale dilatării pneumatice și ale miotomiei laparoscopice sunt aproape echivalente.

Pandolfino JE și colab. Acalazia: o nouă clasificare relevantă clinic prin manometrie de înaltă rezoluție. Gastroenterologie. 2008 noiembrie;135(5): 1526-33. [PMID: 18722376]

Richter JE. Un tânăr cu diagnostic nou de acalazie. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Aug;6(8):859-63. [PMID: 18456570]

2. Alte tulburări primare de motilitate esofagiană

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Anomaliile de motilitate esofagiană pot provoca disfagie sau dureri toracice. Disfagia pentru lichide și solide tinde să fie intermitentă și neprogresivă. Perioadele de înghițire normală alternează cu accese de disfagie, care este de obicei ușoară, dar deranjantă, rareori suficient de severă pentru a provoca modificări semnificative ale stilului de viață sau pierdere în greutate. Disfagia poate apărea în timpul stresului, al bolusurilor alimentare mari sau al lichidelor calde sau reci. Unii pacienți pot avea dureri toracice anterioare care sunt confundate cu angina pectorală, dar aproape niciodată nu sunt cauzate de efort. Durerea nu are de obicei legătură cu alimentația. (Vezi Dureri toracice de origine nedeterminată mai jos.)

B. Teste de diagnostic

Evaluarea posibilelor tulburări de motilitate esofagiană include esofagografia baritată, endoscopia gastrointestinală superioară și, în unele cazuri, manometria esofagiană. Esofagografia baritată este utilă pentru excluderea obstrucției mecanice și evaluarea motilității esofagiene. Prezența contracțiilor simultane (spasm), neregularitatea peristaltică sau absența peristaltismului susțin diagnosticul de dismotilitate esofagiană. Endoscopia gastrointestinală superioară este, de asemenea, efectuată pentru a exclude obstrucția mecanică (ca o cauză a disfagiei) și pentru a căuta dovezi de esofagită de reflux erozivă (o cauză frecventă a durerii toracice) sau esofagită eozinofilă (care este confirmată prin biopsie esofagiană). Manometria nu este utilizată în mod obișnuit pentru simptome moderate, deoarece rezultatele rareori modifică tratamentul medical, dar poate fi utilă la pacienții cu disfagie persistentă, invalidantă, pentru a exclude acalazia și pentru a căuta alte tulburări de motilitate esofagiană, inclusiv tulburări spastice (spasm esofagian difuz, esofag în formă de spargător de nuci, hipertensiune arterială a sfincterului esofagian inferior) și peristaltism ineficient (contracții de amplitudine mică sau absente). O evaluare mai cuprinzătoare a durerii toracice noncardiace este discutată într-o secțiune ulterioară.

► Tratament

La pacienții cu disfagie ușoară, tratamentul se concentrează pe reducerea simptomelor și liniștirea pacientului. Persoanele cu disfagie trebuie sfătuite să mănânce încet și să consume porții mai mici. În unele cazuri, înghițirea este facilitată de consumul unui lichid cald la începutul mesei. Refluxul gastroesofagian neidentificat poate provoca disfagie, așa că se administrează de obicei o cură de inhibitori orali ai pompei de protoni (IPP) la fiecare 12 ore (lansoprazol, 30 mg; esomeprazol, 40 mg) timp de patru până la opt săptămâni. Tratamentul pentru pacienții cu disfagie severă este empiric. Dacă se suspectează tulburări spastice, se pot iniția nitrați (izosorbid, 10 până la 20 mg la fiecare 6 ore), nitroglicerină (0,4 mg sublingual, după cum este necesar) și antagoniști ai canalelor de calciu (nifedipină, 10 mg; sau diltiazem, 60 până la 90 mg cu 30 până la 45 de minute înainte de mese); cu toate acestea, eficacitatea lor nu a fost încă stabilită. Inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (de exemplu, sildenafilul) stimulează relaxarea mușchilor netezi și îmbunătățesc motilitatea esofagiană la unii pacienți cu tulburări spastice, dar sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a-i recomanda. Injectarea toxinei botulinice în esofagul distal poate ameliora temporar durerea toracică și disfagia la unii pacienți. Din motive neclare, dilatarea esofagiană oferă ameliorare simptomatică

în unele cazuri. Pacienții debilitați cu disfagie severă și spasm esofagian dovedit pot fi tratați cu miotomie chirurgicală lungă.

Grubel C și colab. Spasm esofagian difuz. Am J Gastroenterol. 2008 Feb;103(2):450-7. [PMID: 18005367]

Konturek T și colab. Spasm, spargător de nuci și IEM: constatări reale sau manometrice ? J Clin Gastroenterol. 2008 mai-iunie;42(5):647-51. [PMID: 18364582]

Lacy BE și colab. Tulburări de motilitate esofagiană: terapie medicamentoasă. J Clin Gastroenterol. 2008 mai-iunie;42(5):652-8. [PMID: 18364589]

DURERE TORACICĂ DE ORIGINE NEDERTIMĂ

La o treime dintre pacienții cu dureri toracice, evaluarea cardiacă este negativă. Prin urmare, pacienții cu dureri toracice recurente non-cardiace prezintă o problemă clinică dificilă. Boala coronariană este frecventă și se poate prezenta atipic; prin urmare, este necesară excluderea acesteia înainte de a evalua alți factori.

Cauzele durerii toracice non-cardiace pot include următoarele.

A. Implicarea peretelui toracic și a coloanei vertebrale toracice

Acestea sunt ușor de diagnosticat prin interogatoriu și examen fizic.

B. Refluxul gastroesofagian

Până la 50% dintre pacienți prezintă reflux acid gastroesofagian crescut sau testarea pH-ului esofagian demonstrează o corelație între episoadele de reflux acid și durerea toracică. Se recomandă un tratament empiric de patru săptămâni cu inhibitori ai pompei de protoni în doze mari (de exemplu, omeprazol sau rabeprazol, 40 mg de două ori pe zi; lansoprazol, 30 până la 60 mg de două ori pe zi; sau esomeprazol sau pantoprazol, 40 mg de două ori pe zi), în special la pacienții cu simptome de reflux. La persoanele cu simptome persistente, se recomandă testarea pH-ului esofagian ambulatoriu sau a impedanței și a pH-ului, în timp ce se continuă terapia antiacidă, pentru a exclude definitiv o relație între episoadele de reflux acid și non-acid și evenimentele de durere toracică.

C. Dysmotilitatea esofagiană

Tulburările de motilitate esofagiană, cum ar fi spasmul esofagian difuz sau esofagul de tip „spărgător de nuci", sunt cauze mai puțin frecvente de durere toracică non-cardiacă. La pacienții cu durere toracică și disfagie, trebuie efectuat un studiu de deglutiție baritat pentru a căuta dovezi de acalazie sau spasm esofagian difuz. Manometria esofagiană nu se efectuează în mod obișnuit din cauza specificității sale scăzute și a probabilității minime de a detecta o tulburare semnificativă clinic, dar aceste proceduri pot fi recomandate la pacienții cu simptome frecvente.

D. Sensibilitate viscerală crescută

Unii pacienți cu durere toracică non-cardiacă raportează că durerea răspunde la diverși stimuli nocivi ușori, cum ar fi cantități fiziologic normale de reflux acid, insuflația cu balon în lumenul esofagian, injecția intravenoasă de edrofoniu (un stimul colinergic) sau manipularea cu un cateter intracardiac. Dozele mici de antidepresive, cum ar fi 50 mg de trazodonă sau imipramină, reduc simptomele durerii toracice și se consideră că scad sensibilitatea aferențelor viscerale.

E. Tulburări psihologice

Un număr semnificativ de pacienți au depresie, anxietate și tulburare de panică subiacente. Pacienții care raportează dificultăți de respirație, transpirații crescute, bătăi rapide ale inimii, sufocare sau frică de moarte ar trebui evaluați pentru tulburare de panică.

Fass R și colab. Durere toracică noncardiacă. J Clin Gastroenterol. 2008 mai-iunie; 42(5):636-46. [PMID: 18364579]

Williams JF și colab. Durerea toracică non-cardiacă: istoricul natural pe termen lung și comparația cu boala de reflux gastroesofagian. Am J Gastroenterol. 2009 sept.;104(9):2145-52. [PMID: 19513020]

BOLI ALE STOMACULUI ȘI DUODENULUI

GASTRITĂ ȘI GASTROPATIE

Termenul „gastropatie" ar trebui utilizat pentru a indica afecțiuni în care există leziuni epiteliale sau endoteliale fără inflamație și „gastrită " în afecțiuni cu dovezi histologice de inflamație. În practica clinică, termenul „gastrită" este de obicei aplicat la trei categorii: 1) „gastrită" erozivă și hemoragică (gastropatie); 2) gastrită nespecifică, neerozivă (histologică); și 3) tipuri specifice de gastrită caracterizate prin modificări histologice și endoscopice precise pentru diagnosticul unor afecțiuni specifice.

1. Gastrită erozivă și hemoragică (gastropatie)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Cel mai adesea se observă la alcoolici, pacienți foarte grav bolnavi sau pacienți care iau AINS.
- Adesea este asimptomatică; poate provoca dureri epigastrice, greață și vărsături.
- Poate provoca hematemeză; de obicei nu există sângerări semnificative.

► Informații generale

Cele mai frecvente cauze ale gastropatiei erozive sunt medicamentele (în special AINS), alcoolul, stresul cauzat de boli medicale sau chirurgicale grave și hipertensiunea portală („gastropatie portală"). Cauzele rare includ ingestia de caustice și radiațiile. Gastropatiile erozive și hemoragice sunt diagnosticate în mod caracteristic în timpul endoscopiei, care este adesea efectuată pentru dispepsie sau sângerări gastrointestinale superioare. Constatările endoscopice includ hemoragii subepiteliale, peteșii și eroziuni. Aceste leziuni sunt superficiale, variază în dimensiune și număr și pot fi focale sau difuze. Examinarea histologică nu relevă de obicei inflamații semnificative.

Principalii factori de risc pentru gastrita de stres sunt ventilația mecanică, coagulopatia, traumatismele, arsurile , șocul, sepsisul, leziunile sistemului nervos central, insuficiența hepatică, bolile renale și insuficiența multiplă de organe. Alimentația prin sondă reduce riscul de sângerare de stres.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Gastropatia erozivă este de obicei asimptomatică, dar atunci când apar simptome, acestea includ anorexie, durere epigastrică, greață și vărsături. Corelația dintre simptome și numărul sau severitatea - anomaliilor endoscopice este slabă. Cea mai frecventă manifestare clinică a gastritei erozive este sângerarea gastrointestinală superioară, care se prezintă sub formă de hematemeză, vărsături cu zaț de cafea sau aspirație cu sânge la o persoană supusă aspirației nazogastrice sau sub formă de melenă. Gastrita erozivă este superficială, așadar sângerarea severă din punct de vedere hemodinamic este rară.

B. Date de laborator

Datele de laborator sunt nespecifice. Hematocritul este scăzut dacă sângerarea a fost semnificativă; poate fi prezent deficit de fier.

C. Studii speciale

Cea mai sensibilă metodă de diagnostic este endoscopia gastrointestinală superioară. Deși sângerarea cauzată de gastrită aproape niciodată nu este gravă, aceasta nu poate fi diferențiată de leziuni mai semnificative, cum ar fi ulcerele peptice sau varicele esofagiene, doar pe baza constatărilor clinice. Prin urmare, la pacienții cu sângerări gastrointestinale superioare, endoscopia este aproape întotdeauna efectuată în decurs de 24 de ore pentru a identifica sursa. Uneori, la pacienții cu sângerări gastrointestinale superioare mai puțin semnificative hemodinamic, se obține o serie de analize gastrointestinale superioare în loc de endoscopie pentru a exclude leziunile, dar aceasta nu este sensibilă pentru detectarea gastritei.

Diagnostic diferențial

Durerea epigastrică poate fi cauzată de ulcer peptic, reflux gastroesofagian, cancer stomacal, boli ale tractului biliar, toxiinfecție alimentară, gastroenterită virală și dispepsie funcțională . Când durerea este foarte severă, trebuie luate în considerare ulcerul perforat sau penetrant, boala pancreatică, ruptura esofagiană, anevrismul aortic rupt, volvulusul gastric și colica miocardică. Cauzele sângerărilor gastrointestinale superioare includ ulcerul peptic, varicele esofagiene, ruptura Mallory-Weiss și malformațiile arteriovenoase.

► Cauze specifice și tratament

A. Gastrită cauzată de stres

1. Profilaxie. La majoritatea pacienților aflați în stare critică, - eroziunile mucoasei și hemoragiile subepiteliale legate de stres se dezvoltă în decurs de 72 de ore. Hemoragia evidentă clinic apare în 6% din cazuri, dar este relevantă clinic în mai puțin de 3%. Hemoragia este asociată cu o rată a mortalității mai mare, dar rareori provoacă deces.

, profilaxia farmacologică cu antagoniști H2 intravenoși , sucralfat și o suspensie orală de omeprazol cu eliberare rapidă plus bicarbonat de sodiu a demonstrat o reducere a incidenței sângerărilor semnificative clinic cu 50%. În prezent, nu se cunoaște cel mai rentabil regim pentru reducerea sângerărilor mucoase de stres. De la internare, este important să se administreze sistematic profilaxia pacienților în stare critică cu factori de risc pentru sângerări majore. Doi dintre principalii factori de risc sunt coagulopatia (trombocite <50.000/μL sau un INR mai mare de 1,5) și insuficiența respiratorie care necesită ventilație mecanică mai mult de 48 de ore. În absența acestor doi factori de risc, riscul de sângerare majoră este de numai 0,1%.

Deși persoanele cele mai grav bolnave au o secreție acidă normală sau mai scăzută, studii multiple au demonstrat că menținerea unui pH intragastric >4 scade incidența sângerărilor induse de stres semnificative clinic. Administrarea intravenoasă continuă de antagoniști ai receptorilor H2 controlează în mod adecvat pH-ul intragastric la majoritatea pacienților cu următoarele doze pe parcursul a 24 de ore: cimetidină (900 până la 1200 mg), ranitidină (150 mg) sau famotidină (20 mg). După 4 ore de perfuzie, pH-ul este verificat prin aspirație nazogastrică, iar doza este dublată dacă este mai mică de 4,0. Pentru pacienții cu sonde nazoenterice, omeprazolul cu eliberare imediată (40 mg la 1 și 6 ore în prima zi; apoi 40 mg o dată pe zi din a doua zi încolo) poate fi preferabil antagoniștilor receptorilor H2 datorită costului său mai mic, ușurinței de administrare și eficacității comparabile . Inhibitorii intravenoși ai pompei de protoni sunt, de asemenea, utili; cu toate acestea, eficacitatea și dozajul lor optim nu au fost stabilite prin studii clinice.

Suspensia de sucralfat (1 g administrată oral la fiecare 4 până la 6 ore) este eficientă în prevenirea sângerărilor legate de stres. Cu toate acestea, studii mai recente au arătat o incidență mai mare a sângerărilor gastrointestinale superioare semnificative clinic în cazul administrării de sucralfat (4%) comparativ cu antagoniștii receptorilor H2 (2%), fără nicio diferență în ceea ce privește pneumonia dobândită în spital. În aproape toate unitățile de terapie intensivă , antagoniștii receptorilor H2 sau inhibitorii intravenoși ai pompei de protoni sunt preferați datorită ușurinței lor de administrare.

2. Tratament. Odată ce apare sângerarea, pacienții trebuie să primească perfuzii intravenoase continue cu un inhibitor al pompei de protoni (esomeprazol sau pantoprazol, 80 mg în bolus intravenos, urmat de perfuzie intravenoasă continuă de 8 mg/oră), precum și suspensie orală de sucralfat 1 g la fiecare 4 până la 6 ore. La persoanele cu sângerări semnificative clinic, trebuie efectuată endoscopie pentru a căuta cauze tratabile, în special ulcere peptice de stres cu sângerare activă sau vase vizibile. Când sângerarea provine din gastrită difuză, tehnicile hemostatice endoscopice nu sunt utile.

B. Gastrită indusă de AINS

Dintre pacienții care primesc AINS în studiile clinice, 25% până la 50% au gastrită la endoscopie, iar 10% până la 20% au ulcere; cu toate acestea , simptomele dispeptice severe se dezvoltă la aproape 5%. În studiile populaționale, rata dispepsiei este de 1,5 până la 2 ori mai mare odată cu utilizarea acestor medicamente. Cu toate acestea, simptomele dispeptice se corelează slab cu anomalii majore ale mucoasei sau cu dezvoltarea de evenimente clinice adverse (hemoragie sau perforație a ulcerului). Datorită frecvenței simptomelor dispeptice la pacienții care primesc AINS, nu este nici fezabil, nici recomandabil să se investigheze toate aceste cazuri. Persoanele cu semne sau simptome alarmante, cum ar fi durere severă, pierdere în greutate, vărsături, sângerări gastrointestinale sau anemia, ar trebui să fie supuse unei endoscopii gastrointestinale superioare de diagnostic. La alți pacienți, simptomele se ameliorează atunci când medicamentul este întrerupt, redus la cea mai mică doză eficientă sau administrat cu alimente. Inhibitorii pompei de protoni (IPP) și-au dovedit eficacitatea în studiile clinice controlate pentru tratamentul dispepsiei asociate cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Deși superioritatea antagoniștilor receptorilor H2 pentru această afecțiune nu a fost încă stabilită , IPP-urile au

demonstrat superioritate în vindecarea ulcerelor asociate cu AINS la pacienții care utilizează aceste medicamente continuu. Prin urmare, se recomandă un tratament empiric de două până la patru săptămâni cu un IPP (omeprazol, rabeprazol sau esomeprazol, 20 până la 40 mg/zi; lansoprazol, 30 mg/zi; pantoprazol, 40 mg/zi) la pacienții cu dispepsie asociată cu AINS, în special la cei care necesită terapie continuă cu AINS. Dacă simptomele nu se ameliorează, trebuie efectuată endoscopie gastrointestinală superioară diagnostică.

C. Gastrita alcoolică

Consumul excesiv de alcool poate provoca dispepsie, greață, vărsături și hematemeză minoră, o afecțiune denumită uneori „gastrită alcoolică". Cu toate acestea, nu s-a dovedit încă că alcoolul singur provoacă de fapt gastrită erozivă severă. Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor H_2 , inhibitori ai pompei de protoni sau sucralfat este adesea prescris empiric timp de două până la patru săptămâni.

D. Gastropatie hipertensivă portală

Hipertensiunea portală provoacă de obicei congestie a capilarelor și venulelor din mucoasa gastrică și submucoasă, ceea ce se corelează cu severitatea hipertensiunii portale și cu boala hepatică subiacentă. De obicei, este asimptomatică, dar poate provoca sângerări gastrointestinale cronice la 10% dintre pacienți și, mai rar, sângerări semnificative clinic cu hematemeză. Tratamentul cu propranolol sau nadolol scade incidența sângerărilor acute recurente, deoarece reduce presiunile portale. Pacienții la care propranololul este ineficient pot fi tratați în mod corespunzător cu proceduri de decompresie portală (vezi secțiunea despre tratamentul varicelor esofagiene).

Hawkey CJ și colab. Eficacitatea esomeprazolului pentru rezolvarea simptomelor de arsuri la stomac și regurgitație acidă la utilizatorii continui de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Aliment Pharmacol Ther. 2007 1 aprilie;25(7): 813-21. [PMID: 17373920]

Klebl FH și colab. Perspectivă terapeutică: profilaxia sângerărilor gastrointestinale induse de stres la pacienții în stare critică. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. Octombrie 2007;4(10):562-70. [PMID: 17909533]

Sesler JM. Boli ale mucoasei legate de stres în unitatea de terapie intensivă: o actualizare privind profilaxia. AACN Adv Crit Care. 2007 apr-iun;18(2): 119-26. [PMID: 17473539]

2. Gastrita no erosiva e inespecífica

Diagnosticul gastritei neerozive se bazează pe evaluarea histologică a biopsiilor mucoase. Constatările endoscopice sunt normale în multe cazuri și nu prezic în mod fiabil prezența inflamației histologice. Principalele tipuri de gastrită neerozivă sunt cele cauzate de *infecția cu H. pylori,* cele asociate cu anemia pernicioasă și gastrita limfocitară. (Vezi mai jos, Tipuri specifice de gastrită.)

► Gastrita cauzată de *Helicobacter pylori*

H. H. pylori este un bacil spiralat gram-negativ care se află sub stratul mucosal gastric, adiacent celulelor epiteliale gastrice . Deși neinvaziv, provoacă inflamația mucoasei gastrice, implicând leucocitele polimorfonucleare (PMN) și limfocitele. Mecanismele de leziune și inflamație pot fi parțial legate de produșii a două gene, *vacA* și *cagA.*

prevalența *H. pylori* a scăzut rapid . În Statele Unite, incidența crește de la mai puțin de 10% la non-imigranții sub 30 de ani la peste 50% la cei peste 60 de ani. Prevalența este mai mare la non-caucazieni și imigranții din țările în curs de dezvoltare și este invers corelată cu statutul socioeconomic. Se transmite de la persoană la persoană, în special în timpul copilăriei și al bebelușilor; cu toate acestea, modul de transmitere este necunoscut.

Infecția acută *cu H. pylori* poate provoca o boală clinică tranzitorie caracterizată prin greață și dureri abdominale care pot dura câteva zile și sunt însoțite de gastrită histologică acută cu leucocite polimorfonucleare. Odată ce aceste simptome dispar, majoritatea cazurilor progresează spre infecție cronică cu inflamație cronică difuză a mucoasei gastrice (gastrită), caracterizată prin PMN-uri și limfocite. Deși infecția cronică cu *H. pylori este prezentă* la 30 până la 50% din populație, majoritatea indivizilor sunt asimptomatici și fără sechele. Există trei fenotipuri de gastrită care determină rezultatul clinic. Aproape toți indivizii infectați prezintă gastrită difuză ușoară, care nu modifică secreția de acid și rareori are ca rezultat un rezultat clinic sever. Aproximativ 15% dintre indivizii infectați prezintă inflamație predominant în antrul gastric, dar nu implică corpul gastric (unde este secretat acidul). Persoanele cu acest fenotip tind să secrete mai multă gastrină, să producă mai mult acid și au un risc mai mare de a dezvolta ulcere peptice, în special ulcere duodenale. Aproximativ 1% dintre adulții infectați au inflamație care predomină în corpul gastric. În timp, aceasta duce la distrugerea glandelor secretoare de acid, rezultând atrofie mucoasă, secreție acidă redusă și metaplazie intestinală. Acest fenotip este asociat cu un risc crescut de ulcere gastrice și cancer gastric. Gastrita cronică *cu H. pylori* crește riscul de adenocarcinom gastric și limfom gastric cu celule B de grad scăzut (limfom al țesutului limfoid asociat mucoasei; MALTom) de 3,5 până la 20 de ori.

Helicobacter pylori poate fi eradicat cu antibiotice la peste 85% dintre pacienți, ducând la rezolvarea gastritei cronice (vezi secțiunea despre ulcerul peptic). Testarea pentru *H. pylori este indicată* la pacienții cu antecedente actuale sau anterioare de ulcer peptic sau tumoră MALT gastrică, precum și la persoanele cu antecedente familiale de carcinom gastric. Atât testarea, cât și tratamentul empiric sunt rentabile la pacienții mai tineri (<55 de ani) cu dispepsie necomplicată înainte de o evaluare medicală suplimentară. Rolul testării și tratamentului pentru *H. pylori* la persoanele cu dispepsie funcțională rămâne controversat (vezi Dispepsia mai sus). Eradicarea *H. pylori* reduce riscul de cancer gastric la persoanele cu ulcer peptic. Unele grupuri recomandă screening-ul tuturor persoanelor asimptomatice care trăiesc în regiuni cu prevalență ridicată a *H. pylori* și a cancerului gastric (cum ar fi Japonia, Coreea și China) pentru a reduce incidența cancerului gastric. Acest tip de screening nu este recomandat în țările occidentale, unde ratele cancerului gastric sunt scăzute, dar este recomandat pentru imigranții din regiuni cu prevalență ridicată.

1. Teste neinvazive pentru *H. pylori* . Deși testele serologice sunt ușor disponibile și obținute pe scară largă, aproape toate ghidurile clinice nu mai susțin utilizarea lor pentru screening-ul infecției cu H. pylori, deoarece sunt ***mai*** *puțin precise decât alte teste neinvazive care măsoară infecția activă. Testele serologice ELISA cantitative efectuate în laboratoare au o precizie generală de doar 80%. Prin comparație, imunotestul antigenului fecal și* testul respirator cu uree [^{13C}] au o sensibilitate și specificitate excelente (>95%) la un cost mai mic de 60 USD. Deși sunt mai scumpe și mai dificil de efectuat, costul acestor teste pentru infecția activă este justificat în aproape toate setările clinice, deoarece reduc tratamentul inutil al pacienților fără infecție activă.

Utilizarea recentă a inhibitorilor pompei de protoni sau a antibioticelor scade considerabil sensibilitatea testelor respiratorii cu uree și a testelor de determinare a antigenului fecal (dar nu și a testelor serologice). Înainte de testare, inhibitorii pompei de protoni

trebuie întrerupți timp de șapte până la 14 zile, iar antibioticele timp de cel puțin 28 de zile.

2. Testarea endoscopică pentru *H. pylori* . Endoscopia este rareori indicată pentru diagnosticarea infecției *cu H. pylori* . Cu toate acestea, atunci când este efectuată din alt motiv, se pot obține probe de biopsie gastrică pentru a detecta **H.** *pylori* și a evalua infecția activă prin producerea de urează. Acest test simplu și ieftin (10 USD) are o sensibilitate și o specificitate excelente (90%). La pacienții cu sângerări gastrointestinale superioare active sau la pacienții care au început recent tratament cu inhibitori ai pompei de protoni sau antibiotice, evaluarea histologică pentru *H. pylori este preferabilă.* Examinarea histologică a biopsiilor antrului și corpului gastric este mai definitivă, dar mai scumpă (150 USD până la 250 USD) decât un test rapid de urează. Evaluarea histologică este, de asemenea, indicată la pacienții cu suspiciune de tumori MALT și, probabil, la pacienții cu posibilă infecție al căror test rapid de urează este negativ. Cu toate acestea, cel mai convenabil mijloc din punct de vedere economic de a confirma o infecție *cu H. pylori* la pacienții cu un test rapid de urează negativ este testarea serologică.

Chey WD și colab. Ghidul Colegiului American de Gastroenterologie privind gestionarea infecției *cu Helicobacter pylori* . Am J Gastroenterol. 2007 Aug;102(8):1808-25. [PMID: 17608775]

Copertă TL și colab. *Helicobacter pylori* în sănătate și boală. Gastroenterologie. Mai 2009;136(6):1863-73. [PMID: 19457415]

Talley NJ și colab. Conferința de consens privind cancerul gastric recomandă screeningul și tratamentul *pentru Helicobacter pylori* la persoanele asimptomatice din populațiile cu risc crescut pentru a preveni cancerul gastric. Am J Gastroenterol. 2008 Mar;103(3):510-4. [PMID: 18341483]

Wu CY și colab. Eradicarea timpurie *a Helicobacter pylori* scade riscul de cancer gastric la pacienții cu ulcer peptic. Gastroenterologie. 2009 noiembrie;137(5):1641-8. [PMID: 19664631]

► Gastrita din cauza anemiei pernicioase

Gastrita pernicioasă este o tulburare autoimună care afectează glandele fundice, rezultând aclorhidrie și malabsorbție a vitaminei B12 . Dintre pacienții cu deficit de vitamina B12 , mai puțin de jumătate au anemie pernicioasă. Majoritatea suferă de malabsorbție secundară îmbătrânirii sau infecției cronice *cu H. pylori* , care provoacă gastrită atrofică, hipoclorhidrie și eliberare deficitară de vitamina B12 din alimente. În anemia pernicioasă, histologia fundică este caracterizată prin atrofie glandulară severă și metaplazie intestinală din cauza distrugerii autoimune a mucoasei gastrice a fundului de inghinion. În 90% din cazuri, se găsesc anticorpi împotriva celulelor parietale care vizează pompa H + -K + -ATPază. Inflamația autoimună și distrugerea celulelor parietale secretoare de acid duc la o pierdere secundară a celulelor zimogene fundice, care secretă factor intrinsec. Aclorhidria duce la hipergastrinemie severă (>1.000 pg/ml) din cauza pierderii inhibiției acidului indusă de gastrină de către celulele G. Hipergastrinemia poate induce hiperplazie a celulelor enterocromafinice, ducând la dezvoltarea de tumori carcinoide mici, multicentrice, la 5% dintre pacienți. Răspândirea metastatică este foarte rară în leziunile mai mici de 2 cm. Riscul de adenocarcinom gastric este de trei ori mai mare, cu o prevalență de 1 până la 3%. Endoscopia cu biopsie este indicată la persoanele cu anemie pernicioasă odată ce diagnosticul este stabilit. Pacienții cu displazie sau carcinoizi mici necesită supraveghere endoscopică periodică. Anemia pernicioasă este discutată mai detaliat în Capitolul 13.

Malizia RW și colab. Disfuncție ambulatorie cauzată de anemie pernicioasă nerecunoscută. J Emerg Med. 30 noiembrie 2007; [Publicare electronică înainte de tipărire]. [PMID: 18061389]

3. Tipuri specifice de gastrită

Mai multe afecțiuni sunt însoțite de caracteristici histologice specifice ale mucoasei.

Infecții

Infecția bacteriană acută a straturilor submucoase și musculare ale stomacului de către diverse microorganisme aerobe sau anaerobe provoacă o afecțiune rară, cu progresie rapidă și care pune viața în pericol, numită gastrită flegmonoasă sau necrozantă, care necesită terapie antibiotică cu spectru larg și, în multe cazuri, rezecție gastrică de urgență. Infecția cu CMV este frecvent observată la pacienții cu SIDA și după transplantul de măduvă osoasă sau de organe solide. Constatările endoscopice includ pliuri gastrice îngroșate și ulcerații. La persoanele imunocompromise și diabetice, *poate apărea o infecție fungică cu Candida.* Larvele *de Anisakis marina* , consumate în pește crud sau *sushi,* se pot încorpora în mucoasa gastrică și pot provoca dureri abdominale severe care persistă timp de câteva zile până când larvele mor. Îndepărtarea endoscopică a larvelor oferă o ameliorare rapidă a simptomelor.

Jung JH și colab. Gastrită emfizematoasă asociată cu mucormicoză gastrică invazivă: raport de caz. J Korean Med Sci. 2007 Oct;22(5):923-7. [PMID: 17982248]
Ugenti I și colab. Anisakiaza gastrică acută: o experiență italiană. Minerva Chir. 2007 Feb;62(1):51-60. [PMID: 17287696]

Gastrită eozinofilică

Este o afecțiune rară în care eozinofilele infiltrează antrul și, ocazional, intestinul proximal. Infiltrarea poate include mucoasa, musculara proprie sau seroasa. Există eozinofilie periferică marcată. Simptomele includ anemia cauzată de hemoragie mucoasă, dureri abdominale, sațietate precoce și vărsături postprandiale. Tratamentul cu corticosteroizi este util la majoritatea pacienților.

Boala Ménétrier (gastropatie hipertrofică)

Este o afecțiune idiopatică caracterizată prin pliuri gastrice îngroșate, gigantice, care afectează predominant corpul stomacului. Pacienții se plâng de greață, dureri epigastrice, pierdere în greutate și diaree. Din cauza pierderii cronice de proteine, pacienții pot avea hipoproteinemie severă și anasarcă. Cauza este necunoscută. Există raportări de rezoluție a simptomelor și îmbunătățire a aspectului histologic la unele persoane după eradicarea *H. pylori* . Recent, a fost raportată o îmbunătățire izbitoare la un număr mic de pacienți cu administrarea de cetuximab, un anticorp care se leagă de receptorul factorului de creștere epidermal. În cazurile severe, este necesară rezecția gastrică.

Coffey RJ și colab. Boala Ménétrier și tumorile stromale gastrointestinale: tulburări hiperproliferative ale stomacului. J Clin Invest. Ianuarie 2007;117(1):70-80. [PMID: 17200708]

Ulcer peptic

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Antecedente de dispepsie la 80 până la 90% dintre pacienți, cu relație variabilă cu mesele.

► Simptome de ulcer caracterizate printr-un anumit ritm și periodicitate.

► 10 până la 20% dintre pacienți prezintă complicații ale ulcerului fără simptome prealabile.

► Majoritatea ulcerelor induse de AINS sunt asimptomatice .

► La majoritatea pacienților, procedura diagnostică de elecție este endoscopia gastrointestinală superioară cu biopsie antrală pentru *H. pylori.*

► Pentru a exclude o afecțiune malignă a stomacului, este esențială efectuarea unei biopsii a ulcerelor gastrice sau verificarea vindecării complete a acestora.

► Informații generale

Un ulcer peptic este o leziune a mucoasei gastrice sau duodenale care apare atunci când factorii normali de apărare ai mucoasei sunt afectați sau epuizați de factori luminali agresivi, cum ar fi acidul și pepsina. Prin definiție, ulcerele se extind prin musculara mucoasei și au de obicei un diametru de 5 mm. În Statele Unite, există aproximativ 500.000 de cazuri noi de ulcer peptic și patru milioane de recurențe ale ulcerului anual; în populația adultă, prevalența ulcerelor pe parcursul vieții este

aproximativ 10%. Acestea apar de cinci ori mai frecvent în duoden și peste 95% dintre ele se găsesc în bulb sau canal piloric. În stomac, ulcerele benigne sunt aproape întotdeauna localizate în antru (60%) și la joncțiunea antrului cu corpul pe curbura mică (25%).

Ulcerele apar puțin mai frecvent la bărbați (1,3:1). Deși pot apărea la orice grupă de vârstă, ulcerele duodenale sunt cele mai frecvente la pacienții cu vârsta cuprinsă între 30 și 55 de ani, în timp ce ulcerele gastrice sunt mai frecvente între 55 și 70 de ani. Ulcerele sunt mai frecvente la fumători și la persoanele care iau în mod regulat AINS (vezi mai jos). Alcoolul, factorii alimentari și stresul nu par să provoace boli ulceroase. Incidența ulcerului duodenal a scăzut semnificativ în ultimii 30 de ani, dar incidența ulcerelor gastrice pare să fi crescut ca urmare a utilizării pe scară largă a AINS și a aspirinei în doze mici.

Etiologie

În prezent, sunt recunoscute două cauze principale ale ulcerului peptic: AINS și *infecția cronică cu H. pylori.* Toate persoanele cu ulcere peptice ar trebui testate pentru infecția *cu H. pylori* sau pentru utilizarea de AINS. Mai puțin de 5 până la 10% dintre ulcere sunt cauzate de alte afecțiuni, inclusiv stări de hipersecreție acidă (cum ar fi sindromul Zollinger-Ellison sau mastocitoza sistemică); citomegalovirus (în special la pacienții cu transplant); boala Crohn; limfom; consum de droguri (cum ar fi alendronatul); afecțiuni medicale cronice (ciroză sau boală renală cronică); sau cauze idiopatice. Această secțiune se va concentra pe AINS și ulcerele asociate cu *H. pylori* , iar sindromul Zollinger-Ellison va fi discutat mai târziu.

A. Ulcere legate de *H. pylori*

H. pylori este un cofactor necesar în aproape toate ulcerele duodenale și gastrice care nu sunt legate de AINS . Se estimează că, în general, unul din șase pacienți infectați dezvoltă boală ulceroasă. La persoanele cu ulcere duodenale, prevalența infecției cu *H. pylori* este de 75 până la 90%. La aproape toți acești pacienți, infecția predomină în antrul gastric și este însoțită de o secreție crescută de acid gastric. S-a emis ipoteza că expunerea crescută la acid duce la mici insule de metaplazie gastrică în bulbul duodenal. Formarea coloniilor de *H. pylori în aceste insule poate provoca duodenită sau ulcere duodenale. Asocierea cu ulcerele gastrice este mai mică, dar H. pylori* se găsește la majoritatea pacienților fără nicio legătură cu AINS . Ulcerele gastrice asociate cu H. pylori tind să se formeze la joncțiunea corpului gastric și antru, locul de tranziție dintre epiteliul parietal (oxintic) și cel piloric. La aproape toți pacienții cu ulcere gastrice infectați cu *H. pylori* , infecția predomină în corpul gastric și este însoțită de scăderea secreției de acid. S-a emis ipoteza că inflamația cronică slăbește mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice.

ulcerului peptic asociat cu *H. pylori* este bine definită . Atunci când nu se administrează terapie antibiotică specifică pentru eradicarea microorganismului, 85% dintre pacienți prezintă recurențe endoscopice în decurs de un an. Jumătate dintre aceste recurențe sunt simptomatice. După eradicarea cu succes a *H. pylori* cu antibiotice, ratele de recurență a ulcerului sunt reduse remarcabil la 5% până la 20% în decurs de un an; unele dintre aceste recurențe pot fi datorate utilizării AINS sau reinfectării *cu H. pylori* .

B. Ulcere induse de AINS

La cei care utilizează AINS pentru perioade lungi de timp, există o prevalență de 10 până la 20% pentru ulcerele gastrice și de 2 până la 5% pentru ulcerele duodenale. Aproximativ 2 până la 5% dintre utilizatorii de AINS pe termen lung dezvoltă un ulcer în fiecare an care provoacă dispepsie severă clinic sau o complicație semnificativă. Frecvența complicațiilor gastrointestinale grave (spitalizare, hemoragie, perforație) este de 0,2 până la 1,9% pe an. Riscul de complicații cauzate de administrarea AINS este mai mare în primele trei luni de tratament, la pacienții cu vârsta peste 60 de ani și la persoanele cu antecedente de ulcer peptic sau care iau AINS în combinație cu aspirină, corticosteroizi sau anticoagulante.

AINS neselective tradiționale inhibă prostaglandinele prin inhibarea reversibilă a ambelor ciclooxigenaze (COX-1 și COX-2). Acidul acetilsalicilic provoacă inhibarea ireversibilă atât a COX-1, cât și a COX-2, afectând agregarea plachetară. Medicamentele din familia COX-2 (sau AINS selective) inhibă preferențial COX-2 (principala enzimă implicată în producerea de prostaglandine la locurile inflamației), având în același timp un efect redus asupra COX-1, principala enzimă implicată în citoprotecția mucoasei gastrice și duodenale. Celecoxibul este singurul medicament din acest grup disponibil în Statele Unite, deși alte AINS mai vechi (etodolac, meloxicam) pot avea o selectivitate similară pentru COX-2/COX-1.

Coxibii reduc incidența ulcerelor vizibile endoscopic cu aproape 75% în comparație cu AINS neselective. Riscul evenimentelor semnificative clinic (obstrucție, perforație, hemoragie) este redus cu până la 50% la pacienții care iau coxibi, comparativ cu cei care primesc AINS neselective. Cu toate acestea, s-a observat o creștere de două ori a incidenței complicațiilor cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral și deces) la pacienții care iau coxibi, comparativ cu cei care au primit placebo, ceea ce a determinat doi producători să retragă voluntar două medicamente din această clasă (rofecoxib și valdecoxib). Se consideră că inhibarea selectivă a COX-2 scade producția vasculară de prostaciclină, reducând astfel vasodilatația arterială, promovând hipertensiunea arterială și aterogeneza și crescând aderența plachetară. Două studii clinice prospective, randomizate, controlate, de mari dimensiuni au evaluat eficacitatea inhibitorilor COX-2 în prevenirea polipilor, iar celecoxibul a fost asociat cu un risc crescut de 1,3 până la 3,4 ori de complicații cardiovasculare comparativ cu placebo; riscul a fost mai mare la pacienții care au luat doze mari de celecoxib. Un grup de experți în administrarea FDA a sugerat că toate AINS (cu excepția aspirinei și, posibil, a naproxenului) pot fi asociate cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, dar a concluzionat că celecoxibul, care are o selectivitate COX-2 mai mică în comparație cu rofecoxibul și valdecoxibul, nu este asociat cu un risc mai mare decât alte AINS neselective atunci când este utilizat în doza recomandată (200 mg/zi).

Chiar și utilizarea de aspirină în doze mici (81 până la 325 mg/zi) dublează riscul de complicații hemoragice gastrointestinale. În studiile clinice randomizate controlate, creșterea anuală absolută a sângerărilor gastrointestinale atribuibilă aspirinei în doze mici este cu doar 0,12% mai mare comparativ cu grupul placebo. Cu toate acestea, în studiile efectuate pe populația generală, sângerările gastrointestinale apar la 1,2% dintre pacienți în fiecare an. Persoanele cu antecedente de ulcer peptic sau sângerări gastrointestinale prezintă un risc semnificativ crescut de complicații cu aspirina în doze mici. Trebuie menționat că combinarea aspirinei cu un AINS sau un coxib crește riscul de complicații ale ulcerului de până la 10 ori comparativ cu AINS sau aspirina administrată singure.

Infecția cu *H. pylori* crește de trei ori riscul de ulcer peptic și complicații la pacienții care iau AINS sau aspirină în doze mici. Se crede că inițierea terapiei cu AINS poate exacerba ulcerul peptic la persoanele infectate sensibile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Durerea epigastrică (dispepsia), caracteristica ulcerului peptic, este prezentă la 80 până la 90% dintre pacienți . Cu toate acestea, acest simptom nu este suficient de sensibil și specific pentru a servi drept criteriu de diagnostic fiabil pentru boală. Istoricul clinic în sine nu permite o diferențiere precisă între ulcerele duodenale și cele gastrice. Mai puțin de 25% dintre pacienții cu dispepsie prezintă ulcer peptic la endoscopie. Douăzeci la sută dintre pacienții cu complicații ale ulcerului, cum ar fi sângerările, nu au simptome anterioare („ulcere silențioase"). Aproape 60% dintre persoanele cu complicații ale ulcerului asociate cu AINS nu au antecedente simptomatice.

În mod caracteristic, durerea este bine localizată la nivelul epigastrului și nu este intensă. Este descrisă ca fiind corozivă, surdă, constantă sau „asemănătoare foamei". Aproximativ jumătate dintre pacienți raportează că durerea este ameliorată de alimente sau antiacide (în special în ulcerele duodenale) și reapare 2 până la 4 ore mai târziu. Cu toate acestea, mulți pacienți neagă orice legătură cu alimentele sau raportează că acestea agravează durerea. Două treimi din ulcerele duodenale și o treime din ulcerele gastrice provoacă dureri nocturne care trezesc pacientul. O trecere de la un disconfort ritmic tipic la o durere constantă sau radiantă poate indica penetrarea sau perforarea ulcerului. Majoritatea pacienților prezintă perioade simptomatice care durează câteva săptămâni, cu intervale fără durere de luni până la ani (periodicitate).

Greața și anorexia pot apărea în cazul ulcerului gastric. Vărsăturile și pierderea semnificativă în greutate sunt rare în cazul ulcerului peptic necomplicat și sugerează obstrucție pilorică sau malignitate a stomacului.

Examenul fizic este adesea normal în cazul ulcerului peptic necomplicat. Poate exista o sensibilitate epigastrică ușoară, localizată, la palparea profundă. Testele de sânge ocult în fecale și imunochimice în fecale sunt pozitive la o treime dintre pacienți.

B. Date de laborator

În ulcerul peptic necomplicat, testele de laborator sunt normale, dar sunt prescrise pentru a exclude complicațiile ulcerului sau patologiile confundente. Anemia poate apărea în cazul pierderii acute de sânge dintr-un ulcer hemoragic sau, mai rar, în cazul sângerărilor cronice. Leucocitoza sugerează penetrarea sau perforarea ulcerului. Amilaza serică crescută la o persoană cu durere epigastrică severă sugerează penetrarea ulcerului în pancreas. La unii pacienți (vezi mai jos), se obține un nivel seric de gastrină à jeun pentru a depista sindromul Zollinger-Ellison.

C. Endoscopie

Procedura de elecție pentru diagnosticarea ulcerelor duodenale sau gastrice este endoscopia gastrointestinală superioară. Ulcerele duodenale nu sunt niciodată maligne și nu necesită biopsie. O proporție de 3 până la 5% din ulcerele gastrice care par benigne se dovedesc a fi maligne. Prin urmare, trebuie efectuate întotdeauna biopsii ale marginii ulcerului. Cu excepția cazului în care ulcerul gastric pare benign endoscopistului și specimenele bioptice adecvate nu prezintă dovezi de cancer, displazie sau atipie, pacientul poate fi monitorizat fără alte endoscopii. Dacă aceste condiții nu sunt îndeplinite, trebuie efectuată o endoscopie de supraveghere la 12 săptămâni după inițierea tratamentului pentru a verifica vindecarea completă; malignitatea este suspectată în cazul ulcerelor care nu se vindecă.

D. Imagistică

Seria esofagogastroduodenală este mai puțin sensibilă pentru detectarea ulcerelor și mai puțin precisă în diferențierea dintre ulcerele benigne și cele maligne și a fost înlocuită de endoscopia gastrointestinală superioară în majoritatea cazurilor. CT-ul abdominal se solicită atunci când se suspectează complicații ale ulcerului peptic (perforație, penetrare sau obstrucție).

E. Teste pentru *H. pylori*

Când diagnosticul de ulcer este stabilit prin endoscopie , trebuie obținute biopsii ale mucoasei gastrice pentru examinare histologică și test rapid de urează. Dacă acesta din urmă este pozitiv, histologia probelor nu este evaluată.

La pacienții cu antecedente de ulcer peptic sau când un ulcer este diagnosticat în cadrul unei serii de teste gastro-intestinale superioare, testarea neinvazivă pentru *H. pylori trebuie efectuată* utilizând teste respiratorii pentru antigenul fecal sau uree . Inhibitorii pompei de protoni pot produce rezultate fals negative la aceste teste și trebuie întrerupți cu cel puțin șapte zile înainte de testare. Datorită sensibilității și specificității lor reduse, testarea serologică nu trebuie solicitată decât dacă nu sunt disponibile teste respiratorii pentru antigenul fecal sau uree.

Diagnostic diferențial

Ulcerul peptic trebuie diferențiat de alte cauze de disconfort epigastric (dispepsie). La mai mult de jumătate dintre pacienții cu dispepsie, nu există o explicație organică evidentă pentru simptomele lor și aceștia sunt clasificați ca având dispepsie funcțională (vezi mai sus secțiunile despre dispepsie și dispepsie funcțională). Refluxul gastroesofagian atipic se poate prezenta cu simptome epigastrice. Boala tractului biliar este caracterizată prin episoade discrete, intermitente de durere, care nu trebuie confundate cu alte cauze de dispepsie. Durerea epigastrică severă este atipică pentru ulcerul peptic, cu excepția cazului în care este complicată de perforație sau penetrare. Alte cauze ale durerii includ pancreatita acută, colecistita acută sau coledocolitiaza, ruptura esofagiană, volvulusul gastric și ruptura unui anevrism aortic.

► Droguri

Această secțiune prezintă pe scurt farmacologia mai multor medicamente care îmbunătățesc vindecarea ulcerelor peptice. Acestea pot fi împărțite în trei categorii: 1) agenți antisecretori acizi; 2) protectori mucoase; și 3) medicamente care promovează vindecarea prin eradicarea *H. pylori.* Recomandări pentru utilizarea lor sunt furnizate în secțiunile următoare.

A. Medicamente antisecretorii acide

1. Inhibitorii pompei de protoni (IPP). Aceste medicamente se leagă covalent de enzima secretoare de acid H^+ - K^+ - ATPaza sau „pompa de protoni" și o inactivează permanent. Restaurarea secreției de acid necesită sinteza de noi pompe, care au un timp de înjumătățire plasmatică de 18 ore. Prin urmare , deși aceste medicamente au un timp de înjumătățire plasmatică mai mic de 60 de minute, acțiunea lor durează mai mult de 24 de ore. Medicamentele disponibile (omeprazol sau rabeprazol, 20 mg; lansoprazol, 30 mg; esomeprazol sau pantoprazol, 40 mg) inhibă peste 90% din secreția de acid în decurs de 24 de ore, comparativ cu mai puțin de 65% pentru antagoniștii receptorilor H2 la doze standard. IPP-urile trebuie administrate cu 30 de minute înainte de mese (de obicei, micul dejun).

Sunt disponibili șase inhibitori orali ai pompei de protoni (IPP) : omeprazol, rabeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol și

pantoprazol. În ciuda unor diferențe minore în structura lor farmacologică, aceștia sunt la fel de eficienți în tratarea ulcerului peptic. Tratamentul cu acești IPP orali atinge o rată de vindecare de peste 90% pentru ulcerele duodenale după patru săptămâni și de 90% pentru ulcerele gastrice după opt săptămâni, atunci când sunt administrați o dată pe zi (cu 30 de minute înainte de micul dejun) în următoarele doze recomandate: omeprazol, 20 până la 40 mg; esomeprazol, 40 mg; rabeprazol, 20 mg; lansoprazol, 30 mg; dexlansoprazol, 30 până la 60 mg; și pantoprazol, 40 mg. Comparativ cu antagoniștii receptorilor H2 , inhibitorii pompei de protoni oferă o ameliorare mai rapidă a durerii și o vindecare accelerată a ulcerului.

Inhibitorii pompei de protoni sunt remarcabil de siguri atunci când sunt utilizați pentru perioade scurte de timp. Utilizarea pe termen lung poate provoca o ușoară scădere a nivelurilor de vitamina B12 , a absorbției de fier și calciu, a cărei semnificație nu este pe deplin înțeleasă la mulți pacienți. Studiile observaționale sugerează un risc crescut de infecții intestinale, inclusiv *C. difficile* și gastroenterită bacteriană, și o creștere mică (de 1,4 ori) a riscului de fractură de șold. La 3% dintre persoanele care primesc aceste medicamente pe termen lung, concentrațiile serice de gastrină cresc semnificativ, dar acestea se normalizează în decurs de două săptămâni de la întreruperea utilizării.

2. Antagoniști ai receptorilor H_2. Deși antagoniștii receptorilor H2 sunt eficienți în tratarea ulcerului peptic , inhibitorii pompei de protoni sunt în prezent medicamentele de elecție datorită ușurinței în utilizare și eficacității superioare. Sunt disponibili patru antagoniști ai receptorilor H2 : cimetidina, ranitidina, famotidina și nizatidina. Toate cele patru medicamente inhibă eficient producția nocturnă de acid, dar sunt mai puțin eficienți în inhibarea secreției de acid stimulate de alimente. În ulcerele peptice necomplicate, antagoniștii receptorilor H2 pot fi administrați o dată pe zi, la culcare, în următoarele doze: ranitidină și nizatidină, 300 mg; famotidină, 40 mg; și cimetidină, 800 mg. Ratele de vindecare a ulcerului duodenal și gastric de 85% până la 90% sunt atinse în șase, respectiv opt săptămâni. Toate cele patru medicamente sunt bine tolerate și rareori provoacă efecte adverse semnificative. Cimetidina este rar utilizată deoarece inhibă metabolismul hepatic al citocromului P450 (și crește concentrațiile serice de teofilină, warfarină, lidocaină și fenitoină) și poate provoca ginecomastie sau impotență.

B. Medicamente care îmbunătățesc apărarea mucoasei

Bismutul, misoprostolul și antiacidele s-au dovedit a stimula vindecarea ulcerelor prin îmbunătățirea mecanismelor de apărare ale mucoasei. Având în vedere eficacitatea și siguranța sporite ale agenților antisecretori și aderența îmbunătățită a pacientului, aceste alte medicamente nu mai sunt utilizate ca tratament de primă linie pentru ulcerele active în aproape toate contextele clinice. Deoarece antiacidele oferă o ameliorare rapidă a simptomelor ulcerului, acestea sunt adesea utilizate în primele zile de tratament, după cum este necesar, ca adjuvant la agenții antisecretori. Bismutul are activitate antibacteriană directă împotriva *H. pylori* și poate fi utilizat în combinație cu antibiotice pentru a-l eradica (vezi mai jos). Misoprostolul este un analog de prostaglandină care stimulează secreția gastroduodenală de mucus și bicarbonat. Este eficient ca profilactic pentru a reduce incidența ulcerelor gastroduodenale la pacienții care iau AINS neselective (AINS), dar trebuie administrat de patru ori pe zi și provoacă diaree la 10 până la 20% dintre pacienți.

C. Tratamentul de eradicare *a H. pylori*

H. pylori a fost dificilă . Sunt necesare scheme terapeutice combinate, inclusiv două antibiotice cu un inhibitor al pompei de protoni sau bismut, pentru a obține rate adecvate de eradicare și a reduce numărul de eșecuri terapeutice datorate rezistenței la antibiotice. În Statele Unite, până la 50% dintre tulpini sunt rezistente la metronidazol și 13% la claritromicină. La majoritatea pacienților, amoxicilina trebuie inclusă în tratamentul de primă linie, rezervând metronidazolul pentru pacienții alergici la penicilină. Schemele terapeutice recomandate sunt enumerate în Tabelul 15-10. În aproape toate centrele din Statele Unite, schema terapeutică de elecție este o cură de 14 zile cu un inhibitor al pompei de protoni o dată pe zi, plus 1 g de amoxicilină de două ori pe zi și 500 mg de claritromicină de două ori pe zi. La persoanele alergice la penicilină și care au fost tratate anterior cu o macrolidă sau la cele la care infecția persistă după o cură inițială de terapie cu antibiotice, cea mai bună opțiune poate fi terapia cvadruplă cu un inhibitor al pompei de protoni, subsalicilat de bismut, tetraciclină și metronidazol timp de 14 zile (Tabelul 15-10). Rate de eradicare mai mari de 75% sunt obținute cu aceste scheme de tratament după 10 până la 14 zile de tratament; cu toate acestea, eficacitatea lor a scăzut din cauza creșterii rezistenței la medicamente. Unele studii internaționale sugerează rate de eradicare mai mari de 90% prin utilizarea unei noi scheme de tratament seriale de 10 zile, care cuprinde patru medicamente: un inhibitor al pompei de protoni și amoxicilină timp de cinci zile, urmate de un inhibitor al pompei de protoni, claritromicină și timidazol timp de cinci zile. Este important de menționat că terapia serială pare a fi eficientă la pacienții rezistenți la claritromicină. În prezent, persistă controverse între experții americani și europeni cu privire la utilitatea „terapiei triple" standard (inhibitor al pompei de protoni, claritromicină și amoxicilină) comparativ cu terapia serială cu patru medicamente. Cu toate acestea, mulți experți consideră că este necesară coroborarea studiilor din Statele Unite pentru a accepta terapia serială cu patru medicamente ca tratament de primă linie.

Tabelul 15-10. Opțiuni terapeutice pentru ulcerul peptic.

Ulcer activ asociat cu *Helicobacter pylori*

1. **schemă *anti-H. pylori* timp de 10-14 zile. Opțiuni de tratament:**

Tratament triplu standard

- **Inhibitor oral al pompei de protoni de două ori pe zi [1] Claritromicină, 500 mg oral de două ori pe zi[42,43]**
  Amoxicilină, 1 g oral, de două ori pe zi (sau metronidazol, 500 mg oral, de două ori pe zi, dacă există alergie la penicilină [44])

Terapia cvadruplă standard

- **Inhibitor oral al pompei de protoni de două ori pe zi [1],[45]**
  Subsalicilat de bismut, două comprimate oral, de patru ori pe zi. Tetraciclină, 500 mg oral, de patru ori pe zi.
  Metronidazol, 250 mg oral de patru ori pe zi sau 500 mg de trei ori pe zi
  (Sau subcitrat de bismut de potasiu 140 mg/metronidazol 125 mg/tetraciclină 125 mg, trei capsule, pe cale orală, de patru ori pe zi)[46]

terapie cvadruplă serială

- **Inhibitor oral al pompei de protoni de două ori pe zi [1],[47]**
  Zilele 1-5: amoxicilină 1 g, administrată oral, de două ori pe zi
  Zilele 6-10: claritromicină 500 mg și metronidazol 500 mg, ambele administrate oral, de două ori pe zi

2. **După finalizarea tratamentului de eradicare a *H. pylori*, continuați tratamentul cu un inhibitor al pompei de protoni [1] o dată pe zi timp de patru până la șase săptămâni, dacă ulcerul este mare (> 1 cm) sau complicat**
3. **Confirmați eradicarea cu succes a *H. pylori* prin test respirator cu uree, test antigenic fecal sau endoscopie cu biopsie la cel puțin patru săptămâni după finalizarea tratamentului cu antibiotice și la una până la două săptămâni după tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni.**

Ulcer activ neatribuibil *H. pylori*

1. **Luați în considerare și alte cauze: AINS, sindromul Zollinger-Ellison, malignitatea gastrică. Opțiuni de tratament:**
   - **Inhibitori ai pompei de protoni [1]:**
     Ulcer duodenal necomplicat: tratament timp de patru săptămâni
     Ulcer gastric necomplicat: tratament timp de opt săptămâni
   - **Antagoniști ai receptorilor H_2:**
     Ulcer duodenal necomplicat: cimetidină 800 mg, ranitidină sau nizatidină 300 mg, famotidină 40 mg, administrat oral, o dată pe zi, la culcare, timp de șase săptămâni
     Ulcer gastric necomplicat: cimetidină 400 mg, ranitidină sau nizatidină 150 mg, famotidină 20 mg administrată oral de două ori pe zi, timp de opt săptămâni. Ulcere complicate: inhibitorii pompei de protoni sunt agenții preferați.

Prevenirea recidivei ulcerului

1. **Ulcer indus de AINS: tratament profilactic pentru pacienții cu risc crescut (ulcer anterior sau complicații ale ulcerului, utilizarea de corticosteroizi sau anticoagulante, vârsta > 60 de ani, boli concomitente grave)**
   Opțiuni terapeutice:
   Inhibitor al pompei de protoni o dată pe zi [1]
   AINS selectiv COX-2 (celecoxib) (contraindicat la pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare) Misoprostol, 200 pg oral, de patru ori pe zi
2. **Tratamentul de „întreținere" pe termen lung este indicat la pacienții cu ulcere recurente care nu au *H. pylori* sau la care încercările de eradicare au eșuat: inhibitor al pompei de protoni [1] antagonist al receptorilor H_2 o dată pe zi sau oral la culcare (cimetidină 400 până la 800 mg, nizatidină sau ranitidină 150 până la 300 mg, famotidină 20 până la 40 mg)**

„Inhibitori orali ai pompei de protoni: omeprazol 20 mg, rabeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, dexlansoprazol 30 până la 60 mg, pantoprazol 40 mg, esomeprazol 40 mg. Inhibitorii pompei de protoni se administrează cu 30 de minute înainte de mese. Esomeprazol 40 mg și dexlansoprazol 60 mg pot fi administrate oral o dată pe zi."

[43]Dacă pacientul a fost tratat anterior cu un antibiotic macrolidic, alegeți o altă schemă terapeutică.

[44]Se va evita administrarea în zonele cu rezistență crescută cunoscută la metronidazol sau la pacienții la care un tratament care l-a inclus a eșuat.

[45]Schema terapeutică preferată la pacienții care au primit anterior un antibiotic macrolidic sau care sunt alergici la penicilină. Eficient împotriva microorganismelor rezistente la metronidazol.

[46]Există o formulă aprobată de FDA care conține 140 mg de subcitrat de bismut, 125 mg de tetraciclină și 125 mg de metronidazol în fiecare capsulă.

[47]Acest regim necesită validare în studii americane. Se pare că este eficient împotriva microorganismelor rezistente la claritromicină. Inhibitori COX-2; AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene).

► Tratament medical

Pacienții trebuie încurajați să consume mese echilibrate la intervale regulate. Dietele banale sau restrictive nu sunt justificate. Consumul moderat de alcool nu este dăunător. Fumatul încetinește rata de vindecare a ulcerului, crește frecvența recurențelor și, prin urmare, trebuie întrerupt.

A. Tratamentul ulcerelor asociate cu *H. pylori*

1. Tratamentul ulcerelor active. Obiectivele terapeutice sunt ameliorarea simptomelor dispeptice, promovarea vindecării ulcerelor și eradicarea *infecției cu H. pylori.* Ulcerele necomplicate asociate cu acest agent patogen trebuie tratate timp de 10 până la 14 zile cu unul dintre schemele *de eradicare a H. pylori* care conțin un inhibitor al pompei de protoni enumerate în Tabelul 15-10. În acel moment, nu este necesară nicio altă terapie antisecretorie, cu condiția ca ulcerul să fie mic (<1 cm) și simptomele dispepsiei să se fi remis. Pentru pacienții cu ulcere mari sau complicate, un agent antisecretor trebuie continuat timp de încă două până la patru săptămâni (ulcer duodenal) sau patru până la șase săptămâni (ulcer gastric) după finalizarea schemei antibiotice pentru a asigura vindecarea completă a ulcerului. Se recomandă un inhibitor al pompei de protoni administrat o dată pe zi, așa cum este enumerat în Tabelul 15-10. Se recomandă confirmarea eradicării *H. pylori* la toți pacienții la mai mult de patru săptămâni de la finalizarea tratamentului, fie prin teste neinvazive (test respirator cu uree, test antigen fecal), fie prin endoscopie cu biopsie pentru studiu histologic.

2. Tratament pentru prevenirea recurenței. Eradicarea cu succes reduce recurența ulcerului la mai puțin de 20% după unul sau doi ani. Cea mai frecventă cauză de recurență după terapia cu antibiotice este incapacitatea de a realiza o eradicare satisfăcătoare. Odată ce se obține vindecarea, ratele de reinfectare sunt mai mici de 0,5% pe an. Deși eradicarea *H. pylori* a redus necesitatea terapiei antiacide de întreținere pe termen lung pentru a preveni recurența ulcerului, un subgrup de pacienți necesită în continuare un regim prelungit cu un inhibitor al pompei de protoni o dată pe zi sau un antagonist al receptorilor H2 $_{la}$ culcare. Acest subgrup include pacienți cu ulcere *H. pylori- pozitive* la care încercările repetate de eradicare au eșuat, pacienți cu antecedente de ulcere *H. pylori - pozitive* care au ulcere recurente în ciuda eradicării cu succes și - persoane cu ulcere idiopatice (adică *H. pylori- negative* și care nu iau AINS). La toate persoanele cu ulcere recurente, trebuie excluse utilizarea AINS (neintenționată sau surpretentioasă) și stările hipersecretorii (inclusiv gastrinoame).

B. Tratamentul ulcerelor asociate cu AINS

1. Tratamentul ulcerelor active. La pacienții cu ulcere induse de AINS, medicamentul cauzator trebuie întrerupt ori de câte ori este posibil . Atât ulcerele gastrice, cât și cele duodenale răspund rapid la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor $_{H2}$ sau inhibitori ai pompei de protoni (Tabelul 15-10) odată ce AINS sunt întrerupte. La unii pacienți cu boală inflamatorie severă, întreruperea tratamentului poate fi imposibilă. Acești pacienți trebuie tratați concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni administrați o dată pe zi, ceea ce duce la rate de vindecare a ulcerelor de aproximativ 80% la opt săptămâni la persoanele care nu întrerup utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Toți pacienții cu ulcere asociate cu AINS trebuie testați pentru infecția *cu H. pylori* ; dacă rezultatul este pozitiv, se administrează terapie antibiotică pentru eradicarea organismului.

2. Prevenirea ulcerelor induse de AINS. Medicii trebuie să evalueze cu atenție beneficiile terapiei cu AINS față de riscurile complicațiilor cardiovasculare și gastrointestinale . La toți pacienții, aceste medicamente trebuie prescrise la cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă posibilă. Atât AINS selective pentru COX-2 („-coxibi"), cât și AINS neselective (AINS), cu posibila excepție a naproxenului, cresc riscul de complicații cardiovasculare. Complicațiile ulcerului apar la până la 2% dintre toți pacienții care primesc AINS anual, o cifră care crește la 10% până la 20% pe an la pacienții cu factori de risc multipli. Aceștia includ vârsta peste 60 de ani, antecedente de ulcere sau complicații ale ulcerului, utilizarea concomitentă de terapie antiplachetară (aspirină cu doze reduse, clopidogrel sau ambele), tratamentul concomitent cu anticoagulante sau corticosteroizi și afecțiuni medicale preexistente grave. După ce a analizat riscul pacientului de a suferi complicații cardiovasculare și digestive în urma utilizării AINS, medicul poate decide ce tip de AINS (AINS versus coxibi) este potrivit și ce măsuri trebuie luate pentru a reduce riscul acestor complicații.

A. INFECȚIEI *cu H. PYLORI* . Toți pacienții cu antecedente de ulcer peptic care primesc AINS sau agenți antiplachetari (aspirină, clopidogrel) trebuie testați și tratați pentru infecția *cu H. pylori* dacă testul este pozitiv. Eradicarea *H. pylori* reduce riscul complicațiilor induse de AINS, dar la pacienții cu risc crescut, trebuie administrat concomitent un inhibitor al pompei de protoni sau misoprostol.

B. INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni administrați oral la fiecare 24 de ore (rabeprazol, 20 mg; omeprazol, 20 până la 40 mg; lansoprazol, 30 mg; dexlansoprazol, 30 până la 60 mg; pantoprazol sau esomeprazol, 20 până la 40 mg) este eficient în prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale induse de AINS, iar FDA a aprobat această indicație. La persoanele cu risc crescut care iau AINS neselective sau coxibi, incidența ulcerelor gastrice și duodenale vizibile endoscopic după șase luni de tratament la cei care au primit esomeprazol, 20 până la 40 mg zilnic, a fost de 5% comparativ cu 17% pentru cei care au primit placebo. Cu toate acestea, inhibitorii pompei de protoni nu au oferit protecție completă la pacienții cu risc crescut împotriva complicațiilor legate de AINS. În studiile prospective de control efectuate la pacienți cu antecedente de complicații ale ulcerului asociate cu AINS, incidența sângerărilor recurente a fost de aproape 5% după șase luni la pacienții care au luat AINS neselective și inhibitori ai pompei de protoni. În studii de control similare efectuate la persoane cu antecedente de complicații ale ulcerului asociate cu aspirina în doze mici, incidența sângerărilor recurente la cei care au luat doar aspirina în doze mici a fost de aproape 15% pe an, comparativ cu 0 până la 2% pe an la cei care au luat aspirina în doze mici și inhibitori ai pompei de protoni și 9 până la 14% pe an la cei care au primit clopidogrel. În consecință, inhibitorii pompei de protoni sunt foarte eficienți în prevenirea complicațiilor asociate cu aspirina în doze mici, chiar și la pacienții cu risc crescut. Aspirina cu înveliș gastrorezistent nu reduce rata complicațiilor.

C. MISOPROSTOL. Acest medicament reduce incidența ulcerelor gastrice și duodenale induse de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cu 50 până la 75% și incidența complicațiilor acestor ulcere cu 40% atunci când este administrat în doze de 100 până la 200 mcg de patru ori pe zi. Cu toate acestea, acest medicament este utilizat mai rar ca profilaxie împotriva complicațiilor induse de AINS decât orice alt regim terapeutic actual cu inhibitori ai pompei de protoni sau inhibitori selectivi COX-2, datorită profilului său ridicat de efecte secundare și necesității administrării la fiecare 6 ore.

D. RECOMANDĂRI PENTRU REDUCEREA RISCULUI DE COMPLICAȚII CAUZATE DE ulcere cauzate de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și inhibitori selectivi ai COX- 2 . Pentru pacienții cu risc redus de probleme cardiovasculare și fără factori de risc pentru complicații gastrointestinale, se poate administra doar un AINS. La persoanele cu unul sau doi factori de risc gastrointestinali,

trebuie administrat o dată pe zi doar un coxib sau un AINS cu inhibitor al pompei de protoni pentru a reduce riscul de complicații gastrointestinale. Este important să se evite AINS ori de câte ori este posibil la persoanele cu factori de risc multipli. Dacă este necesar, un coxib sau unul dintre AINS „mai sigure" (etodolac, meloxicam) poate fi combinat cu un inhibitor al pompei de protoni o dată pe zi.

La pacienții cu risc crescut de complicații cardiovasculare, AINS trebuie evitate ori de câte ori este posibil. Atunci când acestea sunt inevitabile, se preferă naproxenul deoarece riscul de complicații cardiovasculare este mai mic în comparație cu alte AINS. Medicamentele de tip coxib nu trebuie prescrise persoanelor cu risc cardiovascular mai mare. Aproape toți pacienții cu risc cardiovascular mai mare primesc, de asemenea, un agent antiplachetar cu doze reduse de aspirină sau clopidogrel, sau ambele. Riscul de a dezvolta complicații gastrointestinale crește odată cu terapia combinată cu AINS și antiplachetar; prin urmare, acești pacienți ar trebui să primească simultan și un inhibitor al pompei de protoni o dată pe zi sau misoprostol.

E. Recomandări pentru reducerea riscului de complicații ulceroase în cazul utilizării medicamentelor antiplachetare. Riscul de complicații gastrointestinale grave la pacienții care primesc doze reduse de aspirină (81 până la 325 mg zilnic), clopidogrel sau ambele, pentru profilaxie cardiovasculară este de 0,5% pe an. La majoritatea pacienților, se recomandă 81 mg de aspirină zilnic, deoarece riscul de complicații gastrointestinale este mai mic, iar protecția cardiovasculară este echivalentă cu cea a unei doze mai mari de aspirină. Complicațiile cresc în cazul asocierii de aspirină și clopidogrel sau aspirină și anticoagulante. Pacienții cu dispepsie sau antecedente de ulcer peptic trebuie testați pentru infecția *cu H. pylori* și tratați dacă testul este pozitiv. Pacienții cu vârsta sub 60 de ani, fără alți factori de risc pentru complicații gastrointestinale, pot primi o doză redusă de aspirină fără inhibitori ai pompei de protoni sau misoprostol. Aproape toți ceilalți pacienți care necesită doze reduse de aspirină sau aspirină și anticoagulante trebuie să primească un inhibitor al pompei de protoni o dată pe zi.

În prezent, nu există nicio certitudine cu privire la tratamentul optim pentru pacienții care necesită terapie antiplachetară dual cu clopidogrel și aspirină. Clopidogrelul este un promedicament activat de enzima citocromului P450 CYP2C19. Inhibitorii pompei de protoni inhibă această enzimă în grade diferite; omeprazolul prezintă cel mai ridicat nivel de inhibare, iar pantoprazolul cel mai scăzut. Studiile de agregare plachetară *in vitro* și *in vivo* demonstrează că acești inhibitori pot reduce efectul antiplachetar al clopidogrelului, deși semnificația clinică a acestei interacțiuni este incertă. Unele studii retrospective de cohortă ample au raportat o incidență mai mare a infarctului miocardic la persoanele care primesc clopidogrel și un inhibitor al pompei de protoni (în special omeprazol) decât la cele care iau clopidogrel în monoterapie. În schimb, analizele pe subgrupuri a trei studii prospective, randomizate, controlate (CREDO, TRITON, PRINCIPLE) nu au constatat nicio creștere a evenimentelor cardiace acute semnificative clinic la subiecții care primesc o combinație de clopidogrel și inhibitori ai pompei de protoni, inclusiv omeprazol. În plus, un studiu prospectiv, randomizat, controlat (COGENT) din 2009, care a comparat clopidogrelul cu omeprazol și placebo, nu a constatat nicio diferență în apariția complicațiilor acute. Cu toate acestea, în 2009, FDA a emis o declarație de precauție în Statele Unite, sfătuind împotriva utilizării clopidogrelului cu omeprazol și a menționat, de asemenea, că siguranța altor inhibitori ai pompei de protoni este, de asemenea, incertă. Având în vedere această recomandare, încă nu există certitudine cu privire la strategia optimă pentru reducerea riscului de sângerare gastrointestinală la pacienții care primesc clopidogrel (cu sau fără aspirină). Administrarea unui inhibitor oral al pompei de protoni (IPP) o dată pe zi (pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg sau lansoprazol 30 mg) poate fi în continuare recomandabilă pentru persoanele cu risc crescut de sângerare gastrointestinală (antecedente de ulcer peptic sau sângerare gastrointestinală; utilizare concomitentă de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene). În conformitate cu recomandările FDA și ale producătorului, omeprazolul și esomeprazolul trebuie evitate. Pentru persoanele cu risc mai mic de sângerare gastrointestinală, trebuie evaluate riscurile și beneficiile acestor IPP. Până la publicarea unor noi recomandări, o altă opțiune acceptabilă ar fi administrarea orală a unui antagonist al receptorilor H2 (famotidină, 20 mg; ranitidină, 150 mg; nisatidină, 150 mg) de două ori pe zi. Cimetidina inhibă CYP2C19 și este cel mai bine să fie evitată.

C. Ulcere rezistente la tratament

Ulcerele cu adevărat refractare la terapia medicamentoasă sunt destul de rare; mai puțin de 5% dintre acestea nu s-au vindecat după opt săptămâni de terapie zilnică cu inhibitori ai pompei de protoni, iar practic toate ulcerele benigne se vindecă cu un regim de două ori pe zi. Din acest motiv, nerespectarea prescripțiilor medicale este cea mai frecventă cauză a ulcerelor care nu se vindecă. Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și a aspirinei, uneori pe ascuns, a fost adesea citată ca factori care contribuie la ulcerele refractare și este important ca această practică să înceteze. Medicii ar trebui să investigheze infecția cu *H. pylori* și să o trateze dacă este prezentă la persoanele cu ulcere refractare. În herniile hiatale mari, se pot dezvolta unul sau mai multe ulcere gastrice liniare din cauza proeminenței și revenirii ulterioare a stomacului prin hiatusul diafragmatic („leziuni Cameron"), iar acestea pot provoca anemie feriprivă. Alte cauze ale ulcerelor refractare includ hipersecreția acidă (sindromul Zollinger-Ellison), cancerele nediagnosticate (adenocarcinom sau limfom), medicamentele care cauzează ulcere ale tractului digestiv (compuși de fier sau bifosfonați), boala Crohn și infecții rare (cum ar fi cele cauzate de *Helicobacter heilmannii,* citomegalovirus și mucormicoză). Este important să se măsoare nivelurile serice de gastrină à jeun pentru a exclude gastrinomul, care prezintă hipersecreție acidă (sindromul Zollinger-Ellison). Obținerea mai multor fragmente de biopsie din ulcer este esențială după 2 până la 3 luni de tratament în toate ulcerele refractare pentru a depista cancerul sau infecția. Persoanele cu ulcere persistente, care nu se vindecă, trebuie trimise pentru intervenție chirurgicală după excluderea utilizării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și *a infecției persistente cu H. pylori.*

Arora G și colab. Inhibitori ai pompei de protoni pentru leziunile gastroduodenale legate de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene sau aspirină: douăsprezece întrebări importante pentru practica clinică. Clin Gastroenterol Hepatol. Iulie 2009;7(7):725-35. [PMID: 19306941]

Bhatt DL și colab. Document de consens al experților ACCF/ACG/AHA 2008 privind reducerea riscurilor gastrointestinale ale terapiei antiplachetare și utilizării AINS. Am J Gastroenterol. 2008 Nov;103(11):2890-2907. [PMID: 18853965]

Chey WD și colab. Ghidul Colegiului American de Gastroenterologie privind gestionarea infecției *cu Helicobacter pylori* . Am J Gastroenterol. 2007 Aug;102(8):1808-25. [PMID: 17608775]

García Rodríguez LA și colab. Riscul complicațiilor gastrointestinale superioare în rândul utilizatorilor de AINS tradiționale și COXIB în populația generală . Gastroenterologie. 2007 Feb;132(2):498-506. [PMID: 17258728]

Ho PM și colab. Riscul de rezultate adverse asociat cu utilizarea concomitentă de clopidogrel și inhibitori ai pompei de protoni după sindromul coronarian acut . JAMA. 2009 4 martie;301(9):937-44. [PMID: 19258584]

Jafri NS și colab. Meta-analiză: terapia secvențială pare superioară terapiei standard pentru infecția *cu Helicobacter pylori* la pacienții netratați anterior. Ann Intern Med. 17 iunie 2008;148(12):923-31. [PMID: 18490667]

Lanza FL și colab. Ghiduri pentru prevenirea complicațiilor ulcerului cauzate de AINS . Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3):728-38. [PMID: 19240698]
Malfertheiner P și colab. Ulcer peptic. Lancet. 2009 Oct 24;374(9699): 1449-61. [PMID: 19683340]

McColl KE. Ulcer negativ *pentru Helicobacter pylori* , negativ pentru medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Gastroenterol Clin North Am. 2009 iunie; 38(2): 353-61. [PMID: 19446263]

Moayyedi P și colab. Fractura de șold și terapia cu inhibitori ai pompei de protoni: echilibrarea dovezilor privind beneficiile și daunele. Am J Gastroenterol. Octombrie 2008;103(10):2428-31. [PMID: 18855852]

O'Donaghue ML și colab. Efectul farmacodinamic și eficacitatea clinică a clopidogrelului și prasugrelului cu sau fără un inhibitor al pompei de protoni: o analiză a două studii randomizate. Lancet. 19 septembrie 2009;374(9694):989-97. [PMID: 19726078]

Ray WA și colab. Riscul de spitalizare pentru ulcer peptic la utilizatorii de AINS cu terapie gastroprotectoare comparativ cu coxibi. Gastroenterologie. 2007 sept.;133(3):790-8. [PMID: 17854591]

Rude MK și colab. Inhibitorii pompei de protoni, clopidogrelul și evenimentele adverse cardiovasculare: fapt, ficțiune sau ceva între acestea? Gastroenterologie. 2009 sept.;137(3):1168-71. [PMID: 19635603]

Rostom A și colab. Siguranța gastrointestinală a inhibitorilor de ciclooxigenază-2: o analiză sistematică a Cochrane Collaboration. Clin Gastroenterol Hepatol. Iulie 2007;5(7):818-28. [PMID: 17556027]

Saad RJ și colab. Infecția persistentă *cu Helicobacter pylori* după un curs de terapie antimicrobiană - ce urmează? Clin Gastroenterol Hepatol. Octombrie 2008;6(10):1086-90. [PMID: 18639497]

Taha AS și colab. Famotidină pentru prevenirea ulcerelor peptice și a esofagitei la pacienții care iau aspirină în doze mici (FAMOUS): un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet. 1 iulie 2009; 374(9684):119-25. [PMID: 19577798]

COMPLICAȚII ALE ULCERULUI PEPTIC

1. Sângerări gastrointestinale

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Vărsături în „zaț de cafea", hematemeză, melenă sau hematochezie.

► Endoscopia gastrointestinală superioară de urgență este atât diagnostică , cât și terapeutică.

► Generalități

Aproape jumătate din toate episoadele de sângerare gastrointestinală superioară se datorează unui ulcer peptic. Sângerarea severă din punct de vedere clinic apare la 10% dintre pacienții cu această afecțiune. La aproximativ 80% dintre indivizi, sângerarea se oprește spontan, iar aceștia se recuperează fără complicații; restul de 20% prezintă sângerări mai severe. Rata generală a mortalității cauzate de sângerarea ulceroasă este de 7%, dar este mai mare la vârstnici, la pacienții cu afecțiuni medicale concomitente și la cei cu sângerări dobândite în spital. Mortalitatea este, de asemenea, mai mare la cei cu hipotensiune arterială persistentă sau șoc, sânge roșu aprins în vărsături sau lichidul de lavaj nazogastric sau coagulopatie severă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Până la 20% dintre pacienți nu au prezentat simptome de durere anterioare; acest lucru este valabil mai ales la cei care iau AINS. Semnele de prezentare frecvente includ melena și hematemeza. Hemoragia gastrointestinală superioară masivă sau tranzitul rapid pot provoca hematochezie în loc de melenă și pot fi interpretate greșit ca hemoragie gastrointestinală inferioară. Lavajul nazogastric care prezintă vărsături cu aspect de zaț de cafea sau sânge roșu aprins confirmă o origine gastrointestinală superioară. Absența sângelui în lichidul de lavaj nazogastric nu exclude sângerarea activă dintr-un ulcer duodenal.

B. Date de laborator

Hematocritul poate scădea din cauza hemoragiei sau a expansiunii volumului intravascular prin fluide intravenoase. Azotul ureic din sânge poate crește ca urmare a reabsorbției azotului din intestinul subțire și a azotemiei prerenale.

► Tratament

În altă parte a acestui capitol, sunt descrise evaluarea și tratamentul inițial al hemoragiilor gastrointestinale superioare. Problemele specifice asociate cu hemoragia ulcerului peptic sunt analizate mai jos.

A. Tratament medical

1. Medicamente antisecretorii. La pacienții cu ulcere al căror - aspect endoscopic sugerează un risc crescut de sângerare recurentă după tratamentul endoscopic, inhibitorii pompei de protoni intravenoși sau doze mari ale acestor medicamente trebuie administrați oral timp de trei zile. Inhibitorii pompei de protoni intravenoși sau orali în doze mari sunt asociați cu scăderea sângerărilor recurente, a transfuziilor, a necesității unui tratament endoscopic ulterior și a intervențiilor chirurgicale în subgrupul de pacienți cu ulcere cu risc crescut, adică un ulcer cu sângerare activă, un vas vizibil sau un cheag aderent (vezi mai jos). După tratamentul endoscopic inițial cu succes pentru controlul unui ulcer hemoragic, administrarea de omeprazol intravenos (80 mg prin injecție intravenoasă, urmată de 8 mg/oră prin perfuzie continuă timp de 72 de ore) reduce rata resângerării de la aproape 20% la <10%. Cu toate acestea, acest medicament nu este disponibil în Statele Unite, dar sunt disponibile esomeprazol și pantoprazol intravenos, care sunt utilizate în doze similare (80 mg prin injecție intravenoasă, urmate de 8 mg/oră), deși încă nu există date care să le confirme eficacitatea.

Inhibitorii orali ai pompei de protoni în doze mari (omeprazol, 40 mg de două ori pe zi) sunt, de asemenea, eficienți în reducerea sângerărilor recurente, dar nu sunt încă comparabili cu regimul intravenos. Mulți medici aleg să administreze un inhibitor al pompei de protoni în doze mari înainte de endoscopie la toți pacienții spitalizați cu sângerări gastrointestinale din cauza suspiciunilor de ulcer peptic și întrerup tratamentul după endoscopie la pacienții cu ulcere considerați a avea risc scăzut de resângerare. Antagoniștii receptorilor H_2 intravenoși nu au demonstrat niciun beneficiu în tratamentul sângerărilor ulcerative acute.

2. Prevenirea pe termen lung a sângerărilor recurente. La o treime dintre pacienți, sângerarea provenită de la un ulcer reapare în decurs de trei ani dacă nu se administrează un tratament specific. La persoanele cu ulcere hemoragice care sunt *pozitive pentru H. pylori,* eradicarea completă previne eficient sângerarea ulceroasă recurentă în aproape toate cazurile. Din acest motiv, testarea pentru infecția cu H. pylori este recomandată *la* toți pacienții cu ulcere hemoragice, iar tratamentul este recomandat atunci când testul este pozitiv. După finalizarea terapiei cu antibiotice timp de patru până la opt săptămâni, trebuie efectuat un test respirator cu uree sau un test al antigenului fecal pentru *H. pylori* sau o endoscopie cu biopsie, pentru confirmarea histologică a eradicării cu succes. La cei cu infecție persistentă cu H. pylori sau în subgrupul mic de pacienți ale căror ulcere nu au legătură cu H. pylori sau AINS, trebuie prescris un inhibitor al pompei de protoni o dată pe zi pentru a reduce probabilitatea resângerării.

B. Endoscopie

Endoscopia este procedura diagnostică de elecție în aproape toate cazurile de hemoragie gastrointestinală superioară, datorită preciziei sale diagnostice ridicate, capacității sale de a prezice probabilitatea sângerărilor recurente și posibilității pe care o oferă pentru intervenție terapeutică în leziunile cu risc crescut. Endoscopia trebuie solicitată în termen de 12 până la 24 de ore la aproape toți pacienții. La persoanele cu sângerări active severe, această procedură se efectuează imediat ce sunt resuscitate corespunzător și stabile hemodinamic.

Pe baza criteriilor clinice și endoscopice, este posibil să se prevadă care pacienți prezintă un risc mai mare de sângerare recurentă și, în consecință, să se utilizeze resursele spitalului mai rațional. În cazul ulcerelor nesângerante, mai mici de 2 cm și cu o bază curată, probabilitatea resângerării este mai mică de 5%. Majoritatea pacienților tineri sănătoși (sub 60 de ani) cu ulcere care au o bază curată pot fi externați în siguranță din departamentul de urgență sau din spital după endoscopie. În cazul ulcerelor cu o pată plată, roșie sau neagră, probabilitatea sângerărilor abundente recurente este mai mică de 10%. Persoanele stabile hemodinamic cu aceste constatări ar trebui internate într-o secție de spital timp de 24 până la 72 de ore, iar alimentația orală și medicația antiulceroasă (sau anti- *H. pylori*) pot fi inițiate imediat.

În schimb, riscul de recurență sau continuare a sângerării în ulcerele cu cheag ferm aderent este de 12 până la 33%; în cazul unui vas vizibil fără sângerare, este de 50%; iar în cazul sângerării active, este de 80 până la 90%. Tratamentul endoscopic cu termocoagulare (folosind sonde bipolare sau de încălzire) sau clampare endoscopică (similară cu un capsator) este standardul, deoarece reduce riscul de sângerare recurentă, numărul de transfuzii și necesitatea intervențiilor chirurgicale ulterioare. Pentru ulcerele cu sângerare activă, se utilizează aproape întotdeauna o combinație de adrenalină injectată urmată de termocoagulare sau clampare. Aceste tehnici realizează hemostaza leziunilor sângerânde active la 90% dintre pacienți. Sângerarea recurentă semnificativă apare în 10 până la 20% din cazuri, dintre care peste 70% sunt tratate cu succes într-o a doua endoscopie. După tratamentul endoscopic, pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați într-o unitate de terapie intensivă timp de cel puțin 24 de ore și trebuie să rămână spitalizați timp de cel puțin 72 de ore, atunci când riscul de recurență al endoscopiei este <3%.

C. Tratament chirurgical

Persoanele cu sângerări recurente sau sângerări care nu pot fi controlate endoscopic trebuie evaluate de un chirurg. Cu toate acestea, mai puțin de 5% dintre pacienții care primesc tratament hemostatic necesită intervenție chirurgicală pentru sângerări continue sau recurente. Rata generală a mortalității chirurgicale pentru urgențele hemoragice ulceroase este mai mică de 6%. Prognosticul este mai rău la pacienții cu vârsta peste 60 de ani, la cei cu afecțiuni medicale preexistente semnificative sau boală renală cronică și la cei care necesită mai mult de 10 unități de transfuzie de sânge.

2. Ulcer perforat

La mai puțin de 5% dintre pacienți, ulcerul perforează, cel mai adesea fiind ulcere ale peretelui anterior al stomacului sau duodenului. Incidența perforării poate fi în creștere, probabil ca o consecință a *consumului de AINS sau cocaină crack.* Perforația duce la peritonită chimică, provocând dureri abdominale bruște, severe și generalizate, care determină majoritatea pacienților să solicite imediat asistență medicală. Persoanele în vârstă sau debilitate, precum și cele care primesc terapie prelungită cu corticosteroizi, se pot prezenta inițial cu puține simptome și pot ajunge în stadii avansate ale bolii cu peritonită bacteriană, sepsis și șoc. La examinarea fizică, pacienții par critici, cu un abdomen lipsit de sunete intestinale, protecție musculară involuntară și sensibilitate de rebound. Hipotensiunea arterială se dezvoltă ulterior, după ce peritonita bacteriană progresează. Când hipotensiunea arterială este prezentă de la debutul durerii, trebuie luate în considerare și alte urgențe abdominale, cum ar fi anevrismul aortic rupt, infarctul mezenteric sau pancreatita acută. Leucocitoza este aproape întotdeauna prezentă. Ocazional, se observă o ușoară creștere a amilazei serice (mai puțin de două ori față de valoarea normală). Tomografia computerizată abdominală stabilește de obicei diagnosticul fără a fi nevoie de studii suplimentare. Absența aerului liber poate duce la un diagnostic greșit de pancreatită, colecistită sau apendicită.

Dogma chirurgicală tradițională susținea că majoritatea pacienților cu ulcere perforate necesitau laparotomie de urgență. Perforația a fost închisă cu un plasture epiploic (plasture Graham), iar la pacienții stabili s-a efectuat o vagotomie gastrică proximală pentru a reduce probabilitatea recurenței ulcerului. Această abordare s-a schimbat din două motive. Primul este avansul tehnicilor chirurgicale minim invazive. În multe centre, perforația poate fi închisă laparoscopic, reducând semnificativ morbiditatea operatorie. Al doilea este recunoașterea legăturii dintre infecția *cu H. pylori* și aproape toate ulcerele și perforațiile acestora . Tratamentul postoperator pentru *H. pylori* reduce riscul de recurență a ulcerului și elimină necesitatea vagotomiei intraoperatorii. Rata generală a mortalității pentru pacienții tratați chirurgical este de 5%.

Până la 40% din perforațiile ulcerelor se sigilează spontan datorită aderenței epiploonului sau a organelor adiacente la leziune și nu sunt însoțite de o scurgere intraperitoneală mare. Prin urmare, tratamentul inițial nechirurgical poate fi adecvat la pacienții ale căror simptome au început cu mai puțin de 12 ore înainte și la care o serie de analize gastrointestinale superioare cu mediu de contrast solubil în apă nu arată scurgeri. Acest tratament conservator este cel mai potrivit la pacienții care nu sunt candidați pentru intervenție chirurgicală. Monitorizarea atentă este necesară atunci când se administrează fluide, aspirație nazogastrică, inhibitori intravenoși ai pompei de protoni și antibiotice cu spectru larg. Dacă starea lor se deteriorează în primele 12 ore (manifestat prin creșterea durerii, creșterea pulsului sau a temperaturii sau agravarea peritonitei), aceștia trebuie duși în sala de operație.

3. Ulcer penetrant

Un ulcer situat de-a lungul peretelui posterior al duodenului sau stomacului poate perfora structurile adiacente, cum ar fi pancreasul, ficatul sau arborele biliar. Pacienții raportează o modificare a intensității și a tiparului simptomelor ulcerului. Durerea devine mai intensă și constantă, poate iradia în spate și nu răspunde la antiacide sau alimente. Examenul fizic și testele de laborator sunt nespecifice. Ocazional, nivelurile de amilază cresc doar ușor. Endoscopia și studiile cu bariu confirmă ulcerația, dar nu diagnostichează penetrarea reală. Pacienții trebuie să primească intravenos inhibitori ai pompei de protoni și să fie monitorizați îndeaproape. Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare pentru cei care nu se ameliorează.

4. Obstrucția pilorică

La mai puțin de 2% dintre persoanele cu ulcer peptic, obstrucția

pilorică apare din cauza edemului sau stenozei cicatriciale a pilorului sau a bulbului duodenal. Odată cu apariția terapiei puternice cu inhibitori antisecretori ai pompei de protoni și eradicarea *H. pylori* , obstrucția este acum mai rar secundară ulcerelor peptice decât neoplasmelor gastrice sau obstrucției duodenale extrinseci cauzate de neoplasmele intraabdominale. Cele mai frecvente simptome sunt sațietatea precoce, vărsăturile și pierderea în greutate. Simptomele precoce includ senzația de plenitudine sau greutate epigastrică după mese. Ulterior, pot apărea vărsături, caracteristic la una până la câteva ore după masă, și constau în conținut alimentar parțial digerat. Obstrucția cronică poate duce la un stomac atonic marcat dilatat, pierdere considerabilă în greutate și malnutriție. Pacienții pot dezvolta deshidratare, alcaloză metabolică și hipokaliemie. La examenul fizic, se aud stropi de sucuție în epigastru. În aproape toate cazurile, aspirația nazogastrică evacuează un volum mare (>200 ml) de lichid cu miros neplăcut, stabilind diagnosticul. Pacienții sunt tratați inițial cu soluție salină izotonică intravenoasă și clorură de potasiu (KCl) pentru a corecta dezechilibrele fluidelor și electroliților, un inhibitor intravenos al pompei de protoni și decompresie nazogastrică a stomacului. După 24 până la 72 de ore, se efectuează o endoscopie gastrointestinală superioară pentru a determina natura obstrucției și a exclude neoplazia gastrică. La pacienții cu obstrucție a orificiului gastric cauzată de ulcer peptic, dilatarea obstrucției gastrice folosind baloane hidrostatice introduse prin endoscop ameliorează simptomele la până la două treimi dintre pacienți; uneori sunt necesare dilatări repetate. La pacienții cu răspuns inadecvat sau recurență a simptomelor după dilatarea endoscopică, este necesar tratamentul chirurgical cu vagotomie și piloroplastie sau antrectomie.

Andriulli A și colab. Inhibitori ai pompei de protoni în doze mari versus mici după hemostaza endoscopică la pacienții cu hemoragie ulceroasă peptică: un studiu multicentric, randomizat. AmJGastroenterol. Decembrie 2008; 103(12): 3011-8. [PMID: 19086953]

Cherian PT și colab. Urmărirea pe termen lung a pacienților cu obstrucție a orificiului gastric asociată cu ulcerul peptic tratați cu dilatare endoscopică cu balon și terapie medicamentoasă. Gastrointest Endosc. 2007 sept.;66(3):491-7. [PMID: 17640640]

Chiu PW și colab. Prezicerea mortalității la pacienții cu ulcere peptice hemoragice după endoscopia terapeutică. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Mar;7(3): 311-6. [PMID: 18955161]

Gralnek IM și colab. Managementul sângerării acute cauzate de ulcerul peptic. N Engl J Med. 28 august 2008;359(9):928-37. [PMID: 18753649]

Laine L și colab. Terapia endoscopică pentru ulcerele hemoragice: o abordare bazată pe dovezi, bazată pe meta-analize ale studiilor clinice randomizate controlate. Clin Gastroenterol Hepatol. Ianuarie 2009;7(1):33-47. [PMID: 18986845]

Lau JY și colab. Omeprazol înainte de endoscopie la pacienții cu hemoragii gastrointestinale. N Engl J Med. 2007 19 aprilie;356(16):1631-40. [PMID: 17442905]

Yuan Y și colab. Clipping endoscopic pentru sângerările gastrointestinale superioare acute nonvariceale : o meta-analiză și o evaluare critică a studiilor randomizate controlate. Gastrointest Endosc. 2008 Aug;68(2):339-51. [PMID: 18656600]

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON (gastrinom)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Ulcer peptic; poate fi sever și atipic.
- Hipersecreția de acid gastric.
- Diareea este frecventă, fiind ameliorată prin aspirație nazogastrică.
- Aproape toate cazurile sunt sporadice; în 25% existând neoplazie endocrină multiplă de tip 1 (MEN 1).

► Informații generale

Sindromul Zollinger-Ellison este cauzat de tumori neuroendocrine intestinale secretoare de gastrină (gastrinoame) care duc la hipergastrinemie și hipersecreție acidă. Mai puțin de 1% din ulcerul peptic este cauzat de un gastrinom. Gastrinoamele primare pot proveni din pancreas (25%), peretele duodenal (45%) sau ganglionii limfatici (5 până la 15%), 20% apărând în alte locații sau în locuri primare necunoscute. Optzeci la sută își au originea în „triunghiul gastrinomului", delimitat de hilul hepatic, gâtul pancreasului și a treia porțiune a duodenului . Aproape toate gastrinoamele sunt noduli solitari sau multifocali care pot fi rezecați. Peste două treimi sunt maligne, iar o treime au deja metastazat la ficat ca manifestare inițială. Aproximativ 25% dintre pacienți au gastrinoame multicentrice mici, însoțite de MEN 1, care sunt mai dificil de rezecat.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Peste 90% dintre persoanele cu sindrom Zollinger-Ellison dezvoltă ulcere peptice. În aproape toate cazurile, simptomele sunt imposibil de distins de cele ale altor cauze ale ulcerului peptic, astfel încât acestea pot trece nedetectate ani de zile. Ulcerele sunt de obicei solitare și situate în bulbul duodenal, dar pot fi multiple sau pot apărea în locuri mai distale din duoden. Ulcerele gastrice izolate nu apar. Simptomele refluxului gastroesofagian sunt frecvente. Diareea apare la o treime dintre pacienți, uneori fără simptome peptice. Hipersecreția de acid gastric poate provoca leziuni directe ale mucoasei intestinale și inactivarea enzimelor pancreatice, rezultând diaree, steatoree și pierdere în greutate; aspirația nazogastrică a acidului gastric suprimă diareea. La persoanele cu ulcere rezistente la tratamentele standard, ulcere duodenale gigantice (>2 cm), distale de bulbul duodenal, multiple, cu recurențe frecvente, însoțite de diaree, care apar după operația ulcerului și cu complicații ale ulcerului, trebuie efectuat screening pentru sindromul Zollinger-Ellison utilizând nivelurile de gastrină à jeun. Pacienții cu ulcer, hipercalcemie sau antecedente familiale de ulcere (sugestive pentru MEN 1) ar trebui, de asemenea, evaluați. În cele din urmă, screeningul ar trebui efectuat și la pacienții cu ulcere peptice care sunt negativi pentru *H. pylori* și nu iau AINS.

B. Date de laborator

Cea mai sensibilă și specifică metodă de identificare a sindromului Zollinger-Ellison este demonstrarea unei concentrații serice ridicate de gastrină à jeun (>150 pg/ml). Aceste valori trebuie obținute după ce pacienții nu au luat antagoniști ai receptorilor H2 timp de 24 de ore sau inhibitori ai pompei de protoni timp de șase zile. Nivelul median al gastrinei este de 500 până la 700 pg/ml, iar 60% dintre pacienți au concentrații sub 1000 pg/ml. O cauză mult mai frecventă de hipergastrinemie decât gastrinomul este hipoclorhidria cu un pH gastric ridicat. În consecință , pH-ul gastric este măsurat la pacienții cu hipergastrinemie à jeun (și, atunci când este disponibil, se comandă studii ale secreției gastrice). Majoritatea pacienților au o producție bazală de acid mai mare de 15 mEq/h. Un pH gastric >3,0 indică hipoclorhidrie și exclude gastrinomul. Sindromul Zollinger-

Ellison este diagnosticat la persoanele cu un nivel seric de gastrină >1.000 pg/ml și hipersecreție acidă. În cazul concentrațiilor mai mici de gastrină (150 până la 1.000 pg/ml) și al secreției acide, se efectuează un test de stimulare cu secretină pentru a diferenția sindromul Zollinger-Ellison de alte cauze de hipergastrinemie. La 85% dintre pacienții cu gastrinom, secretina intravenoasă (2 unități/kg) crește gastrina serică cu peste 200 pg/ml în decurs de 2 până la 30 de minute.

Calciul seric crescut sugerează hiperparatiroidism și sindromul MEN 1. La toți pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, trebuie determinate nivelurile serice de prolactină și hormon paratiroidian (PTH), hormon foliculoluteinizant (LH-FSH) și hormon de creștere (GH) pentru a exclude MEN 1.

C. Imagistică

Studiile imagistice sunt efectuate pentru a determina dacă este prezentă boala metastatică și, dacă nu, pentru a identifica locul tumorii primare. Gastrinoamele exprimă receptori de somatostatină care leagă octreotida radiomarcată. Scintigrafia receptorilor de somatostatină (SRS) cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) oferă imagistică a întregului corp pentru a detecta gastrinoamele primare în pancreas și ganglionii limfatici, precum și în locuri neobișnuite, și gastrinoamele metastatice (ficat și osos). SRS are o sensibilitate mai mare pentru detectarea tumorii (>80%) decât alte studii imagistice combinate. Când localizarea tumorii este pozitivă cu SRS, nu sunt necesare studii imagistice suplimentare. La pacienții cu SRS negativ, ecografia endoscopică (EUS) poate detecta gastrinoame mici în peretele duodenal, pancreas sau ganglionii limfatici peripancreatici. Studiile CT și RMN sunt în general efectuate pentru a căuta metastaze hepatice și leziuni primare mari, dar sensibilitatea lor este scăzută pentru leziunile mici. Prin combinarea SRS și EUS, este posibil să se localizeze mai mult de 90% din gastrinoamele primare preoperator.

Diagnostic diferențial

Gastrinoamele sunt una dintre numeroasele tumori neuroendocrine ale intestinului care au caracteristici histopatologice similare și își au originea în intestin sau pancreas. Acestea includ carcinoame, insulinoame , VIPoame, glucagonoame și somatostatinoame. Aceste neoplasme sunt de obicei diferențiate prin peptidele intestinale pe care le secretă; cu toate acestea, tumorile neuroendocrine slab diferențiate pot să nu secrete hormoni. Pacienții pot prezenta simptome de metastaze tumorale (icter, hepatomegalie) mai degrabă decât simptome funcționale. Odată ce diagnosticul unei tumori neuroendocrine este stabilit prin biopsie hepatică, se poate determina tipul specific al acesteia. Atât carcinoamele, cât și gastrinoamele pot fi detectate întâmplător în timpul endoscopiei după biopsia unui nodul submucosal și ar trebui diferențiate prin studii ulterioare.

Hipergastrinemia cauzată de gastrinom trebuie diferențiată de alte cauze. Gastrita atrofică cu secreție acidă scăzută este detectată prin teste de secreție gastrică. Alte afecțiuni care se prezintă cu hipergastrinemie (de exemplu, obstrucție pilorică, vagotomie, insuficiență renală cronică) se prezintă, de asemenea, cu un test de stimulare cu secretină negativ.

► Tratament

A. Boala metastatică

Cel mai important predictor al supraviețuirii este prezența metastazelor hepatice. Tratamentul inițial la persoanele cu metastaze hepatice multiple trebuie să vizeze controlul hipersecreției. Inhibitorii pompei de protoni

(omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol sau lansoprazol) se administrează oral în doze de 40 până la 120 mg/zi, titrate pentru a obține o producție inițială de acid <10 mEq/h. La aceste niveluri, simptomele sunt complet ameliorate și ulcerul se vindecă. La pacienții cu metastaze hepatice izolate, rezecția chirurgicală sau crioablația pot reduce nevoia de medicamente antisecretorii și pot prelungi supraviețuirea. Aceste neoplasme cresc lent, astfel încât 30% dintre pacienții cu metastaze hepatice au o rată de supraviețuire de 10 ani.

B. Boală localizată

Vindecarea este posibilă numai dacă gastrina poate fi rezecată - înainte de apariția metastazelor hepatice. Metastazele la nivelul ganglionilor limfatici nu afectează negativ prognosticul. Laparotomia trebuie luată în considerare la toți pacienții ale căror studii preoperatorii nu demonstrează metastaze hepatice sau alte metastaze la distanță. O combinație de studii preoperatorii, duodenotomie cu inspecție atentă a duodenului și palpare și sonografie intraoperatorie permite localizarea și rezecția cu succes a metastazelor în majoritatea cazurilor. Rata de supraviețuire la 15 ani pentru pacienții fără metastaze hepatice la prima prezentare este >95%. Există controverse cu privire la importanța intervenției chirurgicale la persoanele cu MEN 1; vindecarea chirurgicală este rareori obținută, iar supraviețuirea pe termen lung fără rezecție este frecventă. Unii experți recomandă intervenția chirurgicală numai la pacienții cu MEN 1 ale căror tumori sunt >2 cm, la care riscul de metastaze hepatice este mai mare.

Ellison EC și colab. Sindromul Zollinger-Ellison: o analiză cuprinzătoare a considerațiilor istorice, științifice și clinice. Curr Probl Surg. Ianuarie 2009;46(1):13-106. [PMID: 19059523]

TUMORES BENIGNOS DEL ESTÓMAGO

Polipii epiteliali gastrici sunt de obicei detectați întâmplător în timpul endoscopiei. Aproape toți sunt polipi ai glandelor fundice sau hiperplazici, mici, unici sau multipli, fără potențial malign și nu necesită excizie sau supraveghere endoscopică. Polipii adenomatoși constituie 10 până la 20% din polipii gastrici. De obicei, sunt leziuni solitare. În cazuri rare, se ulcerează și provoacă sângerări cronice. Datorită potențialului lor premalign, este indicată excizia endoscopică. Se recomandă supravegherea endoscopică anuală pentru a detecta dezvoltarea mai multor polipi. Leziunile gastrice polipoide submucoase includ tumori stromale gastrice benigne (adesea clasificate greșit drept leiomioame) și resturi pancreatice. (**Vezi Capitolul 39: Adenocarcinom gastric, limfom , tumori carcinoide și tumori mezenchimale.**)

Hirota WK și colab. Ghidul ASGE: rolul endoscopiei în supravegherea afecțiunilor premaligne ale tractului gastrointestinal superior. Gastrointest Endosc. 2006 Apr;63(4):570-80. [PMID: 16564854]
Jalving M și colab. Comitetul pentru Standarde de Practică, Societatea Americană de Endoscopie Gastrointestinală. Risc crescut de polipi ai glandelor fundice în timpul terapiei pe termen lung cu inhibitori ai pompei de protoni. Aliment Pharmacol Ther. 1 noiembrie 2006;24(9):1341-8. [PMID: 17059515]

BOLI ALE INTESTINULUI SUBȚIRE

MALABSORBȚIE

Termenul „malabsorbție” sau „malsorbție absorbtivă” se referă la - afecțiuni în care digestia și absorbția nutrienților sunt afectate. Tabelul 15-11 prezintă pe scurt manifestările clinice și de laborator ale malabsorbției.

Cuadro 15-11. Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio en malabsorción de varios nutrientes.

Manifestaciones	Datos de laboratorio	Malabsorción de nutrientes
Esteatorrea (heces voluminosas, de color claro)	Incremento de la grasa fecal; disminución del colesterol sérico; disminución de caroteno, vitamina A y vitamina D en suero	Triglicéridos, ácidos grasos, fosfolípidos, colesterol. Vitaminas liposolubles: A, D, E, K
Diarrea (incremento del agua en heces)	Incremento del volumen y peso de las heces; incremento de la grasa fecal, aumento del desequilibrio osmolal en heces	Lípidos; carbohidratos
Pérdida de peso; desgaste muscular	Incremento de la grasa fecal; disminución de la absorción de carbohidratos (D-xilosa)	Lípidos, proteínas, carbohidratos
Anemia microcítica	Reducción del hierro sérico	Hierro
Anemia macrocítica	Disminución de las concentraciones séricas de vitamina B_{12} o folato en eritrocitos	Vitamina B_{12} o ácido fólico
Parestesias; tetania; signos de Trousseau y Chvostek positivos	Disminución de las concentraciones séricas de calcio o magnesio	Calcio, vitamina D, magnesio
Dolor óseo; fracturas patológicas; deformidades esqueléticas	Osteopenia en las radiografías; osteoporosis (adultos); osteomalacia (niños)	Calcio, vitamina D
Tendencia hemorragípara (equimosis, epistaxis)	Prolongación del tiempo de protrombina o del INR	Vitamina K
Edema	Disminución de las proteínas séricas totales y albúmina; incremento de la pérdida fecal de a1-antitripsina	Proteínas
Intolerancia a los lácteos (dolor abdominal cólico, distensión abdominal, diarrea)	Resultados anormales en la prueba de tolerancia a la lactosa	Lactosa

INR, índice internacional normalizado.

1. Boala celiacă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Simptome caracteristice: pierdere în greutate, diaree cronică, distensie abdominală, retard de creștere.
- Simptome atipice: dermatită herpetiformă, anemie feriprivă, osteoporoză.
- Teste serologice anormale.
- Biopsie anormală a intestinului subțire.
- Ameliorare clinică cu diete fără gluten.

Generalități

Boala celiacă este o tulburare de alimentație permanentă cauzată de un răspuns imun la gluten, o proteină de stocare care se găsește în anumite cereale. Acest răspuns provoacă leziuni difuze ale mucoasei intestinului subțire proximal, ducând la malabsorbție a nutrienților. Simptomele pot apărea între șase și 24 de luni după întărcare; majoritatea cazurilor apar la copiii de vârstă școlară sau la adulți. Studiile de screening populațional utilizând teste serologice sugerează că boala este întâlnită la 1 din 100 de caucazieni de origine nord-europeană, doar 10% primind un diagnostic clinic de boală celiacă. Acest lucru sugerează că majoritatea cazurilor rămân nediagnosticate sau sunt asimptomatice. Boala apare doar la persoanele cu alele HLA-DQ2 (95%) sau HLA-DQ8 (5%) de clasa II, care se găsesc la până la 40% din populație. Fiziopatologia precisă este neclară, dar boala celiacă își are originea într-un subgrup mic de indivizi sensibili genetic (-DQ2 sau -DQ8) atunci când glutenul din alimente declanșează un răspuns imun inadecvat. Glutenul este parțial digerat în lumenul intestinal în peptide bogate în glutamină. O parte din această glutamină suferă dezamidare de către enzima transglutaminază tisulară (tTG), rezultând reziduuri de acid glutamic încărcate negativ. Dacă aceste peptide se leagă de HLA-DQ2 sau -DQ8 pe celulele prezentatoare de antigen, ele pot stimula o activare mediată inadecvată de celulele T în submucoasa intestinală, precipitând distrugerea enterocitelor mucoase și un răspuns imun umoral care produce anticorpi împotriva glutenului, tTG și a altor autoantigene.

Manifestări clinice

Cel mai important pas în diagnosticarea bolii celiace este luarea acesteia în considerare. Majoritatea adulților prezintă simptome timp de mai mult de 10 ani înainte de a primi un diagnostic corect . Boala celiacă este mult mai rar diagnosticată în populația adultă datorită manifestărilor sale diverse.

A. Semne și simptome

Semnele și simptomele gastrointestinale ale bolii celiace depind de lungimea intestinului subțire afectat și de vârsta pacientului la momentul apariției bolii. Simptomele „clasice” ale malabsorbției, inclusiv diareea, steatoreea, pierderea în greutate, distensia abdominală, slăbiciunea, atrofia musculară sau retardul de creștere, apar cel mai frecvent la sugari (<2 ani). Copiii mai mari și adulții sunt mai puțin predispuși să prezinte semne vizibile de malabsorbție. Aceștia pot raporta diaree cronică, dispepsie sau flatulență din cauza digestiei bacteriene în colon a nutrienților malabsorbiți, dar gradul de pierdere în greutate este variabil. Mulți adulți nu au simptome gastrointestinale sau doar unele minime, dar prezintă manifestări extraintestinale „atipice”, inclusiv oboseală, depresie, anemie feriprivă, osteoporoză, statură mică, pubertate întârziată, amenoree sau fertilitate redusă. Aproximativ 40% dintre pacienții cu teste serologice pozitive care indică boala celiacă nu au simptome ale bolii. Evoluția acestor indivizi cu boală celiacă „silențioasă” nu este încă bine înțeleasă.

Examenul fizic poate fi normal în cazurile ușoare sau poate releva semne de malabsorbție, cum ar fi pierderea masei musculare sau a grăsimii subcutanate, paloare din cauza anemiei, vânătăi ușoare din cauza deficitului de vitamina K, hiperkeratoză din cauza deficitului de vitamina K.

A, Dureri osoase cauzate de osteomalacie sau semne neurologice (neuropatie periferică, ataxie) datorate deficitului de vitamina B12 sau E (Tabelul 15-11). Examinarea abdomenului poate releva distensie sau zgomote intestinale hiperactive.

Dermatita **herpetiformă** este considerată o variantă cutanată a bolii celiace. Este o erupție cutanată caracteristică, constând din papulovezicule pruriginoase pe suprafețele extensoare ale membrelor și trunchiului, scalpului și gâtului. Această afecțiune apare la mai puțin de 10% dintre persoanele cu boală celiacă; cu toate acestea, aproape toate persoanele afectate prezintă dovezi de boală celiacă la biopsia mucoasei intestinale, deși este posibil să nu fie evidente în timpul evaluării clinice.

B. Date de laborator

1. Teste de laborator sistematice. În funcție de severitatea bolii și de gradul de afectare intestinală, pot fi prezente anomalii de laborator nespecifice care ridică suspiciunea de malabsorbție și boală celiacă (Tabelul 15-11). Implicarea proximală limitată poate provoca doar anemie microcitară feriprivă. Până la 5% dintre adulții cu acest tip de anemie, nesecundară hemoragiei gastrointestinale, pot avea boală celiacă nediagnosticată. Implicarea mai extinsă provoacă anemie megaloblastică din cauza deficitului de folat sau vitamina B12 . Calciul seric scăzut sau fosfataza alcalină crescută pot indica o absorbție afectată a calciului sau vitaminei D cu osteomalacie sau osteoporoză. Absorbțiometria cu raze X cu energie dublă este recomandată la toți pacienții cu această anomalie pentru screening-ul osteoporozei. Creșterea timpului de protrombină sau scăderea nivelurilor de vitamina A sau D indică o absorbție afectată a vitaminelor liposolubile. Albumina serică scăzută poate indica pierderi de proteine în intestinul subțire sau o nutriție deficitară. Diareea severă provoacă acidoză fără a provoca dezechilibru anionic sau hipokaliemie. Creșteri ușoare ale aminotransferazelor sunt observate în până la 40% din cazuri.

2. Teste serologice. Studiile serologice sunt necesare la toți pacienții suspectați de boală celiacă. Cele două teste cele mai precise din punct de vedere diagnostic sunt testul de anticorpi IgA endomisial și testul de anticorpi IgA anti-tTG, ambele cu o sensibilitate >90% și o specificitate >95% pentru diagnosticul bolii celiace. Un test negativ exclude în mod fiabil diagnosticul de boală celiacă. Anticorpii antigliadină nu mai sunt recomandați din cauza sensibilității și specificității lor mai scăzute. Până la 3% dintre pacienții cu această afecțiune au deficit de IgA; atunci când se suspectează boala celiacă, concentrațiile serice de IgA trebuie măsurate la persoanele care au un test negativ pentru anticorpi IgA împotriva endomisiului sau împotriva tTG. În subgrupul de pacienți cu deficit de IgA, se pot obține anticorpi IgG anti-tTG sau

endomisiali. Nivelurile tuturor anticorpilor nu mai sunt detectabile după șase până la doisprezece luni de eliminare a glutenului din dietă și pot fi utilizate pentru a monitoriza respectarea dietei, în special la pacienții ale căror simptome nu se rezolvă după instituirea unei diete fără gluten.

C. Biopsia mucoasei

Biopsia mucoasă endoscopică a duodenului distal sau a jejunului proximal este metoda standard pentru confirmarea diagnosticului la pacienții cu test serologic pozitiv pentru boala celiacă. O biopsie mucoasă poate fi rareori efectuată la pacienții cu teste serologice negative atunci când simptomele și constatările de laborator sugerează boala. Endoscopia poate releva atrofie sau ondulație a pliurilor duodenale. Histologia arată pierderea sau aplatizarea vilozităților intestinale, hipertrofia criptelor intestinale și infiltrarea extinsă a laminei propria cu limfocite și plasmocite. O biopsie normală exclude diagnosticul.

Inversarea parțială sau completă a acestor anomalii într-o biopsie repetată după ce pacientul este plasat la o dietă fără gluten stabilește diagnosticul. Cu toate acestea, dacă un pacient cu o biopsie compatibilă prezintă o ameliorare clinică rapidă și o scădere a anticorpilor antigliadină cu o dietă fără gluten, repetarea biopsiei nu este necesară.

Diagnostic diferențial

La multe persoane cu diaree cronică sau flatulență, sindromul de intestin iritabil este diagnosticat greșit. După cum am menționat, este necesar să se facă distincția între boala celiacă și alte cauze de malabsorbție. Bolile mucoasei provoacă aproape întotdeauna malabsorbție severă a mai multor nutrienți. Aspectul histologic al bolii celiace poate semăna cu alte anomalii ale mucoasei, cum ar fi sprue tropical, supraaglomerarea bacteriană, intoleranța la laptele de vacă, gastroenterita virală, gastroenterita eozinofilă și afectarea mucoasei cauzată de hipersecreția acidă legată de un gastrinom. Prin urmare, pentru diagnostic, este esențial să se verifice răspunsul clinic la sevrajul de gluten.

► Tratament

Pentru tratament, este esențial să se elimine complet glutenul din dietă și trebuie evitate toate tipurile de grâu, secară și orz. Deși - ovăzul pare a fi sigur, produsele comerciale pot fi contaminate cu grâu sau orz în timpul procesării. Utilizarea considerabilă a produselor pe bază de gluten în fabricarea alimentelor și aditivilor, în produsele farmaceutice și în mesele din restaurante face esențială consultarea pacienților și a familiilor acestora cu un dietetician autorizat pentru a respecta cu succes acest regim pe tot parcursul vieții. Există mai multe ghiduri dietetice excelente și grupuri de sprijin pentru pacienți. Majoritatea persoanelor cu boală celiacă au, de asemenea, intoleranță temporară sau permanentă la lactoză și ar trebui să evite produsele lactate până când simptomele intestinale se ameliorează cu o dietă fără gluten. În stadiile inițiale ale tratamentului, ar trebui furnizate suplimente alimentare (folat, fier, calciu și vitaminele A, B12 , D și E), dar, în general, acestea nu sunt necesare pe termen lung în cadrul unei diete fără gluten. Pacienții cu osteoporoză confirmată pot necesita un tratament prelungit cu calciu, vitamina D și bifosfonați.

Ameliorarea simptomelor ar trebui să fie evidentă în câteva săptămâni de la începerea unei diete fără gluten. Cel mai frecvent motiv pentru eșecul tratamentului este eliminarea incompletă a glutenului.

► Prognostic și complicații

Atunci când pacienții cu boală celiacă sunt diagnosticați și tratați corespunzător, aceștia au un prognostic excelent. Această afecțiune poate fi asociată cu alte tulburări autoimune, inclusiv bolile Addison și Graves, diabetul zaharat de tip 1, miastenia gravis, sclerodermia, sindromul Sjögren, gastrita atrofică și insuficiența pancreatică. La unii pacienți, boala celiacă poate progresa și poate deveni rezistentă la o dietă fără gluten. Cea mai frecventă cauză este nerespectarea intenționată sau neintenționată a dietei, care poate fi sugerată de teste serologice pozitive. Boala celiacă cu adevărat refractară la gluten este observată la 5% dintre pacienți și are de obicei un prognostic slab. Aceasta poate rezulta din dezvoltarea și progresia unui limfom cu celule T care însoțește enteropatia. Această abordare diagnostică trebuie luată în considerare la persoanele care au răspuns anterior bine la o dietă fără gluten și care ulterior prezintă pierdere în greutate, dureri abdominale și malabsorbție. Sunt cunoscute două tipuri de limfom refractar, diferențiate prin fenotipul limfocitar intraepitelial. Tipul I prezintă o populație normală (policlonală) de limfocite, în timp ce tipul II are o populație aberantă caracterizată prin pierderea expresiei de suprafață a CD3 și CD8 și rearanjare monoclonală a receptorului de suprafață al celulelor T, identificată prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) . Boala de tip I se ameliorează de obicei cu corticosteroizi (prednison sau budesonidă), cu sau fără azatioprină; cu toate acestea, este de obicei necesar un tratament pe termen lung. Boala de tip II răspunde mai puțin la terapia cu corticosteroizi și prezintă un risc ridicat de progresie către limfom intestinal cu celule T (50% la cinci ani), care este asociat cu un prognostic rezervat cu chimioterapie sau transplant autolog de măduvă osoasă.

Fundația pentru Bolile Celiace, Bulevardul Ventura nr. 13251, Apartamentul nr. 1, Studio City, CA 91604-1838; http://www.celiac.org
Hall NG și colab. Revizuire sistematică: respectarea unei diete fără gluten la pacienții adulți cu boală celiacă. Aliment Pharmacol Ther. 15 august 2009;30(4):315-30. [PMID: 19485977]
Malamut G și colab. Prezentare și urmărire pe termen lung a bolii celiace refractare: comparație între tipul I și tipul II. Gastroenterologie. Ianuarie 2009;136(1):81-90. [PMID: 19014942]
Murray AR și colab. Stadializarea clinică și supraviețuirea în boala celiacă refractară: o experiență monocentrică. Gastroenterologie. Ianuarie 2009;136(1):99-107. [PMID: 18996383]
Schuppan D și colab. Boala celiacă: de la patogeneză la terapii noi. Gastroenterologie. Decembrie 2009;137(6):1912-33. [PMID: 19766641]

2. Boala de la Whipple

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Boală multiorganică.
- Febră, limfadenopatie, artralgie.
- Pierdere în greutate, malabsorbție, diaree cronică.
- Biopsie duodenală cu macrofage pozitive la acidul periodic Schiff (PAS) cu bacili caracteristici.

► Generalități

Boala Whipple este o afecțiune rară, cu multiple organe, cauzată de infecția cu bacteria *Tropheryma whippelii.* Poate apărea la orice vârstă, dar afectează cel mai frecvent bărbații caucazieni în deceniile a patra-a șasea de viață. Originea infecției este necunoscută, dar nu există cazuri documentate de transmitere de la persoană la persoană.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Manifestările clinice sunt proteice (adică de tipul asociat cu bacteriile din genul *Proteus);* cu toate acestea, cele mai frecvente sunt artralgia, diareea, durerile abdominale și pierderea în greutate. Artrita migratoare nedeformantă afectează 80% dintre pacienți și este de obicei prima manifestare care apare. Simptomele gastrointestinale, inclusiv durerile abdominale, diareea și un anumit grad de malabsorbție cu distensie, flatulență și steatoree, sunt prezente în aproape 75% din cazuri. Cel mai frecvent simptom de prezentare este pierderea în greutate, observată la aproape toți pacienții. Pierderea de proteine din cauza afectării intestinale sau limfatice poate duce la enteropatie cu pierdere de proteine, împreună cu hipoalbuminemie și edem. Când simptomele gastrointestinale sunt absente, diagnosticul este adesea întârziat cu câțiva ani. Febra intermitentă apare la mai mult de jumătate dintre pacienți. Poate fi prezentă limfadenopatie generalizată asemănătoare sarcoidozei. Afectarea miocardică sau valvulară poate provoca insuficiență congestivă sau valvulară. Implicarea sistemului nervos central se manifestă prin diverse modificări, cum ar fi demența, letargia, coma, convulsiile, mioclonia sau semnele hipotalamice. Implicarea nervilor cranieni include oftalmoplegia sau nistagmusul.

Examenul fizic poate releva hipotensiune arterială (o constatare tardivă), febră ușoară și dovezi de malabsorbție (Tabelul 15-11). Limfadenopatia este prezentă în 50% din cazuri. Suflurile cardiace pot fi evidente din cauza afectării valvulare. Articulațiile periferice pot fi umflate sau calde, iar edemul periferic este posibil. Anomaliile neurologice au fost deja discutate. Hiperpigmentarea în zonele expuse la soare este evidentă în până la 40% din cazuri.

B. Date de laborator

Când există o malabsorbție marcată, pacienții pot prezenta anomaliile de laborator enumerate în Tabelul 15-11. Poate fi prezentă steatoree.

C. Evaluare histologică

În aproape toate cazurile, diagnosticul bolii Whipple se stabilește prin biopsie duodenală endoscopică cu evaluare histologică, care arată infiltrarea laminei propria cu macrofage PAS-pozitive care conțin bacili Gram-pozitivi (non-acido-rezistenți) și dilatarea lacteelor. Bacilul Whipple are un aspect caracteristic al peretelui trilaminar la microscopia electronică. La unii pacienți fără simptome gastrointestinale, biopsia duodenală este normală și pot fi necesare biopsii ale altor organe sau ale ganglionilor limfatici afectați. Deoarece colorația PAS este mai puțin sensibilă și specifică pentru boala Whipple extraintestinală, reacția în lanț a polimerazei (PCR) este utilizată pentru a confirma diagnosticul prin demonstrarea prezenței ARN-ului ribozomal 16S al *T. whipplei* în sânge, lichidele cefalorahidian, vitros și sinovial sau în valvele cardiace. Sensibilitatea PCR este de 97%, iar specificitatea este de 100%.

Diagnostic diferențial

la pacienții care prezintă semne de malabsorbție, febră de origine necunoscută, limfadenopatie, artrită seronegativă, endocardită cu cultură negativă sau afectare multiorganică. Biopsia intestinului subțire diferențiază ușor boala Whipple de alte afecțiuni ale mucoasei cu malabsorbție, cum ar fi boala celiacă. Persoanele cu SIDA și infecție a intestinului subțire cu complexul *Mycobacterium avium* pot avea un tablou clinic și histologic similar; deși ambele afecțiuni sunt caracterizate prin macrofage PAS-pozitive, ele pot fi distinse prin colorație acid-rezistentă, care este pozitivă pentru complexul *Mycobacterium avium* și negativă pentru bacilul Whipple. Alte afecțiuni care pot fi confundate cu boala Whipple includ sarcoidoza, sindromul Reiter, febra mediteraneană familială, vasculita generalizată, boala Behçet, limfomul intestinal și endocardita infecțioasă subacută.

► Tratament

Terapia antibiotică oferă o ameliorare clinică semnificativă pe parcursul a mai multor săptămâni, chiar și la unii pacienți cu afectare neurologică. Schema optimă nu este cunoscută. Un răspuns clinic complet este de obicei evident în decurs de una până la trei luni; cu toate acestea, recidiva poate apărea la până la o treime dintre pacienți după întreruperea tratamentului. Prin urmare, tratamentul trebuie prelungit, timp de cel puțin un an. Se preferă medicamentele care traversează bariera hematoencefalică. La pacienții grav bolnavi, trebuie inițiat un regim cu ceftriaxonă intravenoasă (2 g zilnic timp de două săptămâni). Ulterior, se recomandă trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimat cu concentrație dublă de două ori pe zi timp de un an) ca tratament de primă linie. La persoanele alergice la sulfonamide sau rezistente la tratament, a fost propus un regim prelungit cu doxiciclină și hidroxiclorochină. După acest regim, biopsiile duodenale pot fi repetate la șase și 12 luni pentru evaluare histologică. Absența materialului PAS-pozitiv prezice o probabilitate scăzută de recidivă clinică.

► Prognoză

Dacă nu este tratată, această afecțiune este fatală. Unele semne neurologice pot fi permanente; prin urmare, scopul este de a preveni această progresie. Este necesară o monitorizare atentă a semnelor sau simptomelor de recurență după tratament.

Marth T. Noi perspective asupra bolii Whipple - o afecțiune inflamatorie intestinală rară. Dig Dis. 2009;27(4):494-501. [PMID: 19897965]
Schneider T și colab. Boala Whipple: noi aspecte ale patogenezei și tratamentului. Lancet Infect Dis. 2008 Mar;8(3):179-90. [PMID: 18291339]

3. Supracreștere bacteriană

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Simptome de balonare, flatulență, diaree și pierdere în greutate
.

► Creștere calitativă sau cantitativă a grăsimii din fecale.

► Cazurile avansate sunt însoțite de deficiențe de fier sau vitaminele A, D și $_{B12}$.

► Diagnosticul este sugerat prin studii respiratorii, în care [48]se

► Generalități

Intestinul subțire, sau jejunul și ileonul, conține în mod normal puține bacterii. Creșterea bacteriană excesivă în acest organ, din orice motiv, poate duce la malabsorbție prin diverse mecanisme. Deconjugarea bacteriană a sărurilor biliare poate duce la formarea inadecvată a micelelor, ceea ce duce la scăderea absorbției grăsimilor, steatoree și malabsorbție a vitaminelor liposolubile (A și D). Absorbția microbiană a anumitor

utilizează ca substraturi glucoză, lactuloză sau 14C-xiloză.

► Diagnosticul se confirmă prin aspirație jejunală cu culturi bacteriene cantitative.

uneori se dezvoltă deficiențe semnificative clinic de vitamine și minerale , cum ar fi cele ale vitaminelor A și D liposolubile, vitaminei B12 și fierului (Tabelul 15-11). De obicei, datele calitative sau cantitative de evaluare a grăsimilor fecale sunt anormale. Creșterea excesivă a bacteriilor trebuie luată în considerare la orice persoană cu diaree, flatulență, pierdere în greutate sau anemie macrocitară, în special dacă există o cauză predispozantă (cum ar fi intervențiile chirurgicale gastrointestinale). Este important să se recolteze o probă de scaun pentru a confirma prezența steatoreei. Vitaminele A, D și B12, precum și fierul seric, trebuie, de asemenea, măsurate în probă. Diagnosticul specific poate fi confirmat ferm doar cu o probă de cultură a secreției jejunale proximale care prezintă mai mult de 10^5 microorganisme /ml. Cu toate acestea, este un test invaziv și dificil care necesită tehnici atente de colectare a probelor și de cultură și, prin urmare, nu toate instituțiile clinice îl efectuează. Testele respiratorii nepenetrante, cu o sensibilitate de 60 până la 90% și o specificitate de 85%, sunt mai ușor de efectuat în comparație cu culturile jejunale. Datorită ușurinței lor în utilizare, se utilizează frecvent măsurători ale hidrogenului din respirație folosind glucoză sau lactuloză ca substraturi sau măsurători ale CO2 folosind 14C-xiloză ca substrat . Este important să se efectueze o clismă baritată sau o enterografie CT pentru a căuta factori mecanici care predispun la stază intestinală.

Nu există un singur test optim pentru supraaglomerarea bacteriană, așa că mulți medici recurg la o cură empirică de antibiotice ca manevră diagnostică și terapeutică la pacienții cu afecțiuni care îi predispun la o astfel de supraaglomerare și care prezintă diaree sau steatoree inexplicabile.

► Tratament

Atunci când este posibil, defectul anatomic care a favorizat creșterea bacteriană excesivă trebuie corectat. În plus, tratamentul următor, timp de una până la două săptămâni, cu antibiotice orale cu spectru larg, eficiente împotriva anaerobilor enterici, oferă, în general, o îmbunătățire semnificativă: ciprofloxacină, 500 mg; norfloxacină, 400 mg; sau amoxicilină-clavulanat, 875 mg de două ori pe zi; sau o combinație de metronidazol, 250 mg de trei ori pe zi, împreună cu trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimat cu concentrație dublă) de două ori pe zi; sau cefalexină, 250 mg de patru ori pe zi. Rifaximina, 400 mg de trei ori pe zi, este un antibiotic neabsorbabil care pare, de asemenea, să fie eficient, dar cu mai puține efecte secundare decât alte antibiotice cu absorbție largă.

La pacienții ale căror simptome reapar la întreruperea tratamentului cu antibiotice, tratamentul ciclic (de exemplu, o săptămână din patru) poate fi suficient. Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea continuă a antibioticelor pentru a preveni dezvoltarea rezistenței bacteriene.

La persoanele cu dismotilitate intestinală severă, tratamentul cu doze mici de octreotidă poate fi benefic.

Gasbarrini A și colab. Metodologia și indicațiile testării respirației cu H2 în bolile gastrointestinale: Conferința de Consens de la Roma. Aliment Pharmacol Ther. 30 martie 2009; (29 Suppl 1): 1-49. [PMID: 19344474]

Lauritano EC și colab. Terapia antibiotică în supraaglomerarea bacteriană a intestinului subțire : rifaximină versus metronidazol. Eur Rev Med Pharmcol Sci. 2009 Mar-Apr;13(2):111-6. [PMID: 19499846]

nutrienți reduce absorbția vitaminei B12 și a carbohidraților. Creșterea bacteriană excesivă dăunează, de asemenea, direct celulelor epiteliului intestinal de la marginea în perie, reducând și mai mult absorbția proteinelor, carbohidraților și mineralelor. Trecerea acizilor biliari și a carbohidraților slab absorbiți în colon provoacă diaree osmotică și secretorie și creșterea flatulenței.

Cauzele suprapopulării bacteriene includ: 1) aclorhidrie gastrică (inclusiv administrarea unui inhibitor al pompei de protoni); 2) anomalii anatomice ale intestinului subțire cu stază sau stagnare (componenta aferentă a gastrojejunostomiei Billroth II, îndepărtarea valvei ileocecale, diverticulii intestinului subțire, obstrucție sau ansă oarbă); 3) tulburări de motilitate a intestinului subțire (vagotomie, sclerodermie, enteropatie diabetică, pseudoobstrucție intestinală cronică); 4) fistulă gastrocolică sau coloenterică (boala Crohn, cancer, excizie chirurgicală); și 5) diverse afecțiuni. Suprapopularea bacteriană este o cauză semnificativă de malabsorbție la vârstnici, probabil pentru că aciditatea gastrică sau motilitatea intestinală scade la această grupă de vârstă. Poate fi detectată la un subgrup de pacienți cu sindrom de intestin iritabil.

► Manifestări clinice

Multe persoane cu supraaglomerare bacteriană nu prezintă simptome. Manifestările sunt nespecifice și includ balonare , flatulență, pierdere în greutate, diaree și uneori steatoree.

4. Sindromul intestinului scurt

Sindromul de intestin scurt este o afecțiune de malabsorbție care rezultă din îndepărtarea unor segmente semnificative ale intestinului subțire. Cele mai frecvente cauze la adulți sunt boala Crohn, infarctul mezenteric, enterita de radiații, volvulusul, rezecția tumorală și traumatismele. Tipul și gradul de malabsorbție depind de lungimea și locul rezecției, precum și de gradul de adaptare al intestinului rămas.

► Rezecția porțiunii terminale a ileonului

Rezecția ileonului terminal provoacă malabsorbție a sărurilor biliare și a vitaminei B12 , care sunt în mod normal absorbite în această regiune. Pacienții cu niveluri serice scăzute de vitamina B12 , un test Schilling anormal sau rezecția a mai mult de 50 cm de ileon necesită injecții intramusculare lunare cu această vitamină. La pacienții cu rezecție ileală mai mică de 100 cm, malabsorbția sărurilor biliare stimulează secreția de lichide din colon și provoacă diaree apoasă, care poate fi tratată cu rășini care leagă sărurile biliare (colestiramină, 2 până la 4 g oral, de trei ori pe zi, în timpul meselor). Rezecția a mai mult de 100 cm de ileon duce la o scădere a rezervei de săruri biliare, ducând la steatoree și malabsorbție a vitaminelor liposolubile. Tratamentul constă într-o dietă săracă în grăsimi și vitamine suplimentate cu trigliceride cu lanț mediu, care nu necesită solubilizare micelară. Acizii grași neabsorbiți se leagă de calciu, scăzându-i absorbția și stimulând absorbția oxalatului. Se pot forma calculi renali cu oxalat. Suplimentarea cu calciu este necesară pentru a lega oxalatul și a crește nivelurile serice de calciu. Calculii biliari cu colesterol sunt, de asemenea, frecvenți din cauza scăderii sărurilor biliare. La pacienții cu rezecție valvulară ileocolică, poate apărea o creștere bacteriană excesivă a intestinului subțire (SIBO), complicând și mai mult malabsorbția (așa cum s-a discutat).

► Rezecție extinsă a intestinului subțire

Rezecția a 40 până la 50% din lungimea totală a intestinului subțire este de obicei bine tolerată. O rezecție mai extinsă poate provoca sindromul intestinului scurt, caracterizat prin pierdere în greutate și diaree din cauza malabsorbției nutrienților, apei și electroliților. După rezecție, intestinul subțire rămas are o capacitate remarcabilă de adaptare și își crește treptat capacitatea de absorbție de până la patru ori pe parcursul unui an. Colonul joacă, de asemenea, un rol important în absorbția fluidelor și electroliților și în digestia carbohidraților complecși (prin fermentație bacteriană în acizi grași cu lanț scurt) după rezecția intestinului subțire. Când colonul este conservat, 100 cm de jejun proximal pot fi suficienți pentru a menține o nutriție orală adecvată cu o dietă săracă în grăsimi și bogată în carbohidrați complecși, deși pot apărea pierderi considerabile de fluide și electroliți. De obicei, la pacienții care suferă rezecție de colon, sunt necesari cel puțin 200 cm de jejun proximal pentru a menține nutriția orală. Rezecția duodenală poate duce la malabsorbție de folat, fier sau calciu. Este necesară monitorizarea nivelurilor altor minerale, cum ar fi zincul, seleniul și magneziul. Poate fi necesară suplimentarea parenterală cu vitamine. Medicamentele antidiareice (loperamidă, 2 până la 4 mg de trei ori pe zi) încetinesc tranzitul și reduc volumul diareic. Octreotida scade timpul de tranzit intestinal și secreția de fluide și electroliți. Rezecția intestinală este, în general, complicată de hipersecreția gastrică și trebuie tratată cu inhibitori ai pompei de protoni.

Pacienții cu mai puțin de 100 până la 200 cm de jejunul proximal rămas necesită aproape întotdeauna nutriție parenterală. La cei care au nevoie de aceasta, rata anuală estimată a mortalității este de 2 până la 5%. Decesul este de obicei cauzat de boli hepatice induse de nutriția parenterală totală, sepsis sau pierderea accesului venos. Transplantul de intestin subțire este efectuat în prezent, cu rate de supraviețuire a grefei la cinci ani publicate de 40%. Astăzi, acesta se efectuează în principal la pacienții cu probleme semnificative legate de nutriția parenterală.

DeLegge M și colab. Sindromul intestinului scurt: nutriție parenterală versus - transplant intestinal. Unde ne aflăm astăzi? Dig Dis Sci. 2007 Apr; 52(4):876-92. [PMID: 17380398]

Joly F și colab. Alimentația prin sondă îmbunătățește absorbția intestinală la pacienții cu intestin scurt. Gastroenterologie. Martie 2009;136(3):824-31. [PMID: 19046971]

5. Deficiență de lactază

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Diaree, balonare, flatulență și dureri abdominale după ingerarea de produse lactate.

► Diagnosticul este întărit de ameliorarea simptomatică dacă subiectul urmează o dietă fără lactoză.

► Diagnosticul se confirmă prin măsurarea hidrogenului din respirație.

► Generalități

Lactaza este o enzimă localizată în perie, care hidrolizează dizaharida lactoză în glucoză și galactoză. Nivelurile de lactază sunt ridicate la naștere, dar la majoritatea persoanelor de origine non-europeană, acestea scad constant pe parcursul copilăriei, adolescenței și până la vârsta adultă. Prin urmare, aproximativ 50 de milioane de persoane din Statele Unite au intoleranță parțială până la completă la lactoză. Până la 90% dintre americanii de origine asiatică, 70% dintre americanii de culoare, 95% dintre nativii americani, 50% dintre mexicano-americani și 60% dintre americanii evrei au intoleranță la lactoză, comparativ cu mai puțin de 25% dintre adulții caucazieni. Deficiența de lactază poate fi, de asemenea, secundară altor tulburări gastrointestinale care afectează mucoasa intestinului subțire proximal, inclusiv boala Crohn, boala celiacă, gastroenterita virală, giardioza, sindromul intestinului scurt și malnutriția. Lactoza slab absorbită este fermentată de bacteriile intestinale, producând gaze și acizi organici. Lactoza și acizii organici nemetabolizați cresc încărcătura osmotică fecală, ducând la pierderi obligatorii de lichide.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții prezintă o gamă largă de simptome clinice, în funcție de gradul de deficit de lactază și de cantitatea de lactoză.

Datorită naturii nespecifice a acestor simptome, există o tendință atât ca persoanele intolerante la lactoză, cât și ca cele tolerante la lactoză să atribuie în mod eronat o varietate de simptome abdominale intoleranței la lactoză. Majoritatea persoanelor cu această afecțiune pot consuma unul sau două pahare de lapte a câte 240 ml zilnic fără simptome, dacă sunt consumate cu alimente la intervale lungi de timp, deși câțiva pacienți au intoleranță aproape completă. În cazul unor grade ușoare până la moderate de malabsorbție a lactozei, pacienții pot prezenta balonare, crampe abdominale și flatulență. Atunci când se ingerează cantități mai mari de lactoză, apare diaree osmotică. Deficitul de lactază în sine nu provoacă alte semne de malabsorbție sau pierdere în greutate. Când sunt prezente aceste probleme, trebuie investigate și alte tulburări gastrointestinale. Probele de scaun diareice au un dezechilibru osmotic ridicat și un pH mai mic de 6,0.

B. Date de laborator

Cel mai ușor disponibil test pentru diagnosticarea deficitului de lactază este testul respirator cu hidrogen; o creștere de peste 20 ppm în decurs de 90 de minute după consumul a 50 g de lactoză este un rezultat pozitiv și indică metabolismul carbohidraților bacteriani. În practica clinică, mulți medici prescriu o cură empirică de dietă fără lactoză timp de două săptămâni. Rezolvarea simptomelor (balonare, flatulență, diaree) sugerează puternic deficitul de lactază (deși un răspuns placebo nu poate fi exclus) și poate fi confirmat, dacă este necesar, cu un test respirator cu hidrogen.

Diagnostic diferențial

Simptomele intoleranței la lactoză cu debut tardiv sunt nespecifice și pot imita diverse tulburări gastrointestinale, cum ar fi bolile inflamatorii intestinale, tulburările mucoase cu malabsorbție, sindromul de intestin iritabil și insuficiența pancreatică. În plus, deficitul de lactază se dezvoltă frecvent secundar altor tulburări gastrointestinale (așa cum s-a discutat anterior). În aceste afecțiuni gastrointestinale, trebuie întotdeauna luată în considerare o deficiență concomitentă de lactază.

► Tratament

Scopul tratamentului la persoanele cu deficit izolat de lactază este de a asigura confortul pacientului. Pacienții își găsesc de obicei nivelul de toleranță la lactoză la care apar simptomele. Alimentele bogate în lactoză includ laptele (12 g/cană), înghețata (9 g/cană) și brânza de vaci (8 g/cană). Brânzeturile maturate au un conținut mai mic de lactoză (0,5 g/uncie). Iaurtul nepasteurizat conține bacterii producătoare de lactază și este, în general, bine tolerat.

Prin împărțirea aportului de lactate pe parcursul zilei în porții mai mici, de mai puțin de 2 g de lactoză (o cană de lapte), multe persoane cu intoleranță la lactoză pot consuma produse lactate fără a prezenta simptome sau a necesita suplimente de lactază. Mulți furnizori de lactate vând lapte care a fost tratat cu lactază, care elimină 70 până la 100% din lactoză. Înlocuitorul enzimei lactaze este disponibil în formule fără prescripție medicală (Lactaid, Lactrasa, Dairy Ease). Pe lângă produsele lactate, persoanele pot lua comprimate sau picături de lactază pentru a îmbunătăți absorbția lactozei și a ameliora simptomele. Numărul de comprimate administrate depinde de gradul de intoleranță la lactoză. Persoanele care aleg să restricționeze sau să elimine lactatele din dietă pot avea un risc crescut de osteoporoză. Suplimentele de calciu (carbonat de calciu, 500 mg administrat de două până la trei ori pe zi) sunt recomandate la subiecții sensibili.

Asociația Medicală Națională. Intoleranța la lactoză și afro-americanii: implicații pentru consumul unor niveluri adecvate de nutrienți cheie. J Natl Med Assoc. 2009 Oct;101(10 Suppl):5S-23S. [PMID: 19899495]

TULBURĂRI DE MOTILITATE INTESTINALĂ

1. Ileus paralitic acut

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Factori precipitanți: intervenții chirurgicale, peritonită, - dezechilibre electrolitice, medicamente, boli medicale grave.

► Greață, vărsături, constipație cronică, balonare.

► Sensibilitate abdominală minimă; scăderea zgomotelor intestinale.

► Radiografie simplă a abdomenului care arată distensie datorată gazelor și lichidelor din intestinul subțire și gros.

► Generalități

Ileusul este o afecțiune caracterizată prin tulburări neurogene sau pierderea peristaltismului intestinal fără nicio obstrucție mecanică . Se observă de obicei la pacienții spitalizați ca urmare a: 1) proceselor intraabdominale, cum ar fi intervenții chirurgicale gastrointestinale sau abdominale recente sau iritații peritoneale (peritonită, pancreatită, ruptură de viscere, hemoragie); 2) afecțiunilor medicale grave, cum ar fi pneumonia, insuficiența respiratorie care necesită intubație, sepsis sau infecții severe, uremie, cetoacidoză diabetică și dezechilibre electrolitice (hipokaliemie, hipercalcemie, hipomagneziemie, hipofosfatemie); și 3) medicamentelor care afectează motilitatea intestinală (opioide, anticolinergice, fenotiazine). După intervenția chirurgicală, motilitatea se normalizează de obicei mai întâi în intestinul subțire (adesea în câteva ore), urmată de stomac (24 până la 48 de ore) și colon (48 până la 72 de ore). Frecvența ileusului postoperator scade odată cu utilizarea analgeziei controlate de pacient sau epidurale, prin evitarea opioidelor intravenoase, precum și prin deplasarea precoce și inițierea unei diete lichide limpezi.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții conștienți raportează disconfort abdominal ușor, continuu, difuz, însoțit de greață și vărsături. Distensia abdominală generalizată este prezentă cu sensibilitate abdominală minimă, dar fără semne de iritație peritoneală (cu excepția cazului în care este cauzată de afecțiunea primară). Zgomotele intestinale sunt absente sau diminuate.

B. Date de laborator

Anomaliile de laborator sunt atribuibile afecțiunii subiacente. Electroliții serici, inclusiv potasiu, magneziu, fosfor și calciu, trebuie evaluați pentru a exclude anomaliile ca factori contributivi.

C. Imagistică

O radiografie abdominală simplă arată ansele de intestin subțire și gros dilatate, umplute cu gaz. Se pot observa concentrații de aer și lichide. În anumite circumstanțe, este dificil să se facă distincția între ileus și obstrucția parțială a intestinului subțire. O tomografie

computerizată poate fi utilă pentru a exclude obstrucția mecanică, în special la pacienții postoperatori.

Diagnostic diferențial

Este necesară diferențierea ileusului de obstrucția mecanică a colonului subțire sau proximal. Durerea cauzată de obstrucția mecanică a intestinului subțire este de obicei intermitentă, colică și inițial însoțită de vărsături abundente. Gastroenterita acută, apendicita și pancreatita se pot prezenta cu ileus.

► Tratament

Este necesară tratarea afecțiunii medicale sau chirurgicale primare care a precipitat ileusul adinamic. Aproape toate cazurile de ileus răspund la restricția orală cu liberalizarea treptată a dietei pe măsură ce funcția intestinală se recuperează. În ileusul sever sau prelungit, sunt necesare aspirația nazogastrică și administrarea parenterală de fluide și electroliți. Alvimopanul este un nou antagonist al receptorilor opioizi cu acțiune periferică, cu absorbție sau activitate sistemică limitată, care inversează inhibarea motilității intestinale reduse. În cinci studii clinice randomizate, controlate, a redus timpul până la apariția primelor flatulențe, a primei dejecții, a inițierii aportului de alimente solide și a externarii din spital, comparativ cu placebo, la pacienții postoperatori. La subiecții supuși rezecției parțiale a intestinului subțire sau gros, alvimopanul poate fi administrat atunci când se anticipează terapia opioidă postoperatorie.

Batke M și colab. Ileus adinamic și pseudoobstrucție colonică acută. Med Clin North Am. Mai 2008;92(3):649-70. [PMID: 18387380]
Kehlet H și colab. Îngrijire chirurgicală bazată pe dovezi și evoluția chirurgiei rapide. Ann Surg. 2008 Aug;248(2):189-98. [PMID: 18650627]

2. Pseudo-obstrucție acută a colonului (sindromul Ogilvie)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Distensie abdominală severă.
- ► Apare în perioada postoperatorie sau în cazul unei boli medicale grave.
- ► Poate fi precipitată de dezechilibre electrolitice sau de medicamente.
- ► Durere abdominală ușoară până la absentă; sensibilitate minimă.
- ► Dilatație masivă a cecului sau a hemicolonului drept.

► Generalități

Dilatarea masivă spontană a cecumului și a colonului proximal poate apărea la pacienții spitalizați în diverse circumstanțe. Dilatarea cecală progresivă poate duce la perforație spontană cu consecințe deplorabile. Riscul de perforație se corelează slab cu dimensiunea absolută a cecumului și cu durata distensiei colonice. Diagnosticul și tratamentul la timp sunt importante pentru reducerea morbidității și mortalității. Pseudo-obstrucția colonică este cel mai frecvent detectată la persoanele postoperatorii (în medie trei până la cinci zile), după un traumatism și la pacienții cu insuficiență respiratorie, dezechilibru metabolic, malignitate, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă, pancreatită sau un eveniment neurologic recent (accident vascular cerebral, hemoragie subarahnoidiană, traumatism). Utilizarea non-adversă a opioidelor sau anticolinergicelor poate precipita pseudo-obstrucția colonică la pacienții predispuși. De asemenea, apare ca o manifestare a ischemiei colonice. Cauza pseudo-obstrucției colonice este necunoscută, dar s-a emis ipoteza că o creștere a activității simpatice intestinale sau o scădere a activității parasimpatice sacrale a colonului distal, sau ambele, afectează motilitatea acestui organ.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Mulți pacienți sunt ventilați sau nu pot raporta simptome din cauza stării mentale alterate. Medicul observă adesea distensia abdominală ca prim semn, ceea ce duce frecvent la o radiografie simplă care demonstrează dilatarea colonului. Unii pacienți sunt asimptomatici, deși aproape toți raportează dureri abdominale constante, dar ușoare. Pot fi prezente greață și vărsături. Mișcările intestinale pot fi absente, dar până la 40% dintre pacienți continuă să elimine gaze sau scaun. Se poate detecta sensibilitate abdominală cu un anumit grad de sensibilitate de tip „guarding” sau „rebound”; cu toate acestea, nu există semne de peritonită, cu excepția cazului în care a avut loc perforația. Zgomotele intestinale pot fi normale sau diminuate.

B. Date de laborator

Datele de laborator reflectă probleme medicale sau chirurgicale subiacente. Trebuie evaluate nivelurile serice de sodiu, potasiu, magneziu, fosfor și calciu. Febra sau leucocitoza semnificativă ridică îngrijorări cu privire la ischemia sau perforația colonului.

C. Imagistică

Radiografiile arată dilatarea colonului, de obicei limitată la cecum și colonul proximal. Limita superioară a dimensiunii normale a cecului este de 9 cm. Un diametru cecal mai mare de 10 până la 12 cm este asociat cu un risc mai mare de perforație colonică. Se pot observa grade variabile de dilatare a intestinului subțire și concentrații de aer și lichide datorate ileusului adinamic. Ocazional, se efectuează o tomografie computerizată sau o clismă cu substanță de contrast hidrosolubilă (diatrizoat de meglumină), deoarece aspectul dilatat al colonului poate sugera obstrucția mecanică a colonului distal din cauza malignității, volvulusului sau impactării fecale.

Diagnostic diferențial

Pseudo-obstrucția colonică trebuie diferențiată de obstrucția mecanică a colonului distal (așa cum s-a descris anterior) și de megacolonul toxic, care este dilatarea acută a colonului din cauza inflamației (enteropatiei inflamatorii) sau a infecției (*colită asociată cu C. difficile,* CMV). Persoanele cu megacolon toxic se prezintă cu febră, deshidratare, dureri abdominale severe, leucocitoză și diaree, adesea cu sânge.

► Tratament

Primul pas adecvat pentru persoanele cu sensibilitate abdominală minimă sau absentă, care sunt afebrile, fără leucocitoză și cu un diametru cecal mai mic de 12 cm, este tratamentul conservator. Boala de bază este tratată corespunzător. Trebuie plasate sonde nazogastrice și rectale. Pacienții trebuie rugați să meargă sau să se întoarcă periodic și să adopte poziția genunchi-pieptuf în efortul de a stimula expulzarea gazelor din colon. Dacă este posibil, toate medicamentele care reduc motilitatea intestinală, cum ar fi

opioidele, anticolinergicele și blocantele canalelor de calciu, trebuie întrerupte. Clismele pot fi administrate cu judicios dacă la radiografie sunt evidente cantități mari de scaun. Laxativele orale nu sunt recomandabile și pot provoca perforație, durere sau tulburări electrolitice.

Tratamentul conservator are succes la peste 80% dintre pacienți în decurs de una până la două zile. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de distensie sau sensibilitate abdominală crescută. Dimensiunea cecală este evaluată prin radiografii abdominale la fiecare 12 ore. Intervenția trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă oricare dintre următoarele: 1) lipsa ameliorării sau deteriorare clinică după 24 până la 48 de ore de tratament conservator; 2) dilatare cecală >10 cm pentru o perioadă prelungită (>3 până la 4 zile); și 3) dilatare cecală >12 cm. Cu excepția cazului în care este contraindicat, neostigmina trebuie injectată. O singură doză (2 mg intravenos) decomprimă rapid colonul (în decurs de 30 de minute) în 75% până la 90% din cazuri. Monitorizarea cardiacă este indicată în timpul perfuziei cu neostigmină din cauza posibilei bradicardii, care poate necesita administrarea de atropină. Decompresia colonică este indicată la pacienții care nu răspund la neostigmină. La 70% dintre pacienți, decompresia colonică prin aspirație de aer sau inserarea unui tub de decompresie este reușită. Cu toate acestea, procedura este dificilă din punct de vedere tehnic într-un intestin nepregătit și a fost asociată cu perforații ale colonului dilatat. Dilatarea reapare în până la 50% din cazuri. La pacienții la care colonoscopia nu are succes, se poate efectua o cecostomie cu tub printr-o laparotomie de mici dimensiuni sau prin plasarea percutanată ghidată radiologic.

► Prognoză

La majoritatea pacienților, prognosticul este legat de boala de bază. Riscul de perforație sau ischemie este mai mare la un diametru cecal >12 cm și când distensia a durat mai mult de șase zile. În cazul unui tratament intensiv, perforația este rară .

Dr. Saunders. Pseudo-obstrucție colonică acută. Gastrointest Endosc Clin. N Am. 2007 aprilie; 17(2): 341-60. [PMID: 17556152]

3. Pseudoobstrucție intestinală cronică și gastropareză

Gastropareza și pseudoobstrucția intestinală cronică sunt afecțiuni cronice caracterizate prin semne și simptome de obstrucție gastrică sau intestinală, care cresc și scad fără nicio leziune mecanică subiacentă. Acestea se datorează unui grup eterogen de tulburări endocrine (diabet zaharat, hipotiroidism, deficit de cortizol), stări postchirurgicale (vagotomie, rezecție gastrică parțială, fundoplicatură, bypass gastric, procedură Whipple), afecțiuni neurologice (boala Parkinson, distrofie musculară și miotonică, disfuncție autonomă, scleroză multiplă, sindrom postpoliomielitic, porfirie), sindroame reumatologice (scleroză generalizată progresivă), infecții (postvirale, boala Chagas), amiloidoză, sindroame paraneoplazice, medicamente și tulburări de alimentație (anorexie); nu întotdeauna se poate identifica o cauză.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Afectarea gastrică provoacă gastropareză cronică sau intermitentă, cu sațietate precoce, greață și vărsături postprandiale (1 până la 3 ore după mese). Pacienții cu afectare predominantă a intestinului subțire pot prezenta distensie abdominală, vărsături, diaree și grade variate de malnutriție. Durerea abdominală este mai puțin frecventă și trebuie să determine investigarea cauzelor structurale ale obstrucției. Creșterea excesivă a bacteriilor în intestinul stagnant poate duce la malabsorbție. Afectarea colonului provoacă constipație sau alternarea diareei și constipației.

B. Imagistică

Radiografia simplă arată dilatarea esofagului, stomacului, intestinului subțire sau colonului care seamănă cu un ileus sau cu o obstrucție mecanică . Obstrucția mecanică a stomacului, intestinului subțire sau colonului este mult mai frecventă decât gastropareza sau pseudo-obstrucția intestinală și trebuie exclusă prin endoscopie, endoscopie baritată sau enterografie CT, în special la pacienții cu rezecție anterioară, debut recent al simptomelor sau dureri abdominale. În cazurile în care cauza este neclară, studiile se obțin în funcție de tabloul clinic pentru a exclude o afecțiune sistemică subiacentă. Studiul optim pentru evaluarea golirii gastrice este scintigrafia gastrică cu o masă solidă cu conținut scăzut de grăsimi. Retenția gastrică de 60% după 2 ore sau mai mult de 10% după 4 ore este anormală. Manometria intestinului subțire permite diferențierea între tulburările viscerale și cele miopatice, precum și excluderea cazurilor de obstrucție mecanică, care altfel sunt dificil de diagnosticat prin endoscopie sau studii radiografice.

► Tratament

Gastropareza sau pseudoobstrucția nu are un tratament specific. Exacerbările acute se tratează cu aspirație nazogastrică și fluide intravenoase. Tratamentul pe termen lung are ca scop menținerea nutriției. Pacienții trebuie să consume mese mici, frecvente, cu conținut scăzut de fibre.

Laptele, alimentele producătoare de gaze și alimentele grase trebuie evitate. În unele cazuri, pot fi necesare suplimente enterice lichide. Trebuie evitate medicamentele care reduc motilitatea gastrointestinală (opioide, anticolinergice, blocante ale canalelor de calciu). La diabetici, glicemia trebuie menținută sub 200 mg/dl, deoarece hiperglicemia poate întârzia golirea gastrică, chiar și fără neuropatie diabetică, iar analogii de amilină (exenatidă și pramlintidă) trebuie întrerupți. Administrarea de metoclopramidă (5 până la 20 mg oral sau 5 până la 10 mg intravenos sau subcutanat, de patru ori pe zi) și eritromicină (50 până la 125 mg oral de trei ori pe zi) înainte de mese sunt utile pentru tratarea gastroparezei, dar nu și a dismotilității intestinului subțire. Administrarea de metoclopramidă mai mult de trei luni crește riscul de diskinezie tardivă și, prin urmare, trebuie evitată. Vârstnicii prezintă cel mai mare risc. Injectarea toxinei botulinice în pilorul persoanelor cu gastropareză diabetică sau idiopatică nu ameliorează simptomele sau golirea gastrică. Cu toate acestea, un studiu controlat nu a demonstrat eficacitate. Stimularea electrică a stomacului cu neurostimulatori interni implantați a demonstrat o scădere a vărsăturilor în studii mici la pacienți cu gastropareză severă, dar nu au fost efectuate studii controlate randomizate, iar mecanismul de acțiune este necunoscut. Tratamentul antibiotic intermitent este necesar pentru creșterea excesivă a bacteriilor (vezi mai sus). Persoanele cu distensie predominant a intestinului subțire pot necesita o gastrostomie de ventilație pentru a ameliora disconfortul. Unii pacienți pot necesita o jejunostomie pentru nutriție enterală pe termen lung. Pacienții care nu pot menține o nutriție enterală adecvată necesită nutriție parenterală totală (NPT) sau transplant de intestin subțire. Cazurile dificile trebuie trimise către centre cu expertiză în acest domeniu.

Abrahamsson H. Opțiuni de tratament pentru pacienții cu gastropareză severă. Gut. 2007 iunie;56(6):877-83. [PMID: 17519490]
Camilleri M. Stomacul în diabet: de la personaj negativ la aliat. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Mar;7(3):285-7. [PMID: 19049906]
Friedenberg FK și colab. Greață persistentă și durere abdominală la un pacient cu golire gastrică întârziată. Clin Gastroenterol Hepatol. Decembrie 2008;6(12):1309-14. [PMID: 18829390]
Soffer E și colab. Articol de sinteză: stimularea electrică gastrică pentru gastropareză - fundamente fiziologice, aspecte tehnice și implicații clinice. Aliment Pharmacol Ther. Octombrie 2009;30(7):681-94. [PMID: 19573170]

TUMORES BENIGNOS DEL INTESTINO DELGADO

Tumorile benigne și maligne (**Capitolul 39, Tumori maligne**) ale intestinului subțire sunt foarte rare. Aproape niciodată nu provoacă semne sau simptome. Cu toate acestea, pot provoca sângerări gastrointestinale acute cu hematochezie sau melenă sau pierderi cronice de sânge gastrointestinal, rezultând oboseală și anemie feriprivă. Tumorile intestinului subțire provoacă obstrucție prin îngustarea spațiului luminal sau invaginația unei mase polipoide. Aceste neoplasme sunt de obicei identificate prin clisme baritate, fie enterocliză, fie o serie de intestin subțire. Leziunile asemănătoare masei din porțiunile proximale ale duodenului și jejunului pot fi vizualizate și biopsiate folosind un endoscop lung cunoscut sub numele de enteroscop.

Polipii benigni pot provoca simptome sau pot fi detectați întâmplător în timpul endoscopiei sau radiografiei. Aproape toți sunt solitari, iar prezența mai multor polipi sugerează sindromul de polipoză ereditar (discutat în Bolile colonului și rectului). Cu excepția lipoamelor, îndepărtarea chirurgicală sau endoscopică este aproape întotdeauna recomandată.

Polipii adenomatoși sunt cele mai frecvente tumori benigne ale mucoasei. Aproape toți sunt asimptomatici, deși pot apărea sângerări acute sau cronice. Rezecția endoscopică sau chirurgicală este justificată deoarece se pot transforma în leziuni maligne. Adenoamele viloase apar cel mai frecvent în regiunea periampulară a duodenului (în special la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială) și prezintă un risc ridicat de a dezvolta cancer invaziv. Supravegherea endoscopică periodică este recomandată la persoanele cu polipoză adenomatoasă familială pentru a detecta precoce neoplasmele ampulare. Pentru a exclude carcinomul invaziv, este necesară evaluarea prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică și ecografie endoscopică. Adenoamele ampulare pot fi îndepărtate folosind tehnici endoscopice sau chirurgicale. Lipoamele apar cel mai frecvent la nivelul ileonului. Aproape toți sunt asimptomatici și sunt identificați întâmplător pe endoscopii sau radiografii; cu toate acestea, rareori provoacă obstrucție cu invaginație intestinală.

Tumorile stromale benigne (numite anterior leiomioame) se găsesc în toate secțiunile intestinului. Aceste leziuni mezenchimale submucoase pot fi intraluminale, intramurale sau extraluminale. Deși aproape toate sunt asimptomatice, ele pot ulcera și provoca - sângerări acute și cronice sau obstrucții. Este dificil să se facă distincția între tumorile stromale benigne și maligne (leiomiosarcoame) decât prin excizie chirurgicală.

Adler DG și colab. Ghidul ASGE: rolul endoscopiei în adenoamele ampulare și duodenale. Gastrointest Endosc. Decembrie 2006;64(6):849-54. [PMID: 17140885]
Gore RM și colab. Diagnosticul și stadializarea tumorilor intestinului subțire. Cancer Imaging. 29 decembrie 2006;6:209-12. [PMID: 17208678]

APENDICITĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Inițial: durere ombilicală; ulterior: durere și hipersensibilitate în cadranul inferior drept.
- Anorexie, greață și vărsături, constipație cronică.
- Hipersensibilitate sau rigiditate localizată la nivelul punctului McBurney.
- Febră subalternă și leucocitoză.

Informații generale

Apendicita este cea mai frecventă urgență chirurgicală abdominală, afectând aproximativ 10% din populație. Apare cel mai frecvent între 10 și 30 de ani. Începe cu obstrucția apendicelui de către un fecalit, inflamație, un corp străin sau un neoplasm. Obstrucția duce la creșterea presiunii intraluminale, congestie venoasă, infecție și tromboză a vaselor de sânge.

intramural. Dacă nu este tratată, gangrena și perforația se dezvoltă în decurs de 36 de ore.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Apendicita începe de obicei cu o durere vagă, adesea colică, periombilicală sau epigastrică. În decurs de 12 ore, durerea se deplasează în cadranul inferior drept și devine un disconfort constant care se agravează la mers sau tuse. Aproape toți pacienții prezintă greață cu două episoade de vărsături . Vărsăturile prelungite sau vărsăturile care încep înainte de apariția durerii sugerează un alt diagnostic. Senzația de constipație este tipică, iar unele persoane utilizează cathartice pentru a-și ameliora simptomele, deși unele raportează diaree. Febra ușoară (<38°C) este tipică; febra mare sau frisoanele indică un alt diagnostic sau perforație apendiculară.

La examenul fizic, se poate observa o sensibilitate localizată cu contracție musculară involuntară în cadranul inferior drept, la o palpare ușoară cu degetul. Când pacienții sunt rugați să tușească, aceștia pot identifica zona dureroasă cu precizie, semn de iritație peritoneală. Percuția ușoară provoacă, de asemenea, durere. Deși poate fi prezentă sensibilitate de rebound, nu este necesar să o provocați dacă sunt prezente manifestările menționate anterior. Semnele psoasului (durere la extensia pasivă a șoldului drept) și semnele obturatorii (durere la flexia pasivă și rotația internă a șoldului drept) indică inflamația adiacentă și sugerează puternic apendicită.

B. Manifestări atipice ale apendicitei

Există unele manifestări „atipice” ale apendicitei datorită localizării sale variabile. Deoarece un apendice retrocecal nu atinge peretele abdominal anterior, durerea rămâne mai puțin intensă și slab localizată; sensibilitatea abdominală este minimă și poate fi resimțită în flancul drept. Semnul psoas poate fi pozitiv. În apendicita pelviană, există durere în abdomenul inferior, frecvent în partea stângă, cu urgență de a urina sau defeca. Nu există sensibilitate abdominală, dar este evidentă la examenul ginecologic sau rectal; poate fi prezent semnul obturator. La vârstnici, diagnosticul este adesea întârziat deoarece pacienții au foarte puține simptome, care sunt, de asemenea, vagi, și doar o sensibilitate abdominală ușoară. În sarcină, apendicita se poate manifesta cu durere în cadranul inferior drept, zona periombilicală sau regiunea subcostală dreaptă din cauza deplasării apendicelui de către uter.

C. Date de laborator

Leucocitoza moderată (10.000 până la 20.000/μL) este foarte frecventă în cazul neutrofiliei. Hematuria microscopică și piuria sunt prezente în 25% din cazuri .

D. Imagistică

Ecografia și tomografia computerizată (CT) abdominală sunt utile în diagnosticarea apendicitei, precum și în excluderea altor boli cu simptome similare, inclusiv afectarea anexiale la femeile tinere. Cu toate acestea, CT-ul pare a fi mai precis (sensibilitate, 94%; specificitate, 95%; raport de probabilitate pozitiv, 13,3; raport de probabilitate negativ, 0,09). Când se suspectează perforația apendiculară, CT-ul abdominal este, de asemenea, util pentru diagnosticarea unui abces periapendicular. Dacă apendicita este puternic suspectată pe baza datelor clinice, unii chirurgi consideră că imagistica diagnostică preoperatorie este inutilă. Cu toate acestea, cercetările sugerează că, chiar și în acest grup, studiile imagistice indică un diagnostic alternativ în până la 15% din cazuri.

Diagnostic diferențial

Apendicita ar trebui inclusă în diagnosticul diferențial al tuturor pacienților cu dureri abdominale, datorită frecvenței sale și manifestărilor multiple. La unii pacienți, este dificil să se diagnosticheze afecțiunea cu certitudine. O perioadă de câteva ore de observație riguroasă cu reevaluare clarifică de obicei diagnosticul. Atunci când nu există o deplasare tipică a durerii (din epigastru în cadranul inferior drept), durere în cadranul inferior drept, febră sau contracție musculară involuntară, apendicita este mai puțin probabilă. La persoanele la care se suspectează acest diagnostic, 10 până la 20% au un rezultat negativ la laparotomie sau la un diagnostic chirurgical alternativ. Utilizarea pe scară largă a ecografiei și a tomografiei computerizate a redus numărul de diagnostice incorecte. Cu toate acestea, în unele cazuri, este necesară laparotomia diagnostică sau laparoscopia. Cele mai frecvente cauze ale confuziei diagnostice sunt gastroenterita și afecțiunile ginecologice. Gastroenterita virală se prezintă cu greață, vărsături, febră ușoară și diaree și poate fi dificil de diferențiat de apendicită. Debutul vărsăturilor înainte de durere o face mai puțin probabilă pe aceasta din urmă. De regulă, durerea în gastroenterită este mai generalizată, iar sensibilitatea nu este la fel de bine localizată. La femeile tinere, active sexual, cu febră și sensibilitate bilaterală la nivelul abdomenului sau pelvisului, trebuie luate în considerare salpingita acută sau abcesul tubo-ovarian. Un chist ovarian răsucit provoacă, de asemenea, durere bruscă, foarte intensă. Apariția bruscă a durerii în abdomenul inferior la mijlocul ciclului sugerează dismenoree *(durere mittelschmerz* sau intermenstruală). Durerea abdominală bruscă, foarte intensă, sensibilitatea pelviană difuză și șocul sugerează o sarcină ectopică ruptă. Un test de sarcină pozitiv și ecografia pelvină stabilesc diagnosticul. Apendicita retrocecală sau retroileală (adesea însoțită de piurie sau hematurie) poate fi confundată cu colica ureterală sau pielonefrita. Alte afecțiuni care pot imita apendicita includ diverticulita, diverticulita Meckel, carcinoidul apendicelui, cancerul de colon perforat, ileita Crohn, ulcerul peptic perforat, colecistita și adenita mezenterică. Este aproape imposibil să se facă distincția între apendicită și diverticulita Meckel, dar ambele necesită tratament chirurgical.

Complicații

Perforația apare la 20% dintre pacienți și trebuie suspectată la cei cu durere care persistă mai mult de 36 de ore, febră mare, sensibilitate abdominală difuză sau semne peritoneale, o masă abdominală palpabilă sau leucocitoză marcată. Perforația localizată are ca rezultat un abces conținut, de obicei în pelvis. O perforație liberă provoacă peritonită supurativă cu toxicitate. Tromboflebita septică (pileflebita) a sistemului venos portal este rară și este suspectată în cazurile de febră mare, frisoane, bacteriemie și icter.

► Tratament

Apendicita necomplicată se tratează prin apendicectomie. Aceasta poate fi efectuată prin laparotomie sau laparoscopie. Înainte de intervenția chirurgicală, pacienților trebuie să li se administreze antibiotice cu spectru larg pentru a-i proteja împotriva bacteriilor gram-negative și a anaerobelor , reducând astfel incidența infecțiilor postoperatorii. Schemele de administrare intravenoasă preoperatorie

recomandate includ 1 până la 2 g de cefoxitină sau cefotetan la fiecare 8 ore; 3 g de sulbactam la fiecare 6 ore; sau 1 g de ertapenem în doză unică. La persoanele cu apendicită perforată și peritonită generalizată, este necesară apendicectomia de urgență.

Există controverse cu privire la tratamentul optim al pacienților stabili cu apendicită perforată și un abces izolat. În aceste cazuri, intervenția chirurgicală poate fi dificilă. Mulți recomandă drenajul percutanat ghidat prin CT al abcesului, împreună cu fluide intravenoase și antibiotice pentru a permite inflamației să dispară. O apendicectomie intervalată poate fi efectuată șase săptămâni mai târziu pentru a preveni recurența apendicitei.

► Prognoză

Rata mortalității în apendicita necomplicată este foarte scăzută. Chiar și în cazul apendicitei perforate, mortalitatea în aproape toate grupurile este de doar 0,2%, deși se apropie de 15% la vârstnici.

Van Randen A și colab. Apendicită acută: meta-analiză a performanței diagnostice a CT și a ecografiei cu compresie gradată în raport cu prevalența bolii. Radiology. Octombrie 2008;249(1):97-106. [PMID: 18682583]

TUBERCULOZA INTESTINALĂ

Această afecțiune este frecventă în țările în curs de dezvoltare. În Statele Unite, era cândva foarte rară, dar incidența sa a crescut în rândul grupurilor de imigranți și al pacienților cu SIDA. Este cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* și *M. bovis*. Boala pulmonară activă se găsește la mai puțin de jumătate dintre pacienți .

Cel mai frecvent loc de afectare este regiunea ileocecală; cu toate acestea , poate afecta orice zonă a tractului digestiv. Tuberculoza intestinală poate provoca ulcerații sau cicatrici și fibroză a mucoasei cu îngustarea lumenului. Pacienții pot fi asimptomatici sau se pot plânge de dureri abdominale cronice, simptome de obstrucție, pierdere în greutate și diaree. O masă poate fi palpabilă în abdomen. Complicațiile includ obstrucție intestinală, hemoragie și formarea de fistule. Testul cutanat cu derivat proteic purificat poate fi negativ, în special la pacienții cu pierdere în greutate sau SIDA. Radiografia cu bariu arată uneori ulcerații mucoase, îngroșări sau formarea de stricturi. Colonoscopia relevă o masă ulcerată, ulcere multiple cu margini căzute și polipi sesili mici adiacenți, ulcere mici sau eroziuni sau diverticule mici, cel mai frecvent în regiunea ileocecală. Diagnosticul diferențial include boala Crohn, carcinomul și amebiaza intestinală. Diagnosticul se stabilește prin biopsie endoscopică sau chirurgicală, care evidențiază bacili acido-rezistenți, granuloame cazeoase sau culturi pozitive ale microorganismului. În prezent, cea mai sensibilă metodă de diagnostic este detectarea bacililor tuberculoși în probele bioptice utilizând reacția în lanț a polimerazei (PCR).

Tratamentul cu scheme antituberculoase standard este eficient.

Rasheed S și colab. Tuberculoză intraabdominală și gastrointestinală. Colorectal Dis. 2007 noiembrie;9(9):773-83. [PMID: 17868413]

ENTEROPATIE CU PIERDERE DE PROTEINE

Enteropatia cu pierdere de proteine cuprinde mai multe afecțiuni - care determină pierderea excesivă de proteine serice în tractul digestiv. Caracteristicile diagnostice esențiale sunt hipoalbuminemia și un nivel crescut de antitripsină fecală .

Epiteliul intestinal normal, intact, previne pierderea proteinelor serice. Acestea din urmă pot fi pierdute prin trei mecanisme: 1) boala mucoasei cu ulcerație, care duce la pierderea de proteine prin suprafața mucoasei, așa cum se întâmplă în cazurile de ulcer gastric cronic, carcinom gastric sau enteropatie inflamatorie; 2) obstrucție limfatică, care produce pierderea de lichid chilos bogat în proteine din lactealele mucoasei, ca în cazurile de limfangiectazie intestinală, pericardită constrictivă sau insuficiență cardiacă congestivă, boală Whipple sau tuberculoză, sarcom sau limfom Kaposi, fibroză retroperitoneală sau sarcoidoză și 3) modificări idiopatice ale permeabilității capilarelor mucoase și conductanței interstițiului, care provoacă „exudatul” de lichid bogat în proteine prin suprafața mucoasei, ca în boala Ménétrier, sindromul Zollinger-Ellison, gastroenterita virală sau eozinofilă, boala celiacă, giardiază, anchilostoză, imunodeficiență variabilă comună, lupus eritematos sistemic, amiloidoză sau enteropatie alergică cu pierdere de proteine.

Semnul distinctiv al enteropatiei cu pierdere de proteine este hipoalbuminemia. Cu toate acestea, prin epiteliul intestinal se pierd și alte proteine serice, cum ar fi antitripsina sau 1. În enteropatia cu pierdere de proteine cauzată de obstrucția limfatică, pierderea de lichid limfatic duce de obicei la limfopenie (<1.000/µL), hipoglobulinemie și hipocolesterolemie.

În aproape toate cazurile, enteropatia cu pierdere de proteine este recunoscută ca o sechelă a unei afecțiuni gastrointestinale cunoscute. La cei a căror cauză este neclară, este indicată o evaluare ghidată de suspiciunea clinică. Enteropatia cu pierdere de proteine trebuie diferențiată de alte cauze de hipoalbuminemie, inclusiv bolile hepatice și sindromul nefrotic, și de insuficiența cardiacă congestivă. Enteropatia cu pierdere de proteine este confirmată prin determinarea clearance-ului intestinal al antitripsinei (volumul scaunului pe 24 de ore × concentrația de antitripsină fecală × concentrația serică de antitripsină). Un clearance mai mare de 13 ml/24 h este anormal.

Evaluarea de laborator în enteropatia cu pierdere de proteine include electroforeza proteinelor serice, numărătoarea limfocitelor și colesterolul seric pentru a căuta dovezi de obstrucție limfatică. Nivelurile serice de ANA și C3 sunt utile pentru detectarea tulburărilor autoimune. Probele de scaun trebuie examinate pentru ouă și paraziți. Dovezile de malabsorbție sunt evaluate prin analiza calitativă a grăsimilor fecale. Imagistica se obține prin biopsie a intestinului subțire cu enteroscopie, enterografie CT sau endoscopie capsulă fără fir a intestinului subțire. Bolile colonului sunt excluse prin colonoscopie. CT abdominal se efectuează pentru a căuta neoplasme sau obstrucție limfatică. Limfangiografia este rareori utilă. În unele situații, laparotomia cu biopsie intestinală completă este necesară pentru a stabili un diagnostic.

Tratamentul se concentrează pe cauza subiacentă. Pacienții cu obstrucție limfatică beneficiază de diete sărace în grăsimi, suplimentate cu trigliceride cu lanț mediu. Rapoartele de caz publicate sugerează că octreotida oferă o ameliorare simptomatică și nutrițională în anumite situații.

Pungpapong S și colab. Enteropatie cu pierdere de proteine din enterita eozinofilă diagnosticată prin endoscopie cu capsulă fără fir și enteroscopie cu dublu balon. Gastrointest Endosc. 2007 mai;65(6):917-8. [PMID: 17208236]

BOLI ALE COLONULUI ȘI RECTULUI

SINDROMUL DE INTESTIN IRITABIL

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Tulburare funcțională cronică caracterizată prin durere sau disconfort abdominal, însoțită de modificări ale tranzitului intestinal.
► Simptomele încep de obicei la sfârșitul adolescenței până la începutul anilor treizeci.
► Evaluare limitată pentru a exclude cauzele organice ale simptomelor.

► Informații generale

Tulburările gastrointestinale funcționale sunt caracterizate printr-o combinație variabilă de simptome gastrointestinale cronice sau recurente, care *nu sunt explicate prin prezența anomaliilor structurale sau biochimice.* Acest termen larg include mai multe entități clinice, cum ar fi durerea toracică de origine neclară (durere toracică non-cardiacă), dispepsia funcțională și diskinezia biliară (disfuncția sfincterului Oddi). Există o suprapunere semnificativă între aceste entități. De exemplu, mai mult de jumătate dintre pacienții cu durere toracică non-cardiacă și o treime cu dispepsie funcțională au, de asemenea, simptome compatibile cu sindromul de intestin iritabil. Nu există un test de diagnostic definitiv pentru niciuna dintre aceste tulburări. În schimb, diagnosticul este subiectiv și se bazează pe prezența unui profil compatibil și pe excluderea unor afecțiuni similare.

Prin urmare, sindromul de intestin iritabil (SII) poate fi definit ca o entitate clinică idiopatică caracterizată prin durere sau disconfort abdominal cronic (cu durata mai mult de trei luni), însoțit de modificări ale obiceiurilor intestinale. Aceste simptome pot fi continue sau intermitente. Definiția consensuală a SII este disconfortul sau durerea abdominală cu două dintre următoarele trei caracteristici: 1) ameliorare odată cu defecația; 2) debut legat de o modificare a frecvenței scaunelor; sau 3) debut legat de o modificare a formei (aspectului) scaunelor. Alte simptome care susțin diagnosticul includ frecvența anormală a scaunelor; forma anormală a scaunelor (nodulare sau tari; moi sau apoase); defecația anormală (efort, urgență sau senzație de evacuare incompletă); trecerea mucusului; și balonare sau senzație de distensie abdominală.

Pacienții pot prezenta și alte disconforturi somatice sau psihologice, cum ar fi dispepsie, arsuri la stomac, dureri în piept, cefalee, oboseală, mialgie, disfuncții urologice, simptome ginecologice, anxietate sau depresie.

Tulburarea este o problemă frecventă observată de gastroenterologi și medici de familie. Până la 10% din populația adultă prezintă simptome compatibile cu acest diagnostic , dar majoritatea nu solicită niciodată asistență medicală. Aproximativ două treimi dintre persoanele cu sindrom de intestin iritabil sunt femei.

Patogenie

Sunt cunoscute mai multe mecanisme fiziopatologice care pot avea o importanță variabilă la diferite persoane.

A. Motilitate anormală

Au fost identificate diverse anomalii mioelectrice și motorii ale colonului și intestinului subțire. În unele cazuri, acestea sunt corelate temporal cu episoade de durere abdominală sau stres emoțional. Se dezbate dacă reprezintă o tulburare de motilitate primară sau sunt secundare stresului psihosocial. Au fost observate diferențe între pacienții cu sindroame în care predomină constipația și cei în care diareea este predominantă.

B. Hipersensibilitate viscerală

Pacienții au adesea un prag mai scăzut pentru durerea viscerală și raportează dureri abdominale cu volume mai mici de insuflație de gaze sau umflare a balonului în colon decât martorii. Deși mulți pacienți se plâng de flatulență și distensie, volumul absolut al gazelor intestinale este normal. Mulți pacienți raportează urgență rectală în ciuda volumelor mici de scaun rectal.

C. Infecție enterică

Simptomele compatibile cu sindromul de intestin iritabil (SII) se dezvoltă la până la 10% dintre pacienți în primul an după - gastroenterita bacteriană, comparativ cu mai puțin de 2% la subiecții din grupul de control. Femeile și pacienții cu mai mulți factori de stres zilnici la debutul gastroenteritei par să aibă un risc mai mare de a dezvolta acest sindrom „post-infecțios". O creștere a celulelor inflamatorii din mucoasă, submucoasă și muscularis propria a fost observată la unele persoane cu SII, dar semnificația acesteia rămâne neclară. Unii cercetători consideră că inflamația cronică contribuie la tulburări de motilitate sau hipersensibilitate viscerală. Alți cercetători sugerează că modificările numărului și distribuției speciilor bacteriene (estimate la 30.000) modifică tranzitul intestinal, producția de gaze și sensibilitatea. Creșterea respirației de hidrogen sau a excreției de metan a fost raportată după consumul de lactuloză la 80% dintre pacienții cu sindrom de intestin iritabil (SII), iar acest lucru se crede că sugerează o creștere bacteriană excesivă a intestinului subțire (SIBO), deși alți cercetători nu au confirmat aceste constatări. SIBO este mai probabil la pacienții cu distensie abdominală, disconfort postprandial și scaune moi. Se crede că SIBO poate duce la disfuncții ale sistemului imunitar, afectând motilitatea sau sensibilitatea viscerală sau poate promova descompunerea carbohidraților în intestinul subțire, crescând flatulența postprandială, balonarea și distensia abdominală.

D. Tulburări psihosociale

Mai mult de jumătate dintre pacienții cu sindrom de intestin iritabil care solicită asistență medicală suferă de depresie, anxietate sau somatizare subiacente. În schimb, cei care nu solicită ajutor medical sunt similari din punct de vedere psihologic cu populația generală. Tulburările psihologice pot influența modul în care indivizii percep sau reacționează la boli și la senzațiile viscerale minore. Pe de altă parte, stresul cronic poate altera motilitatea intestinală sau poate modula căile care afectează procesarea centrală și spinală a senzațiilor viscerale aferente.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Sindromul de intestin iritabil (SII) este o afecțiune cronică. Simptomele încep aproape întotdeauna la sfârșitul adolescenței sau la începutul vârstei adulte și trebuie să fie prezente timp de cel puțin trei luni înainte de a putea fi luat în considerare un diagnostic. Diagnosticul este stabilit prin prezența simptomelor constante și utilizarea rezonabilă a testelor care exclud o boală organică subiacentă.

Durerea abdominală este de obicei intermitentă, colicală și

localizată în abdomenul inferior. După cum am menționat, debutul ei este caracteristic legat de o modificare a frecvenței sau consistenței scaunelor și este aproape întotdeauna ameliorată prin defecație. Rareori apare noaptea sau interferează cu somnul. Persoanele cu sindrom de intestin iritabil (SII) pot fi clasificate într-una din cele trei categorii în funcție de obiceiurile lor intestinale predominante: cei care prezintă constipație, diaree sau perioade alternante ale ambelor. Este important să se clarifice ce descrie pacientul prin aceste simptome. Pacienții cu SII și constipație raportează scaune rare (mai puțin de trei pe săptămână), scaune tari sau nodulare sau dificultăți la defecare. Pacienții cu SII și diaree raportează scaune moi sau apoase, scaune frecvente (mai mult de trei pe zi), urgență sau incontinență fecală. Mulți raportează că scaunele lor sunt tari dimineața, urmate de scaune din ce în ce mai moi. Distensia și balonarea vizibile sunt frecvente, deși nu sunt întotdeauna evidente la examenul clinic.

Este necesar să se întrebe pacientul despre „simptome alarmante ” care sugerează un alt diagnostic decât sindromul de intestin iritabil și care necesită investigații suplimentare. Debutul acut al simptomelor indică posibilitatea unei boli organice, în special la persoanele cu vârsta peste 40-50 de ani. Diareea nocturnă, constipația sau diareea severă, hematochezia, pierderea în greutate și febra nu sunt compatibile cu diagnosticul de sindrom de intestin iritabil și necesită investigații pentru o boală subiacentă. Pacienții cu antecedente familiale de cancer, enteropatie inflamatorie sau boală celiacă ar trebui evaluați mai extins.

Un examen fizic este necesar pentru a căuta dovezi ale unor boli organice și pentru a atenua anxietățile pacientului . Examenul fizic este aproape întotdeauna normal. Sensibilitatea abdominală, în special în abdomenul inferior, este frecventă, dar nu severă. Debutul simptomelor la o persoană cu vârsta peste 40 de ani justifică investigații suplimentare.

B. Date de laborator și studii speciale

La pacienții ale căror simptome îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru sindromul de intestin iritabil (SII) și care nu prezintă alte simptome alarmante , ghidurile generale bazate pe date nu susțin studii diagnostice suplimentare, deoarece probabilitatea apariției bolilor organice grave nu pare să crească. Deși natura vagă a simptomelor și anxietatea pacientului pot determina medicii să ia în considerare diverse studii diagnostice, acestea trebuie evitate excesiv. Testarea hematologică de rutină (hemoleucogramă completă, chimie sanguină, albumină serică, teste funcționale tiroidiene, rata de sedimentare a eritrocitelor) este inutilă la majoritatea pacienților. Examinarea scaunului pentru ouă și paraziți este rezervată pacienților care sunt mai predispuși la o infecție (de exemplu, lucrătorii în creșe, cei care călătoresc cu rulote, turiștii). Sigmoidoscopia sau colonoscopia de rutină nu este recomandată nici la pacienții tineri cu simptome de SII fără simptome alarmante, dar este recomandată la persoanele care nu se ameliorează cu tratament conservator.

La toți pacienții cu vârsta de 50 de ani sau peste, care nu au fost supuși unei evaluări anterioare, trebuie efectuată o colonoscopie pentru a exclude cancerul. În timpul procedurii, se prelevează probe aleatorii de la nivelul mucoasei pentru a căuta dovezi ale colitei microscopice (care are simptome similare). La persoanele cu sindrom de intestin iritabil cu diaree, se efectuează și teste serologice pentru a exclude boala celiacă. Deși se efectuează și alte studii clinice, nu se recomandă testarea de rutină a respirației cu hidrogen pentru identificarea creșterii excesive a bacteriilor.

Diagnostic diferențial

Mai multe afecțiuni se pot prezenta cu simptome similare; exemplele includ neoplazia colonului, enteropatia inflamatorie (colita ulcerativă, boala Crohn, colita microscopică), hipertiroidismul sau hipotiroidismul, paraziții, malabsorbția (în special boala celiacă, supraaglomerarea bacteriană, deficitul de lactază), diareea secretorie cronică (carcinoidă) și endometrioza . Anumite afecțiuni psihiatrice, cum ar fi depresia, tulburarea de panică și anxietatea, ar trebui, de asemenea, luate în considerare. La femeile cu simptome rezistente, există o incidență mai mare a antecedentelor de abuz sexual și fizic. Aceste diagnostice ar trebui excluse la persoanele cu suspiciune de sindrom de intestin iritabil care nu se ameliorează în decurs de două până la patru săptămâni de tratament empiric sau care dezvoltă simptome alarmante ulterioare.

► Tratament

A. Măsuri generale

Ca și în cazul altor tulburări funcționale, cele mai importante intervenții pe care un medic le poate oferi sunt reasigurarea, educația și sprijinul. Acestea includ identificarea și abordarea preocupărilor pacientului, explicarea atentă a fiziopatologiei și a progresiei tulburării, stabilirea unor obiective terapeutice realiste și implicarea activă a pacientului în procesul terapeutic. Simptomele sindromului de intestin iritabil (SII) sunt cronice, așa că este esențial să se determine motivele pentru care pacientul solicită o consultație în acel moment. Aceste motive pot include evenimente semnificative din viață sau factori de stres psihosociali recenți, modificări ale dietei sau medicamentelor, îngrijorări cu privire la o boală subiacentă semnificativă sau o scădere a calității vieții și afectarea activităților zilnice. Atunci când se discută cu pacientul despre importanța conexiunii minte-intestin, este util să se explice faptul că modificările motilității și sensibilității viscerale pot fi exacerbate de factori de mediu, sociali sau psihologici, cum ar fi alimentele, medicamentele, hormonii și stresul. Simptome precum durerea, balonarea și obiceiurile intestinale alterate pot duce la anxietate și disconfort, care, la rândul lor, pot exacerba și mai mult problemele intestinale prin perturbarea comunicării dintre intestin și sistemul nervos central. Un jurnal al simptomelor în care pacientul înregistrează momentul și intensitatea simptomelor, aportul alimentar și evenimentele din viață poate ajuta la descoperirea factorilor alimentari sau psihosociali agravanți. Temerile că simptomele vor progresa, vor necesita intervenție chirurgicală sau se vor transforma într-o boală gravă ar trebui atenuate. Pacientul ar trebui să înțeleagă că sindromul de intestin iritabil este o tulburare cronică caracterizată prin perioade de exacerbare și remisie. În loc să se caute cauza simptomelor, accentul ar trebui pus pe găsirea unor modalități de gestionare a acestora. Medicii ar trebui să reziste tentației de a solicita sau de a repeta testele de diagnostic de fiecare dată când este raportat un disconfort cronic.

B. Prelucrarea alimentelor

Pacienții raportează adesea intoleranțe alimentare, deși importanța factorilor declanșatori alimentari în sindromul de intestin iritabil nu a fost niciodată demonstrată în mod convingător. Mulți pacienți cu această tulburare nu tolerează bine alimentele grase sau cofeina. La persoanele cu diabet zaharat, balonare și flatulență, intoleranța la lactoză trebuie exclusă printr-un test respirator cu hidrogen sau printr-o dietă fără lactoză. La unele persoane, administrarea de carbohidrați cu lanț scurt, care sunt fermentabili și slab absorbiți, exacerbează balonarea, flatulența și diareea. Acești carbohidrați includ fructoza (sirop de porumb, mere, pere, pepene verde, stafide),

fructani (ceapă, praz, sparanghel, anghinare), produse pe bază de grâu (pâine, paste făinoase, cereale, produse de patiserie), sorbitol (fructe congelate) și rafinoză (leguminoase, linte, varză de Bruxelles, varză).

Se pare că o dietă bogată în fibre și suplimentele de fibre oferă beneficii reduse pacienților cu sindrom de intestin iritabil . Mulți pacienți raportează modificări minore ale frecvenței scaunelor, dar creșterea gazelor și a balonării.

C. Tratament farmacologic

Peste două treimi dintre pacienții cu sindrom de intestin iritabil (SII) prezintă simptome ușoare care răspund ușor la schimbările de dietă și la îndrumările și sprijinul liniștitor oferite de medic. Farmacoterapia trebuie rezervată pacienților cu simptome moderate până la severe care nu răspund la măsurile conservatoare. Aceste medicamente trebuie considerate adjuvante, nu curative. Având în vedere marea varietate de simptome, nu se poate aștepta ca un singur medicament să ofere ameliorare tuturor sau chiar majorității pacienților. Cu toate acestea, tratamentul care vizează simptomul predominant specific (durere, constipație sau diaree) poate fi benefic.

1. Antispastice. Unii medici prescriu anticolinergice pentru a trata episoadele acute de durere sau flatulență , chiar dacă nu există studii clinice bine concepute care să demonstreze eficacitatea lor. Medicamentele disponibile includ hiosciamina, 0,125 mg oral (sau sublingual, după cum este necesar) sau cu eliberare prelungită, 0,037 mg sau 0,75 mg oral de două ori pe zi; diciclomina, 10 până la 20 mg oral; sau metoscopolamina, 2,5 până la 5 mg oral înainte de mese și la culcare. Reacțiile adverse anticolinergice frecvente includ retenția urinară, constipația, tahicardia și xerostomia. Prin urmare, astfel de medicamente trebuie utilizate cu precauție la vârstnici și la persoanele cu constipație. Preparatele pe bază de ulei de mentă (care relaxează mușchii netezi) sunt utile în unele cazuri.

2. Antidiareice. Loperamida (2 mg administrată oral de trei sau patru ori pe zi) este eficientă în tratarea pacienților cu diaree, deoarece reduce frecvența, diareea moale și urgența scaunului. Cel mai bine se administrează profilactic în situațiile în care se anticipează diareea (de exemplu, situații stresante) sau în care ar fi incomodă (reuniuni sociale).

3. Laxative. Tratamentul cu laxative osmotice (lapte de magnezie sau polietilen glicol) poate crește frecvența scaunelor, poate îmbunătăți consistența scaunului și poate reduce efortul. Lactuloza sau sorbitolul cresc flatulența și balonarea, care sunt slab tolerate de pacienții cu sindrom de intestin iritabil. Lubiprostona este un activator selectiv al clorurii C-2 care stimulează secreția intestinală de clorură, crescând astfel frecvența scaunelor. Lubiprostona a fost aprobată pentru tratamentul constipației cronice (24 pg la fiecare 12 ore), precum și pentru tratamentul femeilor cu sindrom de intestin iritabil și constipație (8 pg la fiecare 12 ore). În studiile clinice efectuate pe pacienți cu sindrom de intestin iritabil și constipație, lubiprostona a îmbunătățit simptomele generale la 18% dintre pacienți, comparativ cu 10% dintre subiecții care au primit placebo. La persoanele cu constipație rezistentă, trebuie efectuată o evaluare mai extinsă a tranzitului colonic lent și a disfuncției planșeului pelvin (vezi mai sus Constipație).

4. Medicamente psihotrope. Pacienții cu simptome predominante de durere sau flatulență pot beneficia de doze mici de antidepresive triciclice, despre care se crede că acționează asupra motilității, senzației viscerale și percepției centrale a durerii independent de efectele lor psihotrope. Acțiunile anticolinergice ale acestor medicamente le fac mai utile la pacienții cu simptome predominante de diaree decât constipație. Nortriptilina, desipramina sau imipramina pot fi inițiate pe cale orală la o doză mică de 10 mg la culcare și crescute treptat la 50 până la 150 mg, în funcție de toleranță. Ratele de răspuns nu sunt legate de doză, iar mulți pacienți răspund la doze <50 mg zilnic. Reacțiile adverse sunt frecvente, iar lipsa de eficacitate a unui medicament nu exclude beneficiul altuia. Ameliorarea ar trebui să fie evidentă în decurs de patru săptămâni. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (sertralină, 50 până la 150 mg zilnic; citalopram, 5 până la 20 mg; paroxetină, 10 până la 20 mg zilnic; sau fluoxetină, 20 până la 40 mg zilnic) pot îmbunătăți starea generală de bine, dar au un efect redus asupra durerii abdominale sau a simptomelor intestinale. Anxioliticele nu trebuie administrate pentru perioade lungi de timp în sindromul de intestin iritabil din cauza posibilității de obișnuință. Pacienții cu depresie semnificativă sau tulburări de anxietate trebuie identificați și tratați cu doze terapeutice de medicamente adecvate.

5. Agoniști și antagoniști ai receptorilor serotoninei. Serotonina este un mediator important al motilității și senzației gastrointestinale. Alosetronul și tegaserodul modulează căile serotoninei. Cu toate acestea, în 2007, FDA a retras tegaserodul de pe piața americană după ce o analiză de siguranță a peste 18.000 de pacienți din 29 de studii clinice a demonstrat un număr excesiv de efecte adverse cardiovasculare grave.

Alosetronul este un antagonist 5-HT3 aprobat de FDA pentru tratamentul femeilor cu sindrom de intestin iritabil predominant cu diaree severă. Se pare că modifică sensibilitatea viscerală prin blocarea periferică a receptorilor 5-HT3 de pe neuronii aferenți enterici și inhibarea neuronilor motori colinergici, rezultând inhibarea motilității colonice. Alosetronul (în doze de 0,5 până la 1 mg la fiecare 12 ore) reduce simptomele de durere, crampe, urgență și diaree la 50% până la 60% dintre femei, comparativ cu o rată de răspuns de 30% până la 40% la cele care au primit placebo. Eficacitatea sa la bărbați nu a fost demonstrată. Spre deosebire de profilul excelent de siguranță al altor antagoniști 5-HT3 (de exemplu, ondansetron), alosetronul poate provoca constipație (uneori severă) la 30% dintre pacienți sau colită ischemică la 4 din 1.000 de pacienți. Având în vedere semnificația acestor efecte secundare, alosetronul este limitat la femeile cu sindrom de intestin iritabil sever cu diaree, la care tratamentele convenționale s-au dovedit ineficiente și care au fost informate despre riscurile și beneficiile relative ale medicamentului. Nu trebuie administrat pacientelor cu constipație.

6. Antibiotice neabsorbabile. Un studiu randomizat, controlat, a raportat o ameliorare a simptomelor la 40% dintre pacienții tratați cu rifaximină, un antibiotic neabsorbabil, în doză de 400 mg administrată oral la fiecare 8 ore timp de 10 zile, comparativ cu o ameliorare de 25% la pacienții tratați cu placebo. Ameliorarea a persistat mai mult de 10 săptămâni în perioada de urmărire. Ameliorarea simptomelor poate fi atribuită supresiei bacteriene în intestinul subțire sau în colon. Semnificația fiziopatologică a suprapopulării bacteriene în intestinul subțire și utilitatea antibioticelor în sindromul de intestin iritabil sunt controversate. Dacă se suspectează suprapopularea bacteriană, unii medici pot solicita testarea respirației cu hidrogen după administrarea de lactuloză pentru a confirma diagnosticul. Alții pot administra un

tratament empiric cu rifaximină. Alții pot amâna evaluarea sau tratamentul până când sunt disponibile studii clinice suplimentare.

7. Probiotice. Meta-analizele studiilor clinice de mici dimensiuni cu grup de control indică o ameliorare a simptomelor la unii pacienți care au primit un probiotic, *Bifidobacterium infantis,* dar nu și cu un alt produs de acest tip, cum ar fi *Lactobacillus salivarius,* și nici cu placebo.

Se crede că modificările florei intestinale pot reduce simptomele prin suprimarea inflamației sau scăderea producției de gaze de către bacterii, reducând astfel distensia abdominală, flatulența și sensibilitatea viscerală. Astfel de tratamente sunt atractive datorită siguranței, costului redus și tolerabilității bune. Deși promițătoare, sunt necesare studii suplimentare pentru a defini eficacitatea și formularea optimă a tratamentelor probiotice.

D. Tratamente psihologice

Terapiile cognitive și comportamentale, tehnicile de relaxare și hipnoterapia par a fi benefice în unele cazuri. Pacienții cu tulburări psihologice preexistente beneficiază adesea de evaluarea efectuată de un psihiatru sau psiholog . Persoanele cu dizabilități severe ar trebui trimise la un centru de gestionare a durerii.

► Prognoză

Majoritatea pacienților cu sindrom de intestin iritabil învață să facă față simptomelor lor și să ducă o viață productivă.

Grupul de lucru pentru sindromul intestinului iritabil al Colegiului American de Gastroenterologie. O declarație de poziție bazată pe dovezi privind gestionarea sindromului de intestin iritabil. Am J Gastroenterol. 2009 ian;104(Supl. 1):S8-35.

Brenner DM și colab. Utilitatea probioticelor în tratamentul sindromului de intestin iritabil: o analiză sistematică. Am J Gastroenterol. 2009 Apr;10(4):1033-49. [PMID: 19277023]

Drossman DA și colab. Studiu clinic: lubiprostonă la pacienții cu sindrom de intestin iritabil asociat constipației - rezultatele a două studii randomizate, controlate cu placebo. Aliment Pharmacol Ther. 1 februarie 2009;29(3):329-41. [PMID: 19006537]

Ford AC și colab. Creșterea excesivă a bacteriilor la nivelul intestinului subțire în sindromul de intestin iritabil: revizuire sistematică și meta-analiză. Clin Gastroenterol Hepatol. Decembrie 2009;7(12):1279-86. [PMID: 19602448]

Mayer EA. Practică clinică. Sindromul intestinului iritabil. N Engl J Med. 2008 17 aprilie;358(16):1692-9. [PMID: 18420501]

Spiller R și colab. Sindromul intestinului iritabil postinfecțios. Gastroenterologie. 2009 Mai;136(6):1979-88. [PMID: 19457422]

Colită asociată cu antibiotice

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Majoritatea cazurilor de diaree asociată cu antibioticele nu sunt atribuite infecției cu *C. difficile* și sunt de obicei ușoare și se rezolvă spontan.

► Simptomele colitei asociate cu antibiotice variază de la ușoare la fulminante; aproape toate colitele sunt atribuibile *C. dificil* .

► În cazurile ușoare până la moderate, diagnosticul se stabilește prin evaluarea scaunului pentru prezența toxinelor.

► Sigmoidoscopia flexibilă oferă cel mai rapid diagnostic în cazurile severe.

► Generalități

Diareea asociată cu antibioticele este o problemă clinică frecventă. În mod caracteristic, apare în perioada de expunere la medicament, este legată de doză și se rezolvă spontan odată ce administrarea medicamentului este întreruptă. În unele cazuri, această diaree este ușoară, se rezolvă spontan și nu necesită nicio evaluare sau tratament de laborator specific. Examenul scaunului nu evidențiază de obicei leucocite, iar culturile de scaun nu arată creșterea agenților patogeni. Deși *Clostridium difficile este identificat în scaunul a 15% până la 25% din cazurile de diaree asociată cu antibioticele,* acesta este observat și la 5% până la 10% dintre pacienții tratați cu antibiotice care nu dezvoltă diaree. Aproape toate cazurile acestui tip de diaree rezultă din modificări ale fermentării bacteriene a carbohidraților din colon și nu sunt cauzate de *C. difficile.*

Colita asociată cu antibioticele este o problemă clinică semnificativă, aproape întotdeauna cauzată de infecția cu *Clostridium difficile* . Persoanele spitalizate sunt mai susceptibile, în special cele care sunt în stare critică, suferă de malnutriție sau primesc chimioterapie.

C. C. difficile este principala cauză a diareei la pacienții spitalizați care stau mai mult de trei zile și afectează 22 din 1.000 de pacienți. Coloniile acestei bacterii anaerobe se găsesc în colonul a 3% dintre adulții sănătoși. Se dobândește prin transmitere fecal-orală. Se găsește în spitale atât în camerele pacienților, cât și în băi și este ușor transmisă de la pacient la pacient de către personalul spitalului. Spălarea meticuloasă a mâinilor și utilizarea mănușilor de unică folosință sunt măsuri utile pentru reducerea transmiterii. Aproape 20% dintre pacienții spitalizați dobândesc *C. difficile* , iar majoritatea acestor pacienți au primit antibiotice care perturbă flora intestinală normală, permițând bacteriilor să prolifereze. Aproape toate antibioticele au fost implicate în colită, dar aceasta se dezvoltă cel mai adesea după administrarea de ampicilină, clindamicină, cefalosporine de generația a treia și fluorochinolone. Colita cauzată de C. difficile se dezvoltă la aproape 33% dintre pacienții infectați . Administrarea de probiotice (care conțin *Lactobacillus casei, Lactobacillus bulgaricus* și *Streptococcus thermophilus)* pacienților spitalizați care primesc antibiotice poate reduce incidența diareei asociate cu Clostridium difficile (*C. difficile).* Simptomele încep de obicei în timpul sau la scurt timp după terapia cu antibiotice, dar pot apărea chiar și opt săptămâni mai târziu. Este important să întrebați orice pacient cu diaree acută dacă a fost expus recent la antibiotice. Persoanele cu risc crescut de infecție cu *C. difficile și diaree* includ vârstnicii, persoanele debilitate, imunocompromise, cei care primesc mai multe antibiotice sau care au urmat terapie cu antibiotice mai mult de 10 zile, cei care primesc alimentație prin sondă sau inhibitori ai pompei de protoni sau cei cu enteropatie inflamatorie.

C. difficile la pacienții spitalizați par să fie în creștere, atribuite apariției unei tulpini a acestui microorganism (BI/NAP1) care conține o deleție în perechea de 18 baze a genei inhibitoare tcdC, rezultând o producție crescută de toxine A și B. Această tulpină hipervirulentă a provocat mai multe focare nosocomiale de boală severă, cu rate ale mortalității de până la 7%.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Aproape toți pacienții raportează scaune apoase, cu miros urât, de culoare ușor până la moderat verzuie, de cinci până la 15 ori pe zi, însoțite de crampe abdominale inferioare. Examenul fizic este

normal sau se detectează o ușoară sensibilitate la palparea cadranului inferior stâng. Mucusul poate fi prezent în scaun, dar sângele proaspăt este rar. La aproape toți pacienții, colita este foarte severă la nivelul colonului distal și al rectului. Mai mult de jumătate dintre pacienții spitalizați diagnosticați cu colită cu *C.* difficile au un număr de leucocite peste 15.000/µL, iar infecția cu C. difficile trebuie luată în considerare la *orice pacient spitalizat* cu leucocitoză inexplicabilă.

La 10 până la 15% dintre pacienți, se dezvoltă o boală severă sau fulminantă , caracterizată prin febră, instabilitate hemodinamică, distensie abdominală și durere spontană și palpabilă. Mulți pacienți prezintă diaree profuzavă (până la 30 de scaune pe zi); cu toate acestea, diareea poate fi absentă sau poate părea că se ameliorează la pacienții cu boală fulminantă sau ileus adinamic. Constatările de laborator care sugerează o boală severă includ un număr de leucocite mai mare de 30.000/µL, albumină mai mică de 2,5 g/100 ml (datorită enteropatiei cu deficit de proteine), niveluri crescute de lactat seric sau concentrație crescută de creatinină.

B. Studii speciale

1. Studii ale scaunului. Tulpinile patogene de *C. difficile* produc două toxine: toxina A este o enterotoxină, iar toxina B este o citotoxină. Testele imunoenzimatice (EIA) (2 până la 4 ore) pentru detectarea toxinelor A și B au o sensibilitate de 80 până la 90% cu o singură probă de scaun, crescând la 90 până la 95% cu două probe. EIA este metoda de diagnostic preferată în aproape toate situațiile clinice, deoarece este ușor de utilizat, iar rezultatele se obțin în 24 de ore. Evaluarea citotoxicității (toxinei B) în culturile celulare are o specificitate de 90% și o sensibilitate de 95%. Această metodă este definitivă, dar nu este utilizată pe scară largă, deoarece este costisitoare, iar rezultatele durează 24 până la 48 de ore. Poate fi efectuată dacă se suspectează prezența *C. difficile* , iar testele imunoenzimatice sunt în mod repetat negative. În 2009, kiturile PCR în timp real care amplifică gena toxinei B au devenit disponibile comercial. Studiile preliminare arată că această metodă are o sensibilitate de 97% în comparație cu testarea citotoxicității pe culturi celulare, care este standardul de aur. Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a confirma utilitatea diagnostică a PCR în comparație cu testul imunoenzimatic.

2. Sigmoidoscopie flexibilă. Sigmoidoscopia flexibilă nu este necesară la persoanele cu simptome tipice sau la cele care au toxină în scaun. Poate fi utilă la persoanele cu simptome severe dacă se dorește un diagnostic rapid ; de asemenea, poate clarifica diagnosticul la subiecții ale căror teste pentru toxina *C. difficile* sunt pozitive, care prezintă simptome atipice sau diaree persistentă în ciuda tratamentului adecvat. La pacienții cu simptome ușoare sau moderate, pot să nu existe anomalii sau colita poate fi neregulată sau difuză, practic identică cu cea cauzată de alți factori. La persoanele cu cazuri severe, se observă o adevărată **colită pseudomembranoasă** ; are un aspect caracteristic, cu plăci galbene aderente de 2 până la 10 mm în diametru, împrăștiate pe toată mucoasa colonului, cu mucoasă hiperemică între ele. Biopsiile relevă ulcere epiteliale cu un exudat clasic de fibrină și neutrofile într-un model „vulcan”. În 10% din cazuri, colita pseudomembranoasă este limitată la zona proximală a colonului și poate să nu fie detectată prin sigmoidoscopie.

3. Studii imagistice. Radiografiile abdominale sau tomografia computerizată fără substanță de contrast a abdomenului sunt efectuate la pacienții cu simptome severe sau fulminante pentru a obține semne de dilatare a colonului și îngroșare a pereților. Tomografia computerizată abdominală este, de asemenea, utilă pentru evaluarea pacienților spitalizați cu dureri abdominale sau ileus fără diaree semnificativă, la care prezența îngroșării pereților colonului sugerează o colită cauzată de *C. difficile, nesuspectată anterior.* Tomografia computerizată este, de asemenea, utilă pentru detectarea unei posibile perforări.

Diagnostic diferențial

La pacienții spitalizați care prezintă diaree acută după internare, diagnosticul diferențial include diareea simplă asociată cu antibiotice (fără o legătură cu *C. difficile),* alimentația enterală , diareea indusă de medicamente și colita ischemică. Alte cauze infecțioase sunt foarte rare la persoanele spitalizate care prezintă diaree la mai mult de 72 de ore de la internare, iar costul culturilor de materii fecale nu este justificat decât dacă testele pentru *C. difficile sunt negative. Alte* microorganisme (stafilococi, *Clostridium perfringens)* au fost rareori asociate cu colita pseudomembranoasă. *Klebsiella oxytoca* poate provoca o formă distinctă de colită hemoragică asociată cu antibiotice, care este de obicei segmentară (în general în colonul drept sau transvers); cruță rectul și este mai frecventă la pacienții tineri, sănătoși, internați în ambulatoriu.

Complicații

Colita severă poate progresa foarte rapid, ajungând la o stare fulminantă care provoacă instabilitate hemodinamică, insuficiență respiratorie, acidoză metabolică, megacolon cu diametrul mai mare de 7 cm, perforație și deces. Colita cronică netratată poate duce la pierdere în greutate și enteropatie proteinopenică.

► Tratament

A. Tratament imediat

Ori de câte ori este posibil, tratamentul cu antibiotice trebuie întrerupt și trebuie inițiat tratamentul cu metronidazol sau vancomicină. Pentru pacienții cu afecțiuni mai ușoare, tratamentele inițiale cu metronidazol 500 mg oral la fiecare 8 ore sau 250 mg oral la fiecare 6 ore sau vancomicină 125 mg la fiecare 6 ore sunt la fel de eficiente. Vancomicina este mai scumpă decât metronidazolul și crește riscul de infecții nosocomicale rezistente la vancomicină. Prin urmare, metronidazolul rămâne tratamentul de primă linie în majoritatea cazurilor, în timp ce vancomicina este rezervată pacienților care nu tolerează metronidazolul, femeilor însărcinate, copiilor și pacienților care nu răspund la metronidazol. Durata tratamentului inițial este de obicei de 10 până la 14 zile. Cu toate acestea, la persoanele care necesită un tratament antibiotic mai lung, tratamentul poate fi prelungit până la întreruperea administrării antibioticelor. La majoritatea pacienților, simptomele se ameliorează în primele 72 de ore.

Pentru persoanele cu boală mai severă, medicamentul preferat este vancomicina, 125 mg administrată oral la fiecare 6 ore, deoarece atinge o rată de răspuns mai mare (97%) decât metronidazolul (76%). La pacienții care nu pot lua medicamente orale din cauza ileusului sau care nu răspund la vancomicina orală și la pacienții foarte bolnavi, metronidazolul intravenos se administrează în doză de 500 mg la fiecare 6 ore în combinație cu vancomicină orală prin sondă nazogastrică sau clismă. Vancomicina intravenoasă nu pătrunde în intestin și, prin urmare, nu trebuie utilizată. Se recomandă consultarea promptă a unui chirurg pentru orice pacient care prezintă boală severă sau fulminantă. La persoanele cu megacolon toxic, perforație, septicemie sau hemoragie, uneori este necesară o colectomie abdominală totală.

B. Tratamentul recăderilor

, diareea cu C. difficile reapare în decurs de una până la două săptămâni de la întreruperea tratamentului inițial. Aceasta se poate datora unei noi infecții sau eșecului de a eradica organismul. Aproape toate recăderile răspund rapid la un al doilea tratament cu metronidazol. Unii pacienți prezintă recăderi recurente care pot fi dificil de tratat. Schema optimă de tratament în aceste cazuri nu este cunoscută. Mulți specialiști recomandă o schemă de reducere treptată a dozelor de vancomicină timp de șapte săptămâni (125 mg oral de patru ori pe zi timp de 14 zile; de două ori pe zi timp de șapte zile; o dată pe zi timp de șapte zile; o dată la două zile timp de șapte zile; și o dată la trei zile timp de două săptămâni). Studiile clinice controlate au arătat că administrarea orală a unei drojdii vii, *Saccharomyces boulardii,* 500 mg de două ori pe zi, reduce incidența recăderilor la jumătate. La pacienții cu boală recurentă , tratamentul probiotic cu acest agent este recomandat ca terapie adjuvantă .

Gujja D și colab. Predictori ai complicațiilor grave cauzate de infecția *cu Clostridium difficile* . Aliment Pharmacol Ther. 15 martie 2009;29(6):635-42. [PMID: 19077106]
Kelly CP și colab. *Clostridium difficile* - mai dificil ca niciodată. N Engl J Med. 30 octombrie 2008;359(18):1932-40. [PMID: 18971494]
Leffler DA și colab. O femeie în vârstă de 69 de ani s-a prezentat la spital cu dureri abdominale și diaree de 48 de ore. Clin Gastroenterol Hepatol. Octombrie 2009;7(10):1046-8. [PMID: 19500692]
O'Connor JR și colab. Infecția *cu Clostridium difficile* cauzată de tulpina epidemică BI/NAP1/027. Gastroenterologie. Mai 2009;136(6):1913-24. [PMID: 19457419]

BOLI INFLAMATORII AL INTESTINILOR

Termenul „boală inflamatorie intestinală" include colita ulcerativă și boala Crohn. Colita ulcerativă este o boală cronică, recidivantă, caracterizată prin inflamația difuză a mucoasei care afectează doar colonul. Această afecțiune include invariabil rectul și se poate extinde proximal continuu pentru a include o parte sau întregul colon. Boala Crohn este o afecțiune cronică, recidivantă, caracterizată prin inflamație transmurală în plăci care pot afecta orice segment al tractului digestiv, de la gură până la anus.

Boala Crohn și colita ulcerativă pot fi însoțite în 50% din cazuri de diverse manifestări extraintestinale, inclusiv ulcere orale, artrită periferică oligoarticulară sau poliarticulară nedeformantă, spondilită sau sacroileită, episclerită sau uveită, eritem nodos, piodermă gangrenoasă, hepatită, colangită sclerozantă și episoade tromboembolice.

Farmacoterapie

Deși colita ulcerativă și boala Crohn par a fi entități distincte, aceleași medicamente sunt utilizate pentru tratarea lor. În ciuda cercetărilor ample, încă nu există scheme terapeutice specifice pentru aceste boli. Principalele medicamente utilizate pentru tratament sunt derivații acidului 5-aminosalicilic, corticosteroizii, imunomodulatorii (cum ar fi mercaptopurina sau azatioprina), metotrexatul și, mai recent, agenții biologici.

A. Acid 5-aminosalicilic (5-ASA)

5-AAS este un medicament activ topic cu diverse efecte antiinflamatorii. Este utilizat pentru tratarea colitei ulcerative active și a bolii Crohn, precum și în perioadele de inactivitate a bolii pentru menținerea remisiunii. Se absoarbe ușor în intestinul subțire, dar absorbția sa în colon este minimă. Au fost dezvoltați mai mulți compuși orali și topici pentru a elibera 5-AAS în colon sau intestin subțire, reducând în același timp absorbția sa. Cele mai frecvent utilizate formulări de 5-AAS sunt sulfasalazina, mesalamina și compușii azoici. Reacțiile adverse ale acestor medicamente sunt rare, dar includ greață, erupții cutanate, diaree, pancreatită și nefrită interstițială acută.

1. Medicamente orale cu mesalamină. Aceste medicamente cu 5-ASA sunt acoperite cu diverse rășini sensibile la pH sau ambalate în capsule cu eliberare prelungită. Pentaza eliberează 5-ASA lent de-a lungul intestinului subțire și colonului. Comprimatele se dizolvă la un pH de 7,0 și eliberează 5-ASA în porțiunea terminală a intestinului subțire și în porțiunea proximală a colonului. Un medicament are un sistem multi-matrice care eliberează treptat 5-ASA de-a lungul colonului.

2. Compuși azoici. Sulfasalazina, balsalazida și olsalazina conțin 5-AAS legat printr-o legătură azoică, care trebuie scindată de azo reductazele bacteriene din colon pentru a elibera 5-AAS. Absorbția acestor medicamente în intestinul subțire este neglijabilă . După eliberarea în colon, 5-AAS acționează topic, iar o mare parte din acesta este neabsorbită. Olsalazina conține două molecule de 5-AAS legate prin legătură azoică. Balsalazida conține 5-AAS legat de un purtător inert (4-aminobenzoil-β-alanină).

Sulfasalazina conține 5-AAS legat de o moleculă de sulfasalazină. Nu este încă clar dacă acest ultim grup are efecte antiinflamatorii. Un gram de sulfasalazină conține 400 mg de 5-AAS. Cu toate acestea, gruparea sulfasalazină este absorbită și poate provoca reacții adverse la 15 până la 30% dintre pacienți, o rată mult mai mare decât în cazul altor compuși 5-AAS. Reacțiile adverse legate de doză includ greață , cefalee, leucopenie, oligospermie și metabolism afectat al folatului. Reacțiile adverse alergice și idiosincratice includ febră, erupții cutanate, anemie hemolitică, neutropenie, agravarea colitei, hepatită, pancreatită și pneumonită. Din cauza efectelor sale secundare, sulfasalazina este utilizată mai rar decât alte 5-AAS. Trebuie administrată întotdeauna împreună cu folat. Până la 80% dintre persoanele care nu tolerează sulfasalazina tolerează mesalamina.

3. Mesalamină topică. 5-AAS este disponibil sub formă de supozitoare (mesalamină, 1000 mg) și clisme (mesalamină, 4 g/60 ml). Aceste formulări pot administra concentrații mult mai mari de 5-AAS la nivelul colonului distal decât compușii administrați oral. Reacțiile adverse sunt rare.

B. Corticosteroizi

Diverse formulări intravenoase, orale și topice de corticosteroizi au fost administrate pentru bolile inflamatorii intestinale. Acestea au o utilizare limitată în tratamentul pe termen scurt al bolilor moderate până la severe. Cu toate acestea, utilizarea prelungită este asociată cu efecte secundare semnificative, potențial ireversibile și trebuie evitată. Alegerea medicamentelor, calea de administrare, durata de utilizare și schemele de reducere treptată a dozelor se bazează mai mult pe predispoziții personale și experiență decât pe date riguroase din studii clinice. Cele mai frecvent utilizate formulări intravenoase sunt hidrocortizonul sau metilprednisolonul, administrate prin perfuzie continuă sau la fiecare 6 ore. Formulările orale includ prednisonul sau metilprednisolonul. Evenimentele adverse apar frecvent în timpul terapiei sistemice cu corticosteroizi pe termen scurt, inclusiv modificări ale dispoziției, insomnie, dispepsie,

creștere în greutate, edem, niveluri crescute de glucoză serică și facies lunar. Efectele secundare ale utilizării prelungite includ osteoporoza, osteonecroza capului femural, miopatie, cataractă și susceptibilitate la infecții. Suplimentarea cu calciu și vitamina D trebuie administrată tuturor persoanelor care primesc corticosteroizi pentru perioade prelungite. Densitometria osoasă trebuie luată în considerare la pacienții cu boli inflamatorii intestinale și alți factori de risc pentru osteoporoză, precum și la toți cei care necesită corticosteroizi pe termen lung. Preparatele topice sunt disponibile sub formă de supozitoare cu hidrocortizon (100 mg), spumă (90 mg) și clisme (100 mg). Budesonida este un glucocorticoid oral cu activitate antiinflamatoare topică ridicată, dar cu activitate sistemică redusă datorită metabolismului său hepatic extins la primul pasaj. Este disponibilă o formulă cu eliberare controlată care vizează medicamentul către ileonul terminal și colon. Aceasta suprimă mai puțin axa hipotalamo-hipofizo-adrenală și provoacă mai puține efecte secundare legate de steroizi decât hidrocortizonul sau prednisolonul.

C. Imunomodulatori: mercaptopurină, azatioprină sau metotrexat

Mercaptopurina și azatioprina sunt medicamente tiopurinice utilizate la pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă dependentă de corticosteroizi, în încercarea de a reduce sau elimina corticosteroizii și de a menține remisiunea . Azatioprina este convertită *in vivo* în mercaptopurină. Se consideră că metabolitul activ al mercaptopurinei este 6-tioguanina. Nivelurile de 6-tioguanină sunt monitorizate în unele contexte de cercetare , dar valoarea sa în tratarea majorității pacienților nu a fost stabilită. Reacțiile adverse ale mercaptopurinei și azatioprinei includ reacții alergice (febră, erupții cutanate sau artralgie) și reacții non-alergice (greață, vărsături, pancreatită, hepatotoxicitate, supresia măduvei osoase, infecții și un risc crescut de limfom), care apar la 15% dintre pacienți.

Trei enzime concurente participă la metabolismul mercaptopurinei, al metaboliților săi activi (6-tioguanină) și inactivi . Aproape una din 300 de persoane are o mutație homozigotă într-una dintre enzimele care metabolizează tiopurin metiltransferaza (TPMT), ceea ce conferă un risc de imunosupresie profundă; una din nouă este heterozigotă pentru TPMT, rezultând o activitate enzimatică intermediară. Se recomandă măsurarea activității funcționale TPMT înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul trebuie întrerupt la persoanele cu activitate TPMT alterată. Doza cea mai eficientă de mercaptopurină este de 1 până la 1,5 mg/kg sau de azatioprină, de 2 până la 3 mg/kg/zi. Pentru pacienții cu activitate TPMT normală, ambele medicamente trebuie inițiate la o doză bazată pe greutate. O hemoleucogramă completă este solicitată săptămânal timp de patru săptămâni, apoi la fiecare două săptămâni timp de patru săptămâni și ulterior la fiecare una până la trei luni pe durata tratamentului. Se efectuează teste funcționale hepatice periodice. Unii medici preferă creșterea treptată a dozei, în special pentru pacienții cu activitate TPMT intermediară sau pentru cei pentru care măsurarea activității enzimatice nu este disponibilă; ambele medicamente trebuie inițiate cu 25 mg/zi și crescute cu 25 mg la fiecare una până la două săptămâni, monitorizând în același timp mielosupresia până la atingerea dozei țintă. Dacă numărul de leucocite scade sub 3.000 până la 4.000/μL sau numărul de trombocite scade sub 100.000/μL, administrarea medicamentului trebuie întreruptă timp de cel puțin o săptămână înainte de a reduce doza zilnică cu 25 până la 50 mg.

Metotrexatul este utilizat pentru a trata pacienții cu enteropatie inflamatorie, în special cei cu boala Crohn care nu tolerează mercaptopurina. Metotrexatul este un analog al acidului dihidrofolic. Deși în doze mari interferează cu proliferarea celulară prin inhibarea metabolismului acidului nucleic, în doze mici are proprietăți antiinflamatorii, inclusiv inhibarea expresiei factorului de necroză tumorală în monocite și macrofage. Metotrexatul poate fi administrat intramuscular, subcutanat sau oral; efectele secundare includ greață, vărsături, stomatită, infecții, supresia măduvei osoase, fibroză hepatică și pneumonită care pune viața în pericol. O hemoleucogramă completă și teste funcționale hepatice trebuie efectuate la fiecare una până la trei luni pentru monitorizare. Este necesară suplimentarea cu folat (1 mg/zi).

D. Tratamente biologice

Deși cauza tulburărilor inflamatorii intestinale este necunoscută , se pare că un răspuns anormal al sistemului imunitar înnăscut al mucoasei la bacteriile luminale poate declanșa inflamația, care este perpetuată prin disreglarea imunității celulare. Sunt disponibile sau se află în studii clinice mai multe terapii biologice, cu un accent mai specific pe diferitele componente ale sistemului imunitar. Agenții biologici sunt foarte eficienți pentru pacienții cu boală refractară sau dependentă de corticosteroizi și pot îmbunătăți evoluția naturală a bolii. Cu toate acestea, beneficiile potențiale ale acestor agenți trebuie evaluate cu atenție în raport cu costul lor ridicat și cu riscul de efecte secundare grave și potențial letale.

1. Tratament anti-TNF. TNF este una dintre principalele citokine proinflamatorii din răspunsul $_{\text{T helper}}$. TNF are două forme biologic active: o formă solubilă (sTNF), care este scindată enzimatic de pe suprafața celulei, și un precursor legat de membrană (tmTNF). Atunci când oricare dintre aceste forme se leagă de receptorii TNF de pe celulele efectoare, aceasta inițiază o serie de căi de semnalizare care declanșează activarea genetică inflamatorie. În prezent, există trei anticorpi monoclonali împotriva TNF pentru tratamentul sindromului de intestin iritabil: infliximab, adalimumab și certolizumab. Toate cele trei medicamente se leagă atât de TNF solubil, cât și de TNF legat de membrană și îl neutralizează în macrofage și limfocitele T activate, prevenind astfel stimularea celulelor efectoare de către TNF. Atunci când se leagă de TNF membranar, infliximab și adalimumab induc, de asemenea, apoptoza și liza celulară în celulele producătoare de TNF.

Infliximab este un anticorp IgG himeric (75% uman/25% murin) $_{\text{administrat}}$ prin perfuzie intravenoasă. Pentru inducția imediată, se recomandă un regim de trei doze de 5 mg/kg administrat în săptămânile 0, 2 și 6, urmat de perfuzii intravenoase la fiecare opt săptămâni pentru terapia de întreținere . Reacțiile acute apar la 5% până la 10% din perfuziile intravenoase, dar sunt mai puțin frecvente la pacienții care primesc o schemă regulată de perfuzii sau imunomodulatori concomitenți (de exemplu, azatioprină sau metotrexat). Aproape toate reacțiile sunt ușoare până la moderate (greață; cefalee; amețeli; urticarie; diaforeză; sau simptome cardiopulmonare ușoare, inclusiv senzație de apăsare în piept, dispnee sau palpitații) și pot fi gestionate prin încetinirea vitezei de perfuzie și administrarea de paracetamol și difenhidramină. Reacțiile severe (hipotensiune arterială, dificultăți de respirație severe, frisoane, disconfort toracic foarte intens) apar la 1% dintre pacienți și uneori necesită oxigen, difenhidramină, hidrocortizon și epinefrină. Reacțiile asemănătoare bolii serice întârziate apar la 1% dintre pacienți. În cazul injecțiilor intravenoase intermitente

repetate, la până la 40% dintre pacienți se dezvoltă anticorpi împotriva infliximab, aceştia fiind asociați cu o durată mai scurtă a răspunsului sau cu pierderea răspunsului și cu un risc crescut de reacții acute la perfuzie. Administrarea de infliximab conform unui regim de întreținere programat (de exemplu, la fiecare opt săptămâni), utilizarea concomitentă de infliximab și alți imunomodulatori (azatioprină, mercaptopurină sau metotrexat) sau tratamentul cu corticosteroizi (200 mg hidrocortizon intravenos) înainte de perfuzie reduce considerabil formarea de anticorpi la aproximativ 10%.

Adalimumab este un anticorp uman împotriva IgG1 administrat subcutanat. O doză de 160 mg în săptămâna 0 și 80 mg în săptămâna 2 este recomandată pentru inducția imediată , urmată de terapie de întreținere de 40 mg subcutanat o dată la două săptămâni. Certolizumab este un compus de fuziune în care porțiunea Fab1 a unui anticorp himeric împotriva TNF (95% uman/5% murin) este legată de polietilen glicol pentru a-i prelungi timpul de înjumătățire. O doză de 400 mg în săptămânile 0, 2 și 4 este recomandată pentru inducția imediată, urmată de terapie de întreținere de 400 mg la fiecare patru săptămâni. Atât adalimumab, cât și certolizumab se administrează subcutanat. Reacțiile la locul injectării (arsură, durere, roșeață, mâncărime) sunt frecvente, dar aproape întotdeauna ușoare și se rezolvă spontan. Deoarece sunt administrate subcutanat, reacțiile de hipersensibilitate acute și întârziate sunt rare. Aproximativ 5% dintre pacienți dezvoltă anticorpi împotriva adalimumab și 10% împotriva certolizumab, ceea ce poate scurta durata răspunsului la medicament sau poate duce la o pierdere a răspunsului.

Infecțiile severe apar la 2% până la 5% dintre pacienții care primesc terapie anti-TNF, inclusiv sepsis, pneumonie, abcese și celulită; cu toate acestea, studiile de control sugerează că riscul crescut poate fi atribuit severității mai mari a bolii și utilizării concomitente de corticosteroizi. Pacienții tratați cu agenți anti-TNF prezintă un risc crescut de a dezvolta infecții bacteriene, tuberculoză, micoze (candidoză , histoplasmoză, coccidioidomicoză, nocardioză), reactivarea hepatitei B și alte infecții oportuniste. Înainte de a utiliza acești agenți, trebuie efectuat screening pentru tuberculoza latentă utilizând testul derivatului proteic purificat și o radiografie toracică. Un procent mare de pacienți dezvoltă anticorpi antinucleari și anti-ADN, dar lupusul indus de medicamente este rar. Toți agenții pot provoca reacții hepatice severe care duc la insuficiență hepatică acută; enzimele hepatice trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului. Unele studii sugerează că terapiile anti-TNF cresc riscul de malignități, în special limfom non-Hodgkin (6 la 10.000 de pacienți-ani) și cancer de piele non-melanom. Există raportări rare de cazuri de neurită optică și boli demielinizante, inclusiv scleroză multiplă. Terapiile anti-TNF pot agrava insuficiența cardiacă congestivă la pacienții cu boli de inimă.

2. Antiintegrine. Natalizumab este un anticorp monoclonal umanizat care vizează integrinele $\alpha 4$, reduce mișcarea leucocitelor circulante prin vasele de sânge și suprimă inflamația cronică. Este eficient în inducerea și menținerea răspunsului și a remisiunii la persoanele cu boala Crohn. Utilizarea sa este limitată la pacienții cu boala Crohn care nu au prezentat ameliorări cu alte terapii, deoarece crește incidența leucoencefalopatiei multifocale progresive cauzată de reactivarea virusului JC.

Atif W și colab. Profilul de siguranță al terapiilor pentru bolile inflamatorii intestinale: riscuri infecțioase. Med Clin North Am. Ianuarie 2010;94(1):115-33. [PMID: 19944801]

Beaugerie L și colab. Tulburări limfoproliferative la pacienții tratați cu tiopurine pentru boala inflamatorie intestinală: un studiu prospectiv observațional de cohortă. Lancet. 7 noiembrie 2009;374(9701):1617-25. [PMID: 19837455]

Clark M și colab. Conferința de dezvoltare a consensului Asociației Americane de Gastroenterologie privind utilizarea produselor biologice în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale, 21-23 iunie 2006. Gastroenterology. Iulie 2007;133(1):312-39. [PMID: 17631151]

Lewis JD și colab. Momentul mielosupresiei în timpul terapiei cu tiopurină pentru boala inflamatorie intestinală: implicații pentru recomandările de monitorizare . Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Nov;7(11):1195-201. [PMID: 19631285]

Siegel CA și colab. Riscul de limfom asociat cu terapia combinată cu anti-factor de necroză tumorală și imunomodulatori pentru tratamentul bolii Crohn: o meta-analiză. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 august;7(8):874-81. [PMID: 19558997]

Suport social pentru pacienții cu enteropatie inflamatorie

Bolile inflamatorii intestinale sunt afecțiuni pe tot parcursul vieții, cu efecte emoționale și sociale profunde asupra pacienților. Persoanele afectate ar trebui încurajate să participe la *Fundația Americană pentru Crohn și Colită.* Aceștia pot contacta sediul central la adresa 444 Park Avenue South, etajul 11, New York, NY 10016-7374; telefon 212-685-3440. Site web: http://www.ccfa.org .

1. Boala Crohn

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Început treptat.
- Focare intermitente de febră ușoară, diaree și durere în cadranul inferior drept.
- Masă și hipersensibilitate în cadranul inferior drept.
- Afectare perianală cu abces și fistule.
- Teste radiografice pentru ulcerații, stenoze sau fistule ale intestinului subțire sau colonului.

Generalități

Într-o treime din cazurile de boală Crohn, este afectat doar intestinul subțire, cel mai frecvent ileonul terminal (ileită). La jumătate dintre pacienți, sunt implicate atât intestinul subțire, cât și colonul, cel mai adesea ileonul terminal și colonul ascendent proximal adiacent (ileocolită). La 20% dintre pacienți, este afectat doar colonul. O treime din cazuri prezintă afectare perianală concomitentă (fistule, fisuri, abcese). La mai puțin de 5% dintre pacienți, este implicat tractul gastrointestinal superior. Spre deosebire de colita ulcerativă, boala Crohn este un proces transmural care poate duce la inflamația și ulcerația mucoasei, stricturi, dezvoltarea fistulelor și formarea de abcese. Fumatul este puternic asociat cu dezvoltarea bolii Crohn, rezistența la tratamentul medical și recidiva precoce a bolii.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Datorită variabilității locului afectat și severității inflamației, boala

Crohn se poate prezenta cu diverse semne și simptome. În timpul consultației, medicul trebuie să acorde o atenție deosebită prezenței febrei, stării generale de bine a pacientului, pierderii în greutate, durerilor abdominale, numărului de scaune moi pe zi și oricăror rezecții chirurgicale anterioare. Examinarea fizică trebuie să se concentreze pe temperatura, greutatea și starea nutrițională a pacientului, prezența sensibilității abdominale sau a masei, tușeul rectal și manifestările extraintestinale (descrise mai târziu). Cel mai frecvent, este prezentă una sau o combinație a următoarelor varietăți clinice.

1. Boala inflamatorie intestinală cronică. Aceasta este cea mai frecventă manifestare și este adesea observată la persoanele cu ileită și ileocolită. Pacienții raportează stare generală de rău și pierdere în greutate și energie. La pacienții cu ileită sau ileocolită, poate fi prezentă diaree, aproape niciodată cu sânge și adesea intermitentă. La pacienții cu colită care afectează rectul sau hemicolonul stâng, pot apărea diaree cu sânge și urgență fecală, imitând simptomele - colitei ulcerative. Durerea colică sau constantă în cadranul inferior drept sau în regiunea periombilicală este frecventă. Examenul fizic relevă sensibilitate focală, de obicei în cadranul inferior drept. O masă palpabilă, sensibilă, poate fi găsită în abdomenul inferior, reprezentând ansele îngroșate sau încâlcite ale intestinului inflamat.

2. Obstrucție intestinală. Îngustarea intestinului subțire poate apărea din cauza inflamației, spasmului sau stenozei fibroase. Pacienții raportează flatulență postprandială, dureri colicale și borborigme intense. Acest lucru apare uneori la pacienții cu simptome inflamatorii active (vezi mai sus) sau în stadiu avansat al bolii fibrotice cronice, fără alte semne sau simptome generale de inflamație.

3. Boală penetrantă și fistule. Un subgrup de pacienți dezvoltă tracturi fistuloase care penetrează intestinul, unde conținutul poate rămâne blocat sau se pot forma fistule cu structurile adiacente . Penetrarea prin intestin poate duce la un flegmon sau abces intra-abdominal sau retroperitoneal, care se manifestă prin febră, frisoane, o masă abdominală sensibilă și leucocitoză. Fistulele dintre intestinul subțire și colon sunt adesea asimptomatice, dar pot provoca diaree, pierdere în greutate, suprapopulare bacteriană și malnutriție. Fistulele vezicii urinare duc la infecții recurente. Fistulele vaginale provoacă secreții urât mirositoare și probleme de igienă personală. Fistulele pielii apar aproape întotdeauna la locul cicatricilor chirurgicale.

4. Boală perianală. O treime dintre pacienții cu afectare a intestinului subțire sau gros dezvoltă boală perianală, care se manifestă prin lambe de piele mari și dureroase, fisuri anale, abcese perianale și fistule.

5. Manifestări extraintestinale. Manifestările extraintestinale - pot fi observate atât în boala Crohn, cât și în colita ulcerativă. Acestea includ artralgie, artrită, irită sau uveită, piodermă gangrenoasă (Fig. 15-3) sau eritem nodos. Leziunile aftoase orale sunt frecvente. Există o prevalență mai mare a calculilor biliari din cauza malabsorbției sărurilor biliare în ileonul terminal. Poate apărea nefrolitiază cu calculi de urați sau oxalat de calciu.

B. Date de laborator

Corelația dintre studiile de laborator și tabloul clinic al pacientului este slabă. Valorile de laborator pot indica activitate inflamatorie sau complicații nutriționale ale bolii . În toate cazurile, sunt necesare o hemoleucogramă completă și nivelurile de albumină serică. Anemia poate fi cauzată de inflamație cronică, sângerări mucoase, deficit de fier sau malabsorbție a vitaminei B12 $_{\text{secundară}}$ inflamației sau rezecției ileale terminale. Leucocitoza indică, în general, inflamație sau formarea de abcese sau poate fi secundară terapiei cu corticosteroizi. Hipoalbuminemia poate fi cauzată de pierderea proteinelor intestinale (enteropatie cu pierdere de proteine), malabsorbție, supraaglomerare bacteriană sau inflamație cronică. Rata de sedimentare a eritrocitelor sau concentrația de proteină C reactivă este crescută la multe persoane în timpul inflamației active. La pacienții cu inflamație intestinală, concentrațiile de lactoferină sau calprotectină fecală sunt, de asemenea, crescute. Probele fecale sunt trimise pentru testare pentru agenți patogeni comuni, ouă și paraziți, leucocite, grăsimi și *toxină C. difficile.*

C. Studii diagnostice speciale

La majoritatea pacienților, diagnosticul inițial al bolii Crohn se bazează pe un tablou clinic consistent susținut de

▲ **Figura 15-3.** Piodermă gangrenoasă pe piciorul unei persoane cu boala Crohn. (Revendicat la Jack Resneck, Sr, MD; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Culoare al Medicinei de Familie.* McGraw-Hill, 2009.)

Diagnosticul se stabilește pe baza datelor endoscopice, patologice și radiografice. Colonoscopia este, în general, efectuată mai întâi pentru a evalua colonul și ileonul terminal, precum și pentru a obține biopsii ale mucoasei. Constatările endoscopice tipice includ ulcere aftoase, fie liniare, fie stelate; stricturi; și afectare segmentară cu

zone de mucoasă cu aspect normal adiacente zonelor de mucoasă inflamată. În 10% din cazuri, este dificil să se distingă colita ulcerativă de boala Crohn. Granuloamele sunt identificate la biopsie la mai puțin de 25% dintre pacienți, dar sunt foarte sugestive pentru boala Crohn. Enterografia CT sau RMN sau o serie de studii gastrointestinale superioare cu bariu și urmărire a intestinului subțire se obțin adesea la pacienții cu suspiciune de afectare a intestinului subțire. Constatările sugestive includ ulcerații, stricturi și fistule. În plus, enterografia CT sau RMN permite identificarea îngroșării și vascularizației pereților intestinali, precum și a creșterii mucoasei și a impactării grăsimii. Imagistica capsulelor ajută la stabilirea diagnosticului atunci când există o suspiciune puternică de afectare a intestinului subțire, dar radiografiile sunt normale sau nediagnostice. Pentru cazurile cu incertitudine diagnostică, este disponibil comercial un grup de șapte teste care măsoară autoanticorpii împotriva P-ANCA și anticorpii împotriva drojdiei *Saccharomyces cerevisiae,* porinei C a membranei externe a *E. coli* și flagelinei bacteriene Cbirl (Prometheus IBD Serology 7). Este recomandată cu o precizie de 92% pentru diagnosticarea bolii inflamatorii intestinale și pentru a distinge între boala Crohn și colita ulcerativă.

Complicații

A. Abcese

Prezența unei mase abdominale sensibile cu febră și leucocitoză sugerează un abces. Este necesară o tomografie computerizată abdominală urgentă pentru confirmarea diagnosticului. Pacienții trebuie să primească antibiotice cu spectru larg. De obicei, este necesar drenaj percutanat sau intervenție chirurgicală.

B. Obstrucţie

Obstrucția intestinului subțire poate fi secundară inflamației active sau stricturii fibroase cronice și este adesea precipitată acut de supraalimentare. Pacienții necesită fluide intravenoase cu aspirație nazogastrică. Corticosteroizii sistemici sunt indicați la pacienții cu semne sau simptome de inflamație activă, dar nu sunt utili la persoanele cu o afecțiune fixă, inactivă. Pacienții care nu se ameliorează cu tratament medical necesită rezecție chirurgicală a zonei stenotice sau repararea stricturii.

C. Fistule abdominale și rectovaginale

Multe fistule sunt asimptomatice și nu necesită tratament specific. În cele din urmă, aproape toate fistulele simptomatice necesită tratament chirurgical, deși tratamentul medical este eficient la un subgrup de pacienți și este aproape întotdeauna încercat mai întâi la pacienții ambulatori stabili. Abcesele mari asociate cu fistule justifică drenaj percutanat sau chirurgical. După drenajul percutanat, se administrează un tratament prelungit cu antibiotice pentru a reduce infecțiile recurente până când fistula se închide sau este îndepărtată chirurgical . Fistulele se pot închide temporar ca răspuns la nutriția parenterală totală (NPT) sau la dietele orale elementare, dar recidivează la reluarea alimentației orale. Agenții imunomodulatori induc vindecarea fistulei la o treime dintre pacienți în decurs de trei până la șase luni. Pentru fistulele care nu se închid cu imunomodulatori, agenții anti-TNF promovează închiderea în decurs de 10 săptămâni în până la 60% din cazuri, dar mai mult de jumătate recidivează în decurs de un an, în ciuda tratamentului continuu. În fistulele simptomatice care nu răspund la regimul terapeutic, tratamentul chirurgical este necesar și este, de asemenea, efectuat frecvent în fistulele care apar proximal zonelor de stenoză intestinală.

D. Boala perianală

Pacienții cu fisuri, fistule și lambouri cutanate prezintă adesea - disconfort perianal. Tratamentul cu succes al bolii intestinale active îmbunătățește, de asemenea, afectarea perianală. Managementul țintit al afectării perianale poate fi dificil și este cel mai bine abordat în colaborare cu un chirurg cu experiență în afecțiuni colorectale. RMN-ul pelvin și ecografia endoscopică sunt cele mai bune studii neinvazive pentru evaluarea fistulelor perianale. Pacienții trebuie instruiți cu privire la îngrijirea adecvată a pielii perianale, inclusiv curățarea blândă cu un pansament umed (cum ar fi un șervețel umed pentru bebeluși), urmată de uscare cu un uscător de păr rece, curățarea zilnică cu băi de șezut sau spălarea cu apă și utilizarea de dischete demachiante sau tampoane perineale pentru a absorbi drenajul. Antibioticele orale (metronidazol, 250 mg de trei ori pe zi sau ciprofloxacină, 500 mg de două ori pe zi) pot ameliora simptomele sau pot promova vindecarea la pacienții cu fisuri sau fistule necomplicate, dar recurența simptomelor este frecventă. Fisurile rezistente se ameliorează uneori cu supozitoare cu mesalamină sau unguent topic cu tacrolimus 0,1%. Imunomodulatorii sau agenții anti-TNF promovează ameliorarea simptomatică pe termen scurt a fisurilor anale la două treimi dintre pacienți și induc închiderea completă la până la jumătate. Cu toate acestea, mai puțin de o treime rămân în remisie simptomatică în timpul terapiei de întreținere pe termen lung.

Un abces anorectal trebuie suspectat la pacienții cu durere perianală severă, constantă sau durere perianală însoțită de febră. Abcesele superficiale sunt evidente la examinarea perianală, dar abcesele perirectale profunde pot fi detectate prin tușeu rectal sau tomografie computerizată pelviană. În funcție de localizarea abcesului, drenajul chirurgical poate fi efectuat prin incizie sau prin plasarea unui cateter sau seton. Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții cu simptome severe, refractare, dar este cel mai bine efectuată după optimizarea tratamentului medical pentru boala Crohn.

E. Carcinom

Pacienții cu boală Crohn în colon prezintă un risc crescut de a dezvolta carcinom de colon; prin urmare, se recomandă colonoscopia anuală de screening pentru a identifica displazia sau cancerul la pacienții cu colită Crohn de opt ani sau mai mult. Persoanele cu boală Crohn prezintă un risc crescut de limfom și adenocarcinom al intestinului subțire; cu toate acestea, ambele sunt rare.

F. Hemoragie

Spre deosebire de colita ulcerativă, sângerările severe sunt rareori observate în boala Crohn.

G. Malabsorbție

Malabsorbția poate apărea după rezecții chirurgicale extinse ale intestinului subțire și din cauza creșterii bacteriene excesive la pacienții cu fistule enterocolonice, îngustare și stază care permit dezvoltarea excesivă a bacteriilor.

Diagnostic diferențial

Durerea abdominală cronică cu colici și diareea sunt tipice sindromului de intestin iritabil și bolii Crohn, dar studiile radiografice sunt normale în prima dintre ele. Boala celiacă poate provoca diaree cu malabsorbție. Febra și durerea acută în cadranul

inferior drept pot imita apendicita sau *enterita cauzată de Yersinia enterocolitica.* Limfomul intestinal provoacă febră, durere, pierdere în greutate și anomalii pe radiografiile intestinului subțire care pot imita boala Crohn. Pacienții cu SIDA nediagnosticată se pot prezenta cu febră și diaree. Colita segmentară este de obicei cauzată de tuberculoză, *Entamoeba histolytica, Chlamydia* sau colită ischemică. La pacienții cu boală inflamatorie intestinală, poate apărea infecție cu [organisme nespecificate].
C. Dificil sau CMV și imită o recurență a bolii. Uneori este dificil să se facă imediat distincția între diverticulita cu abces și boala Crohn. AINS pot exacerba boala inflamatorie intestinală și pot provoca, de asemenea, colită.

din cauza AINS, care se caracterizează prin ulcere la nivelul intestinului subțire sau colonului, eroziuni sau stenoză care tind să fie mai severe în ileonul terminal și colonul drept.

► Tratamentul bolii active

Boala Crohn este o afecțiune cronică, care durează toată viața, caracterizată prin pusee și perioade de remisie. Nu există un tratament specific și, prin urmare, managementul actual se concentrează pe ameliorarea simptomelor și controlul procesului bolii. Tratamentul ar trebui să răspundă nevoilor specifice ale fiecărui individ. Toți pacienții cu boala Crohn ar trebui să beneficieze de consiliere pentru renunțarea la fumat.

A. Nutriţie

1. Dietă. Pacienții trebuie să urmeze o dietă echilibrată, cu cât mai puține restricții posibil. Consumul de mese mici și mai frecvente poate fi util. Pacienții cu diaree trebuie încurajați să bea lichide pentru a evita deshidratarea. Mulți pacienți raportează că anumite alimente le agravează simptomele, în special alimentele prăjite sau grase. Deoarece intoleranța la lactoză este frecventă, este indicată o încercare de eliminare a produselor lactate dacă flatulența sau diareea sunt acuze proeminente. Pacienții cu simptome obstructive ar trebui să urmeze o dietă săracă în reziduuri, adică fără fructe sau legume crude, popcorn, nuci etc. Rezecția a mai mult de 100 cm de ileon terminal duce la malabsorbție a grăsimilor, iar în aceste cazuri se recomandă o dietă săracă în grăsimi. Vitamina $_{B12\ parenterală}$ (100 mcg intramuscular lunar) este în general necesară la pacienții cu rezecție ileală anterioară sau boală ileală terminală extinsă .

2. Tratament enteral. La copiii și adolescenții cu nutriție deficitară și retard de creștere, poate fi necesar tratament enteral suplimentar prin sondă nazogastrică.

3. Nutriția parenterală totală (NPT) este utilizată pentru perioade scurte de timp la pacienții cu boală activă și pierdere progresivă în greutate sau la cei care așteaptă o intervenție chirurgicală și care sunt malnutriți, dar nu pot tolera alimentația enterală din cauza obstrucției de grad înalt, fistulelor cu drenaj la nivel înalt, diareei severe sau durerilor abdominale. Este necesară pentru perioade lungi de timp la un subgrup mic de pacienți cu rezecții intestinale extinse care dezvoltă sindromul de intestin scurt cu malnutriție.

B. Medicamente simptomatice

Există mai multe mecanisme prin care poate apărea diareea în boala Crohn, pe lângă boala activă în sine. Tratamentul empiric rezonabil oferă adesea o îmbunătățire terapeutică care evită necesitatea corticosteroizilor sau imunosupresoarelor. Afectarea ileonului terminal în boala Crohn sau rezecția ileală anterioară reduce uneori absorbția acidului biliar și provoacă diaree secretorie a colonului. Această diaree răspunde aproape întotdeauna la 2 până la 4 g de colestiramină, 5 g de colestipol sau 625 mg de colesevelam o dată sau de două ori pe zi înainte de mese pentru a lega sărurile biliare malabsorbite. Persoanele cu boală ileală extinsă care implică mai mult de 100 cm de rezecție ileală au o malabsorbție a sărurilor biliare atât de severă încât pot prezenta steatoree. Acești pacienți pot beneficia de o dietă săracă în grăsimi; medicamentele care leagă sărurile biliare exacerbează diareea și nu trebuie administrate. Pacienții cu boala Crohn prezintă risc de supraaglomerare bacteriană la nivelul intestinului subțire (SIBO) din cauza fistulelor enterice, rezecției ileale și motilității afectate și pot beneficia de un tratament cu antibiotice cu spectru larg (vezi mai sus, SIBO). Alte cauze ale diareei includ deficitul de lactază și sindromul de intestin scurt (descrise în alte secțiuni). Medicația antidiareică este benefică pentru unii pacienți. Loperamida (2 până la 4 mg), difenoxilatul cu atropină (un comprimat) sau tinctura de opiu (cinci până la 15 picături) pot fi administrate după cum este necesar, de până la patru ori pe zi. Din cauza riscului de megacolon toxic, aceste medicamente nu trebuie administrate pacienților cu colită activă severă.

C. Farmacoterapie specifică

1. Acid 5-aminosalicilic. Mesalamina (în doze cuprinse între 2,4 și 4,8 g/zi sau 4 g/zi, în funcție de formulare) a fost utilizată de mult timp pentru tratamentul inițial al bolii Crohn ușoare până la inactive a colonului și a tractului ileocolonic. Cu toate acestea, meta-analizele datelor publicate și nepublicate sugerează că mesalamina are o valoare mică sau deloc în tratarea bolii Crohn active sau în menținerea remisiunii. În ciuda acestor constatări, mulți medici utilizează încă mesalamina ca tratament de primă linie pentru pacienții cu boală ușoară, datorită siguranței sale în comparație cu alți agenți.

2. Antibiotice. Medicii prescriu, de asemenea, pe scară largă antibiotice pentru a trata boala Crohn activă, deși meta-analizele studiilor clinice controlate sugerează că acestea au o eficacitate redusă sau deloc. S-a emis ipoteza că antibioticele pot reduce inflamația prin modificarea florei intestinale, scăderea creșterii excesive bacteriene sau controlul microperforațiilor. Metronidazolul oral (10 mg/kg zilnic), ciprofloxacina (500 mg de două ori pe zi) sau rifaximina (400 mg de trei ori pe zi) sunt adesea administrate timp de șase până la 12 săptămâni.

3. Corticosteroizi. Aproape jumătate dintre pacienții cu boală Crohn moderată necesită corticosteroizi la un moment dat în evoluția bolii. Aceste medicamente suprimă semnificativ semnele și simptomele clinice acute la majoritatea pacienților cu afectare a intestinului subțire și gros; cu toate acestea, ele nu modifică boala de bază. Un preparat de budesonidă cu eliberare ileală, 9 mg o dată pe zi, timp de opt până la 16 săptămâni, induce remisia la 50% până la 70% dintre pacienții cu boală Crohn ușoară până la moderată care afectează ileonul terminal sau colonul ascendent. După tratamentul inițial, budesonida este redusă treptat pe parcursul a două până la patru săptămâni, în trepte de 3 mg. În unele cazuri, se poate administra o doză mică de budesonidă (6 mg/zi) timp de un an pentru a menține remisia. Budesonida este superioară mesalaminei, dar puțin mai puțin eficientă decât prednisonul. Totuși, deoarece budesonida este însoțită de o scădere marcată a efectelor adverse acute și cronice asociate cu steroizii, inclusiv o reducere mai mică a densității minerale osoase, este preferată altor corticosteroizi generali pentru tratamentul bolii Crohn ușoare până la moderate care afectează ileonul terminal sau colonul ascendent.

Prednisonul sau metilprednisolonul, în doze de 40 până la 60

mg/zi, se administrează de obicei pacienților cu boală Crohn severă care afectează colonul distal sau intestinul subțire proximal sau la care tratamentul cu budesonidă a eșuat. Remisiunea sau ameliorarea semnificativă apare la peste 80% dintre pacienți în decurs de opt până la 16 săptămâni de tratament. După ameliorarea în decurs de două săptămâni, doza este redusă treptat cu 5 mg/săptămână până când se atinge o doză de 20 mg/zi. Se recomandă apoi o reducere lentă a dozei, de 2,5 mg/săptămână. În aproape 20% din cazuri, nu este posibilă întreruperea completă a corticosteroizilor fără o exacerbare simptomatică. În plus, peste 50% dintre pacienții care obțin o remisie inițială cu corticosteroizi vor recidiva în decurs de un an. Utilizarea prelungită a corticosteroizilor în doze mici (2,5 până la 10 mg/zi) trebuie evitată din cauza complicațiilor asociate (vezi mai sus). Persoanele care necesită terapie pe termen lung cu corticosteroizi trebuie să primească imunomodulatori (așa cum este descris mai jos) în efortul de a întrerupe corticosteroizii.

Pacienții ale căror simptome persistă în ciuda corticosteroizilor administrați oral sau care prezintă febră mare, vărsături persistente, dovezi de obstrucție intestinală, pierdere severă în greutate, sensibilitate abdominală intensă sau suspiciune de abces trebuie spitalizați. La pacienții cu o masă abdominală inflamatorie, palpabilă, sensibilă, trebuie efectuată o tomografie computerizată a abdomenului înainte de administrarea corticosteroizilor pentru a exclude un abces. Dacă nu se identifică un abces, se administrează corticosteroizi parenterali (așa cum este descris pentru colita ulcerativă).

4. Imunomodulatori: azatioprină, mercaptopurină sau metotrexat. Imunomodulatorii sunt administrați la aproape două treimi dintre pacienții cu boala Crohn care nu răspund la corticosteroizi sau necesită cure repetate de terapie prelungită cu corticosteroizi pentru a controla simptomele. Aceste medicamente permit eliminarea sau reducerea corticosteroizilor la peste 75% dintre pacienți, iar închiderea fistulei are loc la 30% dintre pacienți. În Statele Unite, mercaptopurina sau azatioprina sunt utilizate mai frecvent decât metotrexatul. Timpul median până la răspunsul simptomatic este de două până la patru luni, deci acești agenți nu sunt utili pentru exacerbările acute. Meta-analizele studiilor clinice controlate sugerează că pacienții cu boala Crohn tratați cu medicamente imunomodulatoare au o probabilitate de trei ori mai mare de a obține remisia și de 2,25 ori mai mare de a menține remisia decât cei care primesc corticosteroizi. Odată ce pacienții intră în remisie, medicamentele imunomodulatoare reduc rata de recidivă la trei ani de la peste 60% la mai puțin de 25% (vezi secțiunea despre imunomodulatoare de la începutul acestui paragraf). Metotrexatul (25 mg intramuscular sau subcutanat săptămânal timp de 12 săptămâni, urmat de 12,5 până la 15 mg o dată pe săptămână) este utilizat din ce în ce mai mult la pacienții care nu răspund la sau nu tolerează mercaptopurina sau azatioprina. Deoarece absorbția orală poate fi neregulată, se preferă administrarea parenterală. Alte imunosupresoare sunt investigate pentru tratamentul bolii Crohn, inclusiv ciclosporina și talidomida; cu toate acestea, eficacitatea a fost moderată, iar toxicitatea mai mare în comparație cu tiopurinele.

5. Terapii anti-TNF. Infliximab, adalimumab și certolizumab sunt utilizate pentru a trata pacienții cu boală Crohn moderată până la severă (inclusiv boală fistulizantă) care nu au răspuns adecvat la mesalamină, antibiotice, corticosteroizi sau imunomodulatori. Acești agenți sunt, de asemenea, utilizați pentru a trata boala severă la pacienții spitalizați și manifestările extraintestinale ale bolii Crohn (cu excepția neuritei optice).

A. Terapie de inducție acută. Dozele pentru regimul de inducție acută sunt descrise mai jos. Îmbunătățirea clinică se observă la până la 66% dintre pacienți în timpul tratamentului de inducție imediată.

B. Terapie de întreținere. După răspunsul clinic inițial, simptomele reapar la peste 80% dintre pacienți în primul an fără tratament de întreținere. Prin urmare, se recomandă aproape întotdeauna continuarea terapiei de întreținere programate (infliximab, 5 mg/kg în perfuzie la fiecare opt săptămâni; adalimumab, 40 mg subcutanat la fiecare două săptămâni; certolizumab, 400 mg subcutanat la fiecare patru săptămâni). Cu această terapie de întreținere pe termen lung, aproximativ 66% dintre pacienți prezintă un răspuns clinic pozitiv, iar simptomele se rezolvă complet în până la 50%. În unele cazuri, eficacitatea medicamentului se pierde treptat sau complet, necesitând o creștere a dozei (infliximab 10 mg/kg; adalimumab 80 mg), o reducere a intervalelor de dozare (infliximab la fiecare șase săptămâni; adalimumab săptămânal), o schimbare la un alt medicament sau întreruperea terapiei anti-TNF. În alte cazuri, eficacitatea se pierde din cauza dezvoltării de anticorpi împotriva agentului anti-TNF. Terapia de întreținere programată are o probabilitate mai mică de a duce la dezvoltarea de anticorpi anti-TNF și o probabilitate mai mare de a obține un răspuns susținut. Tratamentul concomitent cu agenți anti-TNF și imunomodulatori (azatioprină, mercaptopurină sau metotrexat) reduce riscul de a dezvolta anticorpi anti-TNF, dar crește riscul complicațiilor anti-TNF, cum ar fi limfomul hepatosplenic cu celule T. Prin urmare, nu există un consens cu privire la utilizarea agenților anti-TNF singuri sau în combinație cu imunomodulatori în terapia de întreținere, în special cu unicul scop de a reduce incidența formării de anticorpi anti-TNF.

C. Alte aspecte de luat în considerare. Persistă controversa cu privire la continuarea rezervării agenților anti-TNF ca terapie de linia a doua pentru persoanele cu boală Crohn moderată până la severă care nu au prezentat ameliorări în urma administrării anterioare de corticosteroizi și imunomodulatori (terapie „ascent") sau dacă aceștia ar trebui utilizați la debutul bolii (terapie „decrease") cu scopul de a induce o remisie precoce și de a modifica cursul natural al bolii. În studiile pivot de fază III care au evaluat eficacitatea agenților anti-TNF, ratele de remisie au fost semnificativ mai mari la persoanele a căror boală a durat mai puțin de cinci ani. Într-un studiu din 2008 efectuat pe pacienți cu boală Crohn moderată până la severă, cu o durată mai mică de patru ani, terapia de „decrease" (infliximab pentru inducție, urmată de azatioprină pentru întreținere) a fost comparată cu terapia de „decrease" (corticosteroizi urmați de azatioprină și apoi, pe rând, urmați de infliximab). După un an, 61% dintre persoanele care au primit terapie descendentă au prezentat remisie clinică, comparativ cu 42% dintre cele care au primit terapie ascendentă. În plus, vindecarea mucoasei a fost observată la 73% dintre pacienții tratați cu terapie descendentă, comparativ cu doar 30% dintre cei care au primit terapie ascendentă. Au fost obținute dovezi suplimentare care susțin utilizarea terapiei combinate în tratamentul în stadiu incipient, inclusiv un studiu amplu, nepublicat, din 2008 (SONIC) care a combinat trei componente terapeutice: terapia combinată cu infliximab și azatioprină, comparativ cu infliximab sau azatioprină administrate singure, la subiecții cu boală Crohn moderată până la severă care nu primiseră imunomodulatori sau agenți anti-TNF. După șase luni, ratele de remisie clinică (57%) și vindecarea mucoasei (44%) au fost semnificativ mai mari cu terapia combinată decât cu oricare dintre agenți singuri. Sunt necesare mai multe cercetări, dar un număr tot mai mare de date susține utilitatea agenților anti-TNF în stadiile

incipiente ale bolii la persoanele cu boală Crohn moderată sau severă.

► Indicații chirurgicale

Mai mult de jumătate dintre pacienți necesită cel puțin o procedură chirurgicală. Principalele indicații pentru intervenția chirurgicală sunt rezistența la tratamentul medical, abcesul intraabdominal, sângerările abundente, fistulele interne sau perianale refractare simptomatice și obstrucția intestinală. Pacienții cu simptome obstructive cronice provenite de la un segment scurt de strictură ileală sunt cel mai bine tratați prin rezecție sau repararea stricturii (mai degrabă decât prin tratament medical prelungit), ceea ce facilitează recuperarea rapidă și întreruperea administrării de corticosteroizi. După procedură, există dovezi endoscopice de recurență clinică la 60% dintre pacienți la un an. Recuperarea clinică apare la 20% dintre pacienți la un an și la 80% la 10 până la 15 ani. Tratamentul cu metronidazol, 250 mg la fiecare 8 ore timp de trei luni, sau tratamentul prelungit cu imunomodulatori (mercaptopurină sau azatioprină), sau ambele, este moderat eficient în prevenirea recurențelor clinice și endoscopice după rezecția ileocolică și este recomandat pacienților cu risc crescut.

► Prognoză

Cu tratament medical și chirurgical adecvat, majoritatea pacienților fac față acestei boli cronice și complicațiilor acesteia și duc o viață productivă. Puțini pacienți decedează ca urmare directă a bolii.

► Când să se facă referire

- Pentru proceduri endoscopice specializate sau endoscopie cu capsulă.
- Orice pacient care necesită spitalizare pentru urmărire .
- Pacienți cu boală moderată până la severă care sunt luați în considerare pentru tratament cu imunomodulatori sau agenți biologici.
- Când operația poate fi necesară.

► Când să se spitalizeze

- Suspiciunea de obstrucție intestinală.
- Suspiciunea unui abces intraabdominal sau perirectal.
- Suspiciunea unei complicații infecțioase grave, în special la pacienții imunocompromiși, din cauza utilizării concomitente de corticosteroizi, imunomodulatori sau agenți împotriva factorului de necroză tumorală.
- Pacienți cu simptome severe de diaree, deshidratare, pierdere în greutate sau dureri abdominale.
- Pacienți cu simptome severe sau persistente în ciuda tratamentului cu corticosteroizi.

Caspersen S și colab. Infliximab pentru boala inflamatorie intestinală în Danemarca 1999-2005: rezultat clinic și evaluare ulterioară a malignității și mortalității. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Nov;6(11): 1212-7. [PMID: 18848503]
Cho SM și colab. Managementul postoperator al bolii Crohn. Med Clin North Am. Ianuarie 2010;94(1):179-88. [PMID: 19944804]
Devlin SM și colab. Paradigme în evoluția tratamentului bolilor inflamatorii intestinale : de sus în jos versus treptat. Med Clin North Am. Ianuarie 2010;94(1):1-18. [PMID: 19944795]
D'Haens G și colab. Imunosupresie combinată precoce sau tratament convențional la pacienții cu boală Crohn nou diagnosticată: un studiu randomizat deschis. Lancet. 23 februarie 2008;371(9613):660-7. [PMID: 18295023]
Feagan BG și colab. Efectele terapiei cu adalimumab asupra spitalizării și intervențiilor chirurgicale în boala Crohn: rezultate din studiul CHARM. Gastroenterology. 2008 Nov;135(5):1493-9. [PMID: 18848553]
Irving PM și colab. Articol de sinteză: utilizarea adecvată a corticosteroizilor în boala Crohn. Aliment Pharmacol Ther. 1 august 2007;26(3):313-29. [PMID: 17635367]
Jones J și colab. Relațiile dintre activitatea bolii și biomarkerii serici și fecali la pacienții cu boala Crohn. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Nov;6(11):1218-24. [PMID: 18799360]
Lichtenstein GR și colab. Comitetul pentru Parametrii de Practică al Colegiului American de Gastroenterologie. Managementul bolii Crohn la adulți. Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):465-83. [PMID: 19174807] Peyrin-Biroulet L și colab. Eficacitatea și siguranța antagoniștilor factorului de necroză tumorală în boala Crohn: meta-analiză a studiilor controlate cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Iun;6(6):644-53. [PMID: 18550004] Solem CA și colab. Imagistica intestinului subțire în boala Crohn: o comparație prospectivă, orb, în 4 direcții. Gastrointest Endosc. 2008 Aug;68(2): 255-66. [PMID: 18513722]
Van Assche G și colab. Retragerea imunosupresiei în boala Crohn tratată cu infliximab de întreținere programată: un studiu randomizat. Gastroenterologie. Iunie 2008;134(7):1861-8. [PMID: 18440315]

2. Colita ulcerativă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Diaree cu sânge.
- Crampe abdominale inferioare și urgență fecală.
- Anemie, albumină serică scăzută.
- Culturi fecale negative.
- Sigmoidoscopia este esențială pentru diagnostic.

► Informații generale

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie idiopatică care afectează suprafața mucoasei colonului, provocând friabilitate și eroziuni difuze cu sângerări. La aproape o treime dintre pacienți, boala este limitată la regiunea rectosigmoidiană (proctosigmoidită); o altă treime prezintă afectare care se extinde până la flexura splenică (colită pe partea stângă); iar în treimea rămasă, boala se extinde mai proximal (colită extinsă). Există o oarecare corelație între extinderea bolii și severitatea simptomelor. În majoritatea cazurilor, extinderea bolii colonului nu progresează în timp. La aproape toți pacienții, boala este caracterizată prin perioade de exacerbări simptomatice și remisiuni. Colita ulcerativă este mai frecventă la nefumători și la cei care au renunțat la fumat. Boala poate fi mai puțin severă la fumătorii actuali și se poate agrava la pacienții care renunță la fumat. Apendicectomia înainte de vârsta de 20 de ani pentru apendicita acută este asociată cu un risc scăzut de colită ulcerativă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Profilul clinic al colitei ulcerative este foarte variabil. Trăsătura distinctivă este diareea cu sânge. Pe baza mai multor parametri clinici și de laborator, este util clinic să se clasifice pacienții în formă ușoară, moderată sau severă (Tabelul 15-12). Pacienții trebuie întrebați despre frecvența defecării, prezența și cantitatea sângerărilor rectale, crampe, dureri abdominale, urgență fecală și tenesmus. Examenul fizic trebuie să se concentreze pe starea volemică a pacientului, determinată prin măsurarea tensiunii

arteriale ortostatice și a pulsului, precum și pe starea nutrițională. La examenul abdominal, medicul trebuie să caute sensibilitate și semne de inflamație peritoneală. La tușeul rectal se poate găsi sânge roșu aprins.

1. **Boală ușoară până la moderată.** Persoanele cu boală ușoară prezintă un debut treptat de diaree rară (mai puțin de cinci scaune pe zi), cu sângerări rectale intermitente și mucus . Scaunele pot fi foarte moi. Sunt prezente urgența de a defeca și tenesmusul cauzate de inflamația rectală. Crampele în cadranul inferior stâng, care sunt ameliorate prin defecare, sunt frecvente, dar nu există sensibilitate abdominală severă. Pacienții cu boală moderată au diaree mai severă, cu sângerări frecvente. Pot fi prezente dureri și sensibilitate abdominală, dar nu sunt severe. Sunt posibile febră ușoară, anemia și hipoalbuminemia.

2. **Boală severă.** Pacienții cu boală severă au mai mult de șase până la zece scaune cu sânge pe zi, provocând anemie severă, hipovolemie și nutriție deficitară cu hipoalbuminemie. Sunt prezente dureri și sensibilitate abdominală.

Tabelul 15-12. Colită ulceroasă: evaluarea activității bolii.

	Ușor	Moderat	Serios
Frecvența scaunelor (pe zi)	< 4	4-6	> 6 (în principal sângeroase)
Puls (bpm)	< 90	90-100	> 100
Hematocrit (%)	Normal	30-40	< 30
Pierdere în greutate (%)	Nici unul	1-10	> 10
Temperatură (°F)	Normal	99-100	> 100
VSH (mm/h)	< 20	20-30	> 30
Albumină (g/100 ml)	Normal	3-3,5	< 3

VSH, rata de sedimentare a eritrocitelor.

Termenul „colită fulminantă" se aplică unui subgrup al bolii severe caracterizat prin agravarea rapidă a simptomelor, cu semne de toxicitate.

B. Date de laborator

Gradul de anomalie al hematocritului, ratei de sedimentare a eritrocitelor și albuminei serice reflectă severitatea bolii .

C. Endoscopie

În colita acută, diagnosticul se stabilește ușor prin sigmoidoscopie. Aspectul mucoasei este caracterizat prin edem, friabilitate, mucus, puroi și eroziuni. Colonoscopia nu trebuie efectuată la persoanele cu boală severă din cauza riscului de perforație. Odată ce pacienții se ameliorează prin tratament, această procedură este uneori efectuată pentru a determina extinderea bolii.

D. Imagistică

La pacienții cu colită severă, se efectuează radiografii abdominale simple pentru a căuta dilatații marcate ale colonului. Clismele baritate sunt de puțin folos în evaluarea colitei ulcerative acute și pot precipita megacolonul toxic la persoanele cu boală severă.

Diagnostic diferențial

Manifestarea inițială a colitei ulcerative este imposibil de distins de cea a altor cauze de colită din punct de vedere clinic și endoscopic. Prin urmare, diagnosticul de colită ulcerativă idiopatică se stabilește după excluderea altor cauze cunoscute de colită. Colita infecțioasă trebuie exclusă prin trimiterea de probe de scaun pentru culturi bacteriene sistematice (pentru a exclude *Salmonella, Shigella* și *Campylobacter,* precum și teste specifice pentru *E. coli* O157), ouă și paraziți (pentru a exclude amibiaza) și evaluarea fecală pentru *toxina C. difficile.* Biopsia mucoasei permite diferențierea între colita amibă de cea ulcerativă. La pacienții imunocompromiși, colita CMV apare și este diagnosticată prin biopsie mucoasă. La persoanele active sexual cu proctită, gonoree, clamidioză, herpes și sifilis trebuie luată în considerare. La pacienții vârstnici cu boli cardiovasculare , colita ischemică poate implica rectosigmoidul. Un istoric de radiații în regiunea pelviană poate duce la proctită luni sau ani mai târziu. Boala Crohn care afectează colonul, dar nu și intestinul subțire, poate fi confundată cu colita ulcerativă. În 10% din cazuri, este posibil să nu se poată face distincția între boala Crohn și colita ulcerativă. Utilitatea potențială a testelor serologice (panelul Prometheus IBD Serology 7) la pacienții cu colită indeterminată necesită studii clinice suplimentare (vezi recenzia din secțiunea Boala Crohn).

► Tratament

Aceasta are două obiective principale: 1) încetarea crizei simptomatice acute și 2) prevenirea recurenței crizelor. Tratamentul colitei ulcerative acute depinde de gradul de afectare a colonului și de severitatea bolii.

Persoanele cu simptome ușoare până la moderate ar trebui să mențină o dietă regulată, dar să își limiteze consumul de cafeină și legume producătoare de gaze. Medicamentele antidiareice nu trebuie administrate în faza acută a bolii, dar sunt sigure și utile la pacienții cu simptome cronice ușoare. Loperamida (2 mg) sau difenoxilatul cu atropină (un comprimat) pot fi administrate de până la patru ori pe zi. Aceste medicamente sunt deosebit de utile noaptea și atunci când sunt administrate profilactic, deoarece pacienții pot să nu aibă acces facil la instalații sanitare.

A. Colită distală

Persoanele cu boală limitată la regiunea rectală sau rectosigmoidă prezintă simptome ușoare, dar deranjante. Acești pacienți pot fi tratați cu mesalamină topică, corticosteroizi topici sau aminosalicilați orali (5-ASA), în funcție de preferințele pacientului și de considerațiile legate de cost. Medicamentul de elecție este mesalamina topică și este superioară corticosteroizilor topici și 5-ASA. Mesalamina se administrează sub formă de supozitoare, 1000 mg o dată pe zi la culcare pentru proctită și sub formă de clismă, 4 g la culcare pentru proctosigmoidită, timp de patru până la 12 săptămâni, cu o ameliorare la 75% dintre pacienți (Tabelul 15-13). Corticosteroizii topici sunt o alternativă mai puțin costisitoare la mesalamină, dar sunt și mai puțin eficienți. Supozitoarele sau spuma cu hidrocortizon sunt prescrise pentru proctită, iar o clismă cu hidrocortizon (80 până la 100 mg) pentru proctosigmoidită. Efectele generale ale utilizării pe termen scurt sunt foarte ușoare. Pacienții care refuză sau nu tolerează tratamentul topic pot primi 5-AAS administrat oral, așa cum se explică mai jos. La pacienții cu boală distală care nu prezintă ameliorări după tratamentul topic o dată pe zi, se pot lua în considerare următoarele opțiuni: 1) tratament topic

combinat cu supozitoare cu 5-AAS sau clismă la culcare și o clismă cu corticosteroizi sau spumă dimineața sau 2) combinarea unui agent topic cu 5-AAS administrat oral.

Persoanele ale căror simptome acute se remită rapid cu tratament imediat pot avea perioade prelungite de remisie care răspund bine la terapia intermitentă. Pacienții cu recidive precoce sau frecvente trebuie să primească terapie de întreținere cu mesalamină.

Tabelul 15-13. Tratamentul colitei ulcerative.

Colită distală
- Proctită
  - Supozitoare cu mesalamină, 1000 mg rectal o dată pe zi sau
  - Spumă de hidrocortizon, 90 mg rectal o dată pe zi, sau
  - Supozitoare cu hidrocortizon, 100 mg rectal o dată pe zi. Proctosigmoidită
  - Clismă cu mesalamină, 4 g rectal o dată pe zi sau
  - Clismă cu hidrocortizon, 100 mg rectal o dată pe zi. Colită extinsă.
- Ușoară până la moderată
  - Sulfasalazină, 1-1,5 g oral la fiecare 12 ore
  - Mesalamină, comprimate (cu eliberare prelungită), 2-4,8 g pe zi, sau
  - Balsalazidă, 2,25 g la fiecare 8 ore
  - *Dacă nu există răspuns* după două până la patru săptămâni, se adaugă o clismă cu mesalamină, 4 g zilnic, sau prednison, 40 până la 60 mg zilnic (reduceți doza treptat cu 5 mg/săptămână).
- Serios
  - Metilprednisolon, 48-60 mg intravenos o dată pe zi, sau supozitoare (1000 mg) sau clisme (4 g) o dată la a treia noapte. Pentru pacienții cu dificultăți de aderență la tratamentele topice, medicamentele orale care conțin 5-ASA sunt o alternativă acceptabilă, deși poate mai puțin eficientă (vezi mai jos).

B. Colită ușoară până la moderată

1. Agenți 5-ASA. Cel mai bun tratament pentru boala care se extinde deasupra colonului sigmoid include agenții 5-ASA (mesalamină, balsalazidă sau sulfasalazină), care produc ameliorare simptomatică la 50 până la 75% dintre pacienți. Majoritatea se ameliorează în decurs de trei până la șase săptămâni, deși unii necesită două până la trei luni. Mesalamina (0,8 până la 1,6 g de trei ori pe zi; 1,2 g o dată sau de două ori pe zi; și 0,5 până la 1 g de patru ori pe zi) și balsalazida (2,25 g de trei ori pe zi) sunt aprobate pentru boala activă (Tabelul 15-13). Aceste medicamente obțin o ameliorare clinică la 50 până la 70% dintre pacienți și remisie la 20 până la 30%. Dozele totale de mesalamină peste 2,0 până la 2,4 g/zi produc o creștere marginală a remisiunii. Sulfasalazina are o eficacitate comparabilă cu mesalamina și, datorită costului său redus, este încă frecvent prescrisă de mulți medici ca medicament de primă linie, deși este asociată cu mai multe efecte secundare. Pentru a minimiza aceste efecte secundare, sulfasalazina se inițiază cu o doză de 500 mg de două ori pe zi și se crește treptat pe parcursul uneia până la două săptămâni până la 2 g de două ori pe zi (Tabelul 15-13). Dozele totale de 5 până la 6 g/zi pot fi mai eficiente, dar sunt slab tolerate. Acidul folic, 1 mg pe cale orală zilnic, este necesar la toți pacienții care primesc sulfasalazină.

2. Corticosteroizi. La pacienții cu boală ușoară până la moderată care nu prezintă ameliorări după patru până la opt săptămâni de tratament cu 5-AAS, trebuie adăugată terapia cu corticosteroizi. Se poate încerca mai întâi tratamentul topic cu o clismă cu 5-AAS (4 g o dată pe zi) sau spumă sau clismă cu hidrocortizon (80 până la 100 mg o dată sau de două ori pe zi). Pacienții care nu prezintă ameliorări după două săptămâni necesită tratament sistemic cu corticosteroizi. Prednisonul și metilprednisolonul sunt cele mai frecvent utilizate. În funcție de severitatea bolii, prednisonul oral se inițiază zilnic, la o doză de 40 până la 60 mg. În majoritatea cazurilor, se observă o ameliorare rapidă în decurs de două săptămâni. Doza este apoi redusă treptat cu 5 până la 10 mg/săptămână; odată ce se atinge 20 mg/zi, uneori este necesară reducerea dozei (2,5 mg/săptămână) mai lent. La majoritatea pacienților, întreruperea completă a medicamentului este posibilă fără apariția unor pusee simptomatice.

3. Imunomodulatoare. Un subgrup de pacienți nu răspunde la aminosalicilați sau corticosteroizi sau prezintă exacerbări simptomatice în timpul încercărilor de reducere treptată a acestora din urmă. Deși rezecția chirurgicală este recomandată în mod tradițional pentru persoanele cu boală rezistentă, unii pacienți pot dori să evite intervenția, iar alții pot avea o boală moderat severă pentru care tratamentul chirurgical poate să nu fie justificat. Imunomodulatoarele sunt din ce în ce mai utilizate pentru a trata colita ulcerativă; cu toate acestea, riscurile imunosupresiei cronice cauzate de aceste medicamente trebuie evaluate în raport cu certitudinea vindecării chirurgicale. Studiile clinice limitate sugerează că mercaptopurina sau azatioprina sunt utile la 60% dintre pacienți și permit reducerea treptată a corticosteroizilor, menținând în același timp remisiunea. Există mai puține dovezi privind eficacitatea metotrexatului.

Infliximab este aprobat în Statele Unite pentru tratamentul - pacienților cu colită ulcerativă moderată până la severă care prezintă un răspuns inadecvat la terapiile convenționale (corticosteroizi orali, mercaptopurină sau azatioprină și mesalamină). În urma unui regim de trei doze de 5 mg/kg administrate în săptămânile 0, 2 și 6, s-a observat un răspuns clinic la 65% dintre pacienți, iar remisiune clinică la 35% (vezi Boala Crohn mai sus). Alți agenți anti-TNF (cum ar fi adalimumab) nu au fost aprobați pentru tratamentul colitei ulcerative.

C. Colită severă

Aproximativ 15% dintre pacienții cu colită ulcerativă prezintă o evoluție mai severă. Deoarece pot evolua spre colită fulminantă sau megacolon toxic, spitalizarea este esențială.

1. Măsuri generale. Orice administrare orală este întreruptă timp de 24 până la 48 de ore, până când pacientul prezintă ameliorare clinică. Nutriția parenterală totală (NPT) este indicată numai la persoanele cu stare nutrițională precară sau atunci când nu este posibilă reluarea alimentației în termen de șapte până la zece zile. Toate medicamentele opioide sau anticolinergice trebuie întrerupte. Volumul circulant este restabilit cu fluide, dezechilibrele electrolitice sunt corectate și se ia în considerare o transfuzie dacă există anemie severă (hematocrit <25 până la 28%). Examinarea abdominală trebuie repetată pentru a detecta agravarea distensiei sau durerii. În momentul spitalizării, se solicită o radiografie abdominală simplă pentru a căuta dovezi de dilatare colonică. Probele de scaun sunt trimise pentru cultură bacteriană, testarea toxinei *Clostridium difficile* și examinarea pentru ouă și paraziți. Suprainfecția cu CMV trebuie luată în considerare la pacienții care primesc terapie imunosupresoare prelungită și care nu răspund la corticosteroizi. - Trebuie solicitată o consultație chirurgicală pentru toate persoanele cu boală severă.

2. Terapia cu corticosteroizi. Metilprednisolonul, 48 până la 64 mg, sau hidrocortizonul, 300 mg, se administrează intravenos,

împărțit în patru doze, sau prin perfuzie continuă pe parcursul a 24 de ore. Dozele mai mari sau „intermitente" nu sunt benefice. - Clismele cu hidrocortizon (100 mg) pot fi, de asemenea, administrate de două ori pe zi pentru tratamentul nevoilor urgente sau tenesmului. Remisiunea se obține cu corticosteroizi sistemici la 50 până la 75% dintre pacienți în decurs de șapte până la zece zile. Odată ce simptomele s-au ameliorat, se reia administrarea de fluide orale. Dacă fluidele sunt bine tolerate, se întrerupe administrarea de corticosteroizi intravenoși și se inițiază administrarea de prednison oral (așa cum este descris pentru boala moderată).

3. Terapii anti-TNF. Studii recente controlate și necontrolate au arătat că o singură perfuzie intravenoasă de infliximab, 5 mg/kg, este eficientă în tratarea colitei severe sau fulminante la pacienții care nu se ameliorează după patru până la șapte zile de terapie intravenoasă cu corticosteroizi. Într-un studiu controlat efectuat pe pacienți spitalizați cu colită ulcerativă, colectomia a fost necesară în decurs de trei luni la 69% dintre cei care au primit placebo, comparativ cu 47% dintre cei tratați cu infliximab. Deși sunt necesare studii suplimentare, infliximab trebuie luat în considerare în cazurile de colită ulcerativă severă care nu se ameliorează cu terapia intravenoasă cu corticosteroizi (vezi Boala Crohn mai sus).

4. Ciclosporină. La 60 până la 75% dintre persoanele cu colită severă care nu prezintă ameliorări după șapte până la zece zile de corticosteroizi, ciclosporina intravenoasă (2 până la 4 mg/kg/zi prin perfuzie continuă) este benefică. La pacienții cu colită severă rezistentă la steroizi care sunt reticenți în a fi supuși colectomiei, ciclosporina intravenoasă poate fi considerată ca tratament „intermediar" până la inițierea unui regim terapeutic cu mercaptopurină sau azatioprină (care poate necesita două până la patru luni pentru eficacitate completă). Remisiunea poate fi menținută la până la două treimi dintre pacienții care au răspuns la tratament cu o combinație de ciclosporină orală timp de trei luni și tratament prelungit cu mercaptopurină sau azatioprină. Sunt necesare studii clinice suplimentare privind rolul relativ al infliximabului în comparație cu ciclosporina în tratamentul colitei severe.

5. Tratament chirurgical. Persoanele cu boală severă care nu se ameliorează după șapte până la zece zile de administrare de corticosteroizi, infliximab sau ciclosporină sunt puțin probabil să răspundă la alte tratamente medicale și se recomandă intervenția chirurgicală.

D. Colită fulminantă și megacolon toxic

Un subgrup de pacienți cu boală severă prezintă o evoluție mai fulminantă, cu progresie rapidă a simptomelor pe parcursul a una până la două săptămâni și semne de toxicitate severă. Acești pacienți apar în stare critică, cu febră, hipovolemie semnificativă, hemoragie care necesită transfuzie și distensie abdominală cu sensibilitate. Aceștia prezintă un risc mai mare de perforație sau de dezvoltare a megacolonului toxic și trebuie monitorizați foarte atent. Antibioticele cu spectru larg sunt necesare pentru a proteja împotriva anaerobelor și a bacteriilor gram-negative.

Megacolonul toxic apare în mai puțin de 2% din cazurile de colită ulcerativă. Se caracterizează prin dilatarea colonului cu mai mult de 6 cm pe radiografiile simple, cu semne de toxicitate. Pe lângă tratamentele discutate, trebuie inițiată aspirația nazogastrică. Pacienții trebuie instruiți să se întoarcă dintr-o parte în alta și pe abdomen pentru a încerca să decomprime colonul destins. Trebuie obținute radiografii abdominale simple seriate pentru a observa dacă dilatarea se agravează sau dacă se dezvoltă ischemie. Persoanele cu boală fulminantă sau megacolon toxic care se agravează sau nu se ameliorează în 48 până la 72 de ore trebuie să fie supuse unei intervenții chirurgicale pentru a preveni perforația. Dacă intervenția chirurgicală este efectuată înainte de producerea perforației, rata mortalității ar trebui să fie scăzută.

► Păstrarea remitenței

Fără tratament pe termen lung, 75% dintre pacienții care obțin o remisie inițială cu farmacoterapie prezintă o recidivă simptomatică în decurs de un an. Terapia de întreținere pe termen lung cu sulfasalazină, 1 până la 1,5 g de două ori pe zi, sau mesalamină a demonstrat că reduce rata de recidivă la mai puțin de 35%. Schemele terapeutice acceptabile cu mesalamină includ Asacol, 0,8 până la 1,2 g de două ori pe zi sau 1,6 până la 2,4 g o dată pe zi; Pentasa, 1 g de două ori pe zi sau 2 g o dată pe zi; Lialda, 2,4 g o dată pe zi; și Apriso, 1,5 g o dată pe zi. Mercaptopurina sau azatioprina sunt utile la pacienții cu recidive frecvente (mai mult de două pe an) sau la persoanele dependente de corticosteroizi pentru menținerea remisiunii. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu infliximab pentru menținerea remisiunii este în curs de investigare. În două studii ample, cu grup de control, efectuate pe pacienți cu colită moderată până la severă, farmacoterapia inițială de inducție a fost urmată de perfuzii de întreținere cu infliximab (5 mg/kg) administrate la fiecare opt săptămâni, timp de 30 până la 54 de săptămâni. La sfârșitul studiului (30 sau 54 de săptămâni), 35% au obținut remisie clinică (21% erau în remisie fără corticosteroizi), un răspuns modest, dar impresionant la pacienții cu boală rezistentă la tratament. Atunci când se ia în considerare terapia pe termen lung cu infliximab, atât pacienții, cât și medicii ar trebui să evalueze riscurile pe termen lung ale imunosupresiei față de cele ale colectomiei.

Riscul de cancer de colon

Pacienții cu colită ulcerativă cu afectare rectală proximală și cei cu colită Crohn prezintă un risc foarte ridicat de a dezvolta cancer de colon. O meta-analiză observațională amplă a raportat o incidență cumulată de 2% la 10 ani, 8% la 20 de ani și 18% după 30 de ani de boală. Studiile retrospective sugerează că riscul de cancer de colon este redus la pacienții care primesc tratament pe termen lung cu 5-ASA. Aportul de acid folic de 1 mg/zi este, de asemenea, asociat cu un risc redus de cancer. Colonoscopia este recomandată la fiecare unu până la doi ani la pacienții cu colită extinsă, începând cu opt până la zece ani de la diagnosticare. În timpul colonoscopiei, se prelevează biopsii mucoase multiple (cel puțin 32) aleatoriu de-a lungul întregii lungimi a colonului la intervale de 10 cm, precum și biopsii ale leziunilor tumorale pentru a căuta displazie sau carcinom. Din cauza incidenței relativ ridicate a carcinomului concomitent la pacienții cu displazie (fie de grad înalt, fie de grad scăzut) în mucoasa cu aspect plat sau leziuni tumorale, se recomandă colectomia. Mai multe studii prospective au demonstrat că pulverizarea cu pigment albastru de metilen sau carmin indigo („cromoendoscopie") crește detectarea leziunilor mucoase subtile, îmbunătățind astfel considerabil detectarea displaziei în comparație cu colonoscopia standard. Supravegherea colonoscopică pare a fi eficientă în reducerea incidenței cancerului de colon, dar pacienții ar trebui să înțeleagă că aproape 33% dintre cazurile de cancer sunt detectate în stadii avansate, în ciuda respectării supravegherii colonoscopice de rutină.

Chirurgie pentru colita ulceroasă

Aproximativ 25% dintre pacienți necesită rezecție. Sângerarea severă, perforația și carcinomul confirmat sunt indicații absolute pentru intervenție chirurgicală. Rezecția este, de asemenea, indicată la pacienții cu colită fulminantă sau megacolon toxic care nu se ameliorează în 48 până la 72 de ore, la persoanele cu displazie la colonoscopia de supraveghere și la cei cu boală refractară care necesită corticosteroizi pe termen lung pentru controlul simptomelor.

Deși proctocolectomia totală (cu crearea unei ileostomii) vindecă complet boala, aproape toți pacienții încearcă să o evite din cauza îngrijorărilor legate de impactul său potențial asupra funcției intestinale, imaginii de sine și interacțiunilor sociale. După o colectomie totală, se poate efectua o ileostomie standard cu un dispozitiv extern, o ileostomie continentă sau o pungă ileală internă anastomozată la canalul anal (anastomoză ileo-anală cu pungă). Aceasta din urmă menține continuitatea intestinală și astfel evită o stomă. În circumstanțe optime, pacienții au cinci până la șapte scaune pe zi fără incontinență. În peste 40% din cazuri, apare inflamația endoscopică sau histologică a pungii ileale („pouchită"), ceea ce duce la creșterea frecvenței scaunelor, urgență fecală, crampe și sângerări, dar aproape întotdeauna se rezolvă cu un tratament de două săptămâni cu metronidazol (10 mg/kg/zi) sau ciprofloxacină (500 mg de două ori pe zi). Pacienții cu proctită recurentă frecventă pot necesita antibiotice continue. Probioticele care conțin tulpini nepatogene de lactobacili, bifidobacterii și streptococi (VSL#3) sunt eficiente în menținerea remisiunii la pacienții cu proctită recurentă. Subsalicilatul de bismut (262 mg, două comprimate de patru ori pe zi) a fost benefic în unele serii. Unii medici raportează că corticosteroizii topici sau budesonida orală, 9 mg/zi, sunt utile. Cazurile rezistente de proctită pot fi debilitante și pot necesita conversia la o ileostomie standard.

► Prognoză

Colita ulcerativă este o afecțiune care durează toată viața, caracterizată prin pusee și remisiuni. În majoritatea cazurilor, este ușor de controlat doar cu medicamente, fără a fi nevoie de intervenție chirurgicală. Spitalizarea este rareori necesară. Un subgrup de pacienți cu boală mai severă necesită îndepărtarea chirurgicală, care vindecă complet afecțiunea. Aproape toate persoanele cu colită ulcerativă care sunt tratate corespunzător duc o viață aproape normală și productivă.

► Când să se facă referire

- Colonoscopie: pentru a evalua activitatea și extinderea bolii active, precum și pentru a identifica neoplazia la persoanele cu boală latentă de mai mult de opt până la zece ani.
- Când este necesară spitalizarea.
- Când este indicată o colectomie?

► Când să se spitalizeze

- Pacienții cu boală severă manifestată prin scaune frecvente cu sânge, anemie, pierdere în greutate și febră.
- Pacienții cu boală fulminantă manifestată prin progresia rapidă a simptomelor, agravarea durerilor abdominale, distensie, febră mare, tahicardie.
- Pacienți cu simptome moderate până la severe care nu răspund la corticosteroizii administrați oral și necesită o perioadă terapeutică de testare cu repaus intestinal și corticosteroizi intravenoși.

Bergman R și colab. Revizuire sistematică: utilizarea mesalazinei în boala inflamatorie intestinală. Aliment Pharmacol Ther. 1 aprilie 2006;23(7):841-55. [PMID: 16573787]

Bossa F și colab. Perfuzie continuă versus administrare în bolus de steroizi în atacurile severe de colită ulcerativă: un studiu randomizat, dublu-orb. Am J Gastroenterol. 2007 Mar;102(3):601-8. [PMID: 17156148]

Dignass AU și colab. Mesalamina administrată o dată pe zi este mai eficientă decât administrată de două ori pe zi la pacienții cu colită ulcerativă latentă. Clin Gastroenterol Hepatol. Iulie 2009;7(7):762-9. [PMID: 19375519]

Gisbert JP și colab. Revizuire sistematică: terapia cu infliximab în colita ulcerativă. Aliment Pharmacol Ther. 1 ianuarie 2007;25(1):19-37. [PMID: 17229218] Kamm MA și colab. Mesalamină MMX în concentrație mare, administrată o dată pe zi, în colita ulcerativă activă. Gastroenterology. Ianuarie 2007;132(1):66-75. [PMID: 17241860]

Kiesslich R și colab. Supraveghere endoscopică în colita ulcerativă: biopsiile inteligente fac asta mai bine. Gastroenterologie. 2007 sept.;133(3):742-5. [PMID: 17854587]

Lichtenstein GR și colab. Importanța vindecării mucoasei în colita ulcerativă. Inflamm Bowel Dis. 2010 Feb;16(2):338-46. [PMID: 19637362]

Marion JF și colab. Biopsiile țintite prin cromoendoscopie sunt superioare - supravegherii colonoscopice standard pentru detectarea displaziei la pacienții cu boli inflamatorii intestinale: un studiu endoscopic prospectiv. Am J Gastroenterol. 2008 sept.;103(9):2342-9. [PMID: 18844620]

Maser EA și colab. Ciclosporina și infliximab ca terapie de salvare reciprocă la pacienții cu colită ulcerativă refractară la steroizi. Clin Gastroenterol Hepatol. Octombrie 2008;6(10):1112-6. [PMID: 18928936]

McLaughlin SD și colab. Proctocolectomia restaurativă, indicații, gestionarea - complicațiilor și urmărire - un ghid pentru gastroenterologi. Aliment Pharmacol Ther. Mai 2008;27(1):895-909. [PMID: 18266993]

Oussalah A și colab. Rezultatul pe termen lung al terapiei cu adalimumab pentru colita ulceroasă cu intoleranță sau răspuns pierdut la infliximab: o experiență monocentrică. Aliment Pharmacol Ther. 15 octombrie 2008;28(8):966-72. [PMID: 18652603]

Sandborn WJ și colab. Compararea ratei colectomiei după tratamentul colitei ulcerative cu placebo sau infliximab. Gastroenterologie. Octombrie 2009;137(4):1250-60. [PMID: 19596014]

Sternthal MB și colab. Reacții adverse asociate cu utilizarea ciclosporinei la pacienții cu boală inflamatorie intestinală. Am J Gastroenterol. 2008 Apr;103(4):937-43. [PMID: 18177449]

Tremaine WJ. Boala inflamatorie intestinală și diareea *asociată cu Clostridium difficile* : o problemă tot mai mare. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Mar;5(3):310-1. [PMID: 17368229]

Turner D și colab. Răspunsul la corticosteroizi în colita ulceroasă severă: o analiză sistematică a literaturii și o meta-regresie. Clin Gastroenterol Hepatol. Ianuarie 2007;5(1):103-10. [PMID: 17142106]

3. Colită microscopică

Colita microscopică este o afecțiune idiopatică întâlnită la până la 15% dintre pacienții cu diaree apoasă cronică sau intermitentă și aspect normal al mucoasei la endoscopie. Există două subtipuri: colita limfocitară și colita colagenoasă. În ambele cazuri, examinarea histologică a biopsiilor mucoase relevă inflamație cronică (limfocite, plasmocite) în lamina propria și o creștere a limfocitelor intraepiteliale. Colita colagenoasă este caracterizată în continuare prin prezența unei benzi îngroșate (>10 µm) de colagen subepitelial. Ambele forme apar mai des la femei, în special între 40 și 60 de ani. Simptomele tind să fie cronice sau recurente, dar în majoritatea cazurilor, se rezolvă după câțiva ani. Un subgrup de pacienți poate dezvolta o formă mai severă a bolii, caracterizată prin dureri abdominale, oboseală, deshidratare și pierdere în greutate. Cauza colitei microscopice este de obicei necunoscută. Mai multe medicamente au fost identificate ca agenți cauzali, inclusiv AINS, sertralină, paroxetină, lansoprazol, lisinopril și simvastatină. Diareea se remite aproape întotdeauna în decurs de 30 de zile de la întreruperea tratamentului cu medicamentul cauzator. Sprue-ul

celiac poate fi prezent la 20% dintre pacienți, iar prezența acestuia trebuie exclusă prin teste serologice (anticorpi împotriva transglutaminazei tisulare sau endomisium). Tratamentul este în mare parte empiric, deoarece au fost efectuate puține studii terapeutice comparative bine concepute. Medicamentul de primă linie este loperamida ca antidiareic, obținându-se o ameliorare simptomatică în până la 70% din cazuri. La pacienții care nu prezintă ameliorări cu loperamidă, următoarea opțiune este budesonida (eficientă, dar scumpă), comparativ cu alte produse (pentru care există dovezi limitate de eficacitate, dar care sunt mai puțin costisitoare). În studiile necomparative, eficacitatea a fost observată la mulți pacienți cu 5-ASA (derivați ai acidului acetilsalicilic) (sulfasalazină, mesalamină) sau agenți care leagă sărurile biliare (colestiramină, colestipol). Un studiu de mici dimensiuni, nepublicat, necomparativ, a demonstrat eficacitatea subsalicilatului de bismut (două comprimate de trei ori pe zi) timp de două luni; cu toate acestea, experiența clinică a arătat doar beneficii modeste. Trei studii comparative prospective au demonstrat că utilizarea budesonidei cu eliberare prelungită (Entocort) în doză de 9 mg/zi timp de șase până la opt săptămâni a indus remisie clinică la peste 80% dintre pacienți; cu toate acestea, afecțiunea a recidivat la aproape toți pacienții după întreruperea tratamentului. În două studii prospective, remisia a fost menținută la 75% dintre pacienții tratați cu 6 mg de budesonidă/zi, comparativ cu 25% dintre persoanele care au primit placebo. În practica clinică, dozele de budesonidă sunt reduse treptat până la cea mai mică doză eficientă pentru a menține ameliorarea simptomatică. Mai puțin de 3% dintre pacienți prezintă simptome refractare sau severe, care pot fi tratate cu imunosupresoare (azatioprină sau metotrexat).

Bonderup OK și colab. Tratamentul pe termen lung cu budesonidă al colitei colagenoase: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Gut. Ianuarie 2009;58(1):68-72. [PMID: 18669576]
Chande N și colab. Intervenții pentru tratarea colitei microscopice: o analiză sistematică a studiilor randomizate a grupului Cochrane privind bolile inflamatorii intestinale și tulburările funcționale intestinale. Am J Gastroenterol. Ianuarie 2009;104(1):235-41. [PMID: 19098875]
Miehlke S și colab. Budesonida este eficientă în tratarea colitei limfocitare: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Gastroenterologie. Iunie 2009;136(7):2092-100. [PMID: 19303012]

ENFERMEDAD DIVERTICULAR DEL COLON

Diverticuloza colonului crește odată cu vârsta, iar în societățile occidentale frecvența sa este de 5% la cei sub 40 de ani, 30% la cei peste 60 de ani și mai mult de 50% la cei peste 80 de ani. În schimb, este foarte rară în țările în curs de dezvoltare, cu o speranță de viață mult mai mică. Este aproape întotdeauna asimptomatică și este descoperită întâmplător în timpul endoscopiei sau al unei clisme baritate. Complicațiile, într-o treime din cazuri, includ sângerări gastrointestinale inferioare și diverticulită.

Diverticulii colonici pot varia în dimensiune de la câțiva milimetri la câțiva centimetri și în număr de la unu la câteva zeci. Colonul sigmoid și cel descendent sunt afectate la aproape toți pacienții cu diverticuloză; cu toate acestea, doar 15% prezintă afectarea colonului proximal.

Se crede că la mulți pacienți, diverticuloza apare după mulți ani de dietă săracă în fibre. Segmentele contractate, nedestinse ale colonului au presiuni intraluminale mai mari. În timp, musculatura colonică contractată, care acționează împotriva presiunilor mai mari pentru a deplasa scaunele mici și tari, dezvoltă hipertrofie, îngroșare, rigiditate și fibroză. Diverticulii se pot forma în colonul sigmoid - deoarece presiunile intraluminale sunt mai mari în această regiune. Măsura în care motilitatea anormală și factorii ereditari contribuie la boala diverticulară este necunoscută. Persoanele cu diverticuloză difuză pot avea o slăbiciune inerentă a peretelui colonului. Pacienții cu țesut conjunctiv anormal sunt, de asemenea, predispuși la dezvoltarea diverticulozei, inclusiv cei cu sindroamele Ehlers-Danlos și Marfan și sclerodermie.

1. Diverticuloză necomplicată

Mai mult de două treimi dintre pacienții cu diverticuloză au o afecțiune necomplicată, fără simptome specifice. La unii, diverticuloza poate fi o constatare incidentală în timpul unei colonoscopii sau a unei clisme baritate. Unii pacienți prezintă plângeri nespecifice de constipație cronică, dureri abdominale sau fluctuații ale scaunului. Încă nu este clar dacă aceste simptome se datorează anomaliilor musculaturii colonului sau unui sindrom de intestin iritabil subiacent. Examinarea fizică este adesea normală, dar poate releva o ușoară sensibilitate în cadranul inferior stâng, cu un colon sigmoid și descendent îngroșat și palpabil. Studiile de laborator de screening ar trebui să fie normale în diverticuloza necomplicată.

Nu există niciun motiv pentru a efectua studii imagistice pentru a diagnostica o afecțiune necomplicată. Diverticulii se vizualizează cel mai bine cu o clismă baritată. Segmentele afectate ale colonului pot fi, de asemenea, îngustate și deformate. Colonoscopia este o metodă mai puțin sensibilă pentru detectarea diverticulilor.

Persoanele asimptomatice la care se descoperă diverticuloză și cele cu antecedente de boală complicată (vezi mai jos) trebuie tratate cu o dietă bogată în fibre sau cu suplimente de fibre (pudră de tărâțe, una până la două linguri de două ori pe zi; psyllium sau metilceluloză) (vezi secțiunea despre constipație). Studiile retrospective sugerează că acest tratament poate reduce probabilitatea complicațiilor ulterioare.

Rocco A și colab. Opțiuni de tratament pentru boala diverticulară necomplicată a colonului. J Clin Gastroenterol. 30 iulie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19652620]
Tursi A și colab. Articol de sinteză: tratamentul actual și în evoluție al bolii diverticulare a colonului. Aliment PharmacolTher. 15 septembrie 2009;30(6):532-46. [PMID: 19549266]

2. Diverticulită

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere abdominală acută și febră.
- Hipersensibilitate și masă în cadranul inferior stâng al abdomenului.
- Leucocitoză.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Perforația unui diverticul colonic provoacă infecție intraabdominală, care poate varia de la microperforație (cea mai frecventă) cu inflamație paracolică localizată până la macroperforație cu abces sau peritonită generalizată. În consecință, există gradații de boală, de la ușoară la severă. Majoritatea pacienților cu inflamație sau infecție localizată raportează dureri abdominale constante, ușoare până la

moderate, de obicei în cadranul inferior stâng. Pot fi prezente constipație sau scaune moi. Greața și vărsăturile sunt frecvente. În multe cazuri, simptomele sunt atât de ușoare încât pacientul poate să nu solicite asistență medicală decât la câteva zile după debut. Manifestările fizice includ febră scăzută, sensibilitate și o masă palpabilă în cadranul inferior stâng. Sângele ocult în scaun este frecvent, dar hematochezia este rară. Leucocitoza este ușoară până la moderată. Pacienții cu perforație liberă prezintă o imagine mai clară a durerii abdominale generalizate și a semnelor peritoneale.

B. Imagistică

La pacienții cu simptome ușoare și un diagnostic provizoriu de diverticulită, tratamentul medical empiric se inițiază fără imagistică suplimentară în timpul fazei acute. Pacienții care se ameliorează cu tratament medical imediat și intensiv („acut") trebuie supuși unei evaluări complete cu colonoscopie sau studii radiologice (colonografie CT sau clismă baritată) odată ce simptomele clinice au remis, pentru a confirma diagnosticul sau a exclude alte afecțiuni, cum ar fi neoplasmele de colon. La pacienții care nu se ameliorează prompt după două până la patru zile de tratament empiric și la cei cu boală severă, se efectuează o tomografie computerizată a abdomenului pentru a căuta dovezi de diverticulită și a determina severitatea acesteia, precum și pentru a exclude alte afecțiuni care ar putea provoca dureri abdominale inferioare. Prezența diverticulilor colonici și a îngroșării pereților, infiltrarea grăsimii pericololice, formarea abceselor și prezența aerului sau a contrastului în afara lumenului colonic sugerează diverticulită. Endoscopia și colonografia sunt contraindicate în stadiile inițiale ale unui atac acut din cauza riscului de perforație liberă.

Diagnostic diferențial

Diverticulita trebuie diferențiată de alte cauze ale durerii abdominale inferioare, inclusiv carcinomul perforat al colonului, boala Crohn, apendicita, colita ischemică, colita asociată *cu C. difficile* și afecțiunile ginecologice (sarcină ectopică, chist ovarian sau torsiune). Aceasta se face utilizând CT abdominal , ecografie pelviană sau studii radiografice ale colonului distal cu clisme de contrast hidrosolubile.

Complicații

Formarea unei fistule poate afecta vezica urinară, ureterul, vaginul, uterul, intestinul și peretele abdominal. Diverticulita poate provoca stenoză colonică cu obstrucție parțială sau completă.

► Tratament

A. Tratament medical

Majoritatea pacienților pot fi tratați cu măsuri conservatoare . Pacienții cu simptome ușoare și fără semne peritoneale pot fi tratați inițial în regim ambulatoriu, cu o dietă lichidă limpede și antibiotice orale cu spectru larg, cu activitate anaerobă. Schemele terapeutice rezonabile includ amoxicilină/clavulanat de potasiu (875 mg/125 mg) de două ori pe zi; sau metronidazol 500 mg de trei ori pe zi; plus ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi, sau trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg de două ori pe zi, pe cale orală, timp de șapte până la zece zile sau până când pacientul a fost afebril timp de trei până la cinci zile. Ameliorarea simptomatică se observă de obicei în decurs de trei zile, moment în care se poate propune dieta. Pacienții cu durere crescândă, febră sau incapacitate de a tolera fluidele orale necesită spitalizare. Pacienții cu diverticulită severă (febră mare, leucocitoză sau semne peritoneale) și pacienții vârstnici care sunt imunocompromiși sau au comorbidități semnificative trebuie spitalizați imediat. Pacienții nu trebuie să administreze nimic pe cale orală (NPO - nimic pe cale orală) și să primească doar fluide intravenoase. Dacă este prezent ileusul, trebuie introdusă o sondă nazogastrică. Trebuie administrate antibiotice intravenoase pentru a proteja împotriva bacteriilor anaerobe și gram-negative. Tratamentul cu un singur medicament, fie că este o cefalosporină de a doua generație (de exemplu, cefoxitină), piperacilină-tazobactam sau ticarcilină-clavulanat, pare a fi la fel de eficient ca terapia combinată (cum ar fi metronidazol sau clindamicină cu un aminoglicozid sau o cefalosporină de a treia generație [de exemplu, ceftazidimă, cefotaximă]). Ameliorarea simptomatică ar trebui să fie evidentă în decurs de două până la trei zile. Antibioticele intravenoase trebuie continuate timp de cinci până la șapte zile înainte de trecerea la medicamente orale.

B. Tratament chirurgical

Consultația chirurgicală și repetarea imagisticii CT abdominale - trebuie solicitate pentru toți pacienții cu boală severă sau pentru cei care nu prezintă ameliorări după 72 de ore de tratament medical. Pacienții cu un abces abdominal localizat > 4 cm pot fi tratați imediat prin drenaj percutanat prin cateter plasat de un radiolog intervențional. Acest lucru permite controlul infecției și rezolvarea procesului inflamator imediat. Se poate efectua apoi o intervenție chirurgicală electivă ulterioară, în care segmentul afectat este îndepărtat și se efectuează o anastomoză colonică primară. Pacienții cu o afecțiune cronică care provoacă fistule sau obstrucție colonică necesită, de asemenea, rezecție chirurgicală electivă.

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical de urgență sunt peritonita generalizată, un abces mare care nu poate fi drenat și deteriorarea clinică în ciuda tratamentului medical și a drenajului percutanat. Rezecția se efectuează în una sau două etape, în funcție de starea nutrițională a pacientului, severitatea problemei, extinderea peritonitei intraabdominale și formarea abcesului. În operația în două etape, colonul bolnav este rezecat, iar colonul proximal este îndepărtat pentru a crea o colostomie temporară. Bontul colonului distal este închis (formând o pungă Hartmann) sau exteriorizat ca o fistulă mucoasă. Săptămâni mai târziu, odată ce inflamația și infecția au fost complet rezolvate, colonul poate fi reanexat electiv.

► Prognoză

Diverticulita recidivează la 10 până la 30% dintre pacienții care primesc tratament medical. Episoadele recurente justifică rezecția chirurgicală electivă, care prezintă un risc mai mic de morbiditate și mortalitate decât intervenția chirurgicală de urgență.

► Când să se facă referire

- Lipsa ameliorării după 72 de ore cu tratament medical.
- Prezența abceselor peridiverticulare semnificative (>4 cm) care pot necesita drenaj percutanat sau chirurgical.
- Peritonită generalizată sau sepsis.
- Crize recurente.
- Complicații cronice, inclusiv stenoză colonică sau fistule.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Durere severă sau incapacitatea de a tolera administrarea orală.
- Semne de sepsis sau peritonită.
- Imagine CT care prezintă semne ale unei boli complicate (abces, perforație).
- Lipsa ameliorării cu tratamentul ambulatoriu.
- Pacient vârstnic care are un răspuns imunitar slab sau este fragil.

Jacobs DO. Practică clinică. Diverticulită. N Engl J Med. 15 noiembrie 2007;357(20):2057-66. [PMID: 18003962]
Touzios JG și colab. Diverticuloza și diverticulita acută. Gastroenterol Clin North Am. 2009 sept.;38(3):513-25. [PMID: 19699411]

3. Hemoragie diverticulară

Jumătate din cazurile de sângerare gastrointestinală acută inferioară sunt atribuite diverticulozei. Pentru mai multe informații, consultați secțiunea despre sângerarea gastrointestinală acută inferioară din acest capitol.

POLIPI DE COLON

Polipii sunt leziuni izolate, asemănătoare unor mase, care se proiectează în lumenul intestinal. Deși cel mai adesea sporadici, pot fi moșteniți ca parte a unui sindrom de polipoză familială. Polipii pot fi împărțiți în trei grupe anatomopatologice principale: polipi mucoși neoplastici (adenomatoși), polipi mucoși non-neoplastici (hiperplastici, polipi juvenili, hamartoame, polipi inflamatori) și leziuni submucoase (lipoame, agregate limfoide, carcinoide, pneumatoză intestinală chistică).

Polipii mucoși non-neoplazici nu sunt malign și sunt aproape întotdeauna descoperiți întâmplător în timpul unei colonoscopii sau clismei baritate. Dintre polipii îndepărtați în timpul unei colonoscopii, peste 70% sunt adenomatoși; aproape toți ceilalți sunt hiperplazici. Prezența polipilor adenomatoși are consecințe clinice importante, iar acest subiect va fi discutat mai târziu. Polipii hiperplazici sunt din ce în ce mai des denumiți „polipi serrați" datorită conturului serrat al mucoasei. Polipii cu această caracteristică sunt clasificați în trei subgrupuri: polipi hiperplazici; adenoame serrate sesile; și adenoame serrate tradiționale. Polipii hiperplazici mici (<5 mm) din regiunea rectosigmoidiană nu au nicio semnificație, cu excepția faptului că sunt dificil de diferențiat cu precizie de leziunile adenomatoase fără biopsie. Semnificația polipilor hiperplazici mari localizați proximal de rect este incertă. Termenul „adenoame serrate sesile" desemnează un subgrup (15%) de polipi serrați care prezintă o arhitectură anormală și o proliferare celulară. „Adenomurile serrate tradiționale" cuprind polipi cu contururi serrate și displazie citologică. Unii patologi le diagnostichează greșit drept polipi hiperplazici, dar se acceptă faptul că adenoamele serrate sesile și tradiționale prezintă un risc mai mare de cancer colorectal, similar cu cel al altor adenoame.

Polipi adenomatoși la membrii familiei

Histologic, adenoamele sunt clasificate ca tubulare, viloase, tubuloviloase sau serrate. Pot fi plate, sesile sau pediculate (inclusiv un tulpină). Se găsesc la 30% dintre adulții cu vârsta peste 50 de ani. Sunt importante deoarece se consideră că peste 95% din adenocarcinoamele de colon provin din adenoame. A fost propusă o secvență adenom-carcinom, în care cancerul colorectal se dezvoltă printr-un proces continuu de la mucoasa normală din adenom la carcinom. Majoritatea cancerelor apar în adenoame după ce inactivarea genei *APC* duce la instabilitate cromozomială și inactivarea sau pierderea altor gene supresoare tumorale. În schimb, cancerele care provin din adenoame serrate par să aibă metilarea insulelor CpG care activează oncogena *BRAF* sau inactivează genele de reparare a erorilor de tip nepotrivire cu instabilitate a microsateliților. Aproape toate adenoamele sunt mici (<1 cm) și au un risc scăzut de a deveni maligne; mai puțin de 5% dintre ele cresc în timp. Adenoamele sunt clasificate drept „avansate" dacă au dimensiuni >1 cm sau includ caracteristici viloase sau displazie de grad înalt. Se presupune că adenoamele avansate prezintă un risc mai mare de malignitate sau de progresie spre malignitate. Studiile longitudinale estimează că este nevoie, în medie, de cinci ani pentru ca un polip de dimensiuni medii să se dezvolte dintr-o mucoasă cu aspect normal și de 10 ani pentru ca un cancer macroscopic să se dezvolte. Într-o meta-analiză din 2009 a 18 studii efectuate pe populații cu risc mediu, prevalența cumulată a adenoamelor avansate a fost de 6%, iar cea a cancerului colorectal a fost de 0,3%. Capitolul 39, în secțiunea despre cancerul colorectal, discută importanța acidului acetilsalicilic și a AINS pentru chimioprevenția polipilor adenomatoși.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea pacienților cu polipi adenomatoși nu prezintă niciun simptom. Pierderea cronică de sânge ocultă poate duce la anemie feriprivă. Polipii mari pot ulcera și pot provoca hematochezie intermitentă.

B. Sânge ocult în fecale sau testare ADN multi-țintă

Testele FOBT și FIT, testele ADN fecale, sunt disponibile ca parte a programelor de screening pentru cancerul colorectal (Capitolul 39). FIT este un test imunochimic fecal mai nou pentru hemoglobină , mai sensibil decât testele guaiac anterioare pentru detectarea cancerului colorectal și a adenoamelor avansate. În studiile prospective, FIT și alte teste fecale mai noi detectează 40% până la 60% din adenoamele avansate necancerigene.

C. Teste radiologice

Polipii sunt identificați prin studii cu clismă baritată sau colonografie CT. Ambele studii necesită pregătirea prealabilă a intestinului cu laxative și inserarea unui tub rectal pentru insuflarea aerului în timpul procedurii.

Colonografia CT („colonoscopia virtuală") utilizează date CT helicoidale cu reconstrucție computerizată a imaginii luminale pentru a genera imagini bidimensionale și tridimensionale ale colonului. Folosind CT spiralat cu detector multiplu și software de imagistică optimizat, mai multe studii raportează o sensibilitate >90% pentru detectarea polipilor cu dimensiuni >10 mm. Cu toate acestea, precizia identificării polipilor cu dimensiuni cuprinse între 5 și 9 mm este mult mai mică (sensibilitate de 50%). O proporție mică dintre acești polipi mici au histologie malignă (3 până la 7%) sau carcinom (<1%). CT abdominal implică expunerea la radiații, ceea ce uneori crește riscul de cancer. *Grupul de lucru multisocietate din SUA* a aprobat colonografia CT ca o opțiune acceptabilă pentru detectarea polipilor adenomatoși colorectali și a cancerului la adulții asimptomatici cu risc mediu. Așa cum se efectuează în prezent, studiile cu clismă baritată detectează <50% dintre polipii colorectali cu dimensiuni >1 cm. În contextele în care se efectuează colonografie și tomografie computerizată, clismele baritate nu sunt recomandate din cauza preciziei lor diagnostice slabe.

D. Studii endoscopice

Colonoscopia permite evaluarea întregului colon și este cea mai bună metodă de detectare și îndepărtare a polipilor adenomatoși (Fig. 15-4). Aceasta trebuie solicitată la toți pacienții cu teste FOBT, FIT, fecale sau ADN pozitive sau cu anemie feriprivă (vezi mai sus Hemoragii gastrointestinale oculte și hemoragii de origine necunoscută), deoarece prevalența neoplasmelor de colon este mai mare la acești pacienți. Colonoscopia trebuie efectuată și la persoanele cu polipi detectați prin studii imagistice radiografice (clismă baritată sau colonografie CT) sau adenoame descoperite în timpul sigmoidoscopiei flexibile, pentru a îndepărta acești polipi și a evalua întregul colon. Endoscopia cu capsulă are o sensibilitate de 73% și o specificitate de 79% pentru detectarea adenoamelor sau cancerului în stadiu avansat, comparativ cu colonoscopia și nu este recomandată în prezent ca metodă inițială de screening pentru neoplasmele colorectale.

► Tratament

A. Polipectomie prin colonoscopie

Mulți polipi adenomatoși pot fi îndepărtați cu forceps pentru biopsie sau cu o ansă de cauterizare . Polipi sesili mari

▲ **Figura 15-4.** Imagine colonoscopică a unui polip cecal. (Prin amabilitatea Dr. Marvin Derezin; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.) Polipii (mai mari de 2 până la 3 cm) pot fi îndepărtați cu o ansă de cauterizare și diverse tehnici (cum ar fi îndepărtarea fragmentelor sau ablația mucoasei, ajutată de infiltrarea salină) sau, ocazional , cu excizia chirurgicală. Pacienții cu acești polipi îndepărtați în acest mod ar trebui să fie supuși unei colonoscopii repetate în două până la șase luni pentru a verifica îndepărtarea completă a polipului. Complicațiile după polipectomia colonoscopică includ perforația la 0,2% și sângerări clinic severe la 0,3 până la 1% dintre pacienți.

Un polip malign este un adenom care apare benign la examenul endoscopic, dar evaluarea histologică relevă un cancer care penetrează musculara mucoasei în submucoasă. Polipectomia singură poate fi considerată tratamentul adecvat pentru polipii malign dacă: 1) polipul este complet îndepărtat și trimis pentru examen histopatologic; 2) este bine diferențiat; 3) marginile nu sunt afectate; și 4) nu există invazie vasculară. Riscul de cancer rezidual sau metastaze ganglionare atunci când caracteristicile histologice sunt favorabile este <1%. Locul de excizie al acestor polipi malign „favorabili" trebuie reexcizat trei luni mai târziu pentru a verifica dacă există țesut rezidual. La pacienții cu polipi malign ale căror caracteristici histologice sunt nefavorabile, rezecția cancerului este recomandabilă dacă pacientul este candidat pentru o procedură chirurgicală.

B. Supraveghere după o polipectomie

În 30 până la 40% din cazuri, adenoamele pot fi descoperite în timpul unei colonoscopii de urmărire efectuate la trei până la cinci ani după evaluarea inițială. Prin urmare, se recomandă supravegherea colonoscopică periodică pentru a detecta aceste - adenoame „metacrone", care pot fi noi sau poate trecute cu vederea în timpul studiului inițial. Aproape toate aceste adenoame sunt mici, fără caracteristici de risc ridicat și cu o semnificație clinică imediată redusă. Probabilitatea detectării neoplaziei avansate în timpul colonoscopiei de supraveghere depinde de numărul, dimensiunea și caracteristicile histopatologice ale polipilor îndepărtați în timpul colonoscopiei inițiale (index). Pacienții cu unul până la două adenoame tubulare mici (<1 cm) (fără caracteristici viloase sau displazice care indică o malignitate ridicată) ar trebui să fie supuși unei colonoscopii de urmărire în cinci până la zece ani. Persoanele cu trei până la zece adenoame, un adenom >1 cm sau un adenom cu caracteristici viloase sau displazice care indică o malignitate ridicată ar trebui programate pentru o colonoscopie de urmărire în trei ani. Pacienții cu mai mult de 10 adenoame trebuie supuși unei colonoscopii repetate la unul sau doi ani, iar evaluarea pentru sindromul de polipoză familială poate fi luată în considerare (vezi mai jos).

Allison JE și colab. Screening pentru neoplasmele colorectale cu noi teste de depistare a sângelui ocult în materiile fecale: actualizare privind caracteristicile de performanță. J Natl Cancer Institute. 3 octombrie 2007;99(19):1462-70. [PMID: 17895475]

Heitman SJ și colab. Prevalența adenoamelor și a cancerului colorectal la - persoanele cu risc mediu: o analiză sistematică și o meta-analiză. Clin Gastroenterol Hepatol. Decembrie 2009;7(12):1272-8. [PMID: 19523536]

Levin B și colab. Screening și supraveghere pentru detectarea precoce a cancerului colorectal și a polipilor adenomatoși 2008: un ghid comun al Societății Americane de Cancer, Grupului de lucru multi-societal din SUA privind cancerul colorectal și Colegiului American de Radiologie. Gastroenterologie. Mai 2008;134(5):1570-95. [PMID: 18384785]

Li D și colab. Asocierea polipilor mari zimțați cu cancerul colorectal avansat sincron. Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3):695-702. [PMID: 19223889]

Martinez ME și colab. O analiză cumulată a neoplaziei colorectale avansate diagnosticate după polipectomie colonoscopică. Gastroenterologie. Martie 2009;136(3): 832-41. [PMID: 19171141]

Regge D și colab. Precizia diagnostică a colonografiei tomografice computerizate pentru detectarea neoplaziei avansate la persoanele cu risc crescut de cancer colorectal. JAMA. 17 iunie 2009;301(23):2453-61. [PMID: 19531785]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Polipi de colon. JAMA. 24 septembrie 2008; 300(12):1480. [PMID: 18812541]

Van Gossum A și colab. Endoscopie cu capsulă versus colonoscopie pentru detectarea polipilor și a cancerului. N Engl J Med. 16 iulie 2009;361(3):264-70. [PMID: 19605831]

SINDROMURI DE CANCER COLORECTAL
Și polipoza ereditară

Până la 4% din totalul cancerelor colorectale se datorează mutațiilor genetice germinale care impun un risc ridicat de cancer colorectal pe parcursul vieții la purtători (Capitolul 39). Deoarece diagnosticul acestor afecțiuni are implicații importante pentru tratamentul persoanelor afectate și screening-ul membrilor familiei, este important să se ia în considerare astfel de afecțiuni la persoanele cu antecedente familiale de cancer colorectal care implică mai mult de o rudă, cele cu antecedente personale sau familiale de cancer colorectal care s-a prezentat la o vârstă mai tânără (>50 de ani), pacienții cu antecedente personale sau familiale de polipi multipli

(>20) și cei cu antecedente personale sau familiale de tumori maligne extracolonice multiple.

1. Polipoza adenomatoasă familială

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Este o afecțiune ereditară caracterizată prin apariția precoce a sute sau mii de polipi adenomatoși și adenocarcinoame în colon.
- Generează manifestări foarte diverse în afara colonului, cum ar fi adenoame duodenale, tumori desmoide și osteoame.
- Variantă atenuată cu mai puțin de 100 de adenoame de colon.
- Studiile genetice confirmă mutația genei *APC (90%) sau a* genei *MYH* (8%).
- Polipectomia profilactică este recomandată pentru a preveni cancerul de colon, care altfel ar fi inevitabil.

► Informații generale

Polipoza adenomatoasă familială (PAF) este un sindrom care afectează aproximativ 1 din 10.000 de persoane și reprezintă aproximativ 0,5% din cazurile de cancer colorectal. Forma tipică de PAF este caracterizată prin dezvoltarea a sute până la mii de polipi adenomatoși în colon și diverse manifestări extracolonice. De asemenea, a fost recunoscută o variantă atenuată a PAF, în care se dezvoltă în medie 25 de polipi (interval de la 0 la 500). PAF este cel mai frecvent cauzată de mutații moștenite autozomal dominante în gena polipozei adenomatoase (*APC*) de pe cromozomul 5q21. PAF se prezintă ca o problemă nouă la 15% dintre pacienți în absența mutațiilor genetice la părinții lor. La pacienții cu forme clasice și atenuate de PAF care nu prezintă mutații în *gena APC,* apar mutații în *gena MYH,* care este implicată în repararea prin excizie a bazelor.

Polipoza adenomatoasă (APP) cauzată de o mutație a genei *MYH* este moștenită autosomal recesiv și, prin urmare, un istoric familial de cancer colorectal poate să nu fie evident. Dintre pacienții cu APP tipică, aproape 90% au mutații în gena *APC* și 8% în *gena MYH.* În schimb, la cei cu 10 până la 100 de polipi adenomatoși și suspiciunea de APP atenuată, mutațiile *APC sunt identificate* în 15% din cazuri, iar mutațiile *MYH* în 25% din cazuri.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Polipii colorectali se dezvoltă la o vârstă medie de 15 ani, iar cancerul la 40 de ani. Dacă nu se efectuează colectomie profilactică, cancerul colorectal este inevitabil în jurul vârstei de 50 de ani. În cazul PAF atenuată, vârsta medie de dezvoltare a cancerului este de aproximativ 56 de ani.

La peste 90% dintre pacienți, polipii adenomatoși se dezvoltă în duoden și zona periampulară, reprezentând un risc de adenocarcinom pe parcursul vieții de 5% până la 8%. Polipii adenomatoși apar mai rar în antrul gastric și intestinul subțire, iar aceste localizări prezintă un risc mai mic de transformare malignă. Polipii apar în glandele fundului gastric în peste 50% din cazuri, dar au un potențial malign foarte scăzut (0,6%).

Alte manifestări extraintestinale benigne se dezvoltă la unii pacienți cu PAF, inclusiv tumori ale țesuturilor moi ale pielii, tumori desmoide, osteoame și hipertrofie pigmentară retiniană congenitală. Aceste manifestări extraintestinale variază în funcție de familie, în funcție de tipul și locul mutației genei *APC* . Tumorile desmoide sunt tumori fibroase invazive local, cele mai frecvente în cavitatea intraabdominală și pot provoca obstrucție intestinală, ischemie sau hemoragie. Acestea apar la 15% dintre pacienți și reprezintă a doua cauză de deces în PAF. Cancerele sistemului nervos central (sindromul Turcot) și tumorile tiroidiene și hepatice (hepatoblastom) se pot dezvolta, de asemenea, la pacienții cu PAF.

B. Testarea genetică

Pacienților cu diagnostic de fibrom alveolar primar (PAF) stabilit prin endoscopie ar trebui să li se ofere consiliere și testare genetică, la fel ca și rudele de gradul întâi ale persoanelor cu această afecțiune . Testarea pentru confirmarea diagnosticului de boală atenuată ar trebui, de asemenea, solicitată la persoanele cu 20 sau mai multe adenoame. Testarea genetică se efectuează cel mai bine prin secvențierea genei *APC* pentru a identifica mutațiile legate de boală , care sunt descoperite în 90% din cazurile tipice de PAF. Testarea mutației *MYH* trebuie luată în considerare la pacienții cu rezultate negative și la cei cu suspiciune de PAF atenuat. Rudele de gradul întâi ale persoanelor cu PAF ar trebui să fie supuse screeningului genetic după vârsta de 10 ani. Dacă screeningul nu este posibil sau nu este informativ, trebuie efectuată sigmoidoscopie anuală la membrii familiei cu risc, începând cu vârsta de 12 ani.

► Tratament

Odată stabilit diagnosticul, se recomandă proctocolectomia totală cu anastomoză ileoanală sau colectomia cu anastomoză ileorectală, de obicei înainte de vârsta de 20 de ani. Anastomoza ileorectală asigură o funcție intestinală superioară, dar prezintă un risc de 5% de cancer rectal, necesitând astfel sigmoidoscopie frecventă cu fulgurație a polipilor. Endoscopia gastrointestinală superioară, incluzând stomacul, duodenul și zona periampulară, trebuie efectuată la fiecare unu până la trei ani pentru a căuta adenoame sau carcinoame. Adenoamele periampulare mari (>2 cm) necesită rezecție chirurgicală. S-a demonstrat deja că sulindacul și inhibitorii selectivi COX-2 (celecoxib) reduc numărul și dimensiunea polipilor din bontul rectal, dar nu și din duoden.

Latchford AR și colab. Caracteristicile cancerului duodenal la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 iunie;7(6): 659-63. [PMID: 19281862]
Terdiman J. Boala asociată cu MYH: polipoza adenomatoasă atenuată a colonului este doar o parte a poveștii. Gastroenterologie. Decembrie 2009;137(6): 1883-6. [PMID: 19879216]
Vasen HF și colab. Ghiduri pentru gestionarea clinică a polipozei adenomatoase familiale (PAF). Gut. Mai 2008;57(5):704-13. [PMID: 18194984]

2. Sindroame de polipoză hamartomatoasă

Sindroamele de polipoză hamartomatoasă sunt rare și reprezintă mai puțin de 0,1% din cazurile de cancer colorectal.

Sindromul Peutz-Jeghers este o tulburare autosomal dominantă caracterizată prin polipi hamartomatuși în tot tractul digestiv (în special în intestinul subțire), precum și prin macule mucocutanate pigmentate pe buze, mucoasa vestibulară și piele. Hamartoamele pot deveni mari și pot provoca sângerări, invaginație intestinală sau obstrucție. Deși nu sunt maligne, 40% dintre indivizi dezvoltă malignități gastrointestinale (stomac, intestin subțire și colon), 50% dezvoltă cancer de sân și o varietate de alte malignități ale organelor non-intestinale (gonade, pancreas). Defectul a fost localizat la nivelul genei serin treonin kinazei 11, iar testele genetice

sunt disponibile.

Polipoza juvenilă familială este , de asemenea, autosomal dominantă și se caracterizează prin multipli (mai mult de 10) polipi hamartomatoși juvenili, cel mai frecvent localizați în colon. Există un risc crescut (până la 50%) de adenocarcinom cauzat de polipi adenomatoși sau polipi hamartomatoși-adenomatoși mișcați sincroni. Au fost identificate defecte genetice la locusurile 18q și 10q *(MADH4* și *BMPR1A).* Testarea genetică este disponibilă.

Sindromul de hamartom multiplu PTEN (boala Cowden) este caracterizat prin polipi hamartomatoși și lipoame răspândite în tractul digestiv, trichilemoame și leziuni cerebeloase. S-a demonstrat o rată mai mare de afectare malignă a tiroidei, sânului și tractului urogenital.

Giardiello FM și colab. Sindromul Peutz-Jeghers și recomandări de tratament . Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Apr;4 (4):408-15. [PMID: 16616343]
Zbuk KM și colab. Sindroame de polipoză hamartomatoasă. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007 sept.;4(9):492-502. [PMID: 17768394]

3. Cancer *colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC)*

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tulburare moștenită printr-un mecanism autosomal dominant
  - Este cauzată de mutații în gena care detectează și repară „discrepanțele" din perechile de baze ale ADN-ului, rezultând instabilitate a microsateliților ADN și inactivarea genelor supresoare tumorale.
  - Risc permanent crescut de cancer colorectal (50 până la 80%); cancer endometrial (30 până la 60%) și alte tipuri de cancer care apar uneori la o vârstă fragedă.
- Evaluarea este justificată la persoanele cu antecedente personale de cancer colorectal cu debut precoce sau antecedente familiale de același tip de cancer, cancer endometrial sau alte tipuri de cancer cauzate de HNPCC de la o vârstă fragedă sau la mai multe rude.
- Prezența neoplasmului este suspectată prin colorarea imunohistochimică a țesutului tumoral în căutarea proteinelor de reparare a discrepanțelor sau coroborarea instabilității microsateliților.
- Diagnosticul este confirmat prin metode genetice.

Informații generale

Această afecțiune (cunoscută și sub numele de sindromul Lynch) este o tulburare autosomal dominantă, cu un risc semnificativ crescut de cancer colorectal, precum și un grup de alte tipuri de cancer, inclusiv cancer endometrial, ovarian, renal, de vezică urinară, hepatobiliar, gastric și de intestin subțire. Se estimează că reprezintă până la 3% din totalul cancerelor colorectale. Persoanele afectate au un risc de carcinom colorectal pe viață de 50% până la 80% și un risc de cancer endometrial pe viață de 30% până la 60%. Spre deosebire de pacienții cu polipoză adenomatoasă familială, persoanele cu HNPCC au doar câteva adenoame, care pot fi plate și pot include mai frecvent caracteristici viloase sau displazie de grad înalt. Spre deosebire de progresia tradițională a unui polip către cancer (care poate dura până la 10 ani), experții spun că acești polipi prezintă o transformare rapidă în decurs de unu până la doi ani, progresând prin fazele de la țesut normal la adenom și apoi la cancer.

Se consideră că HNPCC și cancerul endometrial se prezintă la o vârstă mai tânără decât cancerele colorectale sporadice (vârsta mediană: 45-50 de ani). Comparativ cu cei cu neoplasme sporadice în stadiu patologic similar, supraviețuirea este mai bună la persoanele cu HNPCC. Până la 45% dintre pacienți prezintă cancere sincrone sau metacrone în decurs de 10 ani.

(HNPCC) este cauzat de un defect al uneia dintre mai multe gene importante pentru detectarea și repararea nepotrivirilor de perechi de baze ale ADN-ului: *MLH1, MSH2, MSH6* și *PMS2.* Mutațiile - germinale ale genelor *MLH1* și *MSH2* reprezintă peste 90% din mutațiile cunoscute în familiile cu cancer colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC). Mutațiile în oricare dintre aceste gene de reparare a nepotrivirilor duc la o anomalie fenotipică caracteristică, cunoscută sub numele de instabilitate a microsateliților. Instabilitatea microsateliților este demonstrată cu ușurință în peste 90% din cazurile de cancer la pacienții cu HNPCC prin expansiunea sau contracția microsateliților ADN (secvențe de ADN scurte, repetitive). Instabilitatea microsateliților apare, de asemenea, în 15% din cazurile de cancer colorectal sporadic și se datorează de obicei metilării aberante a promotorului *MLH1* , ceea ce duce la scăderea expresiei genelor.

Manifestări clinice

Pentru a identifica familiile care pot fi afectate de HNPCC, este esențial un istoric familial foarte complet de cancer, astfel încât să se poată oferi un screening genetic și colonoscopic adecvat. Datorită limitărilor testării genetice pentru HNPCC și a repercusiunilor medicale, psihologice și sociale pe care aceste teste le pot avea, familiile cu suspiciune de HNPCC trebuie mai întâi evaluate de un consilier genetic, iar aceștia trebuie să își ofere consimțământul informat în scris înainte de efectuarea testării genetice. Pacienții ale căror familii îndeplinesc oricare dintre „criteriile Bethesda" revizuite sunt mai predispuși la o mutație germinală într-una dintre genele de reparare inegală și ar trebui luați în considerare pentru testarea genetică. „Criteriile Bethesda" menționate anterior sunt: 1) cancer colorectal înainte de vârsta de 50 de ani; 2) tumoră colorectală sau legată de HNPCC sincronă sau metacronă, indiferent de vârstă (endometru, stomac, ovar, pancreas, ureter și pelvis renal, tract biliar, creier); 3) Cancer colorectal cu una sau mai multe rude de gradul întâi cu cancer colorectal sau cancer legat de HNPCC, cu debutul unuia dintre tipuri de cancer înainte de vârsta de 50 de ani; 4) Cancer colorectal cu două sau mai multe rude de gradul doi cu cancer colorectal sau HNPCC, indiferent de vârstă; 5) Tumori cu infiltrare limfocitară, diferențiere inel cu pecete/mucinoasă sau model de creștere medulară la pacienții cu vârsta sub 60 de ani. Aceste criterii identifică peste 90% din familiile cu mutații HNPCC-pozitive. Țesutul tumoral de la persoanele afectate sau membrii familiei care îndeplinesc criteriile Bethesda revizuite ar trebui supus colorării imunohistochimice pentru *MLH1, MSH2, MSH6* și *PMS2* (folosind teste disponibile comercial) sau testării instabilității microsateliților (amplificare PCR a unui panel de markeri ADN), sau ambelor. Persoanele ale căror tumori prezintă o colorare imunohistochimică normală sau fără instabilitate microsateliților sunt puțin probabil să aibă mutații germinale în genele de reparare inegală , nu necesită teste genetice suplimentare și nu necesită supraveghere intensivă a cancerului. Testarea liniei germinale pentru mutații genetice este pozitivă la >90% dintre indivizii ale căror tumori nu prezintă colorare histochimică pentru una dintre genele de reparare inegală și la 50% dintre pacienții ale căror tumori au un grad ridicat de instabilitate a microsateliților. Studiile liniei germinale sunt, de asemenea, justificate în familiile cu antecedente puternice de HNPCC, atunci când tumorile de la membrii afectați nu sunt disponibile pentru evaluare. Dacă se detectează o mutație într-una dintre genele de incompatibilitate cunoscute la un pacient cu cancer,

este indicată testarea genetică a altor rude de gradul întâi.

► Detectare și tratament sistematic

Dacă testarea genetică relevă o mutație genetică a carcinomului hepatic coleotipic (HNPCC), rudele afectate trebuie identificate prin colonoscopie la fiecare unu până la doi ani, începând cu vârsta de 25 de ani (sau cu cinci ani înainte de vârsta celei mai tinere rude afectate la momentul diagnosticării). Dacă se constată cancer, trebuie efectuată o colectomie subtotală cu anastomoză ileorectală (urmată de supravegherea anuală a bontului rectal). La femei, screeningul pentru cancerul endometrial și ovarian este indicat începând cu vârsta cuprinsă între 25 și 30 de ani, inclusiv un examen ginecologic, evaluare CA-125, aspirație endometrială și ecografie transvaginală. Se poate lua în considerare histerectomia profilactică și ooforectomia, în special la femeile aflate la postmenopauză. În mod similar, trebuie luată în considerare o supraveghere sporită a cancerului pentru membrii familiilor cu HNPCC confirmat sau suspectat care nu doresc să fie supuși testării germinale. (**Vezi Cancerul colorectal în Capitolul 39.**)

Jenkins MA și colab. Caracteristicile patologice din ghidurile Bethesda prezic - instabilitatea microsateliților cancerului colo-rectal: un studiu bazat pe populație. Gastroenterologie. Iulie 2007;133(1):48-56. [PMID: 17631130]

Julie C și colab. Identificarea în practica zilnică a pacienților cu sindrom Lynch (cancer colorectal ereditar nonpolipozic): abordare revizuită bazată pe ghidurile Bethesda versus screening molecular. Am J Gastroenterol. 2008 Nov;103(11):2825-35. [PMID: 18759827]

Ramsoekh D și colab. Depistarea și gestionarea cancerului colorectal ereditar non-polipozic (sindromul Lynch). Aliment Pharmacol Ther. Decembrie 2007;26(Supliment 2):101-11. [PMID: 18081654]

Vasen HF. Sindromul Lynch (cancer colorectal ereditar fără polipozi). Aliment Pharmacol Ther. Decembrie 2007;26(Supliment 2):113-26. [PMID: 18081655]

AFECȚII ANORRECTALE

HEMOROIZI

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Sânge roșu aprins din rect.
- Prolaps, disconfort.
- Date caracteristice în inspecția anală externă și studiul anoscopic.

► Informații generale

Hemoroizii interni sunt perne vasculare supraepiteliale compuse din țesut conjunctiv, fibre musculare netede și conexiuni arteriovenoase între ramurile terminale ale arterei hemoroidale superioare și venele rectale. Aceștia reprezintă o caracteristică anatomică normală prezentă la toți adulții și contribuie la presiunile anale normale și asigură o etanșare strânsă a canalului anal. Apar de obicei în trei locații principale: anterior drept, posterior drept și lateral stâng. Hemoroizii externi provin din venele hemoroidale inferioare situate sub linia dentară și sunt acoperiți cu epiteliul scuamos al canalului anal sau al regiunii perianale.

Hemoroizii pot provoca simptome ca urmare a activităților care cresc presiunea venoasă, ducând la distensie și angorjare. Efortul în timpul defecării, constipația , statul prelungit pe scaun, sarcina, obezitatea și dietele sărace în fibre pot contribui la acest lucru. În timp, se poate dezvolta redundanță și creștere a pernelor venoase, rezultând sângerări sau proeminențe.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții atribuie adesea diverse disconforturi perianale „hemoroizilor". Cu toate acestea, principalele probleme atribuibile hemoroizilor interni sunt sângerarea, prolapsul și secrețiile mucoase. Sângerarea se manifestă prin sânge roșu aprins, care poate varia de la dungi vizibile de sânge pe hârtia igienică sau în scaun până la sânge roșu aprins care picură în vasul de toaletă după o defecare. Rareori, sângerarea este suficient de abundentă pentru a provoca anemie. Inițial, hemoroizii interni sunt limitați la canalul anal (stadiul I); în timp, pot crește treptat și pot protruda prin deschiderea anală. La început, acest prolaps mucosal apare în timpul efortului și se reduce spontan (stadiul II). Pe măsură ce afecțiunea progresează, hemoroizii prolapsați pot necesita reducere manuală după defecare (stadiul III) sau pot rămâne prolapsați permanent (stadiul IV). Acești din urmă hemoroizi pot provoca senzație de presiune sau disconfort și secrețiile perianale mucoase, care provoacă iritații și murdăresc lenjeria intimă. Durerea este rareori prezentă în cazul hemoroizilor interni și apare doar atunci când există o inflamație extinsă și tromboză a țesutului ireductibil sau când un hemoroid extern devine trombozat (vezi mai jos).

B. Explorare

Hemoroizii externi sunt ușor de observat la inspecția perianală. Hemoroizii interni neprolapsați nu sunt vizibili , dar pot protruda prin anus cu o ușoară presiune atunci când fesele sunt separate. Hemoroizii prolapsați apar ca noduli proeminenți, de culoare violacee, acoperiți cu mucoasă. Regiunea perianală trebuie, de asemenea, examinată pentru alte semne de boală, cum ar fi fistule, fisuri, excrescențe cutanate sau dermatită. La examinarea digitală, hemoroizii interni necomplicați nu sunt nici palpabili, nici sensibili. Anoscopia, efectuată cel mai bine cu pacientul în decubit ventral în poziție flexată, permite vizualizarea optimă a hemoroizilor interni.

Diagnostic diferențial

Sângerarea rectală de volum mic poate fi cauzată de o fisură sau fistulă anale, neoplasme ale colonului distal sau rectului, colită ulcerativă sau Crohn, proctită infecțioasă sau ulcere rectale. Prolapsul rectal constă în protruzia concentrică a întregului rect prin anus și se distinge ușor de prolapsul hemoroidal. La toți pacienții cu hematochezie, trebuie efectuată proctosigmoidoscopie sau colonoscopie pentru a exclude afectarea rectului sau a colonului sigmoid, care ar putea fi interpretată greșit atunci când este prezentă sângerarea hemoroidală.

► Tratament

A. Măsuri conservatoare

Aproape toți pacienții cu boală în stadiu incipient (stadiile I și II) pot fi tratați conservator. Pentru a reduce efortul în timpul defecării, pacienții trebuie sfătuiți să consume o dietă bogată în fibre și să își crească aportul de lichide în timpul meselor. Fibrele alimentare pot fi suplimentate cu tărâțe pudră (una până la două linguri de două ori pe zi adăugate în alimente sau 240 ml de lichid) sau cu laxative comerciale formatoare de volum. Supozitoarele și unguentele rectale nu au un beneficiu dovedit în tratarea bolii ușoare. Secrețiile mucoase pot fi tratate eficient prin aplicarea unei pastile de bumbac

strânse în apropierea orificiului anal după defecare. În cazul hemoroizilor edematoși și prolapsați, reducerea manuală ușoară poate fi suplimentată cu supozitoare (de exemplu, clorhidrat de pramoxină cu sau fără hidrocortizon) sau pernuțe topice care conțin hamamelis, care au proprietăți anestezice și astringente, și cu băi calde în cadă.

B. Tratament medical

Pacienții cu hemoroizi în stadiul I, II și III și sângerări recurente, în ciuda măsurilor conservatoare, pot fi tratați fără anestezie folosind scleroterapie injectabilă, ligatură cu bandă elastică sau electrocoagulare (cauterizare bipolară sau fotocoagulare cu infraroșu). Alegerea tratamentului depinde de preferința medicului, dar ligatura cu bandă elastică este din ce în ce mai preferată datorită ușurinței în utilizare și ratei ridicate de succes. Complicațiile majore, inclusiv sepsisul și abcesul pelvin, retenția urinară și sângerările, apar la mai puțin de 2% dintre pacienți. Recidiva este frecventă, cu excepția cazului în care pacienții își modifică obiceiurile alimentare.

C. Tratament chirurgical

Îndepărtarea chirurgicală (hemoroidectomia) este rezervată pentru <5 până la 10% dintre pacienții cu sângerări cronice severe cauzate de hemoroizi în stadiul III sau IV sau pacienții cu hemoroizi trombozați acuti în stadiul IV. Complicațiile hemoroidectomiei chirurgicale includ durerea postoperatorie (care poate persista timp de două până la patru săptămâni) și alterarea continenței.

Hemoroizi externi trombozați

Tromboza plexului hemoroidal extern provoacă un hematom perianal. Apare cel mai adesea la adulții tineri sănătoși și poate fi precipitată de tuse, ridicarea de greutăți mari sau efortul în timpul scaunului. Tulburarea este caracterizată prin debutul relativ acut al unui nodul perianal tensionat, albăstrui și foarte dureros, acoperit cu piele, care poate avea o dimensiune de câțiva centimetri. Durerea este cea mai intensă în primele ore, dar scade treptat în două până la trei zile, pe măsură ce edemul dispare. Simptomele pot fi ameliorate cu băi de șezut calde, analgezice și unguente. Când pacientul este evaluat în primele 24 până la 48 de ore, îndepărtarea cheagului poate grăbi ameliorarea simptomatică. Cu pacientul în poziție laterală, se injectează subcutanat lidocaină 1% în pielea care înconjoară și acoperă nodulul, folosind o seringă de tuberculină cu un ac de calibru 30. Apoi se excizează o elipsă de piele și se evacuează cheagul. Se aplică un pansament uscat de tifon timp de 12 până la 24 de ore, apoi se inițiază băi de șezut zilnice.

► Când să se facă referire

- Stadiile I, II sau III: când măsurile conservatoare eșuează și este necesar un expert în proceduri medicale (injecție, bandaj, termocoagulare).
- Stadiile III sau IV: când este necesară excizia chirurgicală.

Chong PS și colab. Hemoroizi și fisuri anus. Gastroenterol Clin North Am. 2008 sept.;37(3):627-44. [PMID: 18794000]

Jutabha R și colab. Studiu prospectiv randomizat privind ligatura endoscopică cu benzi elastice comparativ cu coagularea bipolară pentru hemoroizii interni cu sângerări cronice. Am J Gastroenterol. 2009 august;104(8):2057-64. [PMID: 19513028]

Infecții anorectale

Mai multe microorganisme pot provoca inflamația mucoasei rectale și anale. Proctita este caracterizată prin disconfort anorectal, tenesmus , constipație, mucus și secreții. Aproape toate cazurile de proctită sunt transmise sexual, în special prin act sexual anal receptiv. Proctita infecțioasă trebuie diferențiată de cauzele neinfecțioase ale simptomelor anorectale, inclusiv fisurile sau fistulele anale, abcesele perirectale, carcinoamele anorectale și bolile inflamatorii intestinale (colita ulcerativă sau boala Crohn).

Etiologie și tratament

Mai multe microorganisme pot provoca proctită infecțioasă.

A. *Neisseria gonorrhoeae*

Gonoreea poate provoca mâncărime, arsuri, tenesmus și secreții mucopurulente, deși multe infecții anorectale sunt asimptomatice. Probele trebuie prelevate prin raclare rectală în timpul anoscopiei pentru cultură. Colorația Gram nu este fiabilă. De asemenea, trebuie prelevate probe pentru cultură din uretră și faringe la bărbați și din colul uterin la femei. Complicațiile infecțiilor netratate includ stricturi, fisuri, fistule și abcese perirectale (pentru tratament, vezi Capitolul 33).

B. *Treponema pallidum*

Sifilisul anal poate fi asimptomatic sau poate provoca durere și secreții perianale. În sifilisul primar, șancrul poate fi observat la marginea sau în interiorul canalului anal și poate semăna cu o fisură, fistulă sau ulcer. Pot fi prezente proctită sau limfadenopatie inghinală . În sifilisul secundar, se observă condiloame late (leziuni plate, de culoare maro pal, asemănătoare negilor) însoțite de secreții mucus cu miros urât. Deși diagnosticul poate fi stabilit prin microscopie în câmp întunecat sau testarea cu anticorpi fluorescenți a șancrului sau a racletelor de condiloame, acest lucru necesită echipament adecvat și personal instruit. Testul VDRL sau RPR este pozitiv în 75% din cazurile primare și în 99% din cazurile secundare (pentru tratament, vezi Capitolul 34).

C. *Chlamydia trachomatis*

Infecția cu chlamydia poate provoca proctită similară cu gonoreea; cu toate acestea, unele infecții sunt asimptomatice. De asemenea, poate duce la limfogranulom venerian, caracterizat prin proctocolită cu febră și diaree cu sânge, ulcerații perianale dureroase, stricturi și fistule anorectale și limfadenopatie inghinală (bubon). Deși odinioară **o afecțiune rară** în țările dezvoltate , un număr tot mai mare de cazuri a fost identificat la bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați. Diagnosticul este confirmat prin metode serologice, cultură sau analiză de restricție a lanțului polimerazei (PCR) a secrețiilor rectale sau a probelor de țesut. Tratamentul recomandat implică administrarea a 100 mg de doxiciclină de două ori pe zi, timp de 21 de zile.

D. Herpes simplex tip 2

Virusul herpes simplex este o cauză frecventă a infecției anorectale. Simptomele apar la patru până la 21 de zile după expunere și includ dureri severe, mâncărime, constipație, tenesmus , retenție urinară și durere radiculară din cauza afectării rădăcinilor nervoase lombare sau sacrale. Vezicule mici sau ulcere pot fi observate în zona perianală sau în canalul anal. Sigmoidoscopia nu este de obicei necesară, dar poate dezvălui leziuni veziculare sau ulcerative în rectul distal. Diagnosticul se stabilește prin cultură virală, PCR sau teste pentru antigen în lichidul vezicular. Simptomele se remită în decurs de două săptămâni, dar excreția virală poate continua timp de câteva săptămâni. Pacienții pot rămâne asimptomatici cu sau fără excreție virală sau pot prezenta recidive ușoare recurente.

Tratamentul infecției acute timp de șapte până la zece zile cu 400 mg de aciclovir sau 250 mg de famciclovir la fiecare 8 ore sau valaciclovir 1 g la fiecare 12 ore a demonstrat că reduce durata simptomelor și a excreției virale. Pacienții cu SIDA și recidive recurente beneficiază de obicei de terapia supresoare prelungită (Capitolul 31).

E. Condiloame acuminate

Condiloamele acuminate (negii) sunt o cauză majoră a simptomelor anorectale. Sunt cauzate de virusul papiloma uman (HPV) și apar în regiunea perianală, canalul anal sau organele genitale. Până la 25% dintre bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați au negi perianali sau anali. Persoanele cu HIV și condiloame au o rată mai mare de recidivă după tratament și o rată mai mare de displazie malignă sau cancer anal. Acești negi sunt localizați pe pielea perianală și se extind în canalul anal până la 2 cm deasupra liniei dentare (Fig. 6-35). Unii pacienți sunt asimptomatici, dar alții prezintă mâncărime, sângerare și durere. Negii pot fi mici și plați sau verucoși sau pot forma o masă confluentă care blochează orificiul anal. Acești negi trebuie diferențiați de condiloamele late (sifilis secundar) sau de cancerul anal. Specimenele de biopsie trebuie obținute din orice leziune mare sau suspectă. Tratamentul este uneori dificil. Partenerii sexuali ar trebui, de asemenea, examinați și tratați. Tratamentul pentru verucile anogenitale este descris în Capitolul 30. Vaccinurile împotriva HPV s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea verucilor anogenitale, iar vaccinarea de rutină este recomandată în prezent tuturor fetelor și femeilor cu vârste cuprinse între nouă și 26 de ani. În Statele Unite, *Administrația pentru Alimente și Medicamente* (FDA) a aprobat, de asemenea, vaccinul împotriva HPV pentru băieți și bărbați cu vârste cuprinse între nouă și 26 de ani în 2009 (Capitolele 1 și 30). Persoanele cu HIV și condiloame care au o concentrație serică detectabilă de ARN HIV ar trebui să fie supuse unei anoscopii la fiecare trei până la șase luni.

Jutchinson DJ și colab. Boala cu papilomavirus uman și vaccinurile. Am J Health Syst Pharm. 15 noiembrie 2008;65(22):2105-12. [PMID: 18997137]

Kim JJ și colab. Analiza cost-eficienței includerii băieților într-un program de vaccinare împotriva papilomului uman în Statele Unite. BMJ. 8 octombrie 2009;339:b3884. [PMID: 19815582]

White JA. Manifestări și tratament ale limfogranulomului venereum . Curr Opin Infect Dis. 2009 Feb;22(1):57-66. [PMID: 19532081] Workowski KA și colab. Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală 2006. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. MMWR Recomm Rep. 2006 4 august;55(RR-11):1-94. (Disponibil la http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm) [PMID: 16888612]

INCONTINENȚA FECALĂ

Pentru continența intestinală există cinci cerințe generale: 1) scaun solid sau semisolid (chiar și adulții tineri sănătoși au dificultăți în menținerea continenței atunci când conținutul rectal este lichid); 2) un rezervor rectal dilabil (pe măsură ce conținutul colonului sigmoid se golește în rect, bolta rectală trebuie să se extindă pentru a-l include); 3) o senzație de plenitudine rectală (dacă pacientul nu o detectează, poate apărea o revărsare înainte ca acesta să ia măsurile adecvate); 4) nervi și mușchi pelveni intacți; și 5) capacitatea de a ajunge la toaletă în timp util.

► Incontinență minoră

Mulți pacienți se plâng de o oarecare incapacitate de a controla flatulența sau murdărirea ușoară a lenjeriei intime, care tinde să apară după scaun sau în timpul efortului sau tusei. Acest lucru se poate datora unor probleme anale locale, cum ar fi hemoroizii și excrescențe cutanate, care îngreunează formarea unei etanșări anale strânse la nivelul sfincterului anal intern, mai ales dacă scaunul este oarecum moale. Pacienții trebuie tratați cu suplimente de fibre pentru a crește volumul scaunului. Cafeaua și alte băuturi cu cofeină trebuie eliminate. Pielea perianală trebuie curățată cu o cârpă umedă, acoperită cu lanolină (lavete pentru nou-născuți) pentru a reduce excoriația și infecția. După curățare, aplicarea lejeră a unui tampon de bumbac în apropierea deschiderii anale poate absorbi cantități mici de scurgeri fecale. Hemoroizii prolapsați pot fi tratați prin ligaturarea cu bandă elastică sau hemoroidectomie chirurgicală. Controlul flatulenței și scurgerilor se îmbunătățește cu exercițiile Kegel. Afecțiuni precum proctita ulcerativă, care provoacă tenesmus și urgență urinară, diareea cronică și sindromul de intestin iritabil pot îngreuna menținerea continenței complete, mai ales dacă o toaletă nu este ușor disponibilă. La pacienții cu scaune moi, loperamida poate fi utilă în reducerea incontinenței de urgență și poate fi administrată înainte de situațiile în care o toaletă nu este ușor disponibilă. Adulții în vârstă pot avea nevoie de mai mult timp sau asistență pentru a ajunge la toaletă, ceea ce poate duce la incontinență. Vizitele programate la toaletă și toaletele de lângă pat sunt utile. Adulții în vârstă cu constipație cronică pot prezenta retenție fecală, care provoacă incontinență prin revărsare.

► Incontinență majoră

Pierderea totală, incontrolabilă a scaunului indică o problemă gravă a percepției centrale sau a funcției neuromusculare. Incontinența - care apare fără avertisment sugerează pierderea conștientizării centrale (de exemplu, demență, accident vascular cerebral, scleroză multiplă) sau leziuni ale nervilor periferici (cum ar fi leziuni ale măduvei spinării, sindromul cauda equina, leziuni ale nervului pudendal cauzate de traumatisme la naștere sau prolapsul planșeului pelvin, îmbătrânire sau diabet zaharat). Incontinența care apare în ciuda conștientizării și a eforturilor active de a reține scaunul sugerează leziuni ale sfincterului, care pot rezulta din naștere traumatică (în special cu forceps), episiotomie, prolaps, intervenții chirurgicale anale anterioare și traume fizice.

Examinarea fizică trebuie să includă o inspecție atentă a zonei perianale pentru hemoroizi, prolaps rectal, fisuri, fistule și o gaură de cheie sau o deschidere a sfincterului anal (care indică o leziune severă a sfincterului sau o tulburare neurologică). Pielea perianală trebuie stimulată pentru a confirma că reflexul anocutanat este intact. Examinarea digitală în timpul relaxării oferă informații valoroase despre tonusul muscular în repaus (datorat în principal sfincterului intern) și contracția sfincterului extern și a planșeului pelvin la comprimare; de asemenea, exclude retenția fecală. Anoscopia este necesară pentru a evalua hemoroizii, fisurile și fistulele. Proctosigmoidoscopia este utilă pentru a exclude carcinomul rectal sau proctita. Ecografia anală sau RMN-ul pelvin sunt cele mai fiabile studii pentru definirea defectelor anatomice ale sfincterelor anale externe și interne. Manometria anală poate fi, de asemenea, utilă pentru determinarea gradului de slăbiciune, evaluarea senzației și prezicerea răspunsului la antrenamentul cu biofeedback. În circumstanțe speciale, electromiografia de suprafață este utilă pentru verificarea denervării sfincterului, iar proctografia este utilă pentru verificarea coborârii perineale sau a invaginației rectale.

Pacienții cu incontinență de scaun moale sau lichid sunt tratați cu agenți formatori de volum și medicamente antidiareice (de exemplu, loperamidă, 2 mg înainte de mese și profilactic înainte de întâlniri sociale, cumpărături etc.). Pacienții cu incontinență de

scaun solid beneficiază de utilizarea programată a toaletei după supozitoare cu glicerină sau clisme cu apă simplă. La pacienții motivați, antrenamentul biofeedback folosind exerciții de întărire a sfincterului anal (exerciții Kegel) (alternarea a 5 secunde de constricție cu 10 secunde de odihnă timp de 10 minute de două ori pe zi) este util pentru a reduce pragul de recunoaștere a umplerii rectale, a îmbunătăți funcția de expresie a sfincterului anal sau ambele. Tratamentul chirurgical este rareori necesar, dar trebuie luat în considerare la persoanele cu incontinență majoră din cauza unei leziuni anterioare a sfincterului anal la care tratamentul medical a eșuat.

Această afecțiune poate ridica suspiciunea de boală Crohn, HIV/SIDA, tuberculoză , sifilis sau carcinom anal. Pacienții se plâng de dureri ascuțite, chinuitoare în timpul defecației, urmate de disconfort pulsatil care poate duce la constipație de teama reapariției durerii. Pot exista sângerări rectale ușoare concomitente, cu sânge în scaun sau pe hârtia igienică. Fisurile anale sunt confirmate prin inspectarea marginii anale, separând ușor fesele. Fisurile acute apar ca fisuri în epiteliu. Fisurile cronice duc la fibroză și la dezvoltarea de excremente cutanate la marginea exterioară (hemoroid santinelă). Digitaloscopia și anoscopia pot fi extrem de dureroase și pot fi imposibile. Tratamentul medical are ca scop facilitarea mișcărilor intestinale fără durere și efort. Trebuie prescrise suplimente de fibre și băi de șezut. Anestezicele topice (cremă cu lidocaină cu prilocaină) pot oferi o ușurare temporară. Vindecarea are loc în decurs de două luni la până la 45% dintre pacienții tratați conservator. Fisurile cronice pot fi tratate cu nitroglicerină topică 0,2% până la 0,4% sau unguent cu diltiazem 2% (1 cm de unguent) aplicat la fiecare 12 ore chiar în interiorul anusului cu vârful degetului timp de patru până la opt săptămâni sau cu injectarea de toxină botulinică (20 de unități) în sfincterul anal. Toate aceste tratamente duc la vindecarea a 50% până la 80% din cazurile de fisuri anale cronice, dar durerile de cap apar la până la 40% dintre pacienții tratați cu nitroglicerină. Fisurile pot reapărea la până la 40% dintre persoane după tratament. Pentru fisurile cronice sau recurente, se poate efectua sfincterotomie laterală internă; cu toate acestea, incontinența minoră este o complicație a acestei proceduri.

Dhawan S și colab. Abordări nechirurgicale pentru tratamentul fisurilor anale. Am J Gastroenterol. Iunie 2007;102(6):1312-21. [PMID: 17531031]

Nelson RL. Proceduri operatorii pentru fisura anusă. Cochrane Database Syst Rev. 20 ianuarie 2010;(1):CD002199. [PMID: 20091532]

► Când să se facă referire

- Eșecul măsurilor conservatoare.
- Când par necesare testele anorectale (manometrie, ecografie, electromiografie).
- Se suspectează o leziune ce poate fi corectată chirurgical.

Leung FW și colab. Incontinența fecală la vârstnici. Gastroenterol Clin North Am. 2009 sept.;38(3):503-11. [PMID: 19699410]

Wald A. Incontinența fecală la adulți. N Engl J Med. 19 aprilie 2007;356(16): 1648-55. [PMID: 17442907]

Whitehead WE și colab. Incontinența fecală la adulții din SUA: epidemiologie și factori de risc. Gastroenterologie. 2009 august;137(2):512-7. [PMID: 19410574]

ALTE TULBURĂRI ANALE

► Fisuri anale

Fisurile anale sunt ulcere liniare sau în formă de rachetă, de obicei mai mici de 5 mm lungime. Se consideră că aproape toate fisurile provin din traumatismele canalului anal în timpul defecației, probabil cauzate de efort, constipație sau creșterea tonusului sfincterului intern. Acestea apar cel mai frecvent pe linia mediană posterioară, dar 10% apar anterior. Fisurile care apar în afara liniei mediane trebuie evaluate de un specialist.

► Abces și fistulă perianală

Glandele anale situate la baza criptelor anale de-a lungul liniei dentate se pot infecta, ducând la formarea abceselor. Alte cauze includ fisurile anale și boala Crohn. Abcesele se pot extinde în sus sau în jos prin planul intersfincterian. Principalul simptom al unui abces perianal este durerea perianală continuă, pulsantă. Eritemul, fluctuațiile și umflarea pot fi observate în regiunea perianală la examinarea externă sau în fosa ischiorectală la tușeul rectal. Abcesele perianale se tratează cu incizie locală și drenaj, în timp ce abcesele ischiorectale necesită drenaj chirurgical. După drenarea unui abces, se găsește adesea o fistulă anală.

Fistulele anale își au originea cel mai adesea într-o criptă a anusului și sunt de obicei precedate de un abces anal. La pacienții cu fistule care se conectează la rect, trebuie luate în considerare și alte afecțiuni, cum ar fi boala Crohn, limfogranulomul venerian, tuberculoza rectală și cancerul. Fistulele sunt însoțite de secreții purulentă, care pot provoca mâncărime, sensibilitate și durere. Tratamentul fistulelor asociate cu boala Crohn este descris în altă parte a acestui capitol. Fistulele idiopatice ale anusului sunt tratate prin incizie sau excizie chirurgicală sub anestezie. Trebuie acordată atenție păstrării sfincterelor anale.

► Mâncărime perianală

Pruritul anal este caracterizat prin mâncărime și disconfort perianal. Poate rezulta din igiena anală precară legată de fistule, fisuri, hemoroizi prolapsați, excrescențe cutanate și incontinență minoră. În schimb, spălarea viguroasă cu săpun poate contribui la iritații locale sau dermatită de contact. Este necesar să se excludă dermatita de contact, dermatita atopică, infecțiile bacteriene (stafilococi sau streptococi), paraziții (oxiuri, scabie), infecția candidozică (în special la diabetici), infecțiile cu transmitere sexuală (negi genitali, herpes, sifilis, molluscum contagiosum) și alte afecțiuni ale pielii (psoriazis, boala Paget, lichen plan, scleroză). La persoanele cu prurit anal idiopatic, examinarea poate dezvălui eritem, excoriații sau piele eczematoasă, lichenificată. Educația pacientului este vitală pentru un tratament de succes. Alimentele picante, cafeaua, ciocolata și roșiile pot provoca iritații și trebuie evitate. După scaun, pielea perianală trebuie curățată cu lavetă fără parfum sau umezită în prealabil cu lanolină, urmată de o uscare ușoară. O dischetă demachiantă trebuie stoarsă lângă orificiul anal pentru a absorbi transpirația sau scurgerile fecale. Unguentele și loțiunile anale exacerbează afecțiunea și trebuie evitate. Se poate încerca o cură scurtă de corticosteroizi topici cu potență mare, deși eficacitatea sa nu a fost încă dovedită. Crema diluată cu capsaicină (0,006%) a oferit ameliorare simptomatică la 75% dintre pacienți într-un studiu recent crossover, dublu-orb. (**Vezi Carcinom anal în Capitolul 39.**)

Siddiqi S et al. Prurit ani. Ann R Coll Surg Engl. 2008 septembrie;90(6):457-63. [PMID: 18765023]

Tulburări ale ficatului, tractului biliar și pancreasului

Lawrence S. Friedman, MD

16

ICTER

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Este rezultatul acumulării de bilirubină în țesuturile organismului; poate fi de origine hepatică sau din alte cauze.
- Hiperbilirubinemia poate rezulta din modificări ale formării, transportului, metabolismului și excreției bilirubinei.
- Bilirubina serică totală normală este de 0,2 până la 1,2 mg/100 ml; icterul poate să nu fie observat atâta timp cât valorile nu se apropie de 3 mg/100 ml.
- Evaluarea icterului obstructiv începe cu studii ecografice; de obicei, colangiografia este efectuată în continuare.

Informații generale

Icterul rezultă din acumularea de bilirubină (un produs al metabolismului hemului) în țesuturile organismului. Hiperbilirubinemia se datorează aproape întotdeauna anomaliilor în formarea, transportul, metabolismul și excreția bilirubinei. În condiții normale, bilirubina serică totală este de 0,2 până la 1,2 mg/100 ml (concentrația medie este mai mare la bărbați decât la femei și mai mare la persoanele caucaziene și hispanice decât la persoanele de culoare și este invers proporțională cu riscul de accident vascular cerebral, sugerând că bilirubina este oarecum neuroprotectoare). Icterul nu este întotdeauna recunoscut până când concentrațiile nu ating aproximativ 3 mg/100 ml.

Icterul este cauzat predominant de bilirubina neconjugată sau conjugată din ser (Tabelul 16-1). Hiperbilirubinemia neconjugată poate rezulta din producția excesivă de bilirubină prin hemoliză, absorbția hepatică deficitară a bilirubinei din cauza anumitor medicamente sau conjugarea glucuronidă deficitară a bilirubinei, așa cum se întâmplă în sindromul Gilbert (scăderi ușoare ale glucuroniltransferazei) sau sindromul Crigler-Najjar (reduceri moderate sau absența glucuroniltransferazei). Hemoliza singură crește rareori nivelurile de bilirubină serică la mai mult de 7 mg/100 ml. Hiperbilirubinemia predominant conjugată poate fi cauzată de excreția afectată a bilirubinei de către ficat, rezultată din boli hepatocelulare, medicamente, sepsis, tulburări ereditare ale transportului hepatocanalicular (cum ar fi sindromul Dubin-Johnson, sindroamele de colestază intrahepatică familială progresivă și unele cazuri de colestază intrahepatică în timpul sarcinii) sau obstrucție biliară extrahepatică.

Tabelul 16-2 prezintă pe scurt caracteristicile unor sindroame hiperbilirubinemice. Termenul „colestază” se referă la retenția bilei în ficat, deși termenul „icter colestatic” este frecvent utilizat atunci când hiperbilirubinemia conjugată rezultă din tulburări ale fluxului biliar.

Manifestări clinice

A. Hiperbilirubinemie neconjugată

Culoarea scaunului și a urinei este normală și se observă icter ușor și hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) fără bilirubinurie. Cu excepția anemiei falciforme, splenomegalia apare în tulburările hemolitice.

B. Hiperbilirubinemie conjugată

1. Sindroame colestatice ereditare sau colestază intrahepatică. Pacientul poate fi asimptomatic; colestază intermitentă este de obicei însoțită de prurit, scaune de culoare deschisă și icter.

2. Boală hepatocelulară. Sunt frecvente starea generală de rău, anorexia, febra ușoară și disconfortul în cadranul superior drept . Pot fi prezente urină închisă la culoare, icter și, la femei, amenoree. Se pot observa hepatomegalie cu ficat sensibil, angioame în formă de păianjen, eritem palmar, ascită, ginecomastie, pilozitate rară pe corp, miros hepatic și asterixis, în funcție de cauza, severitatea și cronicitatea disfuncției hepatice.

C. Obstrucție biliară

Pot exista dureri în cadranul superior drept, pierdere în greutate - (sugerând carcinom), icter, urină și scaune închise la culoare.

Tabelul 16-1. Clasificarea icterului.

Tipul de hiperbilirubinemie	Locație și cauză
Hiperbilirubinemie neconjugată (predominanța bilirubinei cu acțiune indirectă)	Creșterea producției de bilirubină (de exemplu, anemii sau reacții hemolitice, hematom, infarct pulmonar) Captarea și depunerea deficitară a bilirubinei (de exemplu, hiperbilirubinemie posthepatitică, sindroame Gilbert și Crigler-Najjar, reacții adverse la medicamente)
Hiperbilirubinemie conjugată (predominanța bilirubinei cu reacție directă)	Sindroame colestatice ereditare
	Excreția defectuoasă a conjugatelor de bilirubină (de exemplu, sindroamele Dubin-Johnson și Rotor) sau mutația genelor care codifică proteinele de transport ale sărurilor biliare (cum ar fi sindroamele familiale de colestază intrahepatică progresivă și colestază intrahepatică recurentă benignă, precum și unele cazuri de colestază intrahepatică de sarcină)
	DISFUNCȚIA HEPATOCELULARĂ
	Leziuni ale epiteliului biliar (de exemplu, hepatită, ciroză hepatică) Colestază intrahepatică (cum ar fi anumite medicamente, ciroză biliară, sepsis, icter postoperator) Leziuni hepatocelulare sau colestază intrahepatică din diverse cauze (de exemplu, infecții cu spirochete, mononucleoză infecțioasă , colangită, sarcoidoză, limfoame, toxine industriale)
	OBSTRUCȚIE BILIARĂ
	Coledocolitiază, atrezie biliară, carcinom al canalului biliar, colangită sclerozantă, chist coledocian, presiune externă asupra canalului biliar comun, pancreatită, neoplasme pancreatice

Culoare deschisă. Semnele și simptomele pot fi intermitente dacă sunt cauzate de calculi biliari, carcinom ampular sau colangiocarcinom. Durerea poate să nu apară inițial în cancerul pancreatic. Sângele ocult în scaun sugerează cancer ampular. În tumorile capului pancreasului, hepatomegalia și vezica biliară palpabilă (semnul Courvoisier) sunt caracteristice (dar nu specifice sau sensibile). Febra și frisoanele sunt mult mai frecvente în obstrucția benignă cu colangită asociată.

Tabelul 16-2. Tulburări hiperbilirubinemice.

	Natura defectului	Tipul de hiperbilirubinemie	Caracteristici clinice și anatomopatologice
Sindromul Gilbert	Activitate redusă a glucuroniltransferazei	Bilirubina neconjugată (indirectă)	Icter ereditar benign, asimptomatic. Niveluri crescute de bilirubină după 24 până la 36 de ore de post. Nu necesită tratament. Prognostic excelent.
Sindromul Dubin Johnson [1]	funcția excretorie defectuoasă a hepatocitelor	Bilirubina conjugată (directă)	Icter ereditar benign, asimptomatic. Colecistografia orală nu a evidențiat calculi biliari. Ficatul a prezentat o pigmentare închisă la inspecția vizuală . Biopsia a relevat pigment maro centrolobular. Prognostic excelent.
Sindromul rotor			Similar sindromului Dubin-Johnson, dar ficatul nu este pigmentat, iar vezica biliară este vizibilă la colecistografia orală. Prognostic excelent.
Colestază intrahepatică recurentă benignă[49] [50]	Colestază, adesea cu bază familială	Bilirubina neconjugată plus conjugată (totală)	Crize episodice de icter, mâncărime și stare generală de rău. Debut în primele etape ale vieții și poate persista pe termen nelimitat. Fosfatază alcalină crescută. Colestaza se observă la biopsia hepatică. (În timpul remisiunii, biopsia este normală.) Prognosticul pentru colestaza intrahepatică „benignă" recurentă este în general excelent, spre deosebire de varietățile familiale.
Colestaza intrahepatică a sarcinii[51]			Icter colestatic benign de cauză necunoscută, care apare de obicei în primul trimestru de sarcină. Sunt prezente prurit, simptome digestive și teste funcționale hepatice normale. Colestaza se observă la biopsia hepatică. Prognosticul este excelent, dar recurența este caracteristică în cazul sarcinilor ulterioare sau al utilizării contraceptivelor orale.

[49]Sindromul Dubin-Johnson este cauzat de o mutație punctuală a genei care codifică un transportor de anioni organici în canaliculele biliare de pe cromozomul 10q23-24.

[50]Mutațiile genelor care controlează sistemele de transport hepatocelular implicate în formarea bilei sunt moștenite ca trăsături autozomal recesive; acestea se găsesc pe cromozomii 18q21-22, 2q24 și 7q21 în familiile cu colestază intrahepatică familială progresivă. Mutațiile genetice de pe cromozomul 18q21-22 modifică o ATPază de tip P exprimată în intestinul subțire și ficat; altele de pe cromozomul 2q24 modifică pompa de eflux a acidului biliar și provoacă colestază intrahepatică recurentă benignă.

[51]Mutațiile genei *MDR3* de pe cromozomul 7q21 sunt cauza colestazei intrahepatice familiale progresive de tip 3 și explică unele cazuri de colestază intrahepatică de sarcină.

Tabelul 16-3. Teste funcționale hepatice: valori normale și modificări ale icterului hepatocelular și obstructiv.

Dovezi	Valori normale	Icter hepatocelular	Icterul obstructiv necomplicat
Bilirubina[52]			
Direct	0,1-0,3 mg/100 ml	Augmentat	Augmentat
Aluzie	0,2-0,7 mg/100 ml	Augmentat	Augmentat
Bilirubina urinară	Nici unul	Augmentat	Augmentat
Albumină serică	15-5,5 g/100 ml	Scăzut	Nicio schimbare, în general
Fosfatază alcalină	30-115 unități/L	Ușor crescut (+)	Creștere semnificativă (++++)
Timp protrombină	INR de 1,0-1,4. După administrarea de vitamina K, crește cu 10% în 24 de ore.	Prelungită dacă există leziuni severe și nu răspunde la vitamina K parenterală	Prelungit dacă există obstrucție severă, dar răspunde la vitamina K parenterală
ALT, AST	ALT, < 30 unități/l (bărbați), < 19 unități/l (femei); AST, 5-40 unități/l	Creșterea leziunilor hepatocelulare și a hepatitei virale	Creștere minimă

l Măsurat prin reacția Bergh, care supraestimează bilirubina directă la indivizii normali. ALT, alanin aminotransferază; AST, aspartat aminotransferază; INR, raport internațional normalizat.

► Studii diagnostice (Tabelele 16-3 și 16-4) A. Date de laborator

Concentrațiile serice de alanină și aspartat aminotransferază (ALT și AST *)* variază

Tabelul 16-4. Cauze ale creșterii aminotransferazei serice. [1]

Creșteri moderate (< 5 X normal)	Aumentos notorios (>15X normal)
Hepatic: ALT predominant	Hepatitis viral aguda (A-E, herpes)
Hepatita cronică B, C și D	Medicamentos/toxinas
Hepatită virală acută (AE, EBV, CMV)	Hepatitis isquémica
Steatoză/steatohepatită	Hepatitis autoinmunitaria
Hemocromatoză	Enfermedad de Wilson
Medicamente/toxine	Obstrucción aguda del colédoco
Hepatită autoimună	Síndrome de Budd-Chiari agudo
Deficit de alfa- 1 antitripsină (antiprotează A1)	Ligadura de arteria hepática
Boala lui Wilson	
Boala celiacă	
Hepatic: predominant AST	
Leziuni hepatice legate de alcool (AST:ALT > 2:1)	
Ciroză	
Non-hepatic	
Exerciții viguroase	
Hemoliză	
Miopatie	
Boala tiroidiană	

Nivelurile de macro-AST cresc odată cu vârsta și sunt direct legate de indicele de masă corporală și de mortalitatea cauzată de bolile hepatice și au o relație inversă cu consumul de cafeină. Persistă controversa cu privire la faptul dacă nivelurile crescute de ALT (sau gama-glutamil transferază) sunt asociate cu mortalitatea cauzată de boli coronariene, cancer, diabet zaharat și toate cauzele. Valorile normale de referință pentru ALT și AST pot fi mai mici decât cele raportate în mod obișnuit atunci când se exclud persoanele cu factori de risc pentru steatohepatită. Obezitatea paternă precoce este un factor de risc pentru creșterea ALT. Concentrațiile ridicate de ALT și AST rezultă din necroza hepatocelulară sau inflamație. Nivelurile sunt frecvent crescute la persoanele cu boală celiacă

[52]Aproape orice boală hepatică poate induce creșteri moderate ale aminotransferazelor (5-15 ori mai mult decât normal).

ALT, alanin aminotransferază; AST, aspartat aminotransferază; CMV, citomegalovirus; EBV, virusul Epstein-Barr.

Adaptat cu permisiunea lui Green RM și colab. Recenzia tehnică AGA privind evaluarea testelor de chimie hepatică. Gastroenterologie. Octombrie 2002;123(4): 1367-84.

► Informații generale

Virusul hepatitei A (VHA *) este* un hepatovirus cu ARN de 27 nm (din familia picornavirusurilor) care provoacă cazuri epidemice sau sporadice de hepatită. Virusul se transmite pe cale fecal-orală; supraaglomerarea și condițiile precare de igienă favorizează răspândirea sa.

De la introducerea vaccinului împotriva HAV în Statele Unite în 1995, incidența acestei infecții a scăzut cu peste 76%, cu o reducere corespunzătoare de 32% a mortalității. Focarele dintr-o sursă comună provin din apa sau alimentele contaminate, cum ar fi fructele de mare insuficient gătite, printre altele.

Au fost raportate focare în rândul persoanelor care utilizează droguri intravenoase și în rândul copiilor adoptați din alte țări și al contactelor acestora.

Perioada de incubație este în medie de 30 de zile. VHA este excretat prin fecale cu până la două săptămâni înainte de apariția simptomelor, dar rareori după prima săptămână de manifestări clinice. Rata mortalității cauzate de hepatita A este scăzută, cu excepția cazurilor rare în care pacientul are hepatită cronică C. Nu există o stare de purtător cronic. În Statele Unite, 30% din populație prezintă dovezi serologice ale infecției anterioare cu VHA.

netratată și cresc adesea tranzitoriu la persoanele sănătoase care încep să ia 1 g de paracetamol zilnic sau la cele care se îngrașă rapid din cauza unei diete fast-food și la persoanele cu obstrucție biliară acută din cauza coledocolitiazei. Niveluri crescute de fosfatază alcalină sunt observate în colestază sau boli hepatice infiltrative (cum ar fi tumori, granuloame sau amiloidoză). Nivelurile crescute ale fosfatazei alcaline de origine hepatică (spre deosebire de cele de origine osoasă, intestinală sau placentară) sunt confirmate de o creștere concomitentă a nivelurilor de gama-glutamil transpeptidază sau 5'-nucleotidază. Diagnosticul diferențial pentru orice teste funcționale hepatice crescute include toxicitatea medicamentoasă, fitoterapia și toxinele.

B. Biopsie hepatică

Biopsia hepatică percutanată este studiul definitiv pentru - determinarea cauzei histologice și a severității disfuncției hepatocelulare sau a bolii hepatice infiltrative. La pacienții cu suspiciune de boală metastatică sau tumoră hepatică, aceasta se efectuează sub ghidaj ecografic sau tomografie computerizată. La pacienții cu coagulopatie sau ascită, se poate utiliza abordul transjugular. Se studiază analize de sânge (de exemplu, cu markeri biochimici) și elastografia tranzitorie sau imagistica prin rezonanță magnetică (tehnici ecografice și RMN, respectiv, pentru măsurarea rigidității hepatice) pentru a determina gradul de fibroză hepatică fără a fi nevoie de biopsie.

C. Imagistică

Prezența căilor biliare dilatate la ecografie sau tomografie computerizată (CT) indică obstrucție biliară (sensibilitate 90-95%). Ecografia, CT și RMN-ul pot evidenția, de asemenea, hepatomegalie, tumori intrahepatice și hipertensiune portală. CT-ul spiralat multifazic sau multislice, portografia CT arterială (în care imaginile sunt obținute după administrarea unui agent de contrast intravenos printr-un cateter plasat în artera mezenterică superioară), RMN-ul cu gadoliniu sau oxizi feroși ca agenți de contrast și ecografia intraoperatorie sunt cele mai sensibile tehnici pentru identificarea leziunilor hepatice mici individuale la pacienții eligibili pentru rezecția metastazelor. Utilizarea ecografiei Doppler color sau a agenților de contrast producători de microbule crește sensibilitatea ecografiei transcutanate pentru detectarea neoplasmelor mici. RMN-ul este cea mai precisă tehnică pentru identificarea leziunilor hepatice izolate, cum ar fi hemangioamele, hiperplazia nodulară focală sau infiltrația grasă focală, precum și pentru detectarea supraîncărcării hepatice cu fier. RMN-ul dinamic cu gadoliniu și administrarea de oxid de fier superparamagnetic sunt metode promițătoare pentru vizualizarea fibrozei hepatice. Datorită costului mult mai mic, ecografia este preferată tomografiei computerizate sau RMN-ului ca metodă de screening. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET *) poate fi utilizată* pentru detectarea tumorilor pancreatice mici și a metastazelor. Ecografia poate defini calculii biliari cu o sensibilitate de 95%.

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (CPRM) este o metodă sensibilă, neinvazivă, pentru detectarea calculilor biliari, a stricturilor și a dilatației căilor biliare; cu toate acestea, este mai puțin fiabilă decât colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) pentru a distinge între stricturile maligne și cele benigne. CPRE necesită un endoscopist calificat și poate fi utilizată pentru a demonstra cauzele pancreatice sau buloase ale icterului, pentru a efectua papilotomia și îndepărtarea calculilor, pentru a introduce un stent printr-o leziune obstructivă sau pentru a facilita colangiopancreatoscopia directă. Complicațiile CPRE includ pancreatita (<5%) și, mai rar, colangita, hemoragia sau perforația duodenală după papilotomie. Factorii de risc pentru pancreatita post-CPRE includ sexul feminin, un episod anterior de pancreatită post-CPRE, suspiciunea de disfuncție a sfincterului Oddi și dificultatea sau eșecul canulării. Colangiografia transhepatică percutanată (PTC *)* este o altă metodă de evaluare a anatomiei arborelui biliar. Complicațiile grave apar în cazul carcinomului papilar biliar (PTC) în 3% din cazuri, inclusiv febră, bacteriemie, peritonită biliară și hemoragie intraperitoneală. Ecografia endoscopică este cel mai sensibil studiu pentru detectarea leziunilor mici ale ampulei sau capului pancreasului și pentru identificarea invaziei venei porte de către cancerul pancreatic. De asemenea, este precisă pentru identificarea sau excluderea calculilor biliari din canalele biliare.

► Când să se facă referire

Pacienții cu icter trebuie trimiși pentru proceduri diagnostice.

► Când trebuie spitalizat/ă

Pacienții care prezintă insuficiență hepatică trebuie spitalizați.

Breitling LP și colab. Sinergism între fumat și consumul de alcool în ceea ce privește gama-glutamiltransferaza serică. Hepatology. 2009 Mar;49(3):802-8. [PMID: 19152425]

Krier M și colab. Pacientul ambulatoriu asimptomatic cu teste funcționale hepatice anormale. Clin Liver Dis. 2009 mai;13(2):167-77. [PMID: 19442912]

Loomba R și colab. Asocierea sinergică între consumul de alcool și indicele de masă corporală cu nivelurile serice de alanină și aspartat aminotransferază la adulții în vârstă: Studiul Rancho Bernardo. Aliment Pharmacol Ther. 1 decembrie 2009;30(11-12):1137-49. [PMID: 19737152]

Padda MS și colab. Modele de teste hepatice la pacienții cu colecistită acută calculoasă și/sau coledocolitiază. Aliment Pharmacol Ther. 1 mai 2009;29(9):1011-8. [PMID: 19210291]

Ruhl CE și colab. Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei și gama-gluta-miltransferazei și mortalității în populația Statelor Unite. Gastroenterologie. 2009 Feb;136(2):477-85.e11. [PMID: 19100265]

BOLI FICATE

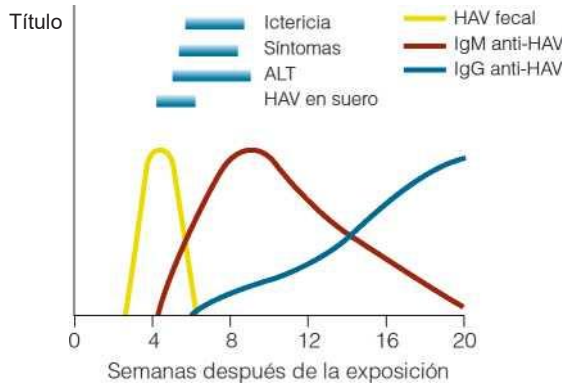
HEPATITA ACUTĂ A

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Prodrom care include anorexie, greață, vărsături, stare generală de rău și aversiune față de fumat.

► Febră, ficat mărit și dureros, icter.

► Număr normal sau mai mic de leucocite; creștere extraordinară a nivelului de aminotransferază.



▲ **Figura 16-1.** Curso típico de la hepatitis tipo A aguda. (HAV, virus de la hepatitis A; anti-HAV, anticuerpo contra el virus de la hepatitis A; ALT, alanina aminotransferasa.) (Reimpresa con autorización de Koff RS. Acute viral hepatitis. En: Friedman LS, Keeffe EB [eds], *Handbook of Liver Disease*, 2nd ed. ©Elsevier, 2004.)

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Figura 16-1 ilustrează evoluția tipică a hepatitei A. Tabloul clinic este mai sever la adulți decât la copii, iar la aceștia din urmă infecția este de obicei asimptomatică. Hepatita poate debuta brusc sau insidios, cu stare generală de rău, mialgie, artralgie, oboseală ușoară, simptome ale căilor respiratorii superioare și anorexie. De la început, individul poate experimenta o aversiune față de țigări, iar anorexia este, de asemenea, frecventă. Greața și vărsăturile sunt frecvente, iar uneori apar diaree sau constipație. Febra este de obicei prezentă, dar este de grad scăzut, cu excepția cazurilor ocazionale în care sunt prezente efecte toxice sistemice. Dispariția febrei și scăderea pulsului coincid de obicei cu debutul icterului.

Durerea abdominală este de obicei ușoară și constantă în cadranul superior drept sau în regiunea epigastrică, frecvent agravată de tremurături sau exerciții fizice și rareori are o intensitate suficientă pentru a imita colecistita.

Icterul apare după 5 până la 10 zile, dar poate apărea în același timp cu primele simptome. La mulți pacienți, acest semn nu apare niciodată. Odată cu apariția icterului, simptomele prodromale se agravează, urmate de o perioadă de ameliorare clinică treptată. În această fază, scaunele pot fi palide sau acolice.

Faza acută dispare de obicei în decurs de două până la trei săptămâni, iar până la nouă săptămâni există o rezoluție completă a manifestărilor clinice și de laborator. La unii pacienți, după recuperarea clinică, biochimică și serologică, boala recidivează o dată sau de două ori, dar recuperarea este norma. Conform rapoartelor, o evoluție prelungită sau întârziată depinde de faptul că individul are HLA *DRB1*1301*. Evoluția hepatitei A acute este adesea complicată de colecistită acută.

Hepatomegalia se dezvoltă la mai mult de jumătate dintre pacienți, deși rareori este severă. De obicei, există sensibilitate la palparea ficatului. Splenomegalia este raportată la 15% dintre pacienți și se observă ganglioni limfatici moi și măriți, în special în regiunile cervicale sau epitrohleare.

B. Date de laborator

Numărul de leucocite este normal sau scăzut, în special în faza preicterică. Limfocite mari atipice sunt detectate ocazional. Proteinuria ușoară este frecventă, iar bilirubinuria precede icterul. Inițial, există o creștere extraordinară a nivelurilor de AST sau ALT, urmată de creșteri ale bilirubinei și fosfatazei alcaline; la câțiva pacienți, nivelul crescut de fosfatază alcalină persistă după ce nivelurile de aminotransferază s-au normalizat. Colestaza este uneori foarte pronunțată. Anticorpii împotriva virusului hepatitei A (anti-HAV) apar la începutul evoluției afecțiunii (Fig. 16-1). Anticorpii IgM și IgG împotriva HAV sunt detectați în ser la scurt timp după debutul bolii. Concentrațiile maxime de IgM anti-HAV au fost observate în prima săptămână de boală clinică, care dispar în decurs de trei până la șase luni. Detectarea anticorpilor IgM împotriva HAV este un instrument excelent pentru diagnosticarea hepatitei A acute, dar nu este recomandată pentru evaluarea persoanelor asimptomatice care prezintă persistent niveluri serice crescute de aminotransferază, deoarece pot apărea rezultate fals pozitive. Titrurile IgG împotriva HAV cresc după o lună de la debutul bolii și uneori persistă ani de zile. Prezența acestui anticorp indică o expunere anterioară la virus, lipsa infecțiozității și a imunității.

Diagnostic diferențial

Printre entitățile care trebuie incluse în diagnosticul diferențial se numără alte virusuri care cauzează hepatită, în special tipurile B și C, și boli precum mononucleoza infecțioasă, infecția cu citomegalovirus și infecția cu virusul herpes simplex; spirochete precum leptospiroza și sifilisul secundar; bruceloză; boli rickettsiale, cum ar fi febra Q; boli hepatice induse de medicamente; și hepatită ischemică (sau ischemie hepatică). Ocazional, hepatita autoimună (vezi mai jos) apare cu un debut acut care imită hepatita virală acută. Rareori, prezentarea inițială a metastazelor canceroase în ficat poate semăna cu cea a hepatitei.

Faza prodromală a hepatitei virale trebuie diferențiată de alte boli infecțioase, cum ar fi gripa, infecțiile căilor respiratorii superioare și stadiile prodromale ale bolilor exantematoase . Colestaza poate imita icterul obstructiv.

► Prevenirea

Izolarea strictă a pacienților nu este necesară, dar spălarea atentă a mâinilor după defecare sau urinare este esențială . Vaccinarea împotriva VHA (după un screening prealabil pentru determinarea imunității anterioare) este, de asemenea, recomandată persoanelor cu forme cronice de hepatită B și C și alte boli hepatice cronice.

Se recomandă ca orice persoană nevaccinată expusă la HAV să primească profilaxie post-expunere cu o singură doză de vaccin HAV sau imunoglobulină (0,02 ml/kg) cât mai curând posibil. Vaccinarea este preferată pentru persoanele sănătoase cu vârsta cuprinsă între 1 și 40 de ani, în timp ce imunoglobulina este preferată pentru cei cu vârsta peste 40 de ani, sub un an sau cei cu un răspuns imunitar slab sau boală hepatică cronică.

Două vaccinuri eficiente, fabricate cu virusul hepatitei A de tip 2 inactivat, sunt disponibile și sunt recomandate persoanelor care locuiesc sau călătoresc în zone endemice (inclusiv personalul militar), persoanelor cu boli hepatice cronice la momentul diagnosticării, persoanelor cu tulburări ale factorilor de coagulare tratate cu concentrate, bărbaților homosexuali, celor care manipulează animale, consumatorilor de droguri ilicite și lucrătorilor din domeniul apei.

Reziduuri, persoane care manipulează alimente, contacte personale apropiate ale copiilor adoptați din alte țări, precum și copii și îngrijitori din creșe și aziluri de bătrâni. Pentru călătorii sănătoși, o singură vaccinare administrată la orice dată înainte de călătorie oferă o protecție adecvată. Vaccinarea de rutină este recomandată tuturor copiilor din zonele în care incidența hepatitei A este de cel puțin două ori mai mare decât media națională, așa cum recomandă *Comitetul consultativ pentru practici de imunizare* al *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (CDC) pentru toți copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani din Statele Unite. Vaccinul HAV este, de asemenea, eficient în prevenirea transmiterii secundare către contacții din gospodărie a cazurilor primare. Doza recomandată pentru adulți este de 1 ml (1.440 de unități ELISA) de vaccin cu antigen viral inactivat sau 1 ml (50 de unități) de vaccin cu virus întreg inactivat purificat, administrat intramuscular, urmat de o doză de rapel șase până la opt luni mai târziu. Este disponibil un vaccin combinat împotriva hepatitei A și B. Infecția cu HIV modifică răspunsul la vaccinul HAV, în special la subiecții cu un număr de limfocite CD4 <200 celule/ul.

► Tratament

Repausul absolut este recomandat numai dacă simptomele sunt severe . Dacă greața și vărsăturile sunt excesive sau reduc semnificativ aportul alimentar, este indicată administrarea intravenoasă a unei soluții de glucoză 10%.

Dieta trebuie să includă alimente gustoase, pe măsura toleranței pacientului, fără excese; micul dejun este masa cel mai bine tolerată. Este important să se evite exercițiile fizice intense și să se abțină de la consumul de alcool sau medicamente hepatotoxice. Dozele mici de oxazepam sunt inofensive deoarece nu este metabolizat în ficat; cel mai bine este să se evite utilizarea sulfatului de morfină.

Corticosteroizii nu sunt utili la persoanele cu hepatită virală, inclusiv la cele cu forma fulminantă a bolii .

► Prognoză

La aproape toți pacienții, recuperarea clinică este de obicei completă în decurs de 90 de zile. Semnele de disfuncție hepatică detectate în testele de laborator pot persista mai mult timp, dar aproape toți pacienții se recuperează în cele din urmă complet. Virusul hepatitei A nu provoacă boli hepatice cronice, dar poate persista până la un an, iar recidivele clinice și biochimice apar uneori după recuperarea completă. Rata mortalității este <0,2%.

► Când să se spitalizeze

- Când apare encefalopatia.
- INR >1,6.
- Dacă este imposibil să se mențină hidratarea pacientului.

Cardell K și colab. Rată excelentă de răspuns la o doză dublă de vaccin combinat împotriva hepatitei A și B la pacienții care nu au răspuns anterior la vaccinul împotriva hepatitei B. J Infect Dis. 1 august 2008;198(3):299-304. [PMID: 18544037]

Fischer GE și colab. Hepatita A în rândul copiilor adoptați internațional și al contactelor acestora. Clin Infect Dis. 15 septembrie 2008;47(6):812-4. [PMID: 18684098] Vogt TM și colab. Scăderea mortalității cauzate de hepatita A în Statele Unite în timpul vaccinării împotriva hepatitei A. J Infect Dis. 1 mai 2008;197(9):1282—8. [PMID: 18422440]

HEPATITA ACUTĂ B

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Prodrom care include anorexie, greață, vărsături, stare generală de rău și aversiune față de țigări.

► Febră, ficat mărit și dureros, icter.

► Număr normal sau scăzut de leucocite; la început , creștere marcată a nivelului de aminotransferaze.

► Biopsia hepatică arată necroză hepatocelulară și infiltrare de celule mononucleare, dar este rareori indicată.

► Generalități

Virusul hepatitei B (VHB) este un hepadnavirus de 42 nm cu un genom ADN parțial bicatenar, o proteină centrală (antigenul central al hepatitei B, HBcAg) și o anvelopă superficială externă (antigenul de suprafață al hepatitei B, HBsAg). Există opt genotipuri diferite (A până la H) care pot influența cursul infecției și răspunsul la tratamentul antiviral. VHB se transmite de obicei prin inocularea sângelui sau a produselor sanguine infectate sau prin contact sexual; se găsește în salivă, spermă și secreții vaginale. Mamele HBsAg pozitive pot transmite VHB în timpul nașterii; riscul de infecție cronică la sugar este de până la 90%.

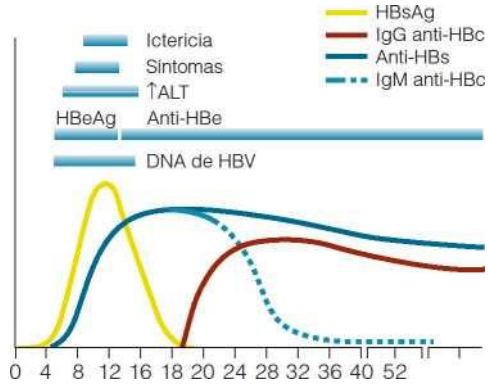
VHB este frecvent întâlnit în rândul bărbaților homosexuali și al persoanelor care se injectează cu droguri (aproximativ 7% dintre persoanele infectate cu HIV au o infecție concomitentă cu VHB), dar cel mai mare număr de infecții se datorează transmiterii heterosexuale ; incidența a scăzut cu peste 75% din 1980. Grupurile de risc includ pacienții și personalul din centrele de hemodializă, medicii, stomatologii și asistentele medicale, precum și personalul din laboratoarele clinice, departamentele de patologie și băncile de sânge. Jumătate dintre pacienții cu hepatită acută B din Statele Unite au fost încarcerați sau au primit anterior tratament pentru o infecție cu transmitere sexuală. Riscul de infecție cu VHB din transfuzia de sânge în Statele Unite este mai mic de 1 la 60.000 de unități transfuzate.

Perioada de incubație pentru hepatita B este de șase săptămâni până la șase luni (în medie: 12 până la 14 săptămâni). Hepatita B are un debut mai lent, iar nivelurile de aminotransferază sunt mai mari decât în infecția cu VHA. Hepatita fulminantă apare în <1% din cazuri, cu o rată a mortalității de până la 60%. După hepatita B acută, infecția cu VHB persistă la 1% până la 2% dintre adulții cu un răspuns imun bun, dar la un procent mai mare de adulți sau copii cu un răspuns imun slab. Persoanele cu hepatită B cronică, în special atunci când infecția cu VHB este dobândită la o vârstă fragedă și replicarea virală persistă, prezintă un risc considerabil de ciroză și carcinom hepatocelular (până la 25% până la 40% din cazuri). Riscul este mai mare la bărbați. Infecția cu VHB poate fi asociată cu boala serului, glomerulonefrită și poliarterita nodoasă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tabloul clinic al hepatitei virale este foarte variabil, variind de la infecție asimptomatică fără icter până la o boală fulminantă în care pacientul decedează în câteva zile. Figura 16-2



▲ **Figura 16-2.** Evoluție tipică a hepatitei B acute. (HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; anti-HBs, anticorp împotriva HBsAg; HBeAg, antigen al hepatitei B; anti-HBe, anticorp împotriva HBeAg; anti-HBc, anticorp împotriva antigenului central al hepatitei B; ALT, alanin aminotransferază.) (Retipărit cu permisiunea lui Koff RS. Hepatită virală acută. În: Friedman LS, Keeffe EB [eds], *Handbook of Liver Disease*, ediția a 2-a. ©Elsevier, 2004.)

Descrieți evoluția tipică a infecției cu VHB. Boala poate debuta brusc sau insidios, cu stare generală de rău, mialgie, artralgie, oboseală ușoară, simptome ale căilor respiratorii superioare și anorexie. Încă de la început, individul poate experimenta o aversiune față de țigări, care coincide și cu debutul anorexiei. Greața și vărsăturile sunt frecvente, iar uneori apar diaree și constipație. Boala serului se dezvoltă uneori în stadiile incipiente ale hepatitei B. De obicei, este prezentă o ușoară febră. Dispariția febrei și scăderea pulsului coincid adesea cu debutul icterului.

Durerea abdominală este de obicei ușoară și constantă, localizată în cadranul superior drept sau în regiunea epigastrică , adesea agravată de tremurături sau exerciții fizice și rareori suficient de severă pentru a imita colecistita. Hepatomegalia este prezentă în mai mult de jumătate din cazuri, deși este rareori foarte pronunțată. Ficatul este de obicei sensibil la palpare. Cincisprezece la sută dintre pacienți prezintă splenomegalie și uneori se detectează ganglioni limfatici moi și măriți, în special în regiunile cervicale sau epitrohleare.

Icterul se dezvoltă de obicei după cinci până la zece zile, dar poate apărea în același timp cu simptomele inițiale. La mulți pacienți, icterul nu se dezvoltă niciodată. Odată cu debutul său, simptomele prodromale se agravează de obicei, urmate de o ameliorare clinică treptată. În această fază, scaunele pot fi palide sau acolice.

Faza acută se rezolvă de obicei în două până la trei săptămâni, iar până în săptămâna 16 se observă o recuperare clinică și de laborator completă. La 5 până la 10% dintre pacienți, evoluția poate fi mai lungă, dar mai puțin de 1% vor prezenta o evoluție fulminantă . Hepatita B poate deveni cronică (vezi mai jos).

B. Date de laborator

Numărul de leucocite este normal sau scăzut, în special în faza preictercă. Uneori se detectează limfocite atipice mari . Proteinuria ușoară este frecventă, iar bilirubinuria este prezentă înainte de apariția icterului. Încă din stadiu incipient, nivelurile AST sau ALT cresc semnificativ, urmate de creșteri ale bilirubinei și fosfatazei alcaline; la câțiva pacienți, nivelul fosfatazei alcaline persistă după ce nivelurile aminotransferazelor s-au normalizat. Prelungirea marcată a timpului de protrombină în hepatita severă este asociată cu o mortalitate crescută.

Se cunosc trei sisteme distincte antigen-anticorp asociate cu infecția cu VHB, iar markerii circulanți sunt utili în diagnostic. Tabelul 16-5 include interpretarea caracteristicilor serologice comune.

1. HBsAg. Prezența HBsAg este primul indiciu al infecției ; apare înainte de dovezile biochimice ale bolii hepatice și persistă pe tot parcursul evoluției clinice a bolii. Persistența HBsAg mult timp după starea acută indică hepatita B cronică.

2. Anti-HBs. La majoritatea pacienților, anticorpul specific împotriva HBsAg (anti-HBs) este prezent după eliminarea HBsAg și vaccinarea cu succes împotriva hepatitei B. Dispariția HBsAg și apariția anti-HBs indică recuperarea după infecția cu VHB, absența infecțiozității și imunitatea.

3. Anti-HBc. La scurt timp după detectarea HBsAg, apare IgM anti-HBc (HBcAg singur nu apare în ser). Prezența sa în hepatita acută indică diagnosticul de hepatită B acută și umple golul serologic la puținii indivizi care au eliminat HBsAg, dar nu au încă anti-HBs detectabili. Prezența IgM anti-HBc poate persista timp de trei până la șase luni sau mai mult și poate reapărea, de asemenea, în timpul exacerbărilor hepatitei B cronice anterior inactive. IgG anti-HBc apare, de asemenea, în timpul hepatitei B acute, dar persistă pe termen nelimitat, indiferent dacă pacientul se recuperează (cu

Cuadro 16-5. Patrones serológicos comunes en la infección por virus de la hepatitis B y su interpretación.

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretación
+	-	IgM	+	-	Hepatitis B aguda
+	-	IgG[1]	+	-	Hepatitis B crónica con replicación viral activa
+	-	IgG	-	+	Hepatitis B crónica con replicación viral baja
+	+	IgG	+ o -	+ o -	Hepatitis B crónica con anti-HBs heterotípico (en casi 10% de los casos)
-	-	IgM	+ o -	-	Hepatitis B aguda
-	+	IgG	-	+ o -	Recuperación de hepatitis B (inmunidad)
-	+	-	-	-	Vacunación (inmunidad)
-	-	IgG	-	-	Positiva falsa; menos común, infección en un pasado remoto

[1]Pueden detectarse también valores bajos de IgM anti-HBc.

apariția anti-HBs în ser) sau dezvoltă hepatită B cronică (cu HBsAg

persistent). La donatorii de sânge asimptomatici, un anti-HBc izolat fără alte rezultate serologice pozitive pentru VHB poate reprezenta un rezultat fals pozitiv sau o infecție latentă în care doar ADN-ul VHB este detectabil prin reacția în lanț a polimerazei (PCR).

4. AgHBe este forma secretorie a AgHBc care apare în ser în timpul incubării la scurt timp după detectarea AgHBs. AgHBe indică replicarea și infectivitatea virală. Persistența AgHBe în ser după trei luni reprezintă o probabilitate mai mare de hepatită cronică B. Dispariția sa este frecvent urmată de apariția anticorpilor anti-HBe, indicând o replicare virală scăzută și o infectivitate redusă.

5. ADN-ul VHB. Prezența ADN-ului VHB în ser este aproape întotdeauna paralelă cu prezența HBeAg, deși ADN-ul VHB este un marker mai sensibil și mai precis al replicării și infecțiozității virale. Mult timp după ce un pacient se recuperează după hepatita B acută, pot persista niveluri foarte scăzute de ADN VHB în ser și ficat, detectabile doar prin reacția în lanț a polimerazei (PCR), dar ADN-ul VHB seric este legat de IgG și este rareori infecțios. La unii pacienți cu hepatită B cronică, se observă concentrații serice mari de ADN VHB fără HBeAg din cauza dezvoltării unei mutații în promotorul central sau în regiunea pre-centrală a genei care codifică HBcAg; aceste mutații împiedică sinteza HBeAg în hepatocitele infectate. Când sunt prezente alte mutații în gena centrală, mutantul pre-central exacerbează severitatea infecției cu VHB și crește riscul de ciroză.

Diagnostic diferențial

Entitățile care trebuie incluse în diagnosticul diferențial includ hepatita A și C; infecția acută cu virusul Epstein-Barr, infecția cu citomegalovirus și infecția cu virusul herpes simplex; spirochete precum leptospiroza și sifilisul secundar; bruceloza; rickettsioze precum febra Q; boli hepatice induse de medicamente; și hepatita ischemică . Ocazional, hepatita autoimună (vezi mai jos) poate debuta acut și poate imita hepatita virală acută. Rareori, prezentarea inițială a metastazelor hepatice poate semăna cu hepatita.

Este important să se diferențieze faza prodromală a hepatitei virale de alte boli infecțioase, cum ar fi gripa, infecțiile tractului respirator superior și stadiul prodromal al bolilor exantematoase.

► Prevenirea

Izolarea strictă nu este necesară, dar spălarea temeinică a mâinilor după defecare sau urinare este esențială. Este crucial ca personalul medical care intră în contact cu ustensile, lenjerie sau îmbrăcăminte personală contaminate să se spele bine pe mâini. Acest personal trebuie să arunce acele folosite cu mare grijă și să nu le pună la loc capacul. Screeningul sângelui donat pentru HBsAg, anti-HBc și anti-HCV a redus semnificativ riscul de hepatită legată de transfuzie. Toate femeile însărcinate ar trebui testate pentru HBsAg; persoanele infectate cu VHB ar trebui să practice sexul protejat.

Imunoglobulina împotriva hepatitei B (HBIG) poate proteja împotriva bolii sau o poate atenua dacă se administrează doze mari în decurs de șapte zile de la expunere (doza pentru adulți este de 0,06 ml/kg greutate corporală), urmată de începerea unei serii de vaccinare împotriva VHB (vezi mai jos). Această strategie este recomandată persoanelor expuse la materiale contaminate cu HBsAg prin membranele mucoase sau leziuni ale pielii sau pentru persoanele care au avut contact sexual cu persoane infectate cu VHB (indiferent de prezența sau absența HBeAg la sursă). HBIG este, de asemenea, indicată pentru nou-născuții ale căror mame sunt HBsAg pozitive, după care trebuie începută seria de vaccinare (vezi mai jos).

În Statele Unite, CDC recomandă vaccinarea tuturor sugarilor, copiilor și adulților cu risc de hepatită B sau care solicită vaccinarea. Peste 90% dintre cei vaccinați dezvoltă anticorpi protectori împotriva hepatitei B; răspunsul este foarte inadecvat la persoanele cu răspuns imunitar slab (Tabelul 30-12). Răspunsul mai scăzut la vaccin poate avea, în unele cazuri, o origine genetică și a fost legat de factori precum vârsta peste 40 de ani și boala celiacă. Schema standard pentru adulți este de 10 până la 20 mcg inițial (în funcție de prezentarea produsului), care se repetă la o lună și șase luni, deși au fost aprobate și alte scheme, inclusiv schema accelerată, care include administrarea la 0, 1, 2 și 12 luni sau la 0, 7 și 21 de zile, precum și la 12 luni. Pentru o absorbție mai precisă, locul de injectare preferat este mușchiul deltoid. La sugarii cu vârsta sub șase luni, se utilizează formule de vaccin fără timerosal, un conservant care conține mercur. Dacă se consideră de dorit confirmarea seroconversiei, titrurile de anticorpi HBs trebuie măsurate după vaccinare. Protecția pare a fi excelentă chiar dacă titrurile de anticorpi aproape dispar (cel puțin 20 de ani) și, din acest motiv, nu se recomandă vaccinările de rapel de rutină. Cu toate acestea, această practică este recomandată persoanelor cu un răspuns imun slab la care titrurile de anticorpi anti-HBs scad sub 10 miliunități internaționale/ml. Pentru persoanele care nu răspund la vaccin, trei doze suplimentare pot genera niveluri de anticorpi seroprotectoare anti-HBs la 30 până la 50% dintre subiecți. Vaccinarea universală a nou-născuților în țările în care VHB este endemic a redus incidența carcinomului hepatocelular.

► Tratament

Repausul complet la pat este recomandat numai dacă simptomele sunt severe. Dacă greața și vărsăturile sunt excesive sau dacă aportul de lichide al pacientului scade semnificativ, se recomandă administrarea intravenoasă a unei soluții de glucoză 10%. Encefalopatia sau coagulopatia severă indică faptul că insuficiența hepatică acută este iminentă, iar spitalizarea într-un centru de transplant hepatic este esențială (vezi mai jos).

Dieta trebuie să conțină alimente gustoase, în funcție de toleranța persoanei, fără excese. Micul dejun este masa cel mai bine tolerată. Trebuie evitate exercițiile fizice intense și consumul de băuturi alcoolice și agenți hepatotoxici. Dozele mici de oxazepam sunt inofensive deoarece nu este metabolizat în ficat și este recomandat să nu se utilizeze sulfat de morfină.

Corticosteroizii nu sunt benefici la persoanele cu hepatită virală, inclusiv la cele cu boală fulminantă. Terapia antivirală nu este de obicei necesară la persoanele cu hepatită B acută.

► Prognoză

La mulți pacienți, recuperarea clinică este completă în decurs de trei până la șase luni. Semnele de disfuncție hepatică, evidențiate în testele de laborator, pot persista mai mult timp, dar majoritatea pacienților se recuperează complet. Rata mortalității pentru hepatita acută B este de 0,1 până la 1%, dar este mai mare dacă este prezentă și hepatita D.

La 1 până la 2% dintre adulții cu un răspuns imun bun care au hepatită B acută, se dezvoltă forma cronică, caracterizată prin niveluri crescute de aminotransferază timp de >6 luni. Cu toate acestea, aceasta apare la până la 90% dintre nou-născuții și sugarii infectați și la o proporție substanțială de adulți cu un răspuns imun slab. În cele din urmă, ciroza se dezvoltă la până la 40% dintre cei cu hepatită B cronică, iar riscul acestei complicații este chiar mai mare la persoanele infectate simultan cu hepatita B și C sau la cele infectate cu HIV. Persoanele cu ciroză prezintă un risc de a dezvolta carcinom hepatocelular cu o rată de 3 până la 5% pe an. Chiar și în absența cirozei, persoanele cu hepatită B cronică, în special cele cu replicare virală activă, prezintă un risc crescut.

► Când să se facă referire

Pacienții cu hepatită acută care necesită o biopsie hepatică pentru diagnostic trebuie trimiși la instituții specializate.

► Când să se spitalizeze

- Când apare encefalopatia.
- INR >1,6.
- Dacă pacientul nu poate menține hidratarea.

Liaw YF și colab. Infecția cu virusul hepatitei B. Lancet. 14 februarie 2009;373(9663): 582-92. [PMID: 19217993]

Thompson MS și colab. Asistență medicală extraspitalicească - transmiterea asociată a virusurilor hepatitei B și C: Statele Unite, 1998-2008. Ann Intern Med. 2009 ian. 6;150(1):33-9. [PMID: 19124818]

Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. Screeningul pentru infecția cu virusul hepatitei B în timpul sarcinii: Declarație de reafirmare a recomandărilor Grupului operativ pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med. 16 iunie 2009;150(12): 869-73, W154. [PMID: 19528565]

HEPATITA ACUTĂ C ȘI ALTE CAUZE A HEPATITEI VIRALE ACUTE

Hepatita poate fi cauzată de diverse medicamente și agenți toxici, precum și de numeroși virusuri, dar manifestările clinice în aceste cazuri pot fi foarte similare. Printre virusurile comune care cauzează această afecțiune se numără HAV și HBV, ale căror caracteristici au fost descrise în paragrafele anterioare. Această secțiune tratează alte virusuri care pot cauza boala: virusul hepatitei C (HCV); virusul hepatitei D (HDV) (agent delta); și virusul hepatitei E (HEV) (hepatită cu transmitere intestinală care apare epidemic în Asia, Orientul Mijlociu și Africa de Nord). Virusul hepatitei G (HGV) rareori produce hepatită manifestă (dacă produce deloc). Un virus ADN, clasificat ca virus TT (TTV), a fost identificat la 7,5% dintre donatorii de sânge și poate fi transmis cu ușurință prin transfuzii de sânge, dar legătura dintre acest virus și bolile hepatice nu a fost confirmată. Un virus similar, cunoscut sub numele de SEN-V, a fost identificat la 2% dintre donatorii de sânge din SUA și este transmis prin transfuzie și poate explica unele dintre cazurile de hepatită post-transfuzională care nu corespund virusurilor ABCDE.

La persoanele cu un răspuns imun slab și la un număr mic de persoane cu un răspuns imun bun, diagnosticul diferențial al hepatitei trebuie să includă infecțiile cauzate de virusul Epstein-Barr și virusul herpes simplex. *Sindromul respirator acut sever (SARS)* și gripa sunt uneori însoțite de creșteri marcate ale nivelurilor serice de aminotransferază. Agenții patogeni neidentificați cauzează un procent mic de cazuri de hepatită virală acută.

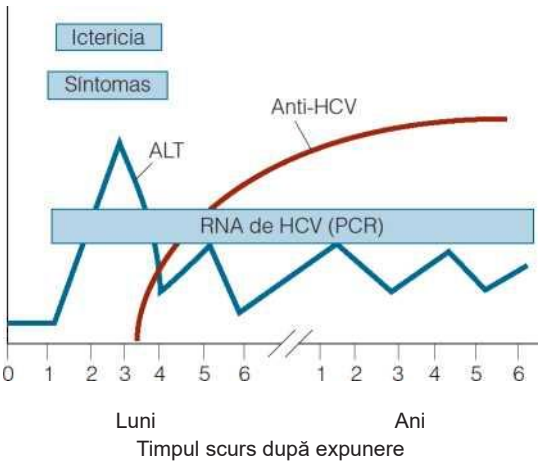
1. Hepatita C

Virusul hepatitei C este un virus ARN monocatenar (hepacivirus) cu proprietăți asemănătoare flavivirusurilor. Au fost identificate cel puțin șase genotipuri majore ale virusului. În trecut, acest virus a cauzat peste 90% din cazurile de hepatită post-transfuzională, deși doar 4% din aceste cazuri au fost atribuite transfuziilor de sânge. Mai mult de jumătate din cazuri sunt transmise prin consumul de droguri injectabile, iar reinfectarea și suprainfectarea cu VHC sunt frecvente în rândul consumatorilor activi de droguri injectabile. Alți factori de risc includ piercing-urile corporale, tatuajele și hemodializa. Riscul de transmitere sexuală și de transmitere de la mamă la copil este scăzut și poate fi crescut la un subgrup de persoane cu niveluri ridicate de ARN VHC circulant. Prezența mai multor parteneri sexuali poate crește riscul de infecție cu VHC, iar infecția cu HIV crește riscul de transmitere a VHC la bărbații care au relații sexuale cu bărbați. Transmiterea prin laptele matern nu a fost confirmată. La unele persoane care au primit imunoglobulină intravenoasă, a apărut un focar de hepatită C la cele cu imunodeficiențe. Transmiterea a avut loc atât în interiorul, cât și în afara spitalului prin utilizarea recipientelor de soluție salină multidoză utilizate pentru clătirea porturilor cateterelor (portacath); prin utilizarea repetată a seringilor de unică folosință; prin contaminarea recipientelor comune cu soluție salină, radiofarmaceutice și agenți sclerozanți; prin echipamente de endoscopie dezinfectate inadecvat; și în rândul pacienților spitalizați în unitatea de hepatologie. În țările în curs de dezvoltare, practicile medicale nesigure pot duce la un număr semnificativ de infecții cu VHC. De asemenea, a fost raportată transmiterea ocultă în timpul aplicării forțate a cătușelor deținuților, iar încarcerarea este un factor de risc. La multe persoane, sursa infecției este necunoscută. Infecția coexistentă cu VHC a fost identificată la cel puțin 30% dintre persoanele infectate cu HIV, iar acest lucru poate crește riscul de insuficiență hepatică acută și poate provoca o progresie mai rapidă a hepatitei cronice C către ciroză. În plus, VHC exacerbează hepatotoxicitatea terapiei antiretrovirale extrem de active. În Statele Unite, există peste 2,7 milioane de purtători cunoscuți de VHC și încă 1,3 milioane de persoane expuse anterior la care virusul a fost eliminat.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Figura 16-3 ilustrează evoluția tipică a infecției cu VHC. Perioada de incubație este în medie de șase până la șapte săptămâni, iar tabloul clinic este de obicei ușor, uneori asimptomatic și se caracterizează prin fluctuații ale nivelurilor de aminotransferază și o rată ridicată (>80%) de hepatită cronică. La femeile însărcinate cu forma cronică a bolii, nivelurile serice de aminotransferază se normalizează de obicei în ciuda viremiei persistente, dar cresc din nou după naștere.



▲ **Figura 16-3.** Evoluție tipică a hepatitei C acute și cronice.
(ALT, alanin aminotransferază; anti-HCV, anticorpi împotriva virusului hepatitei C prin imunotest enzimatic; ARN HCV [PCR], ARN viral al virusului hepatitei C prin reacție în lanț a polimerazei.)

► Date de laborator

Diagnosticul hepatitei C se bazează pe testul imunoenzimatic (EIA), care detectează anticorpi împotriva VHC. Acești anticorpi nu au efect protector, iar la persoanele cu hepatită acută sau cronică, prezența lor în ser indică de obicei că apariția lor a fost cauzată de prezența virusului hepatitei C. Printre limitările EIA se numără sensibilitatea sa moderată (rezultate fals negative) în diagnosticarea hepatitei C acute în stadiu incipient și specificitatea sa scăzută (- rezultate fals pozitive) la unele persoane cu niveluri crescute de globulină E. În astfel de situații, diagnosticul de hepatită C este confirmat printr-o tehnică care măsoară ARN-ul VHC. Uneori, persoanele sunt identificate cu anticorpi împotriva VHC în ser, iar acest lucru este confirmat printr-un test imunoblot recombinant (RIBA), care nu prezintă ARN VHC în ser, sugerând că persoana s-a recuperat după o infecție anterioară cu VHC.

Complicații

Infecția cu virusul hepatitei C este un factor patogen în cazurile de crioglobulinemie mixtă și glomerulonefrită membranoproliferativă și poate fi asociată cu lichen plan, tiroidită autoimună, sialadenită limfocitară, fibroză pulmonară idiopatică, porfirie cutanată tardivă sporadică și gammapatii monoclonale. Infecția cu virusul hepatitei C crește riscul de limfom non-Hodgkin cu 20 până la 30%. Hepatita C poate induce rezistență la insulină (care, la rândul său, exacerbează riscul de fibroză hepatică) și, de asemenea, crește riscul de diabet zaharat de tip 2 la persoanele cu hepatită cronică C. Steatoza hepatică este un semn distinctiv al infecției cu VHC genotip 3 și poate apărea și la persoanele cu factori de risc pentru steatohepatită (vezi mai jos). În plus, infecția cronică cu virusul este însoțită de o scădere a concentrațiilor serice de colesterol și lipoproteine cu densitate mică.

► Prevenirea

Testarea pentru VHC în sângele donat a redus riscul de hepatită C post-transfuzională de la 10% în 1990 la 1 caz la 2 milioane de unități în prezent. Persoanele infectate cu virusul ar trebui să practice sexul protejat, dar există puține dovezi că virusul se transmite ușor pe cale sexuală și nu se recomandă precauții pentru persoanele aflate în relații monogame. Vaccinarea împotriva VHA (după testarea imunității anterioare) și VHB este recomandată pentru persoanele cu hepatită cronică C, iar vaccinarea împotriva VHA este recomandată pentru persoanele cu hepatită cronică.

► Tratament

Tratamentul cu peginterferon (vezi mai jos) timp de 6 până la 24 de săptămâni la persoanele cu hepatită acută C reduce semnificativ - riscul de hepatită cronică. În general, persoanele infectate cu genotipul 1 al VHC necesită un tratament de 24 de săptămâni, dar un tratament de 12 săptămâni este adecvat dacă ARN-ul viral nu mai este detectabil în ser după patru săptămâni. Persoanele infectate cu genotipurile 2, 3 sau 4 necesită de obicei opt până la 12 săptămâni de tratament. Se știe că 20% dintre persoanele cu hepatită acută C, în special cele cu simptome, elimină virusul fără acest tratament. Prin urmare, este recomandabil să se rezerve acest tratament pentru persoanele la care nivelurile serice de ARN VHC nu scad după trei luni. Dacă nivelurile de ARN VHC nu scad după administrarea de peginterferon pentru această perioadă, se poate adăuga ribavirină. Corticosteroizii nu sunt benefici pentru subiecții cu hepatită virală, inclusiv cei cu forma fulminantă a bolii.

► Prognoză

La mulți pacienți, recuperarea clinică este completă în decurs de trei până la șase luni. Semnele de disfuncție hepatică evidențiate în testele de laborator pot persista mai mult timp. Rata generală a mortalității este mai mică de 1%, dar rata este mult mai mare la - vârstnici. Hepatita fulminantă C este rară în Statele Unite.

Până la 85% dintre persoanele cu hepatită acută C dezvoltă hepatită cronică, care progresează foarte lent în multe cazuri. În cele din urmă, ciroza se dezvoltă la 30% dintre persoanele cu hepatită cronică C; riscul de ciroză este mai mare la persoanele infectate simultan cu virusurile hepatitei C și B sau cu HIV. Pacienții cu ciroză prezintă un risc de a dezvolta carcinom hepatocelular cu o rată de 3 până la 5% pe an.

2. Hepatita D (agent delta)

HDV este un virus cu ARN defectiv care provoacă hepatită doar în asociere cu infecția cu hepatita B și, în mod specific , numai atunci când este prezent HBsAg; acesta este eliminat când acesta din urmă dispare. Au fost identificate opt genotipuri principale (I-VIII).

VHD poate infecta sau suprainfecta concomitent o persoană cu hepatită cronică B, de obicei prin expunere percutanată. Când hepatita acută D coincide cu infecția acută cu VHB, infecția este aproape întotdeauna la fel de severă ca hepatita acută B singură. În hepatita cronică B, suprainfecția cu VHD pare să aibă un prognostic pe termen scurt mai slab și are ca rezultat frecvent hepatită fulminantă sau hepatită cronică severă care progresează rapid spre ciroză.

În anii 1970 și începutul anilor 1980, virusul hepatitei D (VHD) era endemic în unele zone, cum ar fi țările mediteraneene (și mai târziu în Europa Centrală și de Est), unde până la 80% dintre purtătorii de VHB sufereau de suprainfecție cu VHD. În Statele Unite, VHD s-a dezvoltat în special în rândul consumatorilor de droguri injectabile. Cu toate acestea, noile cazuri de hepatită D sunt acum rare în SUA, în principal datorită controlului infecției cu VHB. Cazurile actuale implică aproape întotdeauna cohorte infectate cu ani în urmă, care au supraviețuit infecției inițiale cu hepatită D și care acum au ciroză inactivă. Acești pacienți prezintă un risc de trei ori crescut de carcinom hepatocelular. Cazurile noi sunt observate predominant la persoanele care migrează din zonele endemice din Africa și Europa de Est. Diagnosticul hepatitei D se pune prin detectarea anticorpului împotriva antigenului unui astfel de virus (anti-VHD) sau, în cazurile în care este posibil, a antigenului hepatitei D (AgHD) sau a ARN-ului VHD în ser.

3. Hepatita E

VHE este un hepevirus ARN (familia Hepeviridae) cu dimensiuni cuprinse între 29 și 32 nm, fiind o cauză majoră a hepatitei în Asia Centrală, Asia de Sud-Est, Orientul Mijlociu și Africa de Nord, unde provoacă focare de hepatită transmisă prin apă. Este rar în Statele Unite, dar trebuie exclus la orice persoană cu hepatită acută care a călătorit într-o regiune endemică. În țările industrializate, se poate răspândi prin intermediul porcilor, iar prezența unui animal de companie în casă sau consumul de organe pot fi factori de risc. Boala se vindecă de obicei spontan (nu există o stare de purtător), dar au fost raportate cazuri de hepatită cronică atribuită VHE la pacienții cu transplant. Rata mortalității este ridicată (10 până la 20%) la femeile însărcinate, iar rata decompensării hepatice crește la persoanele cu boli hepatice cronice subiacente. Îmbunătățirea igienei publice reduce riscul de infecție cu VHE în zonele endemice. Un vaccin bioingenerizat împotriva VHE este în prezent în studii clinice pe oameni și se dovedește promițător.

4. Hepatita G

HGV este un flavivirus transmis percutanat și asociat cu viremie cronică ce durează cel puțin 10 ani. HGV a fost detectat la 1,5% dintre donatorii de sânge, 50% dintre utilizatorii de droguri injectabile, 30% dintre pacienții hemodializați, 20% dintre hemofili și 15% dintre pacienții cu hepatită cronică B sau C, dar nu pare să provoace boli hepatice semnificative sau să afecteze răspunsul pacienților cu hepatită cronică B sau C la tratamentul antiviral. Infecția concomitentă cu HGV poate îmbunătăți supraviețuirea la pacienții cu HIV și poate reduce gradul de fibroză la cei cu infecții concomitente cu VHC și virusul imunodeficienței umane.

Ghany MG și colab. Diagnosticul, gestionarea și tratamentul hepatitei C: o actualizare. Hepatology. 2009 apr;49(4):1335-74. [PMID: 19330875]
Hunt DR și colab. Hepatita virală la adulții încarcerați: o problemă medicală și de sănătate publică. Am J Gastroenterol. 2009 Apr;104(4):1024-31. [PMID: 19240708]
Kuniholm MH și colab. Epidemiologia virusului hepatitei E în Statele Unite: rezultate din cel de-al treilea sondaj național privind sănătatea și nutriția, 1988-1994. J Infect Dis. 1 iulie 2009;200(1):48-56. [PMID: 19473098]
Rizzetto M. Hepatita D: treizeci de ani mai târziu. J Hepatol. Mai 2009;50(5): 1043-50. [PMID: 19285743]

INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ ACUTĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Poate fi fulminantă sau subfulminantă; ambele forme au un prognostic rezervat.
- Cele mai frecvente cauze sunt paracetamolul și reacțiile

medicamentoase idiosincratice.

► Informații generale

Insuficiența hepatică acută poate fi fulminantă sau subfulminantă . Insuficiența hepatică fulminantă se caracterizează prin dezvoltarea encefalopatiei hepatice în decurs de opt săptămâni de la debutul bolii hepatice acute. Coagularea este prezentă invariabil (raportul internațional normalizat [INR] > 1,5). Insuficiența hepatică subfulminantă apare atunci când aceste anomalii se dezvoltă între opt săptămâni și șase luni de la debutul bolii hepatice acute și are, de asemenea, un prognostic rezervat.

Aproximativ 1.600 de cazuri de insuficiență hepatică acută apar în Statele Unite în fiecare an. Toxicitatea acetaminofenului este cea mai frecventă cauză, reprezentând cel puțin 45% din cazuri. Tentativele de suicid reprezintă 44% din cazurile de insuficiență hepatică indusă de acetaminofen, iar supradozele accidentale („erori terapeutice"), adesea rezultate dintr-un prag scăzut de intoxicație din cauza alcoolismului cronic sau a postului, reprezintă cel puțin 48%. Alte cauze includ reacțiile idiosincratice la medicamente (clasate acum pe locul al doilea și cel mai frecvent asociate cu medicamente antifterice, antiepileptice și antibiotice), *hepatita virală sau cu ciuperci otrăvitoare (Amanita phylloides),* șocul, hipertermia sau hipotermia, sindromul Budd-Chiari, cancerul (cel mai adesea - limfoamele), boala Wilson, sindromul Reye, steatoza hepatică de sarcină și alte tulburări de oxidare a acizilor grași, hepatita autoimună, infecția cu parvovirusul B19 și, rareori, epilepsia (grand mal). Riscul de insuficiență hepatică acută este mai mare la diabetici, iar prognosticul se agravează odată cu obezitatea. Se consideră că suplimentele alimentare și pe bază de plante contribuie la insuficiența hepatică acută într-o proporție semnificativă a cazurilor, indiferent de cauza care stă la baza acesteia.

Hepatita virală reprezintă aproximativ 12% din toate cazurile de insuficiență hepatică acută. Scăderea hepatitei virale ca principală cauză a insuficienței hepatice acute este o consecință a vaccinării universale a sugarilor și copiilor împotriva hepatitei B și a disponibilității vaccinului împotriva hepatitei A. În zonele endemice, hepatita E este o cauză semnificativă a insuficienței hepatice acute. Se pare că hepatita C rareori provoacă insuficiență hepatică acută în Statele Unite, dar hepatita acută A sau B suprapusă peste hepatita cronică C este asociată cu un risc ridicat de hepatită fulminantă.

► Manifestări clinice

Simptomele gastrointestinale, răspunsul inflamator sistemic, disfuncția renală și fenomenele hemoragice sunt frecvente. Insuficiența suprarenală și leziunile miocardice subclinice, manifestate prin niveluri crescute de troponină I, complică adesea insuficiența hepatică acută. Icterul poate fi inițial absent sau minim, dar testele de laborator relevă leziuni hepatocelulare severe. În toxicitatea paracetamolului, nivelurile serice de aminotransferază sunt adesea exagerate (>5.000 U/L), iar detectarea aductilor serici paracetamol-proteină ajută la diagnosticare. În insuficiența hepatică cauzată de steatoză microveziculară (de exemplu, steatoză hepatică gravidă), creșterea aminotransferazelor poate fi modestă (<300 U/L). Peste 10% dintre pacienți prezintă concentrații serice crescute de amilază, de cel puțin trei ori limita superioară a normalului, adesea ca urmare a disfuncției renale. Nivelurile de amoniac din sânge cresc de obicei și sunt legate (împreună cu scorul Model *End-Stage Liver Disease (MELD))* de dezvoltarea encefalopatiei și a hipertensiunii intracraniene. Severitatea disfuncției organelor extrahepatice (evaluată prin *Evaluarea Secvențială a Insuficienței Organelor sau SOFA)* este, de asemenea, legată de probabilitatea hipertensiunii intracraniene.

► Tratament

Tratamentul insuficienței hepatice acute are ca scop corectarea anomaliilor metabolice. Acestea includ defecte de coagulare, dezechilibre electrolitice și acido-bazice, boala renală cronică avansată, hipoglicemia și encefalopatia. Principalele cauze de deces sunt edemul cerebral și sepsisul. Terapia antibiotică profilactică reduce riscul de infecție, care apare în până la 90% din cazuri, dar nu are niciun efect asupra supraviețuirii și nu este recomandată de rutină. Profilaxia antibiotică cu spectru larg este indicată atunci când se suspectează sepsisul. În ciuda frecvenței ridicate a insuficienței suprarenale, utilitatea corticosteroizilor este incertă. Se recomandă profilaxia împotriva gastropatiei de stres cu un antagonist al receptorilor H2 sau un inhibitor al pompei de protoni . Se recomandă administrarea de acetilcisteină (140 mg/kg oral, urmată de 70 mg/kg oral la fiecare 4 ore, timp de 17 doze suplimentare, sau 150 mg/kg în dextroză 5% intravenos, timp de 15 minute, urmată de 50 mg/kg timp de 4 ore și ulterior 100 mg/kg pe parcursul a 16 ore) în intoxicația cu paracetamol până la 72 de ore după ingestie, ceea ce îmbunătățește perfuzia și oxigenarea cerebrală, precum și supraviețuirea la pacienții cu encefalopatie în stadiul 1 sau 2, cauzată de insuficiență hepatică fulminantă din orice cauză. (Tratamentul cu acetilcisteină poate prelungi timpul de protrombină, ducând la presupunerea eronată că insuficiența hepatică se agravează.) La pacienții cu intoxicație cu ciuperci, se administrează penicilină G (300.000 până la 1 milion U/kg/zi) sau silibinină (armurariu), neaprobate în Statele Unite. Analogii nucleozidici sunt recomandați la pacienții cu hepatită B fulminantă (vezi secțiunea Hepatită cronică). Persoanele cu insuficiență hepatică acută prezintă adesea convulsii subclinice, dar valoarea fenitoinei profilactice este incertă.

Este esențial să se transfere prompt pacientul la un centru de transplant hepatic. Capătul patului trebuie ridicat cu 30° și intubat la persoanele cu encefalopatie în stadiul 3 sau 4. Se pot plasa senzori extradurali pentru a monitoriza presiunea intracraniană pentru edemul cerebral iminent. Lactuloza se administrează pentru encefalopatie (vezi secțiunea Ciroză). Manitolul, 0,5 g/kg sau 100 până la 200 ml de soluție 20% prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a 10 minute, poate reduce edemul cerebral, dar trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală renală cronică avansată. Experiența preliminară sugerează că administrarea intravenoasă de soluție salină hipertonică pentru a induce hipernatremie (concentrație serică de sodiu de 145 până la 155 mEq/L) poate reduce, de asemenea, hipertensiunea intracraniană. Hipotermia la o temperatură de 32 până la 34°C poate reduce presiunea intracraniană atunci când alte măsuri eșuează și poate îmbunătăți supraviețuirea suficient de mult timp pentru a permite transplantul hepatic. Valoarea hiperventilației și a prostaglandinei E1 administrate intravenos este incertă . În cazurile de hipertensiune intracraniană refractară, se evaluează posibilitatea utilizării unui barbituric cu acțiune scurtă sau a propofolului, sau a bolusurilor intravenoase de 25 mg de indometacină. Suportul hepatic non-biologic (de exemplu, sistemul molecular de recirculare adsorbant [MARS], un sistem de dializă cu albumină) și dispozitivele de asistență hepatică care utilizează hepatocite vii, perfuzia hepatică extracorporală, transplantul de hepatocite și xenografele hepatice au arătat rezultate experimentale promițătoare și pot reduce mortalitatea la pacienții cu insuficiență hepatică acută. De asemenea, sunt utile ca tratament temporar în așteptarea transplantului hepatic.

► Prognoză

Mortalitatea în insuficiența hepatică fulminantă cu encefalopatie severă este de până la 80%, cu excepția hepatotoxicității induse de paracetamol, unde supraviețuirea fără transplant este de 65% și doar

8% dintre pacienți sunt supuși acestei proceduri. La pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă din alte cauze, prognosticul este deosebit de slab la cei cu vârsta sub 10 ani și peste 40 de ani, precum și la cei cu o reacție idiosincratică la medicament, dar pare să se îmbunătățească atunci când acetilcisteina este administrată pacienților cu encefalopatie în stadiul 1 sau 2. Recuperarea spontană din hepatita B este mai puțin probabilă decât din hepatita A. Alți factori prognostici adversi includ un nivel al bilirubinei serice >18 mg/100 ml, INR >6,5, debutul encefalopatiei după șapte zile de la debutul icterului și un nivel scăzut al factorului V (<20% din normal). În insuficiența hepatică fulminantă indusă de paracetamol, indicatorii unui prognostic slab sunt acidoza (pH <7,3), INR >6,5 și hiperazotemia (creatinină serică >3,4 mg/100 ml), în timp ce un nivel ridicat de alfa-fetoproteină serică ***prezice*** un prognostic favorabil . Nivelurile ridicate de lactat sanguin (>3,5 mmol/L) sau amoniac (>124 pmol/L) și, eventual, hiperfosfatemia (>1,2 mmol/L) prezic, de asemenea, rate de supraviețuire scăzute. A fost propus un scor prognostic („BiLE") bazat pe bilirubina serică, lactatul seric și cauză. La persoanele cu encefalopatie în stadiul 2 până la 3 (vezi mai jos), se ia în considerare transplantul hepatic urgent, care este asociat cu o rată de supraviețuire la cinci ani de 70%. În intoxicația cu ciuperci, transplantul hepatic trebuie luat în considerare atunci când intervalul dintre ingestie și debutul diareei este <8 ore sau când INR este >6,0, chiar și în absența encefalopatiei.

► Când se spitalizează

Se debe spitalizați la toți pacienții cu insuficiență hepatică acută.

Carpentier B și colab. Dispozitive hepatice artificiale și bioartificiale: prezent și viitor. Gut. Decembrie 2009;58(12):1690-702. [PMID: 19923348]

Kitzberger R și colab. Severitatea insuficienței organelor este un predictor independent al hipertensiunii intracraniene în insuficiența hepatică acută. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 sept.;7(9):1000-6. [PMID: 19465152]

Lee WM și colab. Insuficiență hepatică acută: rezumatul unui atelier. Hepatologie. 2008 Apr;47(4):1401-15. [PMID: 18318440]

Lee WM și colab. N-acetilcisteina intravenoasă îmbunătățește supraviețuirea fără transplant în insuficiența hepatică acută fără acetaminofen în stadiu incipient. Gastroenterologie. 2009 Sept.;137(3):856-64. [PMID: 19524577]

Stravitz RT și colab. Managementul insuficienței hepatice acute. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 sept.;6(9):542-53. [PMID: 19652652]

HEPATITA VIRALĂ CRONICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Este definită printr-o infecție cronică (VHB, VHC, VHD) care durează mai mult de șase luni.

► Diagnosticul se stabilește de obicei prin teste de anticorpi și acid nucleic viral în ser. Genomul VHB este detectat în genomul gazdei în hepatocitele infectate. Persoanele care ajung în acest stadiu au un risc mic de a dezvolta ciroză și carcinom hepatocelular.

Faza **de reactivare a hepatitei B cronice** poate fi cu o secvență de infecție cu un mutant precentral al VHB sau prin mutație spontană a regiunii promotorului precentral sau central al genomului VHB în timpul evoluției hepatitei cronice cauzate de VHB de tip natural (hepatită B cronică HBeAg-negativă, care reprezintă <10% din cazurile de hepatită B cronică în Statele Unite; până la 50% dintre acestea în Asia de Sud-Est și ajungând la 90% în țările mediteraneene, ceea ce se traduce prin diferențe în frecvențele genotipurilor VHB). În hepatita B cronică reactivată, concentrațiile serice de ADN VHB cresc, iar progresia spre ciroză este posibilă (apărând în 8 până la 10% din cazuri pe an), în special dacă apar mutații suplimentare în gena nucleu a VHB. Factorii de risc pentru reactivare includ sexul masculin și genotipul C al VHB. La pacienții cu hepatită B cronică care sunt HBeAg-pozitivi sau -negativi, riscul de ciroză și carcinom hepatocelular se corelează cu concentrațiile serice inițiale de ADN VHB. Alți factori de risc includ vârsta înaintată, alcoolismul, fumatul și coinfecția cu VHC sau VHD. Infecția concomitentă cu HIV este, de asemenea, asociată cu o incidență mai mare a cirozei atunci când numărul de celule CD4 este scăzut.

Infecția acută **cu hepatita D** suprapusă peste infecția cronică cu VHB poate duce la hepatită cronică severă, care progresează rapid spre ciroză și poate fi fatală. Pacienții cu hepatită cronică D și B de lungă durată au adesea ciroză latentă. Diagnosticul este confirmat prin detectarea anticorpilor anti-HDV sau HDAg în ser.

► Tratament

Persoanele cu replicare virală activă (HBeAg și ADN VHB seric [> 10^5 copii/ml sau >20.000 unități internaționale/ml]; niveluri crescute de aminotransferază) sunt tratate cu interferon pegilat, un analog nucleozidic sau un nucleotid. Pentru pacienții HBeAg-negativi, pragul terapeutic este o concentrație serică de ADN VHB > 10^4 copii/ml sau >2.000 unități internaționale/ml. Atunci când pragul de ADN VHB pentru tratament este atins, dar ALT serică este normală, tratamentul poate fi totuși luat în considerare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 35 și 40 de ani, cu condiția ca biopsia hepatică să demonstreze o fibroză în stadiul 2 (moderat) sau superior. Scopul tratamentului este de a reduce și menține concentrația serică de ADN VHB cât mai scăzută posibil, ducând la normalizarea ALT și la ameliorarea histologică. Un alt obiectiv la pacienții cu HBeAg este seroconversia la anti-HBe, ceea ce crește probabilitatea ca beneficiile să continue după întreruperea tratamentului. Analogii nucleozidici și nucleotidici sunt aproape întotdeauna întrerupți la șase până la 12 luni după seroconversia de la HBeAg la anti-HBe, dar tratamentul trebuie prelungit atunci când nu are loc seroconversia și la pacienții fără HBeAg.

Administrarea subcutanată a 180 pg de peginterferon alfa-2a o dată pe săptămână, timp de 48 de săptămâni, normalizează în mod durabil nivelurile de aminotransferază, determină dispariția HBeAg și a ADN-ului VHB din ser, permite apariția anticorpilor anti-HBe și îmbunătățește supraviețuirea la până la 40% dintre pacienții care primesc acest tratament. Acest tip de răspuns este mai probabil la persoanele cu o concentrație inițială redusă de ADN VHB și un nivel ridicat de aminotransferază și este, de asemenea, mai probabil la persoanele cu infecție cu VHB de genotip A decât la alte genotipuri (în special genotipul D). În plus, unii dintre subiecții care au răspuns la tratament elimină în cele din urmă HBsAg din ser și ficat și formează anticorpi anti-HBs în ser, fiind considerați astfel vindecați. La persoanele cu un răspuns bun care prezintă seroconversie a HBeAg în anti-HBe, recăderile sunt rare. Pacienții cu hepatită B cronică fără HBeAg au o rată de răspuns de 60% după 48 de săptămâni de tratament cu peginterferon, dar răspunsul nu este întotdeauna de lungă durată. Datele din studiile preliminare sugerează că o scădere rapidă a titrurilor serice de HBsAg anticipează un răspuns susținut și, în cele din urmă, dispariția antigenului. Răspunsul la interferon este nesatisfăcător la persoanele care sunt și infectate cu HIV.

Analogii nucleozidici și nucleotidici pot fi, de asemenea, utilizați în locul interferonului în tratamentul hepatitei cronice B; aceștia sunt mult mai bine tolerați și sunt adesea preferați datorită administrării

lor orale. Eficacitatea și ratele de rezistență variază pentru fiecare medicament. Primul analog nucleozidic disponibil a fost lamivudina (100 mg oral o dată pe zi), care induce o supresie fiabilă a ADN-ului VHB în ser, îmbunătățește caracteristicile histologice hepatice în 60% din cazuri și normalizează nivelurile ALT la peste 40%, cu conversie serologică a HBeAg la 20% dintre subiecți după un an de tratament. Ratele de răspuns complet cresc odată cu durata tratamentului. Cu toate acestea, spre sfârșitul primului an, 15 până la 30% dintre respondenți prezintă recidivă (și uneori decompensare francă) ca urmare a unei mutații în gena ADN polimerazei VHB (motivul YMDD) care conferă rezistență la lamivudină. Rata de rezistență ajunge la 70% la cinci ani de tratament. La pacienții cu fibroză avansată sau ciroză, terapia continuă cu lamivudină reduce riscul de decompensare hepatică și carcinom hepatocelular.

Dipivoxil adefovir, un analog nucleotidic, este activ atât împotriva VHB de tip sălbatic, cât și împotriva celui rezistent la lamivudină. Doza recomandată este de 10 mg administrată oral, o dată pe zi, timp de cel puțin un an. Medicamentul este eficient la persoanele care au devenit rezistente la lamivudină. Ca și în cazul lamivudinei, supresia susținută a replicării VHB se obține cu adefovir doar la un număr mic de pacienți, iar terapia supresoare prelungită este adesea necesară. Rezistența la adefovir este mai puțin frecventă decât rezistența la lamivudină, dar este observată la 29% dintre pacienții tratați timp de cinci ani. Pacienții cu disfuncție renală preexistentă prezintă risc de nefrotoxicitate a adefovirului.

Telbivudina, administrată oral în doză zilnică de 600 mg, este mai puternică decât lamivudina sau adefovirul. În unele cazuri, se dezvoltă rezistență la acest medicament, în special atunci când boala este rezistentă la lamivudină, iar nivelurile creatin kinazei sunt adesea crescute la pacienții care primesc telbivudină.

Agenții orali de primă linie preferați sunt entecavirul și tenofovirul. Primul, un analog nucleozidic, rareori provoacă rezistență la lamivudină, cu excepția cazului în care persoana respectivă a prezentat deja rezistență. Doza zilnică este de 0,5 mg oral pentru pacienții care nu sunt rezistenți la lamivudină și de 1 mg pentru cei care au prezentat rezistență. Entecavirul este mai eficient decât lamivudina și adefovirul; se observă o îmbunătățire histologică la 70% dintre persoanele tratate, iar supresia ADN-ului VHB în ser se observă la 80%. Rapoartele indică faptul că entecavirul provoacă acidoză lactică dacă este administrat pacienților cu ciroză decompensată.

Tenofovirul, un analog nucleotidic utilizat împotriva infecției cu HIV și aprobat pentru utilizare împotriva infecției cu VHB în 2008, prezintă o activitate substanțială împotriva VHB și este utilizat - atunci când a apărut rezistență la un analog nucleozidic. Similar entecavirului, tenofovirul generează niveluri scăzute de rezistență atunci când este utilizat ca terapie inițială.

Alte medicamente antivirale sunt studiate și se investighează strategii multidrogmatice.

Analogii nucleozidici și nucleotidici sunt bine tolerați chiar și de pacienții cu ciroză decompensată (la care pragul terapeutic poate fi o valoare a ADN-ului VHB $<10^4$ copii /ml) și pot fi eficienți la subiecții cu hepatită B cu progresie rapidă („hepatită colestatică fibrozantă") după transplantul de organe. Deși tratamentul cu aceste medicamente oferă o ameliorare biochimică, virologică și histologică la persoanele cu hepatită B cronică HBeAg-negativă și valori inițiale ale ADN-ului VHB $>10^4$ copii /ml (>2.000 UI/ml), recidiva este frecventă la întreruperea tratamentului și sunt adesea necesare scheme de tratament prelungite. Rezistența la lamivudină este mai probabilă să se dezvolte și se poate dezvolta și rezistență la adefovir și telbivudină. Apariția rezistenței poate provoca - decompensare hepatică. Adăugarea secvențială a unui al doilea medicament antiviral este de obicei eficientă odată ce se dezvoltă rezistența la primul. Nu s-a demonstrat încă în mod convingător că utilizarea combinată a peginterferonului sau interferonului și a unui analog nucleozidic sau nucleotidic oferă vreun avantaj semnificativ față de utilizarea oricărui tip de medicament în monoterapie.

De asemenea, se recomandă utilizarea analogilor nucleozidici pentru purtătorii latenți de VHB înainte de inițierea tratamentului cu imunosupresoare (inclusiv terapia cu anticorpi anti-factori de necroză tumorală) sau chimioterapie antineoplazică pentru a preveni reactivarea. La pacienții infectați atât cu VHB, cât și cu HIV, se recomandă terapia antiretroviralã constând în două medicamente active împotriva ambelor virusuri (de exemplu, tenofovir plus lamivudină sau emtricitabină) atunci când este indicat tratamentul HIV. Atât telbivudina, cât și tenofovirul sunt medicamente din categoria B pentru sarcină, iar lamivudina, un medicament din categoria C pentru sarcină, și-a demonstrat siguranța la femeile gravide cu infecție cu HIV.

Peginterferonul alfa-2b (1,5 mcg/kg/săptămână timp de 48 de săptămâni) poate normaliza nivelurile serice de aminotransferază, poate obține o ameliorare histologică și poate elimina ARN-ul HDV din ser la 20% până la 50% dintre subiecții cu **hepatită D cronică** , dar pot apărea recăderi, iar toleranța este slabă. Analogii nucleozidici și nucleotidici nu sunt eficienți în tratarea hepatitei D cronice.

► Prognoză

Cursul hepatitei cronice B este variabil, iar complicațiile rezultate includ ciroza, insuficiența hepatică și carcinomul hepatocelular. Rata mortalității la cinci ani este de 0 până la 2% la persoanele fără ciroză; 14 până la 20% cu ciroză compensată; și 70 până la 86% după compensare. Riscul de ciroză și carcinom hepatocelular este legat de nivelurile serice de ADN VHB, iar tratamentul vizează suprimarea acestor niveluri la mai puțin de 300 de copii/ml (60 de unități internaționale/ml). Există unele dovezi că genotipul C al VHB prezintă un risc mai mare de a dezvolta ciroză și carcinom hepatocelular decât alte genotipuri. Tratamentul antiviral îmbunătățește prognosticul pentru cei care răspund la tratament, previne ciroza (sau o inversează) și reduce frecvența complicațiilor legate de ficat.

2. Hepatita cronică C

► Manifestări clinice și diagnostic

Până la 85% dintre persoanele cu hepatită acută C dezvoltă hepatită cronică C, care este clinic imposibil de distins de hepatita cronică din alte cauze și poate fi cea mai frecventă formă. La nivel mondial, 170 de milioane de persoane sunt infectate cu VHC, dintre care 1,8% se află în Statele Unite. Cea mai mare prevalență în SUA (aproape 4%) este observată la persoanele născute între 1945 și 1964. Nivelurile serice de aminotransferază sunt normale în aproape 40% din cazuri. Diagnosticul este confirmat prin detectarea anticorpilor anti-VHC folosind testul imunoenzimatic (EIA). În cazurile rare în care se suspectează hepatita cronică C, dar EIA este negativă, ARN-ul VHC este detectat folosind reacția în lanț a polimerazei (PCR). În 20% din cazuri, boala progresează spre ciroză după 20 de ani, cu un risc mai mare la bărbați, la persoanele care consumă mai mult de 50 g de alcool zilnic și, probabil, la cei care dobândesc infecția cu VHC după vârsta de 40 de ani. Rata de progresie a fibrozei se accelerează după vârsta de 50 de ani. Afro-americanii au rate mai mari de hepatită cronică C, dar rate mai mici de progresie spre fibroză și de răspuns la tratament decât caucazienii. Persoanele cu răspuns imunitar slab (inclusiv cele cu hipogamaglobulinemie, infecție cu HIV cu număr scăzut de CD4 sau pacienți cu transplant hepatic care primesc imunosupresoare) par să progreseze mai rapid spre ciroză decât persoanele cu imunodeficiență redusă cu hepatită cronică C. Consumul de tutun și marijuana, precum și steatoza hepatică, par, de

asemenea, să promoveze progresia spre fibroză, dar consumul de cafea pare să încetinească această progresie. Persoanele cu hepatită cronică C și niveluri serice de aminotransferază normale persistente au de obicei hepatită cronică ușoară, fără progresie sau cu progresie foarte lentă spre ciroză; cu toate acestea, 10% dintre acești pacienți dezvoltă ciroză.

► Tratament

În general, tratamentul pentru hepatita cronică C este luat în considerare la persoanele sub 70 de ani care prezintă o fibroză mai mult decât ușoară la biopsia hepatică. (Cel mai bine este să nu se încerce o biopsie hepatică dacă testul FibroSure oferă date care sugerează absența fibrozei.) Din cauza ratelor ridicate de răspuns terapeutic la persoanele infectate cu genotipurile 2 sau 3 ale VHC, tratamentul poate fi inițiat la acești pacienți fără o biopsie hepatică.

Sunt disponibile două preparate aprobate cu interferon pegilat : peginterferon alfa-2b cu polietilen glicol (PEG) de 12 kDa, 1,5 pg/kg, și peginterferon alfa-2a cu PEG de 40 kDa, 180 pg, ambele administrate subcutanat o dată pe săptămână. Nu este clar dacă există diferențe relevante clinic între cele două preparate. Adăugarea analogului nucleozidic ribavirină, 800 până la 1400 mg zilnic, pe cale orală, împărțită în două doze, oferă rate de răspuns susținut mai mari decât peginterferonul administrat singur la pacienții cu hepatită cronică C netratați anterior sau la pacienții care au recidivat după un răspuns inițial la interferon ***alfa*** (nu mai este disponibil în Statele Unite) și ribavirină.

Ratele de răspuns susținut cu combinația de interferon pegilat și ribavirină sunt de până la 55% (și până la 80% în cazul genotipurilor HCV 2 sau 3). Nivelurile scăzute de ARN HCV pot persista în ficat, limfocite și macrofage la subiecții tratați cu succes („vindecați"), dar semnificația acestei constatări rămâne incertă. Ratele de răspuns sunt mai mici la pacienții cu fibroză avansată, încărcături virale mari, consum de alcool, infecție concomitentă cu HIV, obezitate, rezistență la insulină și steatoză severă, precum și la persoanele de culoare comparativ cu caucazienii, parțial datorită frecvenței mai mari a genotipului 1 la persoanele de culoare infectate și parțial datorită rezistenței intrinseci la tratament. Conform rapoartelor, răspunsul la tratament este legat în principal de o variantă genetică a interleukinei-28B situată pe cromozomul 19. La pacienții care nu au răspuns la terapia standard cu interferon și ribavirină, rata de răspuns susținut la tratamentul repetat cu peginterferon alfa și ribavirină este de doar 10 până la 15%. Când se administrează împreună cu peginterferon alfa-2b la pacienți infectați cu genotipul 1, doza de ribavirină se bazează pe greutatea pacientului și poate varia de la 800 la 1.400 mg zilnic, împărțită în două doze. La pacienții care primesc peginterferon alfa-2a, doza zilnică de ribavirină depinde de greutatea pacientului: 1.000 mg dacă pacientul cântărește mai puțin de 75 kg sau 1.200 mg dacă are o greutate mai mare. Pacienții infectați cu genotipul 1 sunt tratați timp de 48 de săptămâni. Dacă concentrațiile de ARN VHC sunt reduse la <50 UI/ml timp de patru săptămâni (răspuns virologic rapid), tratamentul cu o durată de cel puțin 24 de săptămâni induce o rată de răspuns virologic susținut de 90%. Pentru cei care nu obțin un răspuns virologic rapid, dar au o concentrație serică de ARN VHC mai mică de 50 UI/ml până în săptămâna 12 (răspuns virologic inițial complet), tratamentul este extins la 48 de săptămâni. Când concentrația serică de ARN VHC scade cu cel puțin doi logaritmi până în săptămâna 12 (răspuns virologic inițial parțial) și este nedetectabilă până în săptămâna 24 (răspuns lent), tratamentul se extinde până la 72 de săptămâni. Când niciunul dintre obiectivele de mai sus nu este atins, în special un răspuns virologic inițial minim parțial, tratamentul se întrerupe. Pacienții infectați cu genotipurile 2 sau 3 (fără ciroză și cu viremie redusă) primesc tratament timp de 24 de săptămâni și necesită o doză zilnică totală de ribavirină de numai 800 mg. Pentru persoanele infectate cu aceste genotipuri care elimină virusul în primele patru săptămâni (răspuns virologic rapid), durata totală a tratamentului este de numai 16 săptămâni, cu condiția ca concentrația inițială de ARN VHC să fie <400.000 unități internaționale/ml; cu toate acestea, acest regim mai scurt nu este întotdeauna recomandat. Pentru pacienții cu ciroză și o încărcătură virală mare (>400.000 unități internaționale/ml), se preferă extinderea tratamentului până la 48 de săptămâni. La pacienții infectați cu VHC genotipul 1 fără fibroză hepatică, se recomandă adesea observarea cu reevaluare pentru fibroză hepatică (aproape întotdeauna prin biopsie) la trei până la cinci ani.

Combinația de peginterferon alfa cu ribavirină poate fi benefică în tratamentul crioglobulinemiei asociate cu hepatita cronică C; exacerbarea acută a crioglobulinemiei poate necesita inițial utilizarea rituximabului, o combinație de ciclofosfamidă și metilprednisolon, sau plasmafereza. Purtătorii cronici de VHC cu niveluri serice normale de aminotransferază răspund la tratament la fel de bine ca și cei cu niveluri ridicate. Persoanele cu infecții atât cu VHC, cât și cu HIV beneficiază, în general, de tratamentul VHC; în plus, la persoanele coinfectate cu VHC/HIV, mortalitatea hepatică pe termen lung crește pe măsură ce mortalitatea HIV scade odată cu terapia antiretrovirală extrem de activă.

Tratamentul cu peginterferon alfa și ribavirină este costisitor (până la 20.000 USD pentru o cantitate de 24 de săptămâni), iar efectele adverse sunt frecvente, inclusiv simptome asemănătoare gripei; simptome psihiatrice (iritabilitate, depresie); disfuncție tiroidiană; supresie a măduvei osoase; și, la bărbați, disfuncție sexuală. Ratele de întrerupere a tratamentului sunt de 15% până la 30% și sunt mai mari la pacienții cu vârsta peste 60 de ani decât la pacienții mai tineri. Ratele de răspuns susținut scad dacă se primește mai puțin de 60% din doza cumulativă. O hemoleucogramă completă se obține în săptămânile 1, 2 și 4 după începerea tratamentului și apoi lunar. Peginterferonul alfa este contraindicat la femeile însărcinate sau care alăptează și la pacienții cu ciroză decompensată, citopenii profunde, tulburări psihiatrice severe, boli autoimune sau atunci când pacientul nu este capabil să își administreze singur tratamentul. Tratamentul pentru VHC poate avea succes la pacienții bine selectați care continuă să consume droguri ilicite, cu condiția ca tratamentul lor să fie administrat de o echipă multidisciplinară. La persoanele cu boală renală cronică severă, dozele de peginterferon și ribavirină trebuie reduse. Pacienții care iau ribavirină trebuie monitorizați pentru hemoliză, iar bărbații și femeile care utilizează medicamentul trebuie să respecte metode contraceptive stricte timp de până la șase luni după întreruperea tratamentului, din cauza efectelor teratogene observate la animale. Ribavirina trebuie evitată la persoanele cu vârsta peste 65 de ani și la care hemoliza ar putea prezenta un risc de angină pectorală sau accident vascular cerebral. Alte reacții adverse ale acestui medicament includ erupții cutanate, prurit, cefalee, tuse și dispnee. Acidoza lactică este o preocupare la persoanele care primesc și terapie antiretrovirală extrem de activă pentru infecția cu HIV. Eritropoietina (epoetina A) și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite pot fi administrate pentru a trata anemia și leucopenia induse de medicamente. Peginterferonul ***A*** este în general contraindicat la pacienții cu transplant de inimă, plămâni și rinichi din cauza unui risc crescut de rejet de organe. Unii pacienți cu transplant hepatic cu hepatită C recurentă pot fi tratați cu peginterferon și ribavirină, dar ratele de răspuns sunt scăzute.

Într-un studiu clinic randomizat controlat, cu durata de 3,5 ani, efectuat la pacienți cu fibroză avansată care nu au răspuns la terapia cu interferon, tratamentul prelungit cu peginterferon s-a dovedit a fi ineficient ca strategie de prevenire a progresiei histologice și de reducere a riscului de ciroză și carcinom hepatocelular. Au fost propuse mai multe strategii pentru tratarea pacienților care nu au

răspuns anterior la tratament, dar terapia pe bază de interferon atinge rate de răspuns de 10 până la 20% la pacienții care sunt de fapt rezistenți la peginterferon și ribavirină. Cea mai nouă și mai promițătoare strategie pentru tratamentul antiviral al hepatitei C este dezvoltarea de antivirale cu acțiune directă, cum ar fi inhibitorii de polimerază și protează. În studiile clinice timpurii, când inhibitorii de protează telaprevir (studii de fază III) și boceprevir (studii de fază II) au fost utilizați împreună cu peginterferon și ribavirină, s-a obținut un răspuns virologic susținut de ~60% după un regim terapeutic total de 24 de săptămâni la pacienții infectați cu VHC de genotip 1.

► Prognoză

Hepatita cronică C este o boală relativ inactivă, adesea subclinică, care duce la ciroză și carcinom hepatocelular după decenii. Mortalitatea generală la persoanele cu hepatită C post-transfuzională este similară cu cea a populației de control de aceeași vârstă. Cu toate acestea, crește în mod clar odată ce se dezvoltă ciroza, iar mortalitatea cauzată de ciroză și carcinom hepatocelular cauzate de hepatita C crește, fără îndoială. Există unele dovezi că genotipul 1b al VHC este asociat cu un risc mai mare de carcinom hepatocelular decât alte genotipuri. Peginterferonul, în combinație cu ribavirină, pare să aibă un efect benefic asupra supraviețuirii și calității vieții, este ieftin, pare să întârzie și chiar să inverseze fibroza și, la pacienții care răspund la tratament, poate reduce riscul de carcinom hepatocelular. Riscul de deces din cauza dependenței de medicamente este mai mare decât cel al bolilor hepatice la persoanele cu hepatită cronică C.

► Când se referă

- Pentru biopsie hepatică.
- Pentru tratament antiviral.

► Când se spitalizează

În complicații ale cirozei decompensate.

Ghany MG și colab. Diagnosticul, gestionarea și tratamentul hepatitei C: o actualizare. Hepatology. 2009 apr;49(4):1335-74. [PMID: 19330875]
Jacobson IM. Opțiuni de tratament pentru pacienții cu hepatită cronică C care nu răspund la terapia antivirală inițială. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 sept.;7(9):921-30. [PMID: 19362605]
Lok AS și colab. Hepatita cronică B: actualizare 2009. Hepatologie. 2009 sept.;50(3):661-2. [PMID: 19714720]
McHutchison JG și colab. Peginterferon alfa-2b sau alfa-2a cu ribavirină pentru tratamentul infecției cu hepatită C. N Engl J Med. 2009 Aug 6;361(6): 580-93. [PMID: 19625712]
Sorrell MF și colab. Declarația Conferinței de Dezvoltare a Consensului Institutelor Naționale de Sănătate: Managementul hepatitei B. Ann Intern Med. 2009 ian. 20;150(2):104-10. [PMID: 19124811]

HEPATITA AUTOIMUNĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► De obicei, femei tinere sau de vârstă mijlocie.
- ► Hepatită cronică cu globuline serice crescute.
- ► În cel mai frecvent tip, anticorpi antinucleari (ANA) sau anticorpi pentru mușchii netezi (sau ambele) sunt pozitivi.
- ► Răspunde la corticosteroizi.

► Informații generale

Deși hepatita autoimună este cel mai frecvent întâlnită la femeile tinere, aceasta poate apărea la orice sex și la orice vârstă. Incidența și prevalența au fost estimate la 8,5 și, respectiv, 107 cazuri la un milion de persoane. Persoanele mai tinere afectate sunt de obicei pozitive pentru HLA-B8 și HLA-DR3, în timp ce pacienții mai în vârstă sunt mai predispuși la HLA-DR4. Alela principală de susceptibilitate la americanii caucazieni și nord-europenii este HLA-*DRB1*0301;* HLA- *DRB1*0401* este un factor de risc secundar, dar independent.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este aproape întotdeauna gradual, dar la până la 40% dintre pacienți, se prezintă cu un atac acut de hepatită (ocazional fulminant). Unele cazuri urmează unei boli virale (cum ar fi hepatita A, infecția cu virusul Epstein-Barr sau rujeola) sau expunerii la un medicament sau o toxină (cum ar fi nitrofurantoina sau infliximab). Exacerbările după naștere sunt posibile. Este asimptomatică la 34% dintre persoanele infectate. În mod caracteristic, examenul fizic relevă o femeie tânără, cu aspect sănătos, cu angioame multiple în formă de păianjen, vergeturi, acnee, hirsutism și hepatomegalie. Semnul de prezentare poate fi amenoreea. Manifestările extrahepatice includ artrita, sindromul Sjögren, tiroidita, nefrita, colita ulcerativă și anemia hemolitică Coombs-pozitivă. Pacienții cu hepatită autoimună au un risc mai mare de a dezvolta ciroză, care, la rândul său, crește riscul de a dezvolta carcinom hepatocelular (cu o rată de 1% pe an).

B. Date de laborator

Nivelurile serice de aminotransferază pot fi >1.000 unități/l, iar niveluri crescute de bilirubină totală sunt aproape întotdeauna observate. În hepatita autoimună de tip I (tipică), anticorpii anti-ANA sau anticorpii anti-mușchi netezi (una sau ambele) sunt detectați în ser. Concentrațiile serice de globuline sunt caracteristic crescute (până la 5-6 g/100 ml). În aceste cazuri, testul EIA poate fi fals pozitiv pentru anticorpii anti-HCV. Pot fi identificați și alți anticorpi, inclusiv anticorpi anti-citoplasmatici neutrofile perinucleari atipici (ANCA) *și anticorpi* anti-histonic . Anticorpii împotriva antigenelor pancreatice și hepatice solubile (anti-SLA, *antigen hepatic solubil)* definesc o variantă de tip I caracterizată prin boală severă, o rată ridicată de recidivă după tratament și absența anticorpilor obișnuiți (ANA și anticorpi anti-mușchi netezi). Anticorpii anti-SLA vizează un complex de transfer de ARN responsabil pentru încorporarea selenocisteinei în lanțurile peptidice (ARNt Sep:ARNt sintetază Sec). Hepatita de tip II, care este mai frecventă la fetele sub 14 ani în Europa, este caracterizată prin anticorpi circulanți împotriva microzomilor hepatici și renali (anti-LKM1), îndreptați împotriva citocromului P450 2D6, fără anticorpi anti-mușchi neted (ANA). În unele cazuri, se detectează anticorpi anti-citozol hepatic de tip 1, îndreptați împotriva ciclodeaminază-formiminotransferazei. Acest tip de hepatită autoimună poate fi observat la persoanele cu sindrom poliglandular autoimun de tip 1. Ciroza biliară primară sau colangita sclerozantă primară concomitentă au fost identificate la 11% și, respectiv, 5% dintre pacienții cu hepatită autoimună. Biopsia hepatică este indicată pentru a stabili diagnosticul, a evalua severitatea bolii și a determina necesitatea tratamentului.

Pentru stabilirea diagnosticului, se pot aplica anumite criterii simplificate bazate pe detectarea autoanticorpilor (1 sau 2 puncte în funcție de concentrație), concentrația mare de IgG (1 sau 2 puncte în funcție de concentrație) și caracteristicile histologice distinctive (1

sau 2 puncte în funcție de tipicitatea caracteristicilor) și excluderea hepatitei virale (2 puncte); un scor de 6 indică o probabilă hepatită autoimună, iar un scor de 7 este definitiv, cu un grad ridicat de specificitate și sensibilitate moderată.

► Tratament

Prednisonul (administrat cu sau fără azatioprină) ameliorează simptomele, reduce nivelurile serice de bilirubină, aminotransferază și globuline și scade inflamația hepatică. Pacienții simptomatici cu niveluri de aminotransferază de 10 ori mai mari (sau de cinci ori mai mari dacă globulinele serice sunt de cel puțin două ori mai mari) sunt candidați optimi pentru tratament. La pacienții asimptomatici cu creșteri moderate ale enzimelor, regimul terapeutic poate fi luat în considerare în funcție de circumstanțele clinice și de severitatea caracteristicilor histologice; cu toate acestea, acești indivizi rămân aproape întotdeauna asimptomatici, prezintă hepatită ușoară sau ciroză inactivă pe probele de biopsie hepatică și au un prognostic bun pe termen lung fără tratament.

Inițial, se administrează prednison, 30 mg pe cale orală, în asociere cu azatioprină, 50 mg/zi, pe cale orală. Această combinație este aproape întotdeauna bine tolerată și permite utilizarea unor doze mai mici de corticosteroizi decât schemele terapeutice care încep cu doar 60 mg de prednison zilnic, pe cale orală. Este încă dezbătut dacă pacienții ar trebui să fie supuși genotipării sau testării tiopurin metiltransferazăi (TMT) înainte de tratamentul cu azatioprină pentru a anticipa toxicitatea. În primele două luni de tratament, hemoleucograma completă este monitorizată săptămânal și apoi lunar, datorită riscului mic de supresie a măduvei osoase. După o săptămână, doza de prednison este redusă de la 30 mg/zi la 20 mg/zi și din nou, două sau trei săptămâni mai târziu, la 15 mg/zi. În cele din urmă, se atinge o doză de întreținere de 10 mg/zi. În timp ce ameliorarea simptomatică este de obicei rapidă, modificările biochimice sunt mai graduale, nivelurile serice de aminotransferază normalizându-se adesea după câteva luni. Rezolvarea histologică a inflamației poate dura 18 până la 24 de luni, moment în care se recomandă repetarea biopsiei hepatice. Eșecul normalizării nivelurilor de aminotransferază prezice invariabil o lipsă de rezoluție histologică.

Rata de răspuns la tratamentul cu prednison și azatioprină este de 80%. Pacienții vârstnici (și cei cu genotipul HLA *DRB1*04)* au o probabilitate mai mare de a răspunde la tratament decât pacienții mai tineri și cei cu HLA *DRB1*03* sau hiperbilirubinemie. Tratamentul poate inversa fibroza, care rareori progresează după o remisie biochimică și histologică clară. Odată ce remisiunea este obținută, regimul de tratament poate fi întrerupt, dar rata recăderilor ulterioare este de 50% până la 80%. Recăderile pot fi tratate din nou în același mod ca și episodul inițial, cu aceeași rată de remisie.

După succesul terapeutic în cazul unei recidive, pacientul poate continua să ia azatioprină (până la 2 mg/kg) pe termen nelimitat sau cea mai mică doză de prednison necesară pentru a menține valorile aminotransferazelor cât mai normale posibil (deși la persoanele care rămân în remisie pentru o perioadă lungă de timp [de exemplu, >4 ani] se poate lua în considerare o altă încercare de întrerupere a tratamentului).

Prednisonul poate fi administrat pentru tratarea exacerbărilor rare din timpul sarcinii și nu este necesară întreruperea tratamentului de întreținere cu azatioprină.

Budesonida, un corticosteroid cu toxicitate mai mică decât prednisonul, este promițătoare ca agent alternativ de primă linie . Pacienții care nu răspund la corticosteroizi și azatioprină (nivelurile serice de aminotransferază nu scad cu 50% după șase luni) pot fi luați în considerare pentru un studiu clinic cu ciclosporină, tacrolimus, metotrexat sau rituximab. Micofenolatul de mofetil este o alternativă eficientă la azatioprină la cei care nu o tolerează sau nu răspund la aceasta. Densitatea osoasă trebuie monitorizată (în special la pacienții care primesc corticosteroizi de întreținere) și trebuie luate măsuri pentru a preveni sau trata osteoporoza (Capitolul 26). Transplantul hepatic poate fi necesar pentru a trata eșecul hepatic, iar recurența bolii a fost observată la 40% din ficatele transplantate (foarte rar, se dezvoltă pentru prima dată), deoarece imunosupresia este redusă; sirolimusul poate fi eficient în astfel de cazuri.

► Când să se facă referire

- Pentru biopsie hepatică.
- Pentru tratament imunosupresor.

► Când să se spitalizeze

- Encefalopatie hepatică.
- INR >1,6.

Czaja AJ. Tratamente actuale și viitoare ale hepatitei autoimune. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. Iunie 2009;3(3):269-91. [PMID: 19485809]
Decock S și colab. Boala hepatică autoimună pentru nespecialiști. BMJ. 8 septembrie 2009;339:686-91. [PMID: 19737821]
Hennes EM și colab. Grupul Internațional pentru Hepatită Autoimună. Criterii simplificate pentru diagnosticul hepatitei autoimune. Hepatology. Iulie 2008;48(1):169-76. [PMID: 18537184]
Manns MP și colab. (editori invitați). Hepatită autoimună. Semin Liver Dis. 2009;29:239-334.
Yeoman AD și colab. Valoarea diagnostică și utilitatea criteriilor simplificate ale Grupului Internațional pentru Hepatită Autoimună (IAIHG) în bolile hepatice acute și cronice. Hepatology. 2009 august;50(2):538-45. [PMID: 19575457]

BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Consum prelungit de alcool, în general mai mare de 80 g/zi la bărbați și 30 până la 40 g/zi la femeile cu hepatită alcoolică sau ciroză.

► Steatoza hepatică este adesea asimptomatică.

► Febra, durerea în cadranul superior drept, hepatomegalia sensibilă și icterul sunt caracteristice hepatitei alcoolice, dar pacientul poate fi asimptomatic.

► AST este aproape întotdeauna crescut, dar rareori mai mare de 300 unități/l; AST este mai mare decât ALT, în general cu un factor de 2 sau mai mult.

► Hepatita alcoolică este adesea reversibilă, dar în Statele Unite este cel mai frecvent precursor al cirozei.

► Informații generale

Consumul excesiv de alcool poate provoca steatoză hepatică, hepatită și ciroză. Hepatita alcoolică este caracterizată prin inflamație acută sau cronică și necroză a parenchimului hepatic indusă de alcool. Hepatita alcoolică este de obicei o boală reversibilă; cu toate acestea, în Statele Unite, este cel mai frecvent precursor al cirozei și este asociată cu de patru până la cinci ori mai multe spitalizări și decese decât hepatita C, care este cea mai frecventă cauză a cirozei.

Se estimează că frecvența cirozei alcoolice este de 10-15% la persoanele care consumă mai mult de 50 g de alcool (120 ml de whisky [50° GL], 450 ml de vin sau patru doze de bere de 360 ml) pe zi, timp de mai mult de 10 ani (deși riscul de ciroză poate fi mai mic în cazul vinului decât în cazul unui consum similar de bere sau

băuturi spirtoase). Riscul de ciroză este mai mic (5%) atunci când nu există alți factori concurenți, cum ar fi hepatita virală cronică și obezitatea. Factorii genetici, inclusiv polimorfismele din genele care codifică factorul de necroză tumorală și citocromul P450 2E1, pot contribui, de asemenea, la diferențele de susceptibilitate. Femeile par a fi mai susceptibile decât bărbații, parțial datorită concentrațiilor mai mici de alcool dehidrogenază din mucoasa gastrică. Peste 80% dintre pacienții cu hepatită alcoolică au consumat alcool timp de cinci ani sau mai mult înainte de apariția simptomelor atribuibile bolilor hepatice. Probabilitatea de a dezvolta hepatită alcoolică și ciroză este proporțională cu durata consumului de alcool (10 până la 15 ani sau mai mult) și cu cantitatea ingerată. La persoanele care consumă alcool în exces, rata metabolismului etanolului poate fi suficient de mare pentru a permite consumul unor cantități mari fără a crește concentrația de alcool din sânge cu mai mult de 80 mg/100 ml.

Deficiențele de vitamine și calorii pot contribui la dezvoltarea hepatitei alcoolice sau la progresia acesteia spre ciroză. Se presupune că multe dintre efectele adverse ale alcoolului asupra ficatului sunt mediate de factorul de necroză tumorală și de metabolitul oxidativ acetaldehidă, care contribuie la peroxidarea lipidelor și la inducerea unui răspuns imun după legarea covalentă a acestuia la proteinele din ficat.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tabloul clinic al bolii hepatice alcoolice poate varia de la hepatomegalie asimptomatică la boală acută, care duce rapid la deces sau ciroză în stadiu terminal . O perioadă recentă de consum excesiv de alcool, anorexie și greață, precum și manifestarea hepatomegaliei și icterului sugerează cu tărie diagnosticul. Pot fi prezente și dureri și sensibilitate abdominală, splenomegalie, ascită, febră și encefalopatie. Infecția este frecventă la persoanele cu hepatită alcoolică severă.

B. Date de laborator

La persoanele cu steatoză, singura anomalie din rezultatele de laborator poate fi o ușoară creștere a enzimelor hepatice. Poate fi prezentă anemia (aproape întotdeauna macrocitară). La pacienții cu hepatită alcoolică severă, leucocitoza cu deplasare la stânga este frecventă. Ocazional, se observă leucopenie, care se rezolvă după întreruperea consumului de alcool. Aproximativ 10% dintre indivizi prezintă trombocitopenie legată de un efect toxic direct al alcoolului asupra producției de megacariocite sau de hipersplenism.

AST este aproape întotdeauna crescut, dar rareori depășește 300 unități/l. AST este mai mare decât ALT, cel mai adesea cu un factor de 2 sau mai mult. Fosfataza alcalină serică este frecvent crescută, dar doar ocazional cu mai mult de trei ori limita superioară a normalului. Bilirubina serică este crescută la 60 până la 90% dintre pacienții cu hepatită alcoolică.

Valori >10 mg/100 ml și prelungirea marcată a timpului de protrombină (>6 s peste control) indică hepatită alcoolică severă, cu o rată a mortalității de până la 50%. Albumina serică este redusă, iar globulina este crescută la 50 până la 75% dintre indivizi, chiar și în absența cirozei. La mulți alcoolici se observă o creștere a saturației transferinei, a depozitelor hepatice de fier și a anemiei sideroblastice. Poate fi prezent și deficitul de acid folic.

C. Imagistică

Studiile imagistice detectează în mod fiabil steatoza hepatică moderată până la severă, dar nu și inflamația sau fibroza. Ecografia poate exclude obstrucția biliară și poate identifica ascita subclinică. În cazuri selectate, tomografia computerizată cu substanță de contrast intravenoasă sau imagistica prin rezonanță magnetică pot fi adecvate pentru a evalua pacienții pentru circulație colaterală, leziuni hepatice expansive sau boli pancreatice concomitente.

D. Biopsie hepatică

La efectuarea biopsiei hepatice, se evidențiază grăsime macroveziculară, iar la persoanele cu hepatită alcoolică se observă infiltrare polimorfonucleară cu necroză hepatică, corpi Mallory (incluziuni hialine alcoolice) și fibroză perivenulară și perisinusoidală. Este posibilă și ciroza micronodulară. Alterările sunt identice cu cele din steatohepatita non-alcoolică.

Diagnostic diferențial

Hepatita alcoolică poate fi foarte asemănătoare cu colecistita, colelitiaza și toxicitatea medicamentelor. Alte cauze ale hepatitei sau bolilor hepatice cronice pot fi excluse folosind teste serologice sau biochimice, studii imagistice sau biopsie hepatică. S-a raportat că o formulă bazată pe raportul AST/ALT, indicele de masă corporală, volumul corpuscular mediu și sexul face o distincție fiabilă între hepatita alcoolică și steatohepatita nonalcoolică *(NAFLD)*.

► Tratament

A. Măsuri generale

Este esențial să se abțină de la consumul de alcool. Steatoza hepatică se vindecă rapid la încetarea consumului. La pacienții anorexici, trebuie depuse toate eforturile pentru a furniza suficiente - carbohidrați și calorii pentru a reduce catabolismul endogen al proteinelor, a facilita gluconeogeneza și a preveni hipoglicemia. Suportul nutrițional (40 kcal/kg cu 1,5 până la 2 g/kg de proteine) îmbunătățește boala hepatică, dar nu neapărat supraviețuirea la pacienții malnutriți. Utilizarea preparatelor lichide bogate în aminoacizi cu lanț ramificat nu îmbunătățește supraviețuirea mai mult decât suplimentele calorice mai puțin costisitoare. Vitaminele, în special acidul folic, tiamina și zincul, trebuie administrate, în special atunci când se observă deficiențe; administrarea de glucoză crește necesarul de vitamina B1 și poate precipita sindromul Wernicke-Korsakoff dacă nu se administrează concomitent tiamină.

B. Tratament farmacologic

Metilprednisolonul, 32 mg/zi administrat oral sau în doze echivalente timp de o lună, poate reduce mortalitatea pe termen scurt la persoanele cu hepatită alcoolică, fie cu encefalopatie, fie cu - funcție discriminatorie afectată (definită ca rezultatul timpului de protrombină al pacientului minus timpul de protrombină de control înmulțit cu 4,6 plus bilirubina serică totală în mg/zi, cu rezultate mai mari de 32). Nivelurile crescute persistente ale bilirubinei serice după șapte zile de tratament prezic lipsa de răspuns și supraviețuirea slabă pe termen lung, la fel ca și modelul Lille, care include vârsta, creatinina serică, albumina serică, timpul de protrombină (sau INR), bilirubina serică la internare și bilirubina serică în ziua 7. Nu s-a demonstrat niciun beneficiu la pacienții cu sângerări gastrointestinale concomitente, dar infecția nu ar trebui să împiedice tratamentul cu corticosteroizi, dacă este indicat.

Pentoxifilina (un inhibitor al factorului de necroză tumorală), administrată oral în doză de 400 mg de trei ori pe zi, timp de patru săptămâni, poate reduce ratele mortalității la o lună la persoanele cu hepatită alcoolică severă, în special pentru că reduce riscul de sindrom hepatorenal. Alte tratamente experimentale includ - corticosteroizi plus *N* -acetilcisteină, propiltiouracil, oxandrolonă, *S*-adenozil-L-metionină, infliximab, antioxidanți și suport hepatic

extracorporal. Colchicina nu reduce mortalitatea la pacienții cu ciroză alcoolică, iar etanerceptul o crește după șase luni.

► Prognoză

A. Pe termen scurt

Când timpul de protrombină este suficient de scurt pentru a permite biopsia hepatică (<3 secunde peste control), rata mortalității la un an este de 7%, crescând la 20% dacă timpul de protrombină crește progresiv în timpul spitalizării. La pacienții pentru care acest parametru împiedică biopsia hepatică, rata mortalității la un an este de 42%. Alți factori prognostici nefavorabili includ bilirubina serică >10 mg/100 ml, encefalopatia hepatică, azotemia, leucocitoza și lipsa de răspuns la terapia cu corticosteroizi și, eventual, steatoza redusă într-o probă de biopsie hepatică și inversarea fluxului sanguin portal la ecografia Doppler. Pe lângă funcția de discriminare discutată anterior, scorul Model for End-Stage Liver Disease (MELD) utilizat în cazurile de ciroză (vezi mai jos) și scorul Glasgow pentru hepatita alcoolică (bazat pe vârstă, numărătoarea leucocitelor, azotul ureic din sânge, raportul timpului de protrombină și concentrațiile de bilirubină) se corelează cu mortalitatea prin hepatită alcoolică și au o specificitate mai mare. A fost propus un sistem de scorare bazat pe vârstă, bilirubina serică, INR și creatinina serică (ABIC).

B. Pe termen lung

În Statele Unite, rata mortalității la trei ani la persoanele care se recuperează după hepatita alcoolică acută este de 10 ori mai mare decât cea a grupului de control de aceeași vârstă. Boala severă din punct de vedere histologic este asociată cu rate excesive ale mortalității continue după trei ani, în timp ce rata mortalității nu este mai mare după aceeași perioadă la persoanele a căror biopsie hepatică arată doar hepatită alcoolică ușoară. Complicațiile hipertensiunii portale (ascita, varice hemoragice, sindrom hepatorenal), coagulopatia și icterul sever după recuperarea după hepatita alcoolică acută sugerează, de asemenea, un prognostic pe termen lung slab. Ciroza alcoolică este un factor de risc pentru carcinomul hepatocelular; acest risc este mai mare la purtătorii mutației *C282Y* pentru hemocromatoză sau la cei cu niveluri crescute de fier hepatic.

Cea mai importantă considerație prognostică este consumul continuu de alcool. În general, este necesară o perioadă de abstinență de șase luni înainte de a se lua în considerare un transplant hepatic, deși această cerință a fost pusă sub semnul întrebării. Candidații optimi sunt cei cu sprijin social adecvat, care nu fumează, nu suferă de psihoză sau tulburări de personalitate, respectă tratamentul și mențin programări regulate la un psihiatru sau psiholog specializat în dependențe.

► Când să se facă referire

Pacienții cu hepatită alcoolică care necesită biopsie hepatică pentru diagnostic trebuie trimiși la spital.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Encefalopatie hepatică.
- INR > 1,6.
- Bilirubina totală >10 mg/100 ml.
- Incapacitate pentru a menține hidratarea.

Cohen SM și colab. Articol de sinteză: diagnosticul și gestionarea hepatitei alcoolice. Aliment Pharmacol Ther. 2009 iul.;30(1):3-13. [PMID: 19416132]
Dominguez M și colab. Un nou sistem de scor pentru stratificarea prognostică a pacienților cu hepatită alcoolică. Am J Gastroenterol. 2008 Nov;103(11):2747-56. [PMID: 18721242]
Louvet A și colab. Infecția la pacienții cu hepatită alcoolică severă tratați cu steroizi: răspunsul precoce la terapie este factorul cheie. Gastroenterologie. 2009 august;137(2):541-8. [PMID: 19445945]
Osna N (editor invitat). Alcoolul și bolile hepatice. Semin Liver Dis. 2009;29:139-237.

HEPATOPATÍA POR FÁRMACOS Y TOXINAS

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Boala hepatică indusă de medicamente poate semăna cu hepatita virală, obstrucția căilor biliare sau alte tipuri de boli hepatice.

► Medicul trebuie să întrebe orice pacient cu boală hepatică despre utilizarea mai multor medicamente utilizate în mod obișnuit, inclusiv produsele „naturale" și „pe bază de plante" eliberate fără prescripție medicală.

► Informații generale

Mai mulți agenți terapeutici pot provoca leziuni hepatice. Cele mai frecvent citate medicamente sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și antibioticele, datorită utilizării lor pe scară largă. Boala hepatică indusă de medicamente poate semăna cu hepatita virală, obstrucția biliară sau alte tipuri de boli hepatice. La fiecare pacient cu boală hepatică, medicul trebuie să investigheze meticulos utilizarea substanțelor potențial hepatotoxice sau expunerea la hepatotoxine, inclusiv medicamentele eliberate fără prescripție medicală, remediile naturale și remediile pe bază de plante. În unele cazuri, administrarea concomitentă a unui al doilea medicament poate exacerba toxicitatea primului (de exemplu, izoniazidă și rifampicină, acetaminofen și alcool). Toxicitatea medicamentelor poate fi clasificată în funcție de patogeneză sau aspect histologic.

1. Grup hepatotoxic direct

Leziunile hepatice cauzate de acest grup de medicamente se caracterizează prin: 1) severitate legată de doză; 2) o perioadă de latență după expunere; și 3) predispoziție la toți indivizii. Exemplele includ paracetamolul (efectele sale toxice sunt exacerbate de postul și consumul persistent de alcool din cauza depleției de glutation și inducției citocromului P450 2E1; aceste efecte sunt posibil atenuate de statine, fibrați și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene), alcoolul, tetraclorura de carbon, cloroformul, metalele grele, mercappurina, niacina, alcaloizii vegetali, fosforul, pirazinamida, tetraciclinele, tipranavirul, acidul valproic și vitamina A. Ca toate medicamentele care scad colesterolul, statinele pot provoca creșteri ale aminotransferazelor serice, dar rareori hepatotoxicitate reală și nu mai sunt considerate contraindicate la pacienții cu boli hepatice.

2. Reacții idiosincratice

Cu excepția paracetamolului, aproape toate hepatotoxicitățile severe sunt idiosincratice. Astfel de reacții sunt: 1) sporadice ; 2) nu sunt legate de doză; și 3) uneori însoțite de caracteristici sugestive pentru o reacție alergică, cum ar fi febra și eozinofilia, care pot fi asociate cu un prognostic favorabil. În unele cazuri, toxicitatea rezultă direct dintr-un metabolit produs doar la anumite persoane din cauza unei

predispoziții genetice. Această toxicitate ar putea fi observată doar în timpul supravegherii post-marketing și nu în timpul studiilor clinice. Exemplele includ amiodaronă, acid acetilsalicilic, carbamazepină, cloramfenicol, diclofenac, disulfiram, duloxetină, ezetimib, flutamidă, halotan, izoniazidă, ketoconazol, lamotrigină, metildopa, nevirapină, oxacilină, fenitoină, pirazinamidă, chinidină, streptomicină, rofecoxib și troglitazonă (ultimele două au fost retrase de pe piața americană) și, mai rar, alte tiazolidindione și poate tacrină.

3. Reacții colestatice

A. Neinflamator

Colestaza indusă de medicamente rezultă din inhibarea sau deficiența genetică a mai multor sisteme de transport hepatobiliar. Următoarele medicamente cauzează colestază: steroizi anabolizanți care conțin o grupare alchil sau etinil la carbonul 17, azatioprină, diclofenac, indinavir (risc crescut de hiperbilirubinemie indirectă la pacienții cu sindrom Gilbert), ciclosporină, estrogeni, mercaptopurină, metiltestosteron și ticlopidină.

B. Inflamatorii

Următoarele medicamente produc inflamația zonelor portale cu leziuni ale canalului biliar (colangită), adesea cu caracteristici alergice precum eozinofilia: amoxicilină-acid clavulanic (una dintre cele mai frecvente cauze de leziuni hepatice induse de medicamente), azatioprină, azitromicină, captopril, cefalosporine, clorotiazidă, clorpromazină, clorpropamidă, eritromicină, mercaptopurină, penicilamină, proclorperazină, peniciline semisintetice (de exemplu, cloxacilina) și sulfadiazină. Toxicitatea hepatocelulară colestatică și colestatică mixtă sunt mai susceptibile de a provoca boli hepatice cronice decât toxicitatea hepatocelulară pură.

4. Hepatită acută sau cronică

Medicamentele care induc hepatită acută sau cronică, imposibil de distins histologic (și în unele cazuri clinic) de hepatita autoimună, includ acidul acetilsalicilic, izoniazida (risc mai mare la purtătorii de VHB și VHC), metildopa, minociclina, nitrofurantoina, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, propiltiouracilul și terbinafina. Hepatita poate apărea și la persoanele care consumă cocaină, diclofenac, metilendioximetamfetamină (MDMA *; ecstasy*), efavirenz, mesilat de imatinib, nafazodină (care are un avertisment important din partea producătorului cu privire la posibilitatea de a provoca insuficiență hepatică), nevirapină (similar cu alți inhibitori de protează, purtătorii de VHB și VHC prezintă un risc mai mare), pioglitazonă, ritonavir (un număr mai mare decât alți inhibitori de protează), rosiglitazonă, saquinavir, sulfonamide, telitromicină, troglitazonă (retrasă de pe piață în Statele Unite) și zafirlukast și alte remedii alternative (cum ar fi cimicifuga neagră, chaparro amargo, camedio , extracte de ceai verde, unele produse comerciale pe bază de plante, jin bu huan (o plantă chinezească), kava și scutella). La persoanele cu icter din cauza hepatitei induse de medicamente, rata mortalității fără transplant hepatic este de cel puțin 10%.

5. Alte reacții

A. Ficat gras

1. Macroveziculară: Acest tip de leziune hepatică poate fi secundar consumului de alcool, amiodaronă, corticosteroizi, metotrexat, irinotecan, tamoxifen, zalcitabină și, eventual, oxaliplatină.

2. Microveziculară: adesea rezultatul unei leziuni mitocondriale; această afecțiune este legată de didanozină, stavudină, tetracicline, acid valproic, zidovudină.

B. Granuloame

Alopurinolul, chinidina, chinina, fenilbutazona și fenitoina pot provoca granuloame.

C. Fibroză și ciroză

Metotrexatul și vitamina A sunt legate de fibroză și ciroză.

D. Sindromul de obstrucție sinusoidală (boală veno-ocluzivă)

Această tulburare este rezultatul tratamentului cu agenți antineoplazici (de exemplu, înainte de transplantul de măduvă osoasă, oxaliplatină), alcaloizi pirolizidinici (de exemplu, tătăneasa).

E. Pelioza hepatică (cavități umplute cu sânge)

Pelioza hepatică poate fi cauzată de steroizi anabolizanți și - contraceptive orale, precum și de azatioprină și mercaptopurină, care pot provoca, de asemenea, hiperplazie cu regenerare nodulară.

F. Neoplasme

Neoplasmele pot rezulta în urma tratamentului cu steroizi contraceptivi orali, inclusiv estrogeni (adenom hepatic , dar nu hiperplazie nodulară focală); clorură de vinil (angiosarcom).

► Când să se facă referire

Pacienții cu hepatită indusă de medicamente și toxine care necesită biopsie hepatică pentru diagnostic trebuie trimiși la specialist.

► Când trebuie spitalizat/ă

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie spitalizați.

Bjornsson E și colab. Urmărirea pe termen lung după leziuni hepatice idiosincratice induse de medicamente cu icter. J Hepatol. 2009 Mar;50(3):511-7. [PMID: 19155082]
Fontana RJ. Insuficiență hepatică acută cauzată de medicamente. Semin Liver Dis. Mai 2008;28(2):175-87. [PMID: 18452117]
Fontana RJ (editor invitat). Progrese în leziunile hepatice induse de medicamente. Semin Liver Dis. 2009;29:335-428.
Laine L și colab. Cât de frecvente sunt leziunile hepatice asociate cu diclofenac? Analiza a 17.289 de pacienți cu artrită într-un studiu clinic prospectiv pe termen lung. Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):356-62. [PMID: 19174782]
Lee WM (editor invitat). Boală hepatică indusă de medicamente. Clin Liver Dis. 2007 august;11(3):459-683.
Pugh AJ și colab. Hepatotoxicitate indusă de medicamente sau leziuni hepatice induse de medicamente. Clin Liver Dis. 2009 mai;13(2):277-94. [PMID: 19442919]
Suzuki A și colab. Medicația administrată concomitent care modulează leziunile hepatice și repararea acestora influențează rezultatul clinic al leziunilor hepatice asociate cu acetaminofen. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 august;7(8):882-8. [PMID: 19362607]
Verma S și colab. Diagnosticul, gestionarea și prevenirea leziunilor hepatice induse de medicamente. Gut. 2009 noiembrie; 58(11): 1555-64. [PMID: 19834119]

GRĂSIME FĂRĂ ALCOOL

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Con frecuencia este asintomático.

► Valores altos de aminotransferasas, hepatomegalia o ambas.

► Steatoză macroveziculară, microveziculară sau ambele, cu sau fără inflamație și fibroză la biopsia hepatică.

► Informații generale

Se estimează că steatoza hepatică nonalcoolică (NAFLD *) afectează* 20 până la 30% din populația SUA . Cauzele includ obezitatea (>40%), diabetul zaharat (>20%), hipertrigliceridemia (>20%), corticosteroizii, amiodarona, diltiazemul, tamoxifenul, irinotecanul, oxaliplatina, terapia antiretrovirală extrem de activă, otrăvurile (tetraclorura de carbon și fosforul galben), endocrinopatiile precum sindromul Cushing și hipopituitarismul, sindromul ovarelor polichistice, hipobetalipoproteinemia și alte tulburări metabolice, apneea obstructivă în somn, sindromul de înfometare și realimentare și nutriția parenterală totală. Factorii genetici pot juca, de asemenea, un rol. Riscul de a dezvolta NAFLD este crescut la persoanele cu psoriazis și pare a fi legat de activitatea bolii. Conform rapoartelor, consumul de băuturi carbogazoase zaharoase este, de asemenea, asociat cu NAFLD. Steatoza este prezentă la aproape toți alcoolicii obezi și este semnul distinctiv al rezistenței la insulină (sindrom metabolic), care este caracterizat prin obezitate, diabet, hipertrigliceridemie și hipertensiune arterială. Riscul de steatoză hepatică la persoanele cu sindrom metabolic este de patru până la 11 ori mai mare decât la persoanele fără această afecțiune. Activitatea fizică protejează împotriva dezvoltării NAFLD. Pe lângă steatoza macroveziculară, caracteristicile histologice pot include infiltrarea focală de către neutrofile polimorfonucleare și incluziuni hialine Mallory, o imagine imposibil de distins de cea a hepatitei alcoolice, care se numește steatohepatită nonalcoolică (NASH *),* care afectează 3 până la 5% din populația SUA. La pacienții cu NAFLD, vârsta înaintată, obezitatea și diabetul sunt factori de risc pentru fibroza hepatică avansată și ciroză. Se pare că ciroza cauzată de NASH este rară la americanii de culoare.

În sindromul Reye, toxicitatea acidului valproic, toxicitatea tetraciclinei în doze mari sau steatoza hepatică acută din sarcină, se observă steatoză microveziculară, care poate duce la insuficiență hepatică fulminantă. Femeile care dezvoltă steatoză hepatică în timpul sarcinii prezintă adesea un defect de oxidare a acizilor grași din cauza activității reduse a 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenazei cu lanț lung.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici sau prezintă doar un ușor disconfort în cadranul superior drept. Hepatomegalia este prezentă la până la 75% dintre pacienții cu NAFLD, dar stigmatele bolii hepatice cronice sunt rareori observate. Au fost descrise cazuri rare de insuficiență hepatică subacută din cauza NASH neidentificată anterior.

B. Date de laborator

Studiile de laborator pot arăta niveluri ușor crescute de aminotransferaze și fosfatază alcalină; cu toate acestea, valorile pot fi normale la până la 80% dintre persoanele cu steatoză hepatică. Spre deosebire de boala hepatică alcoolică, în NAFLD raportul ALT/AST este aproape întotdeauna >1, dar scade la <1 pe măsură ce se dezvoltă fibroză avansată și ciroză. Anticorpii antinucleari sau anti-mușchi neted pot fi detectați la aproximativ un sfert dintre persoanele cu steatohepatită non-alcoolică.

C. Imagistică

Steatoza macrovasculară poate fi demonstrată prin ecografie, tomografie computerizată (CT) sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Cu toate acestea, aceste tehnici imagistice nu fac distincția între steatoză și steatohepatită. Dacă este disponibilă spectroscopia de rezonanță magnetică, este posibilă cuantificarea conținutului de grăsime din ficat.

D. Biopsie hepatică

Biopsia hepatică este standardul de aur pentru evaluarea gradului de inflamație și fibroză. Riscurile procedurii trebuie evaluate în raport cu implicațiile informațiilor suplimentare pentru deciziile terapeutice și evaluarea prognostică. Spectrul histologic include - steatoza hepatică, fibroza portală izolată, steatohepatita non-alcoolică și ciroza. Un sistem de scorare a riscului pentru prezicerea fibrozei avansate, cunoscut sub numele de BARD (de la prima literă a fiecăruia dintre termenii care o definesc), se bazează pe următoarele: indicele de masă corporală >28, raportul AST/ALT >0,8 și diabetul zaharat; valoarea sa predictivă negativă este de 96% (adică un scor scăzut exclude în mod fiabil posibilitatea fibrozei avansate). Un alt sistem de scorare a riscului pentru fibroza avansată se bazează pe vârstă, hiperglicemie, indicele de masă corporală, numărul de trombocite, albumină și raportul AST/ALT și are o valoare predictivă pozitivă mai mare de 80%. Un sistem de scor clinic pentru a prezice probabilitatea apariției NASH la persoanele cu obezitate patologică cuprinde șase factori predictivi: hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2, apnee în somn, AST >27 U/L, ALT >27 U/L și a nu fi de culoare.

► Tratament

Tratamentul constă în eliminarea sau modificarea factorilor cauzali. Pierderea în greutate, restricția alimentară cu grăsimi și exercițiile fizice (pentru a reduce obezitatea abdominală) duc adesea la îmbunătățirea testelor funcționale hepatice și a steatozei la pacienții obezi cu NAFLD. Mai multe medicamente sunt în curs de investigare. Tiazolidindionele inversează rezistența la insulină și îmbunătățesc atât nivelurile serice de aminotransferază, cât și caracteristicile biologice ale steatohepatitei, dar induc creștere în greutate. Vitamina E (pentru reducerea stresului oxidativ) oferă beneficii incerte. Metforminul, care reduce rezistența la insulină, îmbunătățește parametrii chimici anormali, dar nu îmbunătățește în mod fiabil caracteristicile histologice hepatice. Pentoxifilina inhibă factorul de necroză tumorală și îmbunătățește rezultatele testelor biochimice, dar este asociată cu o rată ridicată de efecte adverse, în special greață. Betaina (un donor de radicali metil) pare să nu ofere niciun beneficiu. Acidul ursodeoxicolic, în doze de 12 până la 15 mg/kg zilnic, nu a produs îmbunătățiri biochimice sau histologice consistente la pacienții cu non-alcool etilic (NASH), dar poate fi eficient atunci când este administrat în combinație cu vitamina E. Steatoza hepatică secundară nutriției parenterale totale poate fi diminuată și poate prevenită cu administrare suplimentară de colină. Alte medicamente investigate includ orlistat, un inhibitor al lipazei gastrointestinale; leptină umană recombinantă; agoniști ai receptorilor proteinei 1 de tip glucagon, care promovează secreția de insulină; ribomonobant, un inhibitor selectiv al receptorilor canabinoizi de tip 1, care reduce lipogeneza hepatică și crește sațietatea; și losartan, un antagonist al receptorilor de angiotensină. Statinele nu sunt contraindicate la persoanele cu NAFLD. Bypass-ul gastric trebuie luat în considerare la persoanele cu un indice de masă corporală >35, deoarece acesta îmbunătățește steatoza hepatică.

► Prognoză

Steatoza hepatică are adesea o evoluție benignă și este ușor de reversat la întreruperea consumului de alcool (sau când nu se consumă mai mult de un pahar de vin pe zi) sau la tratarea bolilor de bază; fără tratament, ciroza se va dezvolta la 1 până la 3% dintre pacienți. La pacienții cu NAFLD, probabilitatea apariției NASH crește odată cu următorii factori: obezitate, vârstă înaintată, rasă alta decât cea de culoare, sex feminin, diabet zaharat, hipertensiune arterială, niveluri mai ridicate de AST, un raport AST/ALT mai mare și un număr scăzut de trombocite. NASH poate fi asociată cu fibroză hepatică în 40% din cazuri; ciroza se dezvoltă în 9 până la 25%, iar ciroza decompensată apare la 30 până la 50% dintre pacienții cirotici după 10 ani. Evoluția poate fi mai severă la persoanele diabetice comparativ cu populația generală. Mortalitatea este mai mare la persoanele cu NAFLD și este mai probabil să fie cauzată de malignitate și cardiopatie ischemică decât de boli hepatice. Factorii de risc pentru mortalitate includ vârsta înaintată, sexul masculin, rasa caucaziană, indicele de masă corporală ridicat, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și ciroza. Steatoza este un cofactor pentru progresia fibrozei la pacienții cu alte cauze de boală hepatică cronică, cum ar fi hepatita C. Carcinomul hepatocelular este o complicație a cirozei cauzate de NASH, la fel ca și în cazul altor cauze de ciroză. NASH reprezintă un procent considerabil din cazurile diagnosticate ca ciroză criptogenă și poate recidiva după transplantul hepatic. Obezitatea centrală este un factor de risc independent pentru decesul cauzat de ciroză, indiferent de cauză.

► Când se referă

Se trebuie să se refere la pacienți cu hígado graso fără alcool, care necesită biopsie hepática pentru diagnostic.

Mathurin P și colab. Studiu prospectiv privind efectele pe termen lung ale chirurgiei bariatrice asupra leziunilor hepatice la pacienții fără boală avansată. Gastroenterologie. 2009 august;137(2):532-40. [PMID: 19409898]

Mazhar SM și colab. Evaluarea neinvazivă a steatozei hepatice. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Feb;7(2):135-40. [PMID: 19118644]

Oh MK și colab. Articol de sinteză: diagnosticul și tratamentul steatohepatitei non-alcoolice. Aliment Pharmacol Ther. 1 septembrie 2008;28(5):503-22. [PMID: 18532991]

Rafiq N și colab. Steatoza hepatică nonalcoolică: o abordare practică a evaluării și managementului. Clin Liver Dis. Mai 2009;13(2):249-66. [PMID: 19442917]

Sanyal AJ. Steatoză hepatică. Semin Liver Dis. 2008 Nov;28(4):337-439. [PMID: 18956289]

CIROZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Este rezultatul final al unei leziuni care provoacă fibroză și regenerare nodulară.
- ► Poate fi reversibilă dacă se înlătură cauza.
- ► Caracteristicile clinice sunt rezultatul disfuncției hepatocitelor, șuntării portosistemice și hipertensiunii portale.

► Informații generale

Ciroza este a douăsprezecea cauză de deces în Statele Unite și este rezultatul final al leziunilor hepatocelulare care duc la fibroză și regenerare nodulară în întregul ficat. Mexicanii-americani și afro-americanii au o incidență mai mare de ciroză decât caucazienii din cauza unei rate mai mari de factori de risc. Acești factori includ - hepatita virală cronică, alcoolul, toxicitatea medicamentelor, bolile hepatice autoimune și metabolice și diverse afecțiuni. Mulți pacienți au mai mult de un factor de risc (de exemplu, hepatita cronică și alcoolismul). La pacienții cu risc crescut de leziuni hepatice (de exemplu, consum ridicat de alcool, obezitate, supraîncărcare cu fier), s-a raportat că un consum ridicat de cafea și ceai reduce riscul de ciroză. Ratele de spitalizare pentru ciroză și hipertensiune portală sunt în creștere în Statele Unite. Riscul de spitalizare sau de deces din cauza acestor afecțiuni este, se pare, direct legat de aportul de proteine și colesterol și invers legat de aportul de carbohidrați.

Cea mai comună clasificare histologică împarte ciroza în micronodulară, macronodulară și mixtă; aceștia sunt termeni descriptivi mai degrabă decât boli distincte, deoarece fiecare formă poate fi observată la același pacient în diferite stadii ale bolii. În ciroza micronodulară (caracteristică pentru boala hepatică alcoolică [ciroza Laennec]), nodulii regeneranți nu sunt mai mari decât lobulii originali, adică au un diametru de aproximativ 1 mm sau mai puțin. Ciroza macronodulară este caracterizată prin noduli mai mari, care pot avea un diametru de câțiva centimetri și pot include vene centrale. Această formă corespunde aproximativ cirozei post-necrotice (post-hepatice), dar nu este întotdeauna secundară episoadelor de necroză masivă și colaps stromal.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Caracteristicile clinice ale cirozei rezultă din disfuncția hepatocelulară, șuntarea portosistemică și hipertensiunea portală. Pacienții pot fi asimptomatici pentru perioade lungi de timp. Simptomele pot începe treptat sau, mai rar, brusc. Ocazional, există slăbiciune, oboseală, tulburări de somn, crampe musculare și pierdere în greutate. În ciroza avansată, anorexia este aproape întotdeauna prezentă și poate fi severă, cu greață și vărsături ocazionale. Durerea abdominală poate fi asociată cu hepatomegalie și întinderea capsulei Glisson sau cu ascită. Pot apărea nereguli menstruale (de obicei amenoree), iar la bărbați se poate dezvolta impotență, pierderea libidoului, infertilitate și ginecomastie. Simptomul de prezentare în 15% până la 25% din cazuri este hematemeza.

Manifestările cutanate constau în angioame păianjen (invariabil pe jumătatea superioară a corpului), eritem palmar (înroșire pătată a eminențelor tenare și hipotenare) și contracturi Dupuytren. Manifestările deficiențelor vitaminice (glosită și cheiloză) sunt frecvente. Se observă pierdere în greutate, emaciere și un aspect cronic. Icterul nu este aproape niciodată un semn inițial; este ușor la început și crește în severitate în stadiile ulterioare ale bolii. În 70% din cazuri, ficatul este mărit, palpabil și ferm sau dur, cu o margine ascuțită sau nodulară; uneori predomină lobul stâng. Splenomegalia este prezentă în 35% până la 50% din cazuri, iar riscul complicațiilor hipertensiunii portale este crescut. Venele superficiale ale abdomenului și toracelui se dilată, reflectând obstrucția intrahepatică a vascularizației portalului, la fel ca și varicele rectale (hemoroizii). Venele peretelui abdominal se umplu de jos în jos atunci când sunt comprimate. Ascita, revărsatele pleurale, edemul periferic și leziunile echimotice sunt manifestări tardive. În stadiile ulterioare ale bolii, se dezvoltă și encefalopatia, caracterizată prin inversare diurnă-nocturna, asterixis, tremor, dizartrie, delir, somnolență și, în final, comă, dar poate apărea mai devreme dacă este precipitată de leziuni hepatocelulare acute sau de un episod de sângerare gastrointestinală. În până la 35% din cazuri, simptomul de prezentare poate fi febra, care indică de obicei hepatită alcoolică concomitentă,

peritonită bacteriană spontană sau o infecție intercurentă.

B. Date de laborator

În ciroza latentă, anomaliile de laborator pot fi absente sau minime. Anemia, o constatare frecventă, este de obicei macrocitară; cauzele includ suprimarea eritropoiezei de către alcool, precum și deficitul de folat, hemoliza, hipersplenismul și sângerările gastrointestinale oculte sau evidente. Poate fi prezentă leucopenia, care indică hipersplenism, sau leucocitoza, care sugerează o infecție. Trombocitopenia, cea mai frecventă citopenie la pacienții cu ciroză, este secundară supresiei alcoolice a măduvei osoase, sepsisului, deficitului de folat sau sechestrării splenice. Se poate observa un timp de protrombină prelungit din cauza concentrațiilor reduse de factori de coagulare (cu excepția factorului VIII). Cu toate acestea, riscul de sângerare nu este corelat cu rezultatele parametrilor convenționali de coagulare din cauza anomaliilor concomitente asociate cu fibrinoliza.

Chimia sângelui reflectă leziunile și disfuncția hepatocelulară, manifestate prin creșteri moderate ale AST și fosfatazei alcaline și o creștere progresivă a bilirubinei. Albumina serică scade, în timp ce nivelurile de globuline cresc , ajungând potențial la aceleași niveluri ca în hepatita autoimună. Persoanele cu ciroză au un risc mai mare de a dezvolta diabet zaharat, în special atunci când ciroza este asociată cu infecția cu VHC, alcoolism, hemocromatoză și NAFLD. Deficitul de vitamina D a fost raportat la până la 91% dintre pacienții cu ciroză. Pacienții cu ciroză alcoolică pot avea niveluri serice crescute de troponină I cardiacă și peptidă natriuretică cerebrală. În ciroza de orice cauză, se observă adesea răspunsuri inotrope și cronotrope cardiace atenuate la exerciții fizice, stres și medicamente, precum și disfuncție ventriculară sistolică și diastolică („cardiomiopatie cirotică”) și prelungirea intervalului QT în prezența circulației hiperkinetice, dar insuficiența cardiacă manifestă este rară în absența alcoolismului. Insuficiența suprarenală relativă pare a fi frecventă la pacienții cu ciroză avansată, chiar și în absența sepsisului.

Biopsia hepatică poate evidenția ciroză inactivă (fibroză cu noduli regenerativi) fără caracteristici specifice care să sugereze - cauza subiacentă. Alternativ, pot fi prezente și alte dovezi ale bolii hepatice alcoolice, hepatitei cronice, NASH sau altor cauze specifice de ciroză. Combinații de teste de sânge comune (de exemplu, AST, numărătoarea trombocitelor), inclusiv o combinație de cinci teste disponibilă comercial numită FibroSure, și markeri serici ai fibrozei hepatice (acid hialuronic, propeptidă amino-terminală a colagenului de tip III, inhibitor al matricei tisulare al metaloproteinazei 1) sunt studiate ca alternative la biopsia hepatică pentru diagnosticarea sau excluderea cirozei. La persoanele cu hepatită cronică C, un scor FibroSure scăzut exclude în mod fiabil fibroza avansată, în timp ce un scor mare este un predictor fiabil al fibrozei avansate; scorurile intermediare sunt neconcludente.

C. Imagistică

Ecografia permite evaluarea dimensiunii ficatului și detectarea ascitei sau a nodulilor hepatici, inclusiv a carcinoamelor hepatocelulare mici. Împreună cu o ecografie Doppler, aceasta poate determina permeabilitatea venelor splenice, porte și hepatice. Nodulii hepatici sunt cel mai bine vizualizați prin tomografie computerizată (CT) cu substanță de contrast sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Biopsiile ghidate prin ecografie sau CT pot fi prelevate din nodulii sugestivi pentru cancer.

D. Studii speciale

Esofagogastroduodenoscopia confirmă prezența varicelor și identifică cauzele specifice ale sângerărilor la nivelul esofagului, stomacului și duodenului proximal. O biopsie hepatică poate fi efectuată laparoscopic sau, la pacienții cu coagulopatie și ascită, prin abord transjugular. În cazuri speciale, măsurarea presiunii venoase hepatice stabilește prezența și cauza hipertensiunii portale. Elastografia tranzitorie, care utilizează ultrasunetele pentru a evalua rigiditatea hepatică, este studiată ca test neinvaziv pentru diagnosticarea cirozei și a hipertensiunii portale.

Diagnostic diferențial

Cele mai frecvente cauze ale cirozei în Statele Unite sunt alcoolismul și hepatita cronică C. Alte cauze frecvente includ NAFLD și hepatita B. Hemocromatoza este cea mai frecvent identificată tulburare genetică care provoacă ciroză. Alte boli metabolice care duc la ciroză includ boala Wilson și deficitul de antitripsină (antiprotează A1) . Ciroza biliară primară este mai frecventă la femei decât la bărbați. Ciroza biliară secundară rezultă din obstrucția biliară cronică de către un calcul, strictură sau neoplasm. Insuficiența cardiacă congestivă și pericardita constrictivă provoacă, de asemenea, ciroză hepatică („ciroză cardiacă”) complicată de ascită, care este uneori confundată cu alte cauze de ciroză. Telangiectazia hemoragică ereditară provoacă hipertensiune portală din cauza unui șunt portosistemic și a transformării nodulare a ficatului, precum și insuficiență cardiacă cu debit cardiac ridicat. Multe cazuri de ciroză sunt „criptogenice”, în care NAFLD nediagnosticată joacă un rol important. Unele cazuri de ciroză criptogenă au fost asociate cu anumite mutații ale genei care codifică citokeratina 8.

Complicații

Hemoragia gastrointestinală superioară poate apărea din cauza varicelor, gastropatiei hipertensive portale sau ulcerului gastroduodenal (Capitolul 15). Ocazional, varicele rezultă și din tromboza venei porte, care poate complica ciroza. Insuficiența hepatică poate fi precipitată de alcoolism, intervenții chirurgicale și infecții. Riscul de carcinom hepatic este crescut la pacienții cu ciroză. Disfuncția celulelor Kupffer (reticuloendoteliale) hepatice și scăderea activității opsonizante reprezintă un risc mai mare de infecție sistemică. Osteoporoza este observată la 12% până la 55% dintre persoanele cu ciroză.

► Tratament

A. Măsuri generale

Cel mai important principiu de tratament este abstinența de la alcool. Dieta trebuie să fie plăcută la gust, cu suficiente calorii (25 până la 35 kcal/kg greutate corporală pe zi la pacienții cu ciroză compensată și 35 până la 40 kcal/kg/zi la pacienții malnutriți) și proteine (1 până la 1,2 g/kg/zi la pacienții cu ciroză compensată și 1,5 g/kg/zi la persoanele malnutrite). Dacă este prezentă retenția de lichide, se implementează restricția de sodiu. Când este prezentă encefalopatia hepatică, aportul de proteine este redus la <60 până la 80 g pe zi. Beneficiul suplimentelor specializate care conțin aminoacizi cu lanț ramificat pentru prevenirea sau tratarea encefalopatiei hepatice sau întârzierea insuficienței hepatice progresive este incert. Suplimentarea cu vitamine este recomandabilă. Pacienții cu ciroză trebuie să primească vaccinuri împotriva HAV, VHB și pneumococic, precum și o vaccinare anuală antigripală. Transplantul hepatic la persoanele eligibile este curativ, iar tratamentele medicamentoase sunt în curs de pregătire pentru a opri progresia și chiar a inversa ciroza.

B. Tratamentul complicațiilor

1. Ascita și edemul. Paracenteza diagnostică este indicată pentru ascita cu debut recent. În 1,6% din proceduri, apar complicații grave, cum ar fi hemoragia, infecția sau perforația intestinală, care sunt legate de paracenteza terapeutică și, posibil, de clasa C Child-Turcotte-Pugh, un număr de trombocite <50.000/μL și ciroza alcoolică. Cu toate acestea, transfuziile profilactice înainte de paracenteză nu par a fi necesare la pacienții cu coagulopatii. Pe lângă numărătoarea celulară și cultură, este necesar să se determine concentrația de albumină în lichidul de ascită; un gradient de albumină ser-lichidul de ascită (albumină serică minus albumină din lichidul de ascită) >1,1 sugerează hipertensiune portală. Un nivel ridicat de adenozin deaminază în lichidul de ascită indică peritonită tuberculoasă, dar sensibilitatea testului este mai mică la pacienții cu hipertensiune portală. Ocazional, ascita cirotică este chiloasă (bogată în trigliceride); alte cauze ale acesteia din urmă includ neoplazia malignă, tuberculoza și rezecția sau traumatismul abdominal recent.

La persoanele cu ciroză, ascita este cauzată de hipertensiunea portală (presiune hidrostatică crescută); hipoalbuminemie (presiune oncotică scăzută); vasodilatație periferică, posibil mediată de eliberarea de oxid nitric din vasculatura splanhnică și indusă în general de endotoxină, cu creșteri consecutive ale nivelurilor de renină și angiotensină și retenție renală de sodiu; inactivare hepatică afectată a aldosteronului; și secreție crescută de aldosteron din cauza producției crescute de renină. La persoanele cu ascită, excreția urinară de sodiu este de obicei mai mică de 10 mEq/L. Excreția de apă liberă este, de asemenea, afectată în ciroză, putând fi prezentă și hiponatremie.

La toți pacienții cu ascită cirotică, aportul alimentar de sodiu poate fi inițial limitat la 2.000 mg/zi; odată ce diureza este stabilită, aportul poate fi redus oarecum. La unii pacienți, ascita scade rapid doar prin repaus la pat și restricție alimentară de sodiu. La pacienții cu hiponatremie (sodiu seric <125 mEq/L), aportul de lichide trebuie restricționat (800 până la 1.000 ml/zi). Tratamentul hiponatremiei severe (<120 mEq/L) cu antagoniști ai receptorilor de vasopresină este în curs de studiu.

A. Diuretice. La persoanele care nu răspund la restricția de sare, trebuie administrată spironolactonă, de obicei în combinație cu furosemidă. O cură inițială de furosemidă, 80 mg intravenos, care prezintă o creștere a sodiului urinar la 750 mmol în 8 ore, poate prezice un răspuns pozitiv la terapia diuretică. Prima doză de spironolactonă este de 100 mg administrată oral, o dată pe zi, care poate fi crescută în trepte de 100 mg la fiecare 3 până la 5 zile (până la doza zilnică maximă convențională de 100 mg/zi, deși se pot utiliza doze mai mari) până la obținerea diurezei, de obicei precedată de o creștere a concentrației urinare de sodiu. O concentrație urinară de sodiu care depășește concentrația de potasiu este asociată cu o excreție de sodiu pe 24 de ore >78 mmol/zi, ceea ce anticipează posibilitatea diurezei la persoanele care respectă cu strictețe o dietă săracă în sodiu. Este important să se monitorizeze dezvoltarea hiperkaliemiei. La persoanele care nu tolerează spironolactona din cauza efectelor secundare precum ginecomastia dureroasă, se poate administra amilorid (un alt diuretic care economisește potasiu) în doză de 5 până la 10 mg pe cale orală zilnic. Diureza crește odată cu adăugarea unui diuretic de ansă, cum ar fi furosemidul. Cu toate acestea, acest diuretic puternic își păstrează efectul chiar și cu o scădere a ratei de filtrare glomerulară, cu azotemie prerenală consecutivă. Doza orală de furosemid variază între 40 și 160 mg/zi, iar medicamentul trebuie administrat cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale, a debitului urinar, a stării mentale și a electroliților serici, în special a potasiului.

Pierderea în greutate țintă la pacienții cu ascită fără edem periferic asociat nu trebuie să depășească 0,5 până la 0,7 kg/zi.

B. Paracenteza cu volum mare. La persoanele cu ascită masivă și detresă respiratorie, ascită rezistentă la diuretice sau efecte secundare diuretice intolerabile, paracenteza cu volum mare (>5 l) este eficientă. Administrarea simultană de albumină intravenoasă la o doză de 6 până la 8 g/l de lichid ascitic eliminat protejează volumul intravascular și previne disfuncția circulatorie post-paracenteză, deși utilitatea sa este controversată. În plus, utilizarea albuminei adaugă costuri considerabile. Paracenteza cu volum mare poate fi repetată zilnic până când ascita s-a remis în mare măsură și poate reduce necesitatea spitalizării. Dacă este posibil, diureticele trebuie continuate în speranța prevenirii recurenței ascitei.

C. *Șunt portosistemic* **intrahepatic transjugular (TIPS).** TIPS este un tratament eficient pentru sângerările variceale rezistente la terapia standard (de exemplu, ligatura endoscopică cu benzi elastice sau scleroterapia) și s-a dovedit a fi benefic pentru tratamentul ascitei severe, refractare. Tehnica implică inserarea unui stent metalic expandabil între o ramură a venei hepatică și cea porte peste un cateter introdus prin vena jugulară internă. În aproximativ 75% din cazurile selectate, este posibilă creșterea excreției renale de sodiu și controlul ascitei rezistente la diuretice. Rata de succes este mai mică la persoanele cu insuficiență renală preexistentă. TIPS pare a fi tratamentul de elecție pentru hidrotoraxul hepatic refractar (translocarea ascitei în spațiul pleural prin diafragmă). Când TIPS este contraindicat, toracoscopia video-asistată cu pleurodeză cu talc poate fi eficientă. Complicațiile TIPS includ encefalopatia hepatică în 20 până la 30% din cazuri, infecția, stenoza șuntului în până la 60% din cazuri și obstrucția șuntului în până la 30% din cazuri atunci când se utilizează stenturi simple, dar acest lucru este mai mic atunci când se utilizează stenturi acoperite cu politetrafluoroetilenă. Pentru a asigura permeabilitatea pe termen lung, uneori sunt necesare verificări periodice ale șuntului. În aproape toate cazurile, șuntul poate fi păstrat prin dilatarea cu balon, tromboliză locală sau plasarea unui stent suplimentar. TIPS este foarte util la pacienții care necesită control pe termen scurt al sângerărilor variceale sau al ascitei până la efectuarea transplantului hepatic. TIPS reduce ratele de recurență ale ascitei refractare și ale sindromului hepatorenal, dar crește ratele de encefalopatie hepatică datorată paracentezei repetate cu volum mare. Un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea a fost demonstrat într-un studiu și într-o meta-analiză. După TIPS, insuficiența renală cronică, encefalopatia refractară, disfuncția cardiacă diastolică și hiperbilirubinemia sunt asociate cu mortalitatea.

D. Șunt peritoneovenos. Șunturile peritoneovenoase sunt uneori plasate la pacienții cu ascită malignă, dar nu mai sunt utilizate pentru ascita cauzată de ciroză rezistentă la tratament, deoarece sunt asociate cu o rată inacceptabilă de complicații: coagulare intravasculară diseminată în 65% din cazuri (25% simptomatică, 5% severă), infecții bacteriene în 4 până la 8%, insuficiență cardiacă congestivă în 2 până la 4% și hemoragie variceală datorată expansiunii bruște a volumului intravascular. TIPS este acum preferată la persoanele cu ascită refractară.

2. Peritonită bacteriană spontană. Peritonita bacteriană spontană se manifestă cu dureri abdominale, ascită în creștere, febră și encefalopatie progresivă la un pacient cu ascită cirotică; simptomele sunt de obicei ușoare. Factorii de risc la pacienții cirotici cu ascită includ sângerarea din varicele gastroesofagiene și, eventual, utilizarea inhibitorilor pompei de protoni. Paracenteza relevă faptul că lichidul de ascită are foarte des un număr total de leucocite de 500

celule/µL, cu un procent ridicat de leucocite polimorfonucleare (PMN) >250 celule/µL și o concentrație de proteine de 1 g/100 mL sau mai puțin, ceea ce corespunde activității opsonistice mai scăzute a lichidului de ascită. Un diagnostic rapid al peritonitei bacteriene poate fi stabilit cu un grad ridicat de precizie folosind teste rapide cu bandă reactivă care detectează esteraza leucocitară în lichidul de ascită, dar sensibilitatea este prea scăzută pentru utilizarea de rutină. Ratele de creștere în culturile de ascită sunt mai mari (80 până la 90% pozitive) atunci când se utilizează flacoane de cultură de sânge inoculate la patul pacientului. Printre izolatele comune se numără *Escherichia coli* și pneumococul. (Tulpinile cel mai frecvent izolate sunt cocii Gram-pozitivi la pacienții supuși unor proceduri care implică penetrarea corpului, cum ar fi inserarea unui cateter venos central.) Anaerobii sunt rareori găsiți. În așteptarea rezultatelor culturii, când PMN-urile sunt 250 sau mai multe/pl, se inițiază terapia intravenoasă cu antibiotice cu cefotaximă, 2 g la fiecare 8 până la 12 ore timp de cel puțin cinci zile. Alternativele includ ceftriaxona și amoxicilină-acid clavulanic. La pacienții selectați, poate fi eficientă ofloxacina orală 400 mg de două ori pe zi sau un tratament de două zile cu ciprofloxacină intravenoasă 200 mg de două ori pe zi, urmat de 500 mg oral de două ori pe zi timp de cinci zile. Administrarea adjuvantă de albumină intravenoasă pare să reducă rata mortalității, în special la persoanele cu o concentrație a creatininei serice >1 mg/100 ml, azot ureic din sânge >30 mg/100 ml și bilirubină totală >4 mg/100 ml.

Răspunsul la tratament, dacă este necesar, poate fi evaluat printr-o scădere de cel puțin 50% a numărului de PMN într-o paracenteză repetată la 48 de ore de la începerea tratamentului. Rata generală a mortalității este ridicată (până la 30% în timpul spitalizării și 70% la un an). Pacienții cu ciroză și șoc septic au o incidență crescută a insuficienței suprarenale, a cărei debut indică necesitatea administrării de hidrocortizon. La cei care supraviețuiesc peritonitei bacteriene, riscul de recurență poate fi redus cu norfloxacină administrată pe termen lung, 400 mg pe cale orală zilnic (deși în recurențe microorganismul cauzal este adesea rezistent la chinolone). La pacienții cirotici cu risc crescut (cum ar fi cei a căror concentrație de proteine în lichidul de ascită este <1,5 g/100 ml și bilirubină serică >3 mg/100 ml; creatinină serică >1,2 mg/100 ml, azot ureic sanguin >25 mg/100 ml sau sodiu <130 meq/L), riscul de peritonită, sindrom hepatorenal și mortalitate poate fi redus timp de cel puțin un an prin administrarea profilactică de norfloxacină (400 mg o dată pe zi), ciprofloxacină (500 mg oral o dată sau de două ori pe zi) sau trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimat cu concentrație dublă, de cinci ori pe săptămână). Ingestia a 400 mg de norfloxacină de două ori pe zi sau administrarea intravenoasă zilnică a 1 g de ceftriaxonă, care poate fi preferabilă, timp de șapte zile, reduce riscul de peritonită bacteriană la persoanele cu sângerări variceale acute.

3. Sindromul hepatorenal. Sindromul hepatorenal apare la până la 10% dintre pacienții cu ciroză avansată și ascită. Se caracterizează prin hiperazotemie (creatinină serică >1,5 mg/100 ml) în absența bolii parenchimatoase renale sau a șocului și prin lipsa ameliorării funcției renale după două zile de întrerupere a diureticelor și expansiunea volemică cu albumină.

I g/kg până la maximum 100 g pe zi. Se prezintă cu oligurie, hiponatremie și sodiu urinar scăzut. Sindromul hepatorenal este diagnosticat numai atunci când au fost excluse alte cauze de insuficiență renală (inclusiv azotemie prerenală și necroză tubulară acută). Sindromul hepatorenal de tip I se distinge printr-o dublare a creatininei serice până la o valoare >2,5 mg/100 ml sau o scădere a clearance-ului creatininei sub 20 ml/min în mai puțin de două săptămâni. Sindrom hepatorenal de tip II

II Progresează mai lent și este cronică. Patogeneza include vasoconstricție renală severă, probabil din cauza sintezei afectate a vasodilatatoarelor renale, cum ar fi prostaglandina E2 , și a scăderii fluxului sanguin renal total; rinichii sunt normali la examenul histologic. Frecvent, evenimentul precipitant este o scădere acută a debitului cardiac. Pacientul se poate ameliora după perfuzia intravenoasă de albumină în combinație cu unul dintre următoarele scheme de tratament vasoconstrictor timp de 7 până la 14 zile: midodrină orală, un medicament alfa-adrenergic , și octreotidă, un analog de somatostatină, administrate subcutanat sau intravenos; terlipresină intravenoasă (un analog de vasopresină cu acțiune îndelungată, care nu este distribuit în Statele Unite, dar care poate fi agentul preferat); sau norepinefrină intravenoasă. Supraviețuirea prelungită a fost asociată cu utilizarea sistemului de recirculare adsorbant molecular (MARS), o metodă modificată de dializă care îndepărtează selectiv substanțele legate de albumină. Îmbunătățirea și uneori normalizarea funcției renale pot fi observate și după TIPS. Hemofiltrarea venovenoasă continuă și hemodializa au o utilitate incertă în sindromul hepatorenal. Transplantul hepatic este tratamentul de elecție, dar mulți pacienți decedează înainte de a primi un donator de ficat. Mortalitatea se corelează cu scorul MELD și cu prezența unui răspuns inflamator sistemic.

4. Encefalopatia hepatică. Encefalopatia hepatică este o stare de alterare a funcției sistemului nervos central, cauzată de detoxifierea hepatică afectată de agenți nocivi de origine intestinală, cauzată de disfuncție hepatocelulară și șunt portosistemic. Spectrul clinic variază de la inversarea diurnă-nocturna și afectare intelectuală ușoară până la comă. La pacienții cu encefalopatie hepatică minimă, simptomele clinice nu sunt identificate, dar testele standardizate relevă deficite cognitive și psihomotorii minore, deficit de atenție și o frecvență crescută a accidentelor rutiere. Stadiile encefalopatiei hepatice manifestă sunt: 1) confuzie ușoară; 2) somnolență; 3) stupoare; și 4) comă. Toxina cea mai ușor de identificat și măsurat este amoniacul, dar nu este singura care provoacă alterarea stării mentale. Doi factori foarte importanți în patogeneză sunt edemul cerebral de grad scăzut și edemul astrocitar, însoțiți de o producție crescută de specii reactive de oxigen și specii de oxid nitric, care declanșează modificări ale ARN-ului și proteinelor, afectând astfel funcția creierului. Factorii care contribuie la edemul cerebral includ amoniacul, hiponatremia, citokinele și benzodiazepinele. Hemoragia gastrointestinală crește semnificativ cantitatea de proteine din intestin și precipită dezvoltarea rapidă a encefalopatiei. Alți factori precipitanți includ constipația, alcaloza și deficitul de potasiu indus de diuretice, opioide, hipnotice și sedative; medicamente care conțin amoniac sau compuși amino; paracenteza cu hipovolemie ulterioară; infecție hepatică sau sistemică; și șunt portosistemic (inclusiv TIPS). Diagnosticul se bazează în principal pe detectarea semnelor și simptomelor caracteristice, inclusiv asterixisul. Importanța studiilor neuroimagistice (de exemplu, PET cerebral, spectroscopie de rezonanță magnetică) în diagnosticul encefalopatiei hepatice a crescut.

În timpul episoadelor acute, aportul de proteine din dietă trebuie întrerupt dacă pacientul nu este capabil să mănânce. Când pacientul reia alimentația, aportul de proteine trebuie să fie de 60 până la 80 g/zi, în funcție de toleranță; proteinele vegetale sunt mai bine tolerate decât proteinele animale. Este necesară controlul sângerărilor gastrointestinale și eliminarea sângelui, ceea ce se realizează cu 120 ml de citrat de magneziu administrat oral sau prin sondă nazogastrică la fiecare 3 până la 4 ore, până când sângele este vizibil limpede în scaun, sau prin administrarea de lactuloză. Valoarea tratamentului la pacienții cu encefalopatie hepatică minimă este incertă.

Lactuloza, un dizaharid sintetic, neabsorbabil, disponibil sub formă de sirop, este digerat prin acțiunea bacteriilor în acizi grași cu

lanț scurt în colon, acidificându-i conținutul. Această acidificare promovează formarea ionilor de amoniu în ecuația $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$. NH_4^+ nu este absorbit, în timp ce NH_3^+ este absorbit și este considerat neurotoxic. Lactuloza modifică, de asemenea, flora intestinală, rezultând mai puține microorganisme producătoare de amoniac . Când lactuloza este administrată oral, doza inițială pentru encefalopatia hepatică acută este de 30 ml de trei sau patru ori pe zi; aceasta este apoi ajustată pentru a obține două sau trei scaune moi pe zi. Când administrarea rectală este indicată din cauza incapacității pacientului de a administra medicamente pe cale orală, doza este de 300 ml de lactuloză în 700 ml de soluție salină sau sorbitol sub formă de clismă de retenție timp de 30 până la 60 de minute, care poate fi repetată la fiecare 4 până la 6 ore. Utilizarea continuă a lactulozei după un episod de encefalopatie acută reduce frecvența recurențelor. Lactilolul este un dizaharid alternativ mai puțin dulce, disponibil sub formă de pulbere în unele țări.

Flora intestinală producătoare de amoniac poate fi, de asemenea, controlată cu un antibiotic oral. Anterior, se utiliza sulfat de neomicină, 0,5 până la 1 g administrat oral la fiecare 6 sau 12 ore timp de șapte zile, dar efectele secundare (inclusiv diaree, malabsorbție, superinfecție, ototoxicitate și nefrotoxicitate) sunt frecvente , în special după utilizarea prelungită. Se preferă medicamentul neabsorbabil rifaximină, 400 mg administrat oral la fiecare 8 ore. De asemenea, s-au observat beneficii și în cazul metronidazolului, 250 mg administrat oral la fiecare 8 ore. Pacienții care nu răspund la lactuloză singură se ameliorează cu un regim de antibiotice pe lângă lactuloză.

Este important să se evite opioidele și sedativele care sunt metabolizate sau excretate de ficat. Când agitația este pronunțată , oxazepamul poate fi administrat în doze de 10 până la 30 mg, care nu este metabolizat în ficat și se administrează oral sau prin sondă nazogastrică. Deficitul de zinc, dacă este prezent, trebuie corectat cu sulfat de zinc oral, 600 mg pe zi, împărțit în mai multe doze. Benzoatul de sodiu, 5 g oral la fiecare 12 ore, ornitină aspartatul, 9 g oral la fiecare 8 ore și L-acilcarnitina, 4 g oral zilnic, reduc concentrațiile de amoniac din sânge, dar experiența cu aceste medicamente este mai mică decât cea cu lactuloză. Antagonistul competitiv al benzodiazepinelor, flumazenilul, este eficient la 30% dintre persoanele cu encefalopatie hepatică severă, dar acest medicament are acțiune scurtă și trebuie administrat intravenos. Cu excepția unor pacienți care nu tolerează suplimentele proteice standard, nu sunt necesare suplimente alimentare speciale îmbogățite cu aminoacizi cu lanț ramificat. Tratamentul cu acarboză (un inhibitor al glucozidazei A) și L-carnitină (un factor esențial pentru transportul mitocondrial al acizilor grași cu lanț lung) este în curs de investigare. Alte opțiuni studiate includ modularea microbiotei intestinale cu medicamente prebiotice și probiotice, precum și utilizarea oxigenării extracorporale cu membrană (MARS) pe bază de albumină.

5. Anemie. În anemia feriprivă, sunt eficiente comprimatele enterice cu sulfat feros de 0,3 g; un comprimat trebuie administrat oral de trei ori pe zi, după mese. Pentru tratamentul anemiei macrocitare asociate cu alcoolismul, este indicat acid folic 1 mg/zi, administrat oral. Pot fi necesare transfuzii de celule roșii din sânge pentru a înlocui sângele pierdut.

6. Coagulopatie. Hipoprotrombinemia severă poate fi tratată cu vitamina K (de exemplu, fitonadionă, 5 mg oral sau subcutanat zilnic). Acest tratament este ineficient atunci când sinteza factorilor de coagulare este afectată din cauza unei boli hepatice severe. În aceste cazuri, corectarea timpului de protrombină prelungit necesită volume mari de plasmă proaspătă congelată (Capitolul 13). Cu excepția sângerărilor active sau înaintea unei proceduri care implică penetrarea corpului, administrarea de plasmă nu este indicată deoarece efectul este tranzitoriu. Utilizarea factorului VII activat recombinant poate fi o alternativă, dar este costisitoare și prezintă un risc de complicații trombotice în proporție de 1 până la 2%. Eltrombopagul, un agonist oral al receptorilor de trombopoietină, pare promițător la pacienții cu ciroză și trombocitopenie severă.

7. Sângerare din varice esofagiene. Vezi capitolul 15.

8. Sindromul hepatopulmonar și hipertensiunea portală. Dificultatea de respirație la persoanele cu ciroză poate fi cauzată de restricția pulmonară și atelectazia cauzată de ascita masivă. Sindromul hepatopulmonar, care apare la 5 până la 32% dintre pacienții cu ciroză, este triada dintre boala hepatică cronică, un - gradient alveolo-arterial crescut atunci când pacientul respiră aerul camerei și dilatațiile vasculare intrapulmonare sau comunicările arteriovenoase care duc la un șunt intrapulmonar dreapta-stânga. Se consideră că sindromul este secundar creșterii producției de oxid nitric pulmonar, dar nu este legat de gradul de disfuncție hepatică sau de hipertensiunea portală. Adesea, pacienții prezintă dispnee marcată (platipnee) și dezoxigenare arterială (ortodeoxie) atunci când sunt în poziție verticală, mai degrabă decât în decubit dorsal. Diagnosticul este suspectat la persoanele cu ciroză cu o valoare a pulsoximetriei <96%.

Ecocardiografia cu substanță de contrast este un test de screening sensibil pentru identificarea dilatațiilor vasculare pulmonare , în timp ce scintigrafia pulmonară cu perfuzie de albumină macroagregată este mai specifică și servește la confirmarea diagnosticului. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție poate fi utilizată pentru a detecta vasele pulmonare dilatate care pot fi corectate prin embolizare la pacienții cu hipoxemie severă ($Pa_2 < 60$ mmHg) care nu răspund la oxigen suplimentar.

Tratamentul medical a fost descurajant; experimental , albastrul de metilen intravenos, pudra de usturoi administrată oral și norfloxacina administrată oral îmbunătățesc oxigenarea prin inhibarea vasodilatației induse de oxidul nitric, iar pentoxifilina previne sindromul hepatopulmonar prin inhibarea producției factorului de necroză tumorală. Administrarea prelungită de oxigen este recomandată persoanelor cu hipoxemie pronunțată. Sindromul poate fi inversat prin transplant hepatic, deși mortalitatea postoperatorie este mai mare la persoanele cu tensiune arterială a oxigenului preoperatorie <50 mmHg sau șunt intrapulmonar semnificativ. TIPS poate oferi tratament paliativ la pacienții cu sindrom hepatopulmonar care așteaptă transplantul.

Hipertensiunea portopulmonară este prezentă la 0,7% dintre subiecții cu ciroză; se consideră că este rezultatul excesului de vasoconstrictori circulanți, în special endotelina 1.

Sexul feminin și hepatita autoimună au fost raportate ca factori de risc. În cazurile confirmate prin cateterism cardiac drept, administrarea de prostaglandină epoprostenol sau antagoniști ai receptorilor de endotelină bosentan sau ambrisentan poate reduce - hipertensiunea pulmonară și, prin urmare, poate facilita transplantul hepatic. Blocantele P agravează capacitatea de efort și sunt contraindicate. Transplantul hepatic este contraindicat la persoanele cu hipertensiune pulmonară moderată sau severă (presiune medie în artera pulmonară >35 mmHg).

C. Transplant de ficat

Transplantul hepatic este indicat în cazuri speciale de boală hepatică cronică progresivă ireversibilă, insuficiență hepatică acută și anumite boli metabolice în care defectul metabolic este localizat în organ. Contraindicațiile absolute includ malignitatea (cu excepția carcinoamelor hepatocelulare mici în ficatul cirotic), boala

cardiopulmonară avansată (cu excepția sindromului hepatopulmonar) și sepsisul. Contraindicațiile relative includ vârsta peste 70 de ani, obezitatea morbidă, tromboza venoasă portală și mezenterică, abuzul activ de alcool sau droguri, malnutriția severă și lipsa de înțelegere din partea pacientului. Odată cu apariția terapiei antiretrovirale eficiente pentru HIV, o cauză majoră de mortalitate la acești pacienți este boala hepatică cauzată de infecția cu VHC și VHB; experiența preliminară sugerează că rezultatul final al transplantului hepatic este similar cu cel al receptorilor HIV-negativi. Alcoolicii trebuie să se abțină de la consumul de alcool timp de șase luni. Transplantul hepatic trebuie luat în considerare la pacienții cu status funcțional în declin, bilirubină crescută, albumină scăzută, coagulopatie agravată, ascită refractară, sângerări variceale recurente sau encefalopatie agravată. Transplantul combinat de ficat și rinichi este potrivit la persoanele cu insuficiență renală coexistentă, probabil ireversibilă. Principalul impediment în calea utilizării pe scară largă a transplantului hepatic este deficitul de organe donate. În unele cazuri, o opțiune din ce în ce mai frecventă este transplantul de ficat de la donatori adulți vii. În prezent, ratele de supraviețuire la cinci ani publicate ajung la 80%. Carcinomul hepatocelular, hepatita B și C, precum și unele cazuri de sindrom Budd-Chiari și boală hepatică autoimună pot recidiva în ficatul transplantat. Incidența hepatitei B poate fi redusă prin tratament preoperator și postoperator cu un analog nucleozidic și administrare perioperatorie de HBIG. Imunosupresia se realizează cu o combinație de ciclosporină sau tacrolimus sau sirolimus, corticosteroizi, azatioprină și micofenolat de mofetil; aceasta poate fi complicată de infecții, insuficiență renală, tulburări neurologice și toxicitate medicamentoasă, precum și de rejet de grefă, ocluzie vasculară sau scurgeri biliare. Pacienții prezintă risc de obezitate, diabet și hiperlipidemie.

► Prognoză

Factorii care determină supraviețuirea includ capacitatea pacientului de a întrerupe consumul de alcool și scorul de clasă Child-Turcotte-Pugh (Tabelul 16-6). Scorul MELD, care încorporează nivelurile serice de bilirubină și creatinină, precum și INR-ul, este, de asemenea, un parametru al riscului de mortalitate la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal; este deosebit de util pentru prezicerea supraviețuirii pe termen scurt și mediu și a complicațiilor cirozei (de exemplu, peritonită bacteriană), precum și pentru determinarea priorităților în alocarea donatorilor de ficat. Consecvența scorului MELD între spitale poate fi îmbunătățită atunci când INR-ul este calibrat folosind probe de control ale timpului de protrombină care includ pacienți cu boală hepatică, mai degrabă decât pe cei care iau anticoagulante orale. Un scor Child-Turcotte-Pugh minim de 7 și un scor MELD minim de 10 sunt necesare pentru a fi un candidat pentru transplant hepatic, dar un prag de scor MELD de 14 ar putea fi preferabil. La subiecții cu un scor MELD relativ scăzut (mai puțin de 21) și prioritate scăzută pentru transplantul hepatic, se pare că concentrațiile

Tabelul 16-6. Sistemul de scor Child-Turcotte-Pugh și modelul de boală hepatică în stadiu terminal (MELD) pentru stadializarea cirozei.

Sistemul de evaluare Child-Turcotte-Pugh			
	Evaluare numerică		
Parametru	1	2	3
Ascita	Nici unul	Aprinde	Moderat până la sever
Encefalopatie	Nici unul	Ușoară până la moderată	Moderat până la sever
Bilirubina (mg/100 ml)	< 2,0	23 de ani	> 3.0
Albumină (g/100 ml)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
timpul de protrombină (creșterea secundelor)	1-3	4-6	> 6.0

Scor numeric total și clasa Child-Turcotte-Pugh corespunzătoare		
	Calificare	Clasă
	5-6	LA
	7-9	B.
	10-15	C.

Sistemul de evaluare MELD

MELD = 11,2 log $_e$ (INR) + 3,78 log $_e$ (bilirubină [mg/100 ml]) + 9,57 log $_{și}$ (creatinină [mg/100 ml]) + 6,43. (Interval 6-40).

INR, Raportul Internațional Normalizat.

Nivelurile scăzute de sodiu (<130 mEq/L), un gradient de presiune venoasă hepatică mai mare, ascita persistentă și o calitate a vieții precară legată de sănătate sunt factori independenți suplimentari care prezic mortalitatea, iar o modificare a scorului MELD care încorporează sodiul seric (MELDNa) este în curs de investigare. Doar 50% dintre pacienții cu disfuncție hepatică severă (albumină serică <3 g/100 mL, bilirubină >3 mg/100 mL, ascită, encefalopatie, cașexie și sângerări gastrointestinale superioare) supraviețuiesc șase luni. Riscul de deces la acest subgrup de persoane cu ciroză avansată este asociat cu insuficiență renală, afectare cognitivă, insuficiență ventilatorie, vârstă >65 de ani și timp de protrombină >16 secunde. Obezitatea și diabetul zaharat par a fi factori care determină deteriorarea clinică și mortalitatea legată de ciroză. Acești pacienți prezintă risc de a dezvolta carcinom hepatocelular, cu rate de 3 până la 5% pe an în cazurile de ciroză alcoolică și ciroză legată de hepatita virală. Transplantul hepatic a îmbunătățit semnificativ perspectivele pentru persoanele eligibile cu ciroză care sunt trimise pentru evaluare în timp util. Pacienții cu ciroză compensată au o prioritate mai mare pentru transplantul hepatic dacă se constată că leziunea lor are un diametru >2 cm, compatibil cu carcinomul hepatocelular. Mortalitatea în spital cauzată de sângerările variceale la pacienții cu ciroză a scăzut de la peste 40% în 1980 la 15% în 2000. Se investighează tratamente medicale pentru inversarea fibrozei hepatice.

► Când să se facă referire

- Pentru biopsie hepatică.
- Scor Child-Turcotte-Pugh >7.
- Evaluare MELD >10.
- Pentru endoscopia porțiunii superioare a tractului digestiv în vederea depistării varicelor gastroesofagiene.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Sângerare gastrointestinală.
- Encefalopatia hepatică în stadiile 3-4.
- Afectarea funcției renale.
- Hiponatremie severă.
- Hipoxie profundă.

Bosch J și colab. Utilizarea clinică a măsurătorilor HVPG în bolile hepatice cronice. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Octombrie 2009;6(10):573-82. [PMID: 19724251]

Loomba R și colab. Rolul fluorochinolonelor în profilaxia primară a peritonitei bacteriene spontane: meta-analiză. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Apr;7(4):487-93. [PMID: 19250986]

evitat transplantul hepatic la pacienții cu scoruri < 14 la nivelul modelului pentru

boala hepatică în stadiu terminal ? O abordare a analizei decizionale. Liver Transpl. 2009 Feb;15(2):242-54. [PMID: 19177441]
Runyon BA. Managementul pacienților adulți cu ascită cauzată de ciroză: o actualizare. Hepatology. Iunie 2009;49(6):2087-107. [PMID: 19475696]

CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Apare la femeile de vârstă mijlocie.
- Adesea este asimptomatică.
- Fosfatază alcalină crescută, anticorpi antimitocondriali pozitivi, IgM crescut, colesterol crescut.
- Biopsie hepatică caracteristică.
- În stadiile ulterioare, se poate manifesta cu oboseală, icter , caracteristici de ciroză, xantelasmă, xantom și steatoree.

Informații generale

Ciroza biliară primară este o boală hepatică cronică caracterizată prin distrugerea autoimună a canalelor biliare intrahepatice și colestază. Debutează treptat, aproape întotdeauna la femei cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani și este frecvent detectată întâmplător prin constatarea unor niveluri crescute de fosfatază alcalină . În Statele Unite, ratele estimate de incidență și prevalență sunt de 4,5 și 65,4 la 100.000 la femei și de 0,7 și 12,1 la 100.000 la bărbați, respectiv. Frecvența bolii la rudele de gradul întâi ale persoanelor afectate este de 1,3% până la 6%, iar rata de concordanță la gemenii identici este ridicată. Boala este legată de HLA *DRB1*08* și *DQB1* , *precum și de* genele *IL12A* și *ILB12RB2* , care codifică interleukina-12a și , respectiv, receptorul P2 pentru interleukină-12. Boala poate fi asociată cu sindromul Sjögren , boli tiroidiene autoimune și alte afecțiuni.

Fenomenul Raynaud, sclerodermia, hipotiroidismul și boala celiacă sunt afecțiuni frecvente. Infecția cu *Novosphingobium aromaticorans* sau *Chlamydophila pneumoniae* poate fi un factor declanșator sau cauzal în ciroza biliară primară; se suspectează și alți factori declanșatori, inclusiv virusuri precum betaretrovirusul uman, vaccinuri cu lactobacillus pentru prevenirea vaginitei recurente și xenobiotice. Monosomia cromozomului X poate fi un factor predispozant. Factorii de risc includ antecedente de infecții ale tractului urinar (cauzate de *E. coli*), fumatul și utilizarea terapiei de substituție hormonală. Gruparea cazurilor în timp și spațiu susține rolul cauzal al agenților de mediu.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Multe persoane sunt asimptomatice timp de ani de zile. Boala începe de obicei treptat și este precedată de oboseală (somnolență excesivă în timpul zilei) și prurit. Pe măsură ce boala progresează, examenul fizic relevă hepatosplenomegalie. Leziunile xantomatoase pot apărea pe piele și tendoane, precum și în jurul pleoapelor. Icterul, steatoreea și semnele de hipertensiune portală sunt manifestări tardive. Disfuncția autonomă, inclusiv hipertensiunea ortostatică și afectarea cognitivă, pare a fi frecventă. La persoanele cu ciroză biliară primară (cel mai adesea femei în vârstă), riscul de osteopenie, osteoporoză și fracturi este mai mare, probabil parțial datorită polimorfismelor receptorilor de vitamina D.

B. Date de laborator

La debutul bolii, hemoleucograma completă este normală. Testele funcției hepatice indică colestază cu creșterea fosfatazei alcaline, a colesterolului (în special a colesterolului lipoproteinic cu densitate mare) și, în stadii ulterioare, a bilirubinei. În 95% din cazuri, sunt prezenți anticorpi antimitocondriali (îndreptați împotriva componentei dihidrolipoamid acetiltransferază a piruvat dehidrogenazei sau a altor două enzime 2-oxoacide din mitocondrii), iar nivelurile serice de IgM sunt crescute. În laboratoarele specializate, este posibil să se detecteze ANA îndreptați împotriva complexului porilor nucleari (de exemplu, împotriva gp210 din anvelopa nucleară).

Diagnostic

Diagnosticul cirozei biliare primare se bazează pe detectarea anomaliilor chimice hepatice colestatice (frecvent o creștere inițială izolată a fosfatazei alcaline) și a anticorpilor anti-mitocondriali în ser. Biopsia hepatică nu este esențială pentru diagnostic, dar permite atribuirea stadiului histologic: I, inflamație portală cu granuloame; II, proliferarea căilor biliare, inflamație periportală; III, septuri fibroase interlobulare; și IV, ciroză. Estimarea stadiului histologic utilizând un „test de fibroză hepatică îmbunătățit" care încorporează concentrații serice de acid hialuronic, inhibitor de metaloproteinază tisulară 1 și aminopeptidă procolagen III este destul de promițătoare.

Diagnostic diferențial

Această boală trebuie diferențiată de obstrucția biliară cronică (prin calculi sau stricturi), carcinomul ductului biliar, colangita sclerozantă primară, sarcoidoză, efectele adverse ale tratamentului colestatic (de exemplu, clorpromazină) și, în unele cazuri, hepatita cronică. Persoanele cu manifestări clinice și histologice de ciroză biliară primară, dar fără anticorpi antimitocondriali, se spune că au ciroză biliară primară fără anticorpi antimitocondriali („colangită autoimună"), care a fost asociată cu concentrații serice reduse de IgM și frecvențe crescute ale anticorpilor împotriva mușchiului neted și a ANA. La mulți dintre acești indivizi, în testele imunologice se observă anticorpi antimitocondriali împotriva proteinelor recombinante (mai degrabă decât imunofluorescența standard). Unii pacienți prezintă caracteristici suprapuse ale cirozei biliare primare și hepatitei autoimune.

► Tratament

Colestiramina (4 g) în apă sau suc de trei ori pe zi poate fi benefică pentru prurit; colestipolul și colesevalamul pot fi mai bine tolerate, dar nu au fost evaluate în studii comparative. Rifampicina în doze de 150 până la 300 mg de două ori pe zi nu este întotdeauna benefică. Antagoniștii opioizi (cum ar fi naloxona, la o rată de 0,2 mcg/kg/minut prin perfuzie intravenoasă sau naltrexona, cu o doză inițială de 12,5 mg/zi pe cale orală) sunt promițători în tratamentul pruritului, dar pot provoca simptome de sevraj la opioide. Ondansetronul, un antagonist al receptorilor de 5-hidroxitriptamină (5- HT3), în doză de 4 mg pe cale orală de trei ori pe zi, după cum este necesar, și sertralina, un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, în doze orale de 75 până la 100 mg/zi, pot oferi, de asemenea, unele beneficii. În cazurile de prurit refractar, uneori este necesară plasmafereza sau dializa extracorporală cu albumină. Modafinilul, în doze de 100 până la 200 mg/zi, administrat oral, poate îmbunătăți somnolența diurnă. Hipovitaminoza A, K și D apare în cazurile de steatoree și este exacerbată de administrarea de colestiramină sau colestipol. Capitolul 26 discută prevenirea și tratamentul osteoporozei, iar Capitolul 20 discută tratamentul sindromului Sjögren.

Datorită lipsei sale de toxicitate, acidul ursodeoxicolic, în doze de 13 până la 15 mg/kg/zi, administrat în una sau două doze, este tratamentul medical de elecție (și singurul regim terapeutic aprobat de FDA) pentru colangita biliară primară (CBP). S-a demonstrat că încetinește progresia bolii (în special în stadiile incipiente), stabilizează caracteristicile histologice, îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung, scade riscul de varice esofagiene și întârzie (și posibil previne) necesitatea transplantului hepatic. Cu toate acestea, beneficiul medicamentului a fost pus la îndoială. Testele funcției hepatice se normalizează complet la 20% dintre pacienții tratați în decurs de doi ani și la 40% în decurs de cinci ani. Supraviețuirea este similară cu cea a subiecților sănătoși de control atunci când medicamentul este administrat pacienților cu CBP în stadiul 1 sau 2. Mai multe publicații indică faptul că tratamentul cu acid ursodeoxicolic reduce riscul de adenoame colorectale recurente la pacienții cu CBP. Efectele secundare includ creșterea în greutate și, rareori, scaune apoase. S-au raportat unele beneficii în ceea ce privește ameliorarea simptomelor și a nivelurilor serice de fosfatază alcalină și bilirubină în cazul administrării colchicinei (0,6 mg de două ori pe zi, pe cale orală) și metotrexatului (15 mg pe cale orală, o dată pe săptămână); acesta din urmă îmbunătățește, de asemenea, caracteristicile histologice hepatice în unele cazuri, dar ratele generale de răspuns au fost dezamăgitoare. S-a demonstrat că penicilamina, prednisonul și azatioprina nu oferă niciun beneficiu. Budesonida poate îmbunătăți constatările histologice hepatice, dar agravează densitatea osoasă. Micofenolatul de mofetil este studiat. La pacienții cu boală avansată, transplantul hepatic este tratamentul de elecție.

► Prognoză

Fără transplant hepatic, supraviețuirea este de șapte până la zece ani de la debutul simptomelor, dar s-a îmbunătățit la femeile tinere de la introducerea acidului ursodeoxicolic. Progresia către insuficiență hepatică și hipertensiune portală este asociată cu prezența

anticorpilor anti-gp210 și respectiv anticentromeri și este accelerată de fumat. Pacienții la care fosfataza alcalină este mai mică de trei ori limita superioară a normalului, AST este mai mică de două ori limita superioară a normalului, iar bilirubina este <1 mg/100 ml după un an de tratament cu acid ursodeoxicolic au o rată de supraviețuire la zece ani de 90% fără transplant. În boala avansată, indicatorii unui prognostic slab includ un scor de risc Mayo ridicat, care include vârsta înaintată, niveluri ridicate de bilirubină serică, edem, hipoalbuminemie, timp de protrombină prelungit și sângerări variceale. Oboseala este asociată cu un risc crescut de deces cardiac. Cel puțin o treime dintre pacienții asimptomatici vor dezvolta simptome în decurs de 15 ani. Riscul de malignități hepatobiliare pare a fi mai mare la pacienții cu ciroză biliară primară; Factorii de risc includ vârsta înaintată, sexul masculin, transfuziile de sânge anterioare și semnele de ciroză sau hipertensiune portală. Transplantul hepatic pentru ciroza biliară primară avansată este asociat cu o rată de supraviețuire la un an de 85% până la 90%. În 20% din cazuri, boala recidivează la nivelul grefei aproximativ trei ani mai târziu, dar acest lucru nu pare să afecteze supraviețuirea.

► Când să se facă referire

- Pentru biopsie hepatică.
- Pentru evaluarea transplantului hepatic.

► Când să se spitalizeze

- Sângerare gastrointestinală.
- Encefalopatia hepatică în stadiile 3-4.
- Înrăutățirea funcției renale.
- Hiponatremie severă.
- Hipoxie profundă.

Cavazza A și colab. Incidența, factorii de risc și supraviețuirea carcinomului hepatocelular în ciroza biliară primară: analiză comparativă a două centre. Hepatology. Octombrie 2009;50(4):1162-8. [PMID: 19585656]

Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului. Ghiduri de practică clinică EASL: gestionarea bolilor hepatice colestatice. J Hepatol. 2009 august;51(2):237-67. [PMID: 19501929]

Kuiper EM și colab. Prognostic îmbunătățit al pacienților cu ciroză biliară primară care prezintă un răspuns biochimic la acidul ursodeoxicolic. Gastroenterologie. Aprilie 2009;136(4):1281-7. [PMID: 19208346]

Lindor KD și colab. Ciroză biliară primară. Hepatologie. Iulie 2009;50(1):291—308. [PMID: 19554543]

McNally RJ și colab. Sunt agenții de mediu tranzitorii implicați în cauza cirozei biliare primare? Dovezi din analiza de grupare spațio-temporală. Hepatology. Octombrie 2009;50(4):1169-74. [PMID: 19711423]

HEMOCROMATOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- De obicei, se diagnostichează prin saturație serică crescută a fierului sau feritinei sau prin antecedente familiale.
- Aproape toți pacienții sunt asimptomatici; boala este rareori identificată în studiile clinice înainte de a cincea decadă de viață.
- Anomalii hepatice și ciroză, insuficiență cardiacă în timpul sarcinii, hipogonadism și artrită.
- În aproape toate cazurile, se constată o mutație a genei *HFE* (de obicei *C282Y/C282Y).*

► Informații generale

Hemocromatoza este o boală autosomal recesivă, adesea secundară unei mutații a genei *HFE* de pe cromozomul 6. Se crede *că* proteina HFE joacă un rol important în procesul prin care celulele criptelor duodenale detectează rezervele de fier ale organismului, promovând astfel o absorbție crescută a fierului în duoden. O scădere a sintezei sau expresiei hepcidinei, principalul hormon de reglare a fierului, este, de asemenea, considerată a fi un factor patogen primar în toate formele de hemocromatoză. Aproximativ 85% dintre indivizii cu hemocromatoză bine stabilită sunt homozigoți pentru *mutația C282Y.* Mutația genetică apare la 7% din populația caucaziană din Europa de Nord și America de Nord, rezultând o frecvență homozigotă de 0,5% (dintre care până la 88% vor prezenta dovezi biochimice de supraîncărcare cu fier, dar doar 28% dintre bărbați și 1% dintre femei vor dezvolta simptome clinice). În schimb, mutația genetică și hemocromatoza sunt mai puțin frecvente în populațiile de culoare și asiatico-americane. O a doua mutație genetică *(H63D)* poate contribui la supraîncărcarea cu fier la un procent mic de indivizi (1,5%) care sunt heterozigoți compuși pentru *C282Y* și *H63D;* la câțiva pacienți, se dezvoltă boli asociate cu supraîncărcarea cu fier (în special cei care au și o altă afecțiune, cum ar fi diabetul zaharat și steatoza hepatică). Homozigoții pentru *H63D* nu dezvoltă hemocromatoză, dar prezintă probabil un risc ridicat de scleroză laterală amiotrofică. Cazurile rare de hemocromatoză rezultă din mutații în genele care codifică receptorul 2 al transferinei și feroproteina. O variantă cu debut juvenil, caracterizată prin supraîncărcare severă cu fier, disfuncție cardiacă, hipogonadism hipogonadotrop și o rată ridicată a mortalității, este aproape întotdeauna asociată cu o mutație a genei *HJV* de pe cromozomul 1q, care codifică o proteină numită hemojuvelină; este rareori asociată cu o mutație a genei *HAMP* de pe cromozomul 19, care codifică hepcidina, dar nu cu mutația *C282Y* .

Hemocromatoza se caracterizează printr-o acumulare crescută de fier sub formă de hemosiderină în ficat, pancreas,

Inimă, glandele suprarenale, testicule, glanda pituitară și rinichii. - Ciroza este mai probabilă să se dezvolte la persoanele afectate care consumă excesiv de alcool sau au steatoză legată de obezitate decât la cele fără acești factori de risc. Pot apărea în cele din urmă insuficiență hepatică, insuficiență pancreatică, insuficiență cardiacă congestivă și hipogonadism, iar mortalitatea generală crește ușor. Heterozigoții nu dezvoltă ciroză decât dacă sunt prezente alte tulburări, cum ar fi hepatita virală sau NAFLD.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Boala clinică începe aproape întotdeauna după vârsta de 50 de ani (mai devreme la bărbați); cu toate acestea, datorită utilizării pe scară largă a testelor funcționale hepatice și a screeningului pentru fier, diagnosticul poate fi pus cu mult înainte de apariția simptomelor. Simptomele inițiale sunt nespecifice (de exemplu, oboseală, artralgie). Manifestările clinice ulterioare includ artropatie; hepatomegalie și dovezi de insuficiență hepatică (o constatare tardivă); pigmentarea pielii (o combinație de gri ardezie, datorat fierului, și maro, datorat melaninei, rezultând uneori un ten bronzat); cardiomegalie cu sau fără insuficiență cardiacă sau defecte de conducere; diabet zaharat cu complicațiile sale; și impotență la bărbați. Interesant este că studiile populaționale au arătat o prevalență crescută a bolilor hepatice (dar nu a diabetului, artritei sau bolilor de inimă) la *homozigoții C282Y.* Sângerarea din varicele esofagiene este posibilă, iar carcinomul hepatocelular este observat la 15% până la 20% dintre cei cu ciroză. Persoanele afectate prezintă un risc crescut de infecție cu *Vibrio vulnificus, Listeria monocytogenes, Yersinia enterocolitica și alte microorganisme siderofile. Riscul de porfirie cutanată tarda este mai mare la persoanele cu* mutațiile *C282Y* sau *H63D* .

B. Date de laborator

Constatările de laborator includ anomalii ușoare ale testelor funcționale hepatice (AST, fosfatază alcalină), valori crescute ale fierului plasmatic cu saturație a transferinei >50% la bărbați și 45% la femei (după postul alimentar peste noapte) și feritină serică crescută (deși saturațiile normale ale fierului și feritinei nu exclud diagnosticul). Bărbații afectați sunt mai predispuși la niveluri crescute de feritină.

C. Imagistică

RMN-ul și tomografia computerizată pot evidenția anomalii compatibile cu supraîncărcarea cu fier în ficat, în timp ce RMN-ul permite cuantificarea depozitelor hepatice de fier. De asemenea, s-a constatat că RMN-ul este util în evaluarea gradului de fibroză hepatică. La orice pacient cu dovezi de supraîncărcare cu fier, precum și la frații/surorile pacienților cu hemocromatoză confirmată, sunt *indicate studii pentru mutații HFE* .

D. Biopsie hepatică

La persoanele homozigote pentru *C282Y,* biopsia hepatică este adesea indicată pentru a determina dacă există ciroză. Cu toate acestea, la pacienții cu un nivel de feritină serică <1.000 pg/l, biopsiile pot fi amânate dacă concentrația serică de AST este normală și nu există hepatomegalie; la acești indivizi, probabilitatea de ciroză este scăzută. Rapoartele indică faptul că combinația dintre o concentrație serică de feritină >1.000 pg/l și acid hialuronic seric >46,5 pg/l permite identificarea tuturor subiecților cu ciroză cu specificitate ridicată. Biopsia hepatică este, de asemenea, indicată atunci când se suspectează supraîncărcarea cu fier, chiar dacă individul nu este homozigot pentru *C282Y.* La pacienții cu hemocromatoză, biopsia hepatică arată în mod caracteristic o depunere extinsă de fier în hepatocite și canale biliare, iar indicele hepatic de fier (conținutul hepatic de fier per gram de ficat convertit în micromoli și împărțit la vârsta pacientului) este de obicei mai mare de 1,9. Doar 5% dintre pacienții cu hemocromatoză ereditară identificați prin teste de screening în cadrul asistenței medicale primare dezvoltă ciroză.

► Detectare

Testarea genetică este recomandată pentru toate rudele de gradul întâi ale cazului index; copiii unei persoane afectate (homozigot *C282Y*) ar trebui examinați numai dacă partenerul pacientului este purtător al mutației *C282Y* sau *H63D* . Unii experți recomandă screening-ul tuturor bărbaților de origine nord-europeană cu vârsta peste 25 de ani prin măsurarea saturației transferinei sau a capacității de legare a fierului liber, dar utilitatea acestor teste a fost pusă sub semnul întrebării, deoarece atât morbiditatea, cât și mortalitatea cauzată de hemocromatoză sunt foarte scăzute. Pacienții cu boli hepatice cronice altfel inexplicabile, artrită, impotență și diabet zaharat de tip 1 (și posibil de tip 2) cu debut tardiv ar trebui testați pentru supraîncărcare cu fier.

► Tratament

Persoanele afectate ar trebui să evite alimentele bogate în fier (cum ar fi carnea roșie), alcoolul, vitamina C, crustaceele crude și suplimentele de fier. Flebotomiile săptămânale cu una sau două unități (250 până la 500 ml) de sânge (fiecare conținând aproximativ 250 mg de fier) sunt indicate la toți pacienții simptomatici, la cei cu un nivel de feritină serică mai mic de 1.000 pg/l și la persoanele cu saturație crescută a fierului à jeun; aceste proceduri ar trebui continuate timp de doi până la trei ani pentru a epuiza rezervele de fier. Hematocritul și fierul seric sunt monitorizate. Odată ce se atinge epuizarea fierului (saturația fierului <50% și nivelul feritinei serice <50 pg/l), flebotomiile sunt continuate (la fiecare două până la patru luni), deși există rapoarte că respectarea tratamentului scade în timp. Se pare că administrarea unui inhibitor al pompei de protoni, care reduce absorbția intestinală a fierului, scade volumul de sânge necesar pentru flebotomiile de întreținere. La pacienții cu hemocromatoză și anemie sau la cei a căror supraîncărcare cu fier este secundară talasemiei și care nu tolerează flebotomiile, este indicat agentul chelant deferoxamină. Administrat intravenos sau subcutanat în doze de 20 până la 40 mg/kg/zi timp de mai mult de 24 de ore, acesta poate înlocui 30 mg de fier zilnic. Cu toate acestea, tratamentul este dureros și necesită mult timp. Deferasiroxul este un agent chelant administrat oral, aprobat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier, în doză de 20 mg/kg o dată pe zi.

Cursul bolii este modificat favorabil prin flebotomie terapeutică. Fibroza poate regresa, iar ciroza poate fi prevenită la pacienții pre-cirotici. Defectele de conducere cardiacă se ameliorează, iar necesarul de insulină scade odată cu tratamentul. La pacienții cu ciroză, varicele pot fi corectate, iar riscul de sângerare din cauza acestora scade, deși riscul de carcinom hepatocelular persistă. În trecut, s-a raportat că transplantul hepatic pentru ciroza avansată însoțită de supraîncărcare severă cu fier (inclusiv hemocromatoză) duce la rate de supraviețuire mai mici decât transplantul pentru alte tipuri de boli hepatice, din cauza complicațiilor cardiace și a unui risc mai mare de infecții; cu toate acestea, din 1997, ratele de supraviețuire post-transplant au fost excelente.

en 80 a 90% de los casos, y en ocasiones indica el subtipo específico de adenoma (p. ej., patrón adiposo homogéneo en los adenomas con mutación *HNFl**a*** y aumento arterial persistente en los adenomas inflamatorios).

► Când să se facă referire

- Pentru biopsie hepatică.
- Pentru a începe tratamentul.

Crawford DH și colab. Acidul hialuronic seric cu feritină serică prezice cu exactitate ciroza și reduce necesitatea biopsiei hepatice în hemocromatoza *C282Y* . Hepatology. 2009 Feb;49(2):418-25. [PMID: 19177571]
Deugnier Y și colab. Fierul și ficatul: actualizare 2008. J Hepatol. 2008;48(Supliment 1):S113-23. [PMID: 18304682]

Elmberg M și colab. Risc crescut de mortalitate la pacienții cu hemocromatoză ereditară fenotipică, dar nu la rudele lor de gradul întâi. Gastroenterologie. Octombrie 2009;137(4):1301-9. [PMID: 19622361]
Gurrin LC și colab. Heterozigoții cu compus HFE *C282Y/H63D* prezintă un risc scăzut de morbiditate legată de hemocromatoză. Hepatology. Iulie 2009;50(1):94-101. [PMID: 19554541]
Olynyk JK și colab. Hemocromatoza ereditară în era post-HFE.

Hepatologie. Septembrie 2008;48(3):991-1001. [PMID: 18752323]

BOALA LUI WILSON

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Se caracterizează prin depunerea excesivă de cupru în ficat și creier.

► O afecțiune autosomal recesivă rară care apare de obicei la persoanele sub 40 de ani.

► Nivelurile serice de ceruloplasmină și proteine plasmatice care leagă cuprul sunt scăzute.

► Excreția urinară crescută de cupru și concentrațiile hepatice crescute de cupru sunt asociate cu boala Wilson. O mutație pe cromozomul 13 afectează adenozin trifosfatul *(ATP7B), care transportă* cuprul, în ficat, ducând la acumularea de cupru hepatic și la leziuni oxidative ale mitocondriilor hepatice. Majoritatea pacienților sunt heterozigoți dublu (adică purtători ai două mutații diferite). Sunt cunoscute aproximativ 300 de mutații diferite ale genei bolii Wilson, ceea ce explică utilitatea limitată a diagnosticului genetic, cu excepția familiilor în care mutația este identificată în cazul index. Mutația *H1069Q* reprezintă 37% până la 63% din alelele asociate cu boala în populațiile de origine nord-europeană.

► Informații generale

Boala Wilson (degenerescența hepatolenticulară) este o afecțiune autosomal recesivă foarte rară, care apare aproape întotdeauna la persoanele sub 40 de ani. Prevalența la nivel mondial este de aproximativ 30 la milion în populația generală. Afecțiunea este caracterizată prin depunerea excesivă de cupru în ficat și creier. Defectul genetic, care este localizat

Diagnostic

Diagnosticul este uneori foarte dificil și aproape întotdeauna necesită demonstrarea unei excreții urinare excesive de cupru (>40 pg în 24 h și aproape întotdeauna >100 pg în 24 h) sau a unei - concentrații serice reduse de ceruloplasmină (<20 mg/100 ml; <5 mg/100 ml este diagnostic) și a unei concentrații hepatice ridicate de cupru (>250 pg/g de ficat uscat). Cu toate acestea, cea mai mare cantitate de cupru din

Principala anomalie fiziologică în boala Wilson este absorbția excesivă a cuprului în intestinul subțire și scăderea excreției hepatice a acestuia, ceea ce duce la o depunere tisulară mai mare, în special în ficat, creier, cornee și rinichi.

► Manifestări clinice

Boala Wilson tinde să se prezinte ca o boală hepatică la adolescenți și ca o tulburare neuropsihiatrică la adulții tineri, dar este foarte variabilă, iar debutul simptomelor după vârsta de 40 de ani este mai frecvent decât se credea anterior. Diagnosticul trebuie întotdeauna luat în considerare la orice copil sau adult tânăr cu hepatită, splenomegalie cu hipersplenism, anemie hemolitică Coombs-negativă, hipertensiune portală și anomalii neurologice sau psihiatrice. Boala Wilson trebuie, de asemenea, luată în considerare la persoanele sub 40 de ani cu hepatită cronică sau fulminantă.

Anomaliile hepatice variază de la rezultate crescute ale testelor funcționale hepatice (deși fosfataza alcalină poate fi scăzută) până la ciroză și hipertensiune portală. La un pacient cu insuficiență hepatică acută, boala Wilson este suspectată atunci când se observă un raport fosfatază alcalină/bilirubină totală <4 și un raport AST/ALT >2,2. Manifestările neurologice sunt legate de disfuncția ganglionilor bazali și includ un sindrom de rigiditate akinetică de tip parkinsonian, pseudoscleroză cu tremor, ataxie și sindrom distonic. Disartria, disfagia, incoordonarea și spasticitatea sunt frecvente. Au fost raportate migrene, insomnie și convulsii. Manifestările psihiatrice, inclusiv modificări comportamentale și de personalitate, precum și instabilitatea emoțională, pot preceda manifestările neurologice distinctive. Semnul patognomonic al bolii este inelul Kayser-Fleischer maroniu sau gri-verzui, care este o dovadă a depozitelor granulare pigmentate pe membrana corneană Descemet (Fig. 16-4). Inelul este de obicei mai proeminent la polii superiori și inferiori ai corneei. Uneori este vizibilă cu ochiul liber și se identifică ușor la examinarea cu lampa cu fantă. Poate lipsi la pacienții cu manifestări hepatice doar, dar este aproape întotdeauna observată la cei cu afectare neuropsihiatrică. Pacienții cu boala Wilson pot prezenta calculi renali, aminoacidurie, acidoză tubulară renală, hipoparatiroidism, infertilitate și anemie hemolitică.

▲ **Figura 16-4.** Inel maroniu Kayser-Fleischer la periferia corneei la o persoană cu boala Wilson. (Prin amabilitatea lui Marc Solioz, Universitatea din Berna; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Culoare al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Urina și un nivel seric mai scăzut de ceruloplasmină (măsurat printr-o tehnică imunologică standard) nu sunt în întregime sensibile sau specifice pentru detectarea bolii Wilson, dar tehnica enzimatică de identificare a ceruloplasminei pare a fi mai precisă. În cazurile dubioase (când ceruloplasmina serică este normală), este necesar să se demonstreze o creștere a cuprului urinar după un test de provocare cu penicilamină, deși acest test a fost validat doar la copii. Biopsia hepatică poate evidenția hepatită acută sau cronică sau ciroză. RMN-ul cerebral arată dovezi de mărire a cuprului la nivelul ganglionilor bazali, trunchiului cerebral și cerebelului, chiar și la debutul bolii. Dacă este disponibilă, analiza mutației *ATP7B* poate fi diagnostică.

► Tratament

Tratamentul efectuat la timp este esențial pentru a elimina excesul de cupru înainte ca acesta să provoace leziuni neurologice sau hepatice. La începutul fazei terapeutice, restricția alimentară a cuprului (fructe de mare, organe, semințe, ciuperci și ciocolată) poate fi benefică. Medicamentul de elecție este penicilamina orală (0,75 până la 2 g/zi în doze divizate, administrată cu 1 oră înainte sau 2 ore după mese), care crește excreția urinară de cupru chelat. Se adaugă piridoxină orală, 50 mg pe săptămână, deoarece penicilamina este un antimetabolit al acestei vitamine. Dacă tratamentul cu penicilamină nu este tolerat din cauza reacțiilor gastrointestinale, de hipersensibilitate sau autoimune, nefrotoxicității sau toxicității măduvei osoase, se ia în considerare utilizarea unui alt agent chelator, trientină, 250 până la 500 mg de trei ori pe zi. Acetatul sau gluconatul de zinc administrat oral, în doză de 50 mg de trei ori pe zi, interferează cu absorbția intestinală a cuprului, facilitează excreția fecală a acestuia și poate fi utilizat ca tratament de susținere după îndepărtarea cuprului cu un agent chelant sau ca tratament de primă linie la persoanele presimptomatice sau la femeile însărcinate și, eventual, la cele cu boli neurologice. Tetratiomolibdatul de amoniu, care formează un complex cu cuprul în tractul intestinal, oferă potențial ca tratament inițial pentru boala Wilson neurologică.

Tratamentul trebuie continuat pe termen nelimitat. Doza de penicilamină și trientină este redusă în timpul sarcinii.

Suplimentarea cu vitamina E, un antioxidant, a fost recomandată, deși nu a fost studiată riguros. Odată ce nivelul seric al cuprului non-ceruloplasminic se încadrează în limite normale (50 până la 150 L/L), doza agentului chelant poate fi redusă la minimul necesar pentru a menține acest nivel. Prognosticul este bun la persoanele care primesc tratament eficient înainte de apariția leziunilor hepatice sau cerebrale. Transplantul hepatic este indicat în hepatita fulminantă (adesea după schimbul de plasmă sau dializa MARS ca măsură de stabilizare), ciroza în stadiu terminal și, în cazuri speciale, boala neurologică refractară, deși supraviețuirea este mai mică atunci când transplantul hepatic este efectuat pentru boli neurologice decât pentru boli hepatice. Membrii familiei, în special frații/surorile, necesită screening pentru ceruloplasmina serică, teste funcționale hepatice și examinare cu lampă cu fantă sau, dacă mutația cauzatoare este cunoscută, analiza acelei mutații.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu boala Wilson trebuie trimiși la un centru medical specializat pentru diagnostic și tratament.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Insuficiență hepatică acută.
- Sângerare gastrointestinală.
- Encefalopatia hepatică în stadiile 3-4.
- Înrăutățirea funcției renale.
- Hiponatremie severă.
- Hipoxie profundă.

Korman JD și colab. Screeningul pentru boala Wilson în insuficiența hepatică acută: o comparație a testelor de diagnostic disponibile în prezent. Hepatology. Octombrie 2008;48(4):1167-74. [PMID: 18798336]
Mak CM și colab. Diagnosticul bolii Wilson: o analiză cuprinzătoare. Crit Rev Clin Lab Sci. 2008;45(3):263-90. [PMID: 18568852]
Merle U și colab. Activitatea serică a ceruloplasminoxidazei este un marker de diagnostic sensibil și foarte specific pentru boala Wilson. J Hepatol. 2009 Nov;51(5):925-30. [PMID: 19720421]
Roberts EA și colab. Diagnosticul și tratamentul bolii Wilson: o actualizare. Hepatology. Iunie 2008;47(6):2089-111. [PMID: 18506894]
Wiggelinkhuizen M și colab. Recenzie sistematică: eficacitatea clinică a agenților chelatori și a zincului în tratamentul inițial al bolii Wilson. Aliment Pharmacol Ther. 1 mai 2009;29(9):947-58. [PMID: 19210288]

OBSTRUCCIÓN DE LA VENA HEPÁTICA (sindrom de Budd-Chiari)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Dolor e hipersensibilidad en el cuadrante superior dere cho.
► Ascita.
► Studii imagistice care arată ocluzie/absența fluxului în vena/venele hepatică/hepatică sau în vena cavă inferioară.
► Manifestările clinice sunt similare în boala veno-ocluzivă, dar venele hepatice majore sunt permeabile.

► Generalități

La 75% dintre pacienți, sunt identificați factori care predispozează la obstrucția venei hepatice sau la sindromul Budd-Chiari, inclusiv stări de hipercoagulabilitate ereditare și dobândite; la 45% se observă afecțiuni multiple. Până la 50% din cazuri sunt însoțite de policitemie adevărată sau de o altă tulburare mieloproliferativă (cu un risc de 1% de a dezvolta sindromul Budd-Chiari). Aceste cazuri sunt frecvent asociate cu o mutație specifică *(V617F)* în gena care codifică tirozin kinaza JAK2 și pot fi subclinice. În alte cazuri, există o predispoziție subiacentă la tromboză (de exemplu,

rezistență la proteina C activată [mutația factorului V Leiden] [25% din cazuri], deficit de proteină C sau S sau deficit de antitrombină, hiperprotrombinemia [mutația factorului II G20210A], mutația metilentetrahidrofolat reductază TT677 și anticorpi antifosfolipidici). Obstrucția venei hepatice poate fi legată de membranele din vena cavă, insuficiența hepatică dreaptă sau pericardita constrictivă, neoplasmele care ocluzează vena hepatică, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, sindromul Behçet, traumatismele abdominale contondente, utilizarea contraceptivelor orale și sarcina. Unele medicamente citotoxice și alcaloizii pirolizidinici („ceai roșu sud-african") pot provoca sindromul de obstrucție sinusoidală (cunoscut anterior sub numele de boală veno-ocluzivă deoarece venulele terminale sunt ocluzate), care este clinic similar cu sindromul Budd-Chiari. Sindromul de obstrucție sinusoidală este frecvent la persoanele care au suferit un transplant de măduvă osoasă, în special cele cu aminotransferaze crescute înainte de transplant sau care dezvoltă febră în timpul terapiei citoreductive cu ciclofosfamidă, azatioprină, carmustină, busulfan sau etopozidă, sau la pacienții care primesc terapie citoreductivă sau radiații corporale totale în doze mari. În India, China și Africa de Sud, sindromul Budd-Chiari este asociat cu un statut socioeconomic scăzut și se datorează adesea ocluziei porțiunii hepatice a venei cave inferioare, probabil ca urmare a unei tromboze anterioare; manifestările clinice inițiale sunt ușoare, deși evoluția este frecvent complicată de carcinom hepatocelular.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tabloul poate fi fulminant, acut, subacut sau cronic. Debutul gradual (subacut) este cel mai frecvent. Manifestările clinice pot include hepatomegalie dureroasă și sensibilă, icter, splenomegalie și ascită. În bolile cronice, pot apărea varice cu hemoragie și comă hepatică; este posibil și sindromul hepatopulmonar.

B. Imagistică

Imagistica hepatică poate evidenția un lob caudat proeminent , deoarece drenajul său venos poate să nu fie ocluz. Testul de screening este ecografia Doppler color sau pulsată, care are o sensibilitate de 85% pentru identificarea dovezilor de tromboză venoasă hepatică sau a venei cave inferioare. RMN-ul cu secvențe de rezonanță magnetică rotativă și ponderată în gradient și injecția intravenoasă de gadoliniu permit vizualizarea venelor obstruate și a vaselor colaterale. Venografia directă poate delimita mai precis membranele cave și venele hepatice ocluzate (un model de „pânză de păianjen").

C. Biopsie hepatică

Obținerea de țesut hepatic percutanat sau transjugular pentru biopsie, o tehnică ce ar putea fi luată în considerare atunci când rezultatele imagistice neinvazive sunt neconcludente, permite identificarea congestiei și fibrozei centrolobulare caracteristice, precum și prezența mai multor noduli mari, regenerativi. Biopsia hepatică este frecvent contraindicată în sindromul de obstrucție sinusoidală cauzat de trombocitopenie, iar diagnosticul se bazează pe manifestările clinice.

► Tratament

Ascita trebuie tratată cu restricție de lichide și sare și cu diuretice . Cauzele care stau la baza sindromului Budd-Chiari, care sunt tratabile, trebuie investigate. Diagnosticul și tratamentul prompt al unei afecțiuni hematologice subiacente pot evita necesitatea intervenției chirurgicale, dar regimul anticoagulant optim este incert. Heparinele cu greutate moleculară mică sunt preferate heparinei nefracționate datorită ratei ridicate de trombocitopenie indusă de heparină cu aceasta din urmă. Administrarea unui agent trombolitic în venele nou ocluzate a fost încercată cu rezultate bune. La persoanele cu sindrom de obstrucție sinusoidală, defibrotida, un agonist al receptorilor de adenozină care crește nivelurile endogene ale activatorului tisular al plasminogenului, a demonstrat potențial terapeutic. La pacienții cu sindrom Budd-Chiari, congestie hepatică persistentă sau tromboliză eșuată, *se poate încerca plasarea unui șunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS).* Disfuncția tardivă a șuntului este mai puțin frecventă cu stenturile acoperite cu politetrafluoroetilenă decât cu cele neacoperite. În prezent, TIPS este preferată decompresiei chirurgicale (șunturi laterolaterale, mezocave sau portocave mezoatriale), ultima nefiind încă dovedită a îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung. Vârsta înaintată, bilirubina serică crescută și un INR mai mare sunt asociate cu un prognostic slab pentru TIPS. La persoanele cu o membrană în vena cavă inferioară, angioplastia cu balon este preferată, uneori cu inserarea unui stent metalic intravascular, care poate fi fezabilă și la pacienții cu un segment trombotic scurt în vena hepatică. Transplantul hepatic este luat în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă, ciroză cu disfuncție hepatocelulară și eșecul unui șunt portosistemic; rezultatele s-au îmbunătățit odată cu apariția selecției pacienților pe baza scorului MELD. Pacienții necesită frecvent anticoagulare pe tot parcursul vieții și tratament al tulburării mieloproliferative subiacente; la persoanele cu o tulburare mieloproliferativă, terapia antiplachetară cu aspirină și hidroxiuree a fost sugerată ca alternativă la warfarină. Rata generală de supraviețuire la cinci ani este de 50% până la 90% cu tratament (dar <10% fără intervenție). Factorii de prognostic adversi la persoanele cu sindrom Budd-Chiari includ vârsta înaintată, scorul Child-Turcotte-Pugh crescut, ascita, encefalopatia, nivelurile crescute de bilirubină totală, timpul de protrombină prelungit, creatinina serică crescută, tromboza venoasă portă concomitentă și semnele histologice ale bolii hepatice acute suprapuse peste cele ale leziunilor cronice. Mortalitatea la trei luni poate fi estimată folosind scorul Rotterdam, care se bazează pe un scor compozit care include encefalopatia, ascita, timpul de protrombină și nivelurile de bilirubină. Un nivel seric al ALT de cel puțin cinci ori mai mare decât limita superioară a normalului la debutul bolii indică ischemie hepatică și are un prognostic rezervat, în special dacă concentrația de ALT scade lent.

Fuhrmann V și colab. Hepatita hipoxică: afecțiuni subiacente și factori de risc pentru mortalitate la pacienții în stare critică. Intensive Care Med. 2009 august;35(8):1397-405. [PMID: 19506833]

Malnick S și colab. Implicarea ficatului în bolile sistemice. J Clin Gastroenterol. Ianuarie 2008;42(1):69-80. [PMID: 18097294]

► Când se spitalizează

Todos los pacientes con obstrucción de la vena hepática trebuie spitalizați.

DeLeve LD și colab. Tulburări vasculare ale ficatului. Hepatologie. Mai 2009; 49(5):1729-64. [PMID: 19399912]

Montano-Loza AJ și colab. Scorul Rotterdam prezice mortalitatea precoce în sindromul Budd-Chiari, iar șuntarea chirurgicală prelungește supraviețuirea fără transplant . Aliment Pharmacol Ther. 2009 15 noiembrie;30(10): 1060-9. [PMID: 19723029]

Murad SD și colab. Etiologia, gestionarea și prognosticul sindromului Budd-

Chiari. Ann Intern Med. 2009 4 august; 151 (3): 167-75. [PMID: 19652186]
Plessier A și colab. Sindromul Budd-Chiari. Semin Liver Dis. 2008 august; 28(3): 259-69. [PMID: 18814079]
Ulrich F și colab. Optsprezece ani de experiență în transplantul hepatic la pacienți cu sindrom Budd-Chiari avansat. Liver Transpl. 2008 Feb;14(2):144-50. [PMID: 18236386]
Valla DC. Sindromul Budd-Chiari primar. J Hepatol. Ianuarie 2009;50(1):195-203. [PMID: 19012988]

EL HÍGADO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Hepatita ischemică, numită și **boală hepatică ischemică** , **hepatită hipoxică** sau **ficat ischemic** , rezultă dintr-o scădere bruscă și semnificativă a debitului cardiac din cauza infarctului miocardic acut sau a aritmiilor, de obicei la o persoană cu congestie hepatică pasivă, de exemplu. Hipotensiunea clinică poate fi absentă (sau poate trece neobservată). În unele cazuri, evenimentul precipitant este hipoxemia arterială cauzată de insuficiență respiratorie , șoc septic, anemia severă, insolație, intoxicație cu monoxid de carbon, consum de cocaină sau endocardită bacteriană. Sunt comuni mai mulți factori precipitanți. Semnul distinctiv este o creștere rapidă și pronunțată a nivelurilor serice de aminotransferază (adesea >5.000 unități/L); o creștere inițială rapidă a lactat dehidrogenazei serice este, de asemenea, caracteristică, dar creșterile fosfatazei alcaline serice și ale bilirubinei sunt aproape întotdeauna ușoare. Timpul de protrombină poate fi prelungit și poate apărea encefalopatie sau sindrom hepatopulmonar. Rata mortalității cauzată de boala de bază este ridicată, dar, spre deosebire de hepatita virală, nivelurile de aminotransferază se normalizează rapid la pacienții în recuperare, de obicei în decurs de o săptămână.

La pacienții cu **congestie hepatică pasivă** din cauza - insuficienței cardiace drepte, nivelurile serice ale bilirubinei pot crește, ajungând uneori la 40 mg/100 mL, parțial din cauza hipoxiei hepatocitare perivenulare. Nivelurile serice ale fosfatazei alcaline sunt normale sau ușor crescute. Se observă reflux hepatojugular, iar în regurgitarea tricuspidiană, ficatul poate fi pulsatil. Ascita poate fi disproporționată față de edemul periferic, cu un gradient ridicat de albumină ser-lichidul de ascită (>1,1) și un conținut proteic mai mare de 2,5 g/100 mL. În cazurile severe, pot apărea semne de encefalopatie.

HIPERTENSIUNE PORTALĂ NON-CIROTICĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Splenomegalie sau sângerare a tractului digestiv superior cauzată de varice esofagiene sau gastrice la persoane fără boli hepatice.

► Generalități

Hipertensiunea portală non-cirotică poate rezulta din obstrucția - porțiunii extrahepatice a venei porte (adesea tromboză a venei porte cu transformare cavernoasă [cavernom portal]), obstrucția venei splenice (cu o prezentare inițială de varice gastrice fără varice esofagiene), schistosomioză, fibroză portală non-cirotică (scleroză hepatoportală), hiperplazie nodulară regenerativă sau fistulă arterei-venei porte. **Tromboza venei porte poate** apărea la până la 15% dintre persoanele cu ciroză și poate fi asociată cu carcinomul hepatocelular. Alți factori de risc includ utilizarea contraceptivelor orale, sarcina, bolile inflamatorii cronice, leziunile sistemului venos portal (inclusiv intervențiile chirurgicale) și alte tipuri de cancer. **Tromboza venei splenice** poate complica pancreatita sau cancerul pancreatic. Pileflebita (**tromboflebita septică** a venei porte) poate complica afecțiunile inflamatorii intraabdominale, cum ar fi apendicita sau diverticulita, în special atunci când *sunt implicate microorganisme anaerobe (în special specii de Bacteroides).* **Hiperplazia regenerativă nodulară** rezultă din afectarea perfuziei hepatice și poate însoți conjunctivopatiile, bolile mieloproliferative și utilizarea de medicamente precum azatioprina, 5-fluorouracilul și oxaliplatina. La persoanele infectate cu HIV, expunerea la didanozină explică unele cazuri de hipertensiune portală non-cirotică datorată hiperplaziei regenerative nodulare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tromboza acută a venei porte provoacă frecvent dureri abdominale. Pe lângă splenomegalie, semnele fizice nu sunt foarte pronunțate, deși poate apărea decompensare hepatică după hemoragii gastrointestinale severe sau o afecțiune hepatică concomitentă, iar infarctul intestinal se poate dezvolta dacă tromboza venei porte este însoțită de tromboza venei mezenterice. Encefalopatia hepatică minimă a fost raportată ca fiind frecventă la persoanele cu tromboză a venei porte non-cirotică.

B. Date de laborator

Testele funcției hepatice sunt de obicei normale, dar uneori există semne de hipersplenism. O stare de hipercoagulabilitate primară este identificată la mulți pacienți cu tromboză a venei porte; aceasta include tulburări mieloproliferative (adesea legate de o mutație specifică [*V617F]* în gena care codifică tirozin kinaza JAK2); mutația protrombinei G20210A, mutația factorului V Leiden, deficitul de proteine C și S, sindromul antifosfolipidic, mutația metilentetrahidrofolat reductază TT677; niveluri crescute de factor VIII, hiperhomocisteinemie și mutația genei care codifică inhibitorul fibrinolizei activabil de trombină. Cu toate acestea, deficitul de proteine C și S, precum și deficitul de antitrombină, pot fi un fenomen secundar datorat șuntării portosistemice și scăderii fluxului sanguin către ficat.

C. Imagistică

Testele de diagnostic inițiale pentru tromboza venei porte sunt ecografia Doppler color și tomografia computerizată cu substanță de contrast. Constatările sunt de obicei confirmate prin angiografie prin rezonanță magnetică (MRA) a sistemului portal. Ecografia endoscopică poate fi utilă în unele cazuri. La persoanele cu icter, colangiografia prin rezonanță magnetică poate evidenția compresia căilor biliare de către un cavernom portal de mari dimensiuni.

D. Studii speciale

Varicele esofagiene sau gastrice sunt detectate în timpul endoscopiei. O biopsie hepatică cu ac poate fi necesară pentru a diagnostica schistosomiaza, hiperplazia regenerativă nodulară și fibroza portală non-cirotică și pentru a demonstra dilatația sinusoidală.

► Tratament

Dacă sângerarea variceală este datorată trombozei venei splenice, splenectomia este curativă. În ceea ce privește alte cauze de hipertensiune portală non-cirotică, în cazul sângerării variceale, se efectuează ligatura cu bandă adezivă sau scleroterapie, urmate de blocante P pentru a reduce presiunea portală. Șuntarea

portosistemică (inclusiv TIPS) este rezervată cazurilor în care terapia endoscopică a fost ineficientă. Rareori, disfuncția hepatică progresivă necesită transplant hepatic. Utilizarea anticoagulantelor sau tromboliticelor poate fi recomandabilă în cazurile de tromboză acută izolată a venei porte și poate tromboză acută a venei splenice și trebuie continuată pe termen lung dacă se identifică o tulburare hipercoagulabilă sau dacă tromboza acută a venei porte se extinde în venele mezenterice.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu hipertensiune portală non-cirotică trebuie trimiși la spital.

Chang PE și colab. Hipertensiune portală idiopatică la pacienții cu infecție cu HIV tratați cu terapie antiretrovirală extrem de activă. Am J Gastroenterol. Iulie 2009;104(7):1707-14. [PMID: 19471257]

Chawla Y și colab. Articol de sinteză: managementul modern al trombozei venei porte. Aliment Pharmacol Ther. 1 noiembrie 2009;30(9):881-94. [PMID: 19678814]

Martinelli I și colab. Niveluri ridicate de factor VIII și risc de obstrucție a venei porte extrahepatice. J Hepatol. Mai 2009;50(5): 916-22. [PMID: 19304336]

ABCES HEPATIC PIOGENIC

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Febră, durere în cadranul superior drept, icter.
- Este frecventă în cazurile de afecțiuni biliare, dar până la 40% au o origine „criptogenică”.
- Detectare prin studii imagistice.

► Generalități

Bacteriile pot invada ficatul prin: 1) canalul biliar comun (colangita ascendentă); 2) vena portă (pileflebită); 3) artera hepatică, secundară bacteriemiei; 4) extensia directă a unui proces infecțios; și 5) implantarea traumatică a bacteriilor prin peretele abdominal. Factorii de risc pentru abcesul hepatic includ vârsta înaintată și sexul masculin. Tulburările predispozante includ malignitatea, diabetul zaharat, bolile inflamatorii intestinale, ciroza și transplantul hepatic.

În Statele Unite, cea mai frecventă cauză identificabilă a abcesului hepatic este colangita ascendentă cauzată de obstrucția biliară cauzată de calculi, strictură sau neoplazie. În 10% din cazuri, abcesul hepatic este secundar apendicitei sau diverticulitei. În cel puțin 40% din abcese, cauza nu poate fi determinată și acestea sunt clasificate drept criptogene. În unele cazuri, se recunoaște o origine dentară. Microorganismele observate cel mai frecvent sunt *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris , Enterobacter aerogenes* și multiple specii microaerofile și anaerobe (de exemplu, *Streptococcus milleri).* Abcesul hepatic cauzat de tulpini virulente de *K. pneumoniae este asociat cu complicații septice ale ochilor și sistemului nervos central. Staphylococcus aureus este* de obicei agentul patogen cauzal la persoanele cu boală granulomatoasă cronică. Microorganismele cauzale mai puțin frecvente includ *Salmonella, Haemophilus* și *Yersinia.* Candidoza hepatică, tuberculoza și actinomicoza sunt observate la persoanele cu imunitate compromisă și la cele cu afecțiuni maligne hematologice. Rareori, carcinomul hepatocelular se poate prezenta ca un abces piogen din cauza necrozei tumorale, obstrucției biliare și infecției bacteriene suprapuse (Capitolul 39). Trebuie întotdeauna luată în considerare posibilitatea unui abces hepatic amibian (Capitolul 35).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este adesea gradual. Febra este aproape întotdeauna prezentă și poate preceda alte semne sau simptome. O plângere frecventă poate fi durerea, localizată în cadranul superior drept sau în regiunea epigastrică. Principalele manifestări fizice sunt icterul, sensibilitatea în cadranul superior drept al abdomenului și febra persistentă sau fluctuantă.

B. Date de laborator

Studiile de laborator arată leucocitoză cu deplasare la stânga. Testele funcționale hepatice sunt anormale nespecifice. Hemoculturile sunt pozitive în 50 până la 100% din cazuri.

C. Imagistică

O radiografie toracică arată ridicarea diafragmei dacă abcesul este localizat pe partea dreaptă. Ecografia, tomografia computerizată sau RMN-ul pot releva prezența defectelor intrahepatice. La RMN, constatările caracteristice includ intensitate ridicată a semnalului pe imaginile ponderate T2 și contrastare a marginii. Aspectul tomografic computerizat caracteristic candidozei hepatice, care este adesea observat în cazurile de candidoză sistemică, este un model de rozetă, dar studiile imagistice pot fi normale la pacienții neutropenici.

► Tratament

Schema medicamentoasă trebuie să constea în antimicrobiene (în general, o cefalosporină de generația a treia, cum ar fi cefoperazona, 1 până la 2 g intravenos la fiecare 12 ore și metronidazol, 500 mg intravenos la fiecare 6 ore) eficiente împotriva microorganismelor coliforme și anaerobe . Antibioticele se administrează timp de două până la trei săptămâni și uneori până la șase. Dacă abcesul are cel puțin 5 cm în diametru sau nu răspunde rapid la antibiotice, trebuie efectuată aspirație intermitentă cu ac, drenaj prin cateter sau drenaj chirurgical (de exemplu, laparoscopic). Alte indicații pentru drenajul abcesului includ vârsta pacientului (minim 55 de ani), simptome care durează mai mult de șapte zile și afectarea ambilor lobi hepatici. Cauza subiacentă (de exemplu, boală biliară, infecție dentară) trebuie identificată și tratată. Rata mortalității este încă considerabilă (>8% în aproape toate studiile) și este mai mare la pacienții cu neoplazie biliară subiacentă sau disfuncție multiplă de organe severă. Candidoza hepatică răspunde adesea la amfotericină B intravenoasă (doză totală de 2 până la 9 g). Abcesele micotice sunt asociate cu rate de mortalitate de până la 50% și sunt tratate cu amfotericină B intravenoasă și drenaj.

► Când se spitalizează

Se trebuie spitalizați la casi toți pacienții cu absceso hepa tico piógeno.

Chen SC și colab. Abces hepatic piogen la vârstnici: caracteristici clinice, rezultate și factori prognostici. Age Ageing. Mai 2009;38(3):271-6. [PMID: 19252208]
Hope WW și colab. Tratamentul optim al abcesului hepatic. Am Surg. 2008 Feb;74(2):178-82. [PMID: 18306874]
Liu CH și colab. Drenajul percutanat al abcesului hepatic: abcesele multiple sau multiloculare împiedică drenajul sau afectează rezultatul? J Vasc Interv Radiol. 2009 august;20(8):1059-65. [PMID: 19560374]

NEOPLAZIILE BENIGNAS DEL HÍGADO

Neoplasmele hepatice benigne trebuie distinse de carcinom și metastaze hepatocelulare (Capitolul 39). Cea mai frecventă tumoră hepatică este **hemangiomul cavernos** , care este adesea o constatare incidentală la ecografie sau tomografie computerizată. Această leziune poate crește la femeile care urmează terapie hormonală și trebuie diferențiată de alte leziuni intrahepatice care ocupă spațiu, aproape întotdeauna prin RMN, tomografie computerizată sau ecografie cu substanță de contrast. În cazuri rare, este necesară biopsia prin aspirație cu ac fin pentru a diferenția aceste leziuni, care aparent nu prezintă un risc ridicat de sângerare. Rezecția chirurgicală a hemangioamelor cavernoase este rareori esențială, dar poate fi necesară din cauza durerilor abdominale sau a creșterii rapide, pentru a exclude malignitatea sau pentru a trata sindromul Kasabach-Merritt (coagulare intravasculară diseminată care complică un hemangiom).

Pe lângă cazurile rare de dilatație sinusoidală și pelioză hepatică, la femeile care utilizează contraceptive orale au fost descrise două leziuni benigne cu caracteristici clinice, radiografice și histopatologice distincte: **hiperplazia nodulară focală** și adenomul hepatic. Prima apare la toate vârstele, dar este puțin probabil să fie cauzată de contraceptivele orale. Este adesea asimptomatică și se prezintă ca o masă hipervasculară, uneori cu o cicatrice centrală hipodensă „stelată" la CT sau RMN. Microscopic, hiperplazia nodulară focală constă din unități hiperplastice de hepatocite cu o cicatrice centrală stelată care conține canale biliare proliferante. Nu este un neoplasm adevărat, ci mai degrabă o reacție specifică la fluxul sanguin modificat și este însoțită de un raport ridicat de ARN angiopoietină 1 la ARN angiopoietină 2. Poate apărea și la pacienții cu ciroză, expunerea la anumite medicamente, cum ar fi azatioprina, și în sindromul antifosfolipidic. Prevalența hemangioamelor hepatice crește la persoanele cu hiperplazie nodulară focală.

Adenomul hepatic este cel mai frecvent în a treia și a patra decadă de viață și se datorează de obicei utilizării contraceptivelor orale ; pot apărea dureri abdominale acute dacă tumora suferă necroză sau hemoragie. Malformația poate fi asociată cu mutații în: 1) gena care codifică factorul nuclear hepatocitar ***alfa*** *(HNF1α*) (caracterizată prin steatoză și un risc scăzut de transformare malignă); 2) gena care codifică P-catenina (se distinge printr-o rată ridicată de transformare malignă); sau 3) nicio genă (denumită adenom inflamator [anterior „hiperplazie nodulară telangiectazică focală"] și asociată cu un indice de masă corporală ridicat și biomarkeri serici ai inflamației, cum ar fi proteina C reactivă). În familiile cu mutații germinale în *HNF1α* , se pot observa cazuri rare de adenoame hepatice multiple legate de diabetul de tip 1 cu debut la adult. Adenoamele hepatice pot apărea și la pacienții cu boli de stocare a glicogenului și polipoză adenomatoasă familială. Tumora este hipovasculară și prezintă un defect rece la scintigrafia hepatică. Cu ochiul liber, suprafața de tăiere apare lipsită de structură. La examinare microscopică, adenomul hepatic este format din foi de hepatocite fără tracturi portale sau vene centrale.

► Manifestări clinice

Singura constatare fizică în hiperplazia nodulară focală sau - adenomul hepatic este o masă abdominală palpabilă, într-un număr minor de cazuri. Funcția hepatică este de obicei normală. Tomografia computerizată helicoidală în faza arterială și RMN-ul cu substanță de contrast pot diferenția între un adenom și hiperplazia nodulară focală.

Neoplasmele chistice ale ficatului, cum ar fi chistadenomul și - chistadenocarcinomul, trebuie diferențiate de chisturile simple și echinococice și de complexele von Meyenburg (hamartoame).

► Tratament

Tratamentul pentru hiperplazia nodulară focală este excizia chirurgicală, dar numai la pacienții simptomatici. Prognosticul este excelent. Adenoamele hepatice pot progresa prin faze precum hemoragie, necroză și ruptură, adesea în urma terapiei hormonale la femei sau la bărbați. Ablația este recomandabilă dacă tumora are un

en 80 a 90% de los casos, y en ocasiones indica el subtipo específico de adenoma (p. ej., patrón adiposo homogéneo en los adenomas con mutación *HNFl**a*** y aumento arterial persistente en los adenomas inflamatorios).

diametru mai mare de 5 cm, chiar și la persoanele asimptomatice sau simptomatice. În cazuri selectate, ablația laparoscopică sau percutanată prin radiofrecvență este fezabilă.

Odată ce utilizarea contraceptivelor este întreruptă, tumorile hepatice benigne prezintă regresie.

► Când să se facă referire

- Incertitudinea diagnostică.
- Pentru intervenție chirurgicală.

► Când să se spitalizeze

- Durere intensă.
- RIP.

Bioulac-Sage P și colab. Managementul adenomului hepatocelular și clasificarea fenotipică: experiența Bordeaux. Hepatology. 2009 aug.;50(2): 481-9. [PMID: 19585623]

Deneve JL și colab. Adenomul cu celule hepatice: o analiză multicentrică a factorilor de risc pentru ruptură și malignitate. Ann Surg Oncol. 2009 Mar;16(3):640-8. [PMID: 19130136]

Dokmak S și colab. O experiență chirurgicală monocentrică la 122 de pacienți cu adenoame hepatocelulare unice și multiple. Gastroenterologie. 2009 noiembrie;137(5):1698-705. [PMID: 19664629]

Shaked O și colab. Abordarea unei mase hepatice. Clin Liver Dis. Mai 2009;13(2): 193-210. [PMID: 19442914]

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS BILIARES

(Véase en el capitol 39 Carcinoma de las vías biliares.)

COLELITIAZA (calcul biliar)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Este adesea asimptomatică.

► Durere biliară tipică caracterizată prin episoade rare de durere constantă, intensă în epigastru sau în cadranul superior drept, care iradiază spre scapula dreaptă.

► Se detectează prin ecografie.

► Informații generale

Calculii biliari sunt mai frecvenți la femei, iar incidența lor crește odată cu vârsta la ambele sexe și la toate rasele. În Statele Unite, prevalența calculilor biliari este de 5,5% la bărbați și 8,6% la femei, cu rate mai mari la persoanele de peste 60 de ani și la persoanele de origine mexicană, comparativ cu albii non-hispanici și persoanele de culoare. Deși calculii biliari cu colesterol sunt mai puțin frecvenți la persoanele de culoare, mai mult de o treime dintre persoanele cu anemie falciformă au colelitiază atribuibilă hemolizei. Indienii americani din emisferele nordică și sudică au o rată mai mare de colelitiază cu colesterol, probabil datorită unei predispoziții derivate din genele de „comutare” *(LITH)* care promovează utilizarea eficientă a caloriilor și depunerea de grăsimi. Până la 75% dintre femeile Pima și alte femei amerindiene cu vârsta peste 25 de ani au colelitiază. Au fost identificate și alte mutații genetice care predispun indivizii la calculi biliari. Obezitatea este un factor de risc pentru calculii biliari, în special la femei. Pierderea rapidă în greutate, cum ar fi cea observată după chirurgia bariatrică, crește, de asemenea, riscul formării simptomatice de calculi biliari. Intoleranța la glucoză și nivelurile ridicate de insulină serică (sindromul de rezistență la insulină) s-au dovedit a fi factori de risc pentru calculii biliari, iar atât aportul ridicat de carbohidrați, cât și o încărcătură glicemică ridicată în dietă cresc riscul de colecistectomie la femei. Incidența colelitiazei este mai mare la persoanele cu diabet zaharat, iar prevalența bolilor vezicii biliare este mai mare la bărbații (dar nu la femei) cu ciroză și infecție cu virusul hepatitei C. O dietă săracă în carbohidrați, împreună cu activitatea fizică și condiționarea cardiorespiratorie, poate ajuta la prevenirea calculilor biliari. Se pare că cafeaua protejează împotriva calculilor biliari la femei, iar un aport ridicat de magneziu și grăsimi polinesaturate și mononesaturate reduce riscul de calculi biliari la bărbați. O dietă bogată în fibre, împreună cu fructe și legume, și utilizarea statinelor, scade riscul de colecistectomie la femei. Hipertrigliceridemia poate promova formarea calculilor biliari deoarece afectează motilitatea vezicii biliare. Incidența calculilor biliari este ridicată la persoanele cu boala Crohn; aproximativ o treime dintre cei cu boli inflamatorii intestinale dezvoltă calculi biliari atunci când reabsorbția sărurilor biliare este afectată, ceea ce duce la scăderea solubilității bilei. Medicamente precum clofibratul, octreotida și ceftriaxona pot induce formarea de calculi biliari; în schimb, aspirina și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot proteja împotriva acestui proces. Postul prelungit (mai mult de cinci până la zece zile) poate duce la formarea de nămol biliar (microlitiază), care de obicei se rezolvă la reluarea alimentației, dar poate provoca calculi biliari sau simptome biliare. Sarcina, în special la femeile obeze, este asociată cu un risc crescut de calculi biliari și boli simptomatice ale vezicii biliare. Terapia de substituție hormonală pare să crească riscul de boli ale vezicii biliare și necesitatea colecistectomiei.

Calculii biliari sunt clasificați în funcție de compoziția lor chimică predominantă ca calculi de colesterol sau calculi de bilirubină calcică. Aceștia din urmă constituie <20% din calculii găsiți în populațiile din Europa sau Statele Unite, dar 30 până la 40% din cei observați în Japonia.

► Manifestări clinice

Tabelul 16-7 include caracteristicile clinice și de laborator ale mai multor boli ale tractului biliar, precum și tratamentul acestora. Colelitiaza este adesea asimptomatică și este descoperită întâmplător în timpul examenelor radiografice de rutină, intervențiilor chirurgicale sau autopsiei. Colecistectomia profilactică nu este necesară la o persoană asimptomatică, cu excepția cazului în care vezica biliară este calcificată, calculii biliari au un diametru mai mare de 3 cm sau pacientul este nativ american sau un candidat pentru chirurgie bariatrică sau transplant de inimă. Simptomele (durere biliară) apar la 10 până la 25% dintre pacienți (1 până la 4% pe an), iar colecistita acută se dezvoltă la 20% dintre acești indivizi simptomatici. Ocazional, obstrucția intestinului subțire cauzată de ileusul biliar (cunoscută sub numele de sindrom Bouveret atunci când calculul obstructiv este localizat în pilor sau duoden) este manifestarea inițială a colelitiazei.

► Tratament

Colecistectomia laparoscopică este tratamentul preferat pentru bolile simptomatice ale vezicii biliare. Pacienții se pot întoarce acasă a doua zi după procedură și își pot relua activitatea în câteva zile (mai degrabă decât în săptămâni, așa cum a fost cazul colecistectomiei deschise standard). Procedura este adesea efectuată în regim ambulatoriu și este potrivită pentru majoritatea pacienților, inclusiv pentru cei cu colecistită acută. În 2% până la 8% din cazuri, este necesară conversia la colecistectomie deschisă (procentul de colecistită acută este mai mare decât cel pentru colelitiaza necomplicată). În mâinile chirurgilor experimentați, leziunile căilor biliare apar în 0,1% din proceduri. Colecistectomia poate crește riscul de adenocarcinoame esofagiene, colice și intestinale proximale din cauza refluxului duodenogastric crescut și a modificărilor expunerii intestinale la bilă. Tratamentul conservator al colicilor biliare este recomandat femeilor însărcinate, dar pacienții cu episoade recurente de colică biliară sau colecistită acută pot fi supuși colecistectomiei (inclusiv laparoscopică), de preferință în al doilea trimestru de sarcină. Enterolitotomia ca procedură de sine stătătoare este considerată un tratament adecvat pentru majoritatea pacienților cu ileus biliar.

Acizii chenodeoxicolic și ursodeoxicolic sunt săruri biliare administrate oral timp de până la doi ani pentru a dizolva unii calculi biliari de colesterol și pot fi luați în considerare ocazional la persoanele care refuză colecistectomia. Doza este de 7 mg/kg/zi din fiecare sau 8 până la 13 mg/kg de acid ursodeoxicolic în doze divizate zilnic. Aceștia sunt cei mai eficienți la pacienții cu vezică biliară funcțională, determinată de prezența acesteia la colecistografia orală și de multipli calculi biliari mici, „plutitori" (care reprezintă până la 15% din cazurile de calculi biliari). La jumătate dintre pacienți, calculii biliari reapar în decurs de cinci ani de la întreruperea tratamentului. Acidul ursodeoxicolic, în doză de 500 până la 600 mg zilnic, reduce riscul de formare a calculilor biliari odată cu pierderea rapidă în greutate.

În anii trecuți, o opțiune pentru calculii radiotranslucenți solitari cu diametrul mai mic de 20 mm era litotripsia combinată cu tratamentul cu săruri biliare, dar nu mai este utilizată în Statele Unite.

Colecistectomia prin chirurgie endoscopică transluminală cu orificiu natural (NOTES *) a fost efectuată și este în curs de studiu.*

► Când să se facă referire

Pacienții trebuie îndrumați atunci când necesită intervenție chirurgicală.

Tsai CJ și colab. Utilizarea statinelor și riscul colecistectomiei la femei. Gastroenterologie. Mai 2009;136(5):1593-600. [PMID: 19208351]

COLECISTITĂ ACUTĂ

Cuadro 16-7. Enfermedades de las vías biliares.

	Características clínicas	Características de laboratorio	Diagnóstico	Tratamiento
Cálculos biliares	Asintomática	Normal	Ecografía	Ninguno
Cálculos biliares	Dolor biliar	Normal	Ecografía	Colecistectomía laparoscópica
Colesterolosis de la vesícula biliar	Casi siempre es asintomática	Normal	Colecistografía oral	Ninguno
Adenomiomatosis	Puede causar dolor biliar	Normal	Colecistografía oral	Colecistectomía laparoscópica si es sintomática
Vesícula biliar en porcelana	Casi siempre es asintomática, riesgo alto de cáncer de vesícula biliar	Normal	Radiografía o CT	Colecistectomía laparoscópica
Colecistitis aguda	Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho, náusea, vómito, fiebre, signo de Murphy	Leucocitosis	Ecografía, estudio HIDA	Antibióticos, colecistectomía laparoscópica
Colecistitis crónica	Dolor biliar, dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho constante, náusea	Normal	Ecografía (cálculos), colecistografía oral (vesícula biliar no funcional)	Colecistectomía laparoscópica
Coledocolitiasis	Asintomática o dolor biliar, ictericia, fiebre; pancreatitis por cálculos biliares	Pruebas de función hepática colestásicas; leucocitosis y hemocultivos positivos en colangitis; amilasa y lipasa altas en pancreatitis	Ecografía (conductos dilatados), ecografía endoscópica, MRCP, ERCP	Esfinterotomía y extracción de cálculos endoscópicos; antibióticos para colangitis

ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; HIDA, ácido iminodiacético hepático; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética.

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere intensă și constantă și hipersensibilitate în - hipocondrul drept sau epigastru.
- Greață și vărsături.
- Febră și leucocitoză.

Generalități

Colecistita este asociată cu calculi biliari în peste 90% din cazuri. Aceasta apare atunci când un calcul este impactat în canalul cistic și se dezvoltă inflamație în spatele obstrucției. Colecistita alitioasă trebuie luată în considerare atunci când apare febră inexplicabilă sau durere în cadranul superior drept în decurs de două până la patru săptămâni după o intervenție chirurgicală majoră sau la pacienții în stare critică care nu au mâncat o perioadă lungă de timp; insuficiența multiorganică este frecvent prezentă. La persoanele cu SIDA, colecistita acută poate apărea din cauza microorganismelor infecțioase (de exemplu, citomegalovirus, criptosporidioză sau microsporidioză).

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Atacul acut este frecvent precipitat de o masă copioasă sau grasă; se caracterizează prin apariția unei dureri constante localizate în epigastru sau hipocondrul drept, care poate dispărea treptat în 12 până la 18 ore. Vărsăturile apar la aproximativ 75% dintre pacienți și oferă o ameliorare variabilă în jumătate din cazuri. Sensibilitatea abdominală în cadranul superior drept este aproape întotdeauna observată (adesea cu semnul Murphy sau inhibarea inspirului din cauza durerii la palparea profundă a cadranului superior drept) și este însoțită de sensibilitate de gardă și de rebound (Tabelul 16-7). Vezica biliară este palpabilă la aproximativ 15% dintre pacienți. Icterul este prezent în 25% din cazuri; când este persistent sau sever, sugerează posibilitatea de coledocolitiază. Febra este frecventă.

B. Date de laborator

Leucocitoza (12.000 până la 15.000/μL) este de obicei prezentă. Se pot observa niveluri totale de bilirubină serică de 1 până la 4 mg/100 ml fără obstrucție a canalului biliar comun. Concentrațiile serice de aminotransferază și fosfatază alcalină sunt frecvent crescute (prima atingând 300 unități/ml sau chiar mai mult atunci când este asociată cu colangită ascendentă). Amilaza serică poate fi, de asemenea, ușor crescută.

C. Imagistică

Radiografiile abdominale simple pot evidenția calculi biliari radioopac în 15% din cazuri. Imagistica hepatobiliară cu technețiu-^{99m} (cu compuși ai acidului iminodiacetic), cunoscută și sub denumirea de *scintigrafie hepatică cu acid iminodiacetic (HIDA),* ajută la demonstrarea obstrucției ductului cistic, care este cauza colecistitei acute în majoritatea cazurilor. Acest studiu este sigur dacă bilirubina este mai mică de 5 mg/100 ml (sensibilitate 98% și specificitate 81% pentru colecistita acută). Rezultatele fals pozitive se datorează postului prelungit, bolilor hepatice și colecistitei cronice, iar specificitatea se îmbunătățește atunci când morfina este administrată intravenos, ceea ce induce spasm al sfincterului Oddi. Ecografia cadranelor abdominale superioare este primul studiu efectuat și arată prezența calculilor biliari, dar nu este foarte sensibilă pentru colecistita acută (sensibilitate de 67%, specificitate de 82%); Datele care indică o colecistită acută sunt îngroșarea pereților vezicii biliare, lichidul pericololecistic și semnul Murphy la ecografie.

Diagnostic diferențial

Afecțiunile cel mai probabil de a fi confundate cu colecistita acută sunt ulcerul peptic perforat, pancreatita acută, apendicita într-un apendice înalt, carcinomul de colon sau diverticulul perforat al flexurii hepatice, abcesul hepatic, hepatita, pneumonia cu pleurezie pe partea dreaptă și chiar ischemia miocardică. Localizarea precisă a durerii și sensibilității în cadranul superior drept, cu iradiere în jurul zonei infrascapulare, susține puternic diagnosticul de colecistită acută. Colecistita adevărată fără calculi sugerează posibilitatea rară de afectare a arterei chistice de către poliarterita nodoasă.

Complicații

A. Gangrena vezicii biliare

Persistența sau progresia durerii abdominale în cadranul superior drept, a sensibilității, a diareei, a febrei și a leucocitozei după 24 până la 48 de ore sugerează inflamație severă și posibilă gangrenă a vezicii biliare, care se datorează ischemiei secundare vasoconstricției splanhnice și coagulării intravasculare . Ocazional, necroza apare fără semne definitive la pacienții obezi, diabetici, vârstnici sau imunocompromiși. Gangrena poate duce la perforarea vezicii biliare, aproape întotdeauna cu dezvoltarea unui abces pericolocistic și rareori peritonită generalizată. Alte complicații acute grave includ colecistita emfizematoasă (infecție secundară cu un microorganism care formează gaze) și empiem.

B. Colecistita cronică și alte complicații

Colecistita cronică rezultă din episoade repetate de colecistită acută sau iritație cronică a peretelui vezicii biliare de către calculi biliari și se caracterizează la examenul histopatologic prin grade variabile de inflamație cronică a vezicii biliare. Calculii biliari sunt de obicei prezenți. La 4 până la 5% dintre pacienți, vilozitățile vezicii biliare suferă o creștere polipoidă din cauza depunerii de colesterol, vizibilă cu ochiul liber („vezică biliară de tip căpșună", colesteroloză); la alții, hiperplazia adenomatoasă a întregului perete al vezicii biliare sau a unei părți din acesta poate fi atât de pronunțată încât dă aspectul unui fibrom (adenomiomatoză). Când colecistita acută se rezolvă, dar obstrucția canalului cistic persistă, se dezvoltă hidropsul vezicii biliare, provocând distensia vezicii biliare cu lichid mucoid limpede. Uneori, un calcul în gâtul vezicii biliare comprimă canalul biliar și provoacă icter (sindromul Mirizzi). Colecistita xantogranulomatoasă este o variantă rară de colecistită cronică, caracterizată prin noduli sau striații gri-gălbui, reprezentând macrofage încărcate cu lipide, pe peretele vezicii biliare.

Colelitiaza cu colecistită cronică poate fi asociată cu exacerbări acute ale inflamației vezicii biliare, calculi ai canalului biliar comun, fistulă intestinală, pancreatită și, rareori, carcinom al vezicii biliare. Se consideră că o vezică biliară calcificată (de porțelan) este puternic asociată cu carcinomul vezicii biliare și este o indicație pentru colecistectomie, deși riscul de cancer al vezicii biliare poate fi mai mare atunci când calcificarea este mucoasă, mai degrabă decât intramurală.

► Tratament

Colecistita acută răspunde în general la un tratament conservator - (post alimentar, alimentație intravenoasă, analgezice și antibiotice intravenoase, aproape întotdeauna o cefalosporină de a doua sau a treia generație, cum ar fi cefoperazona, 1 până la 2 g IV la fiecare 12 ore, cu adăugarea de metronidazol, 500 mg IV la fiecare 6 ore). În cazurile severe, se adaugă o fluorochinolonă, cum ar fi ciprofloxacina, 250 mg IV la fiecare 12 ore plus metronidazol. De asemenea, se poate administra morfină sau meperidină pentru durere. Din cauza riscului semnificativ de atacuri recurente (până la 10% în decurs de o lună și mai mult de 30% în decurs de un an), colecistectomia (cel mai adesea laparoscopică) trebuie efectuată în decurs de două până la patru zile de la internarea în spital. Când se alege tratamentul nechirurgical, pacientul (în special dacă este diabetic sau vârstnic) trebuie monitorizat cu atenție și trebuie menținută vigilența pentru recurența simptomelor, semnelor de gangrenă a vezicii biliare sau colangită. La persoanele cu risc crescut, aspirația vezicii biliare ghidată ecografic (atunci când este posibilă), colecistostomia percutanată sau plasarea endoscopică a unui stent pot amâna sau chiar evita necesitatea intervenției chirurgicale. Când există dovezi de gangrenă sau perforație, colecistectomia imediată este esențială.

Tratamentul chirurgical al colecistitei cronice este același ca și cel al colecistitei acute. Atunci când este indicată, colangiografia poate fi efectuată în timpul colecistectomiei laparoscopice. Coledocolitiaza poate fi, de asemenea, exclusă prin ERCP sau CPRM intraoperatorie sau postoperatorie.

► Prognoză

Rata generală a mortalității pentru colecistectomie este mai mică de 0,2%, însă chirurgia hepatobiliară este o procedură mai dificilă la vârstnici, la care rata mortalității este mai mare. O procedură chirurgicală cu rezultate tehnice bune la un pacient bine selectat este însoțită de rezoluția completă a simptomelor.

► Când trebuie spitalizat/ă

Toți pacienții cu colecistită acută trebuie spitalizați.

Strasberg SM. Practică clinică. Colecistita acută calculoasă. N Engl J Med. 26 iunie 2008;358(26):2804-11. [PMID: 18579815]

Sindroame pre-colecistectomie și POST-COLECISTECTOMIE

1. Precolecistectomie

La un grup mic de pacienți (în special femei) cu dureri biliare, studiile radiografice convenționale ale tractului gastrointestinal superior și ale vezicii biliare, inclusiv colangiografia, nu prezintă semnificații deosebite. Ocazional, la scintigrafia vezicii biliare se observă o reducere semnificativă a golirii vezicii biliare după injectarea cu colecistokinină; colecistectomia poate rezolva afecțiunea. În unele cazuri, evaluarea histologică a vezicii biliare rezecate evidențiază colecistită cronică sau microlitiază. O altă considerație diagnostică este disfuncția sfincterului Oddi (vezi mai jos).

2. Post-colecistectomie

După colecistectomie, unii pacienți raportează simptome persistente, și anume durere în cadranul superior drept, flatulență și intoleranță la alimente grase. Persistența simptomelor la acest grup de pacienți sugerează posibilitatea unui diagnostic greșit înainte de colecistectomie; de exemplu, esofagită, pancreatită, radiculopatie sau boală intestinală funcțională. Coledocolitiaza sau strictura coledocolitei comune trebuie excluse. Durerea poate fi, de asemenea, legată de dilatarea restului canalului cistic, formarea de neurom în peretele ductal, granulomul de corp străin sau tracțiunea asupra canalului coledocar de către un canal cistic lung.

Manifestările clinice ale durerii abdominale în cadranul superior drept, frisoanelor, febrei sau icterului sugerează o boală a tractului biliar. Ecografia endoscopică sau colangiopancreatografia retrogradă pot fi necesare pentru a demonstra prezența unui calcul sau a unei stricturi. Colica biliară asociată cu anomalii ale testelor funcționale hepatice sau dilatarea tractului biliar în absența unei leziuni obstructive indică disfuncția sfincterului Oddi. Manometria biliară poate confirma creșterea presiunilor inițiale ale sfincterului Oddi, caracteristică disfuncției sfincterului atunci când durerea biliară este însoțită de o dublare a testelor funcționale hepatice sau de o dilatație a ductului biliar (>12 mm) (disfuncție a sfincterului Oddi de tip II), dar nu este necesară atunci când ambele sunt prezente (disfuncție a sfincterului Oddi de tip I) și este asociată cu un risc crescut de pancreatită. Când nu există nicio anomalie a testelor funcționale hepatice și nici dilatație a tractului biliar (disfuncție a sfincterului Oddi de tip III), trebuie suspectate simptome de origine non-biliară. (Au fost stabilite criterii analoge pentru disfuncția sfincterului pancreatic.) Scintigrafia biliară după administrarea intravenoasă de morfină și colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (CPRM) după administrarea intravenoasă de secretină par a fi studii promițătoare pentru detectarea disfuncției sfincterului. Sfincterotomia endoscopică este foarte probabil să amelioreze simptomele la persoanele cu disfuncție a sfincterului Oddi de tip I sau II, precum și presiunea sfincterului crescută, deși mulți pacienți continuă să prezinte o oarecare durere. În unele cazuri, tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu, nitrați cu acțiune prelungită, inhibitori ai fosfodiesterazei (cum ar fi vardenafilul) sau injectarea de toxină botulinică în sfincter poate fi benefică. În cazurile refractare, se poate lua în considerare sfincteroplastia chirurgicală cu îndepărtarea unei părți din canalul cistic.

► Când să se facă referire

Pacienții cu disfuncție a sfincterului Oddi trebuie trimiși pentru proceduri diagnostice.

Cheon YK și colab. Efectele vardenafilului, un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 , asupra motilității sfincterului Oddi la pacienții cu suspiciune de disfuncție a sfincterului biliar Oddi. Gastrointest Endosc. 2009 mai;69(6): 1111-6. [PMID: 19243765]

COLEDOCOLITIAZĂ ȘI COLANGITĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Există adesea antecedente de durere biliară sau icter.
- Apariție bruscă a durerii intense în cadranul superior drept sau în epigastru, care poate iradia la scapula sau umărul drept.
- Unii pacienți prezintă icter fără durere.
- Greață și vărsături.
- Febră, care poate preceda hipotermia și șocul cauzate de bacterii

gram-negative, icter și leucocitoză.

► Calculii din canalul biliar sunt detectați cel mai fiabil folosind ERCP sau ecografia endoscopică.

► Generalități

Aproximativ 15% dintre pacienții cu calculi biliari au coledocolitiază (calculi în canalul biliar comun). Procentul crește odată cu vârsta, iar frecvența la pacienții vârstnici cu calculi biliari poate ajunge până la 50%. Calculii din canalul biliar comun își au adesea originea în vezica biliară, dar se pot forma și spontan în acest canal după colecistectomie. Riscul este de două ori mai mare la persoanele cu diverticul duodenal juxtapapilar. Simptomele apar dacă apare o obstrucție.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Poate fi prezent un istoric de durere biliară sau icter. Durerea biliară rezultă dintr-o creștere rapidă a presiunii în canalul biliar comun din cauza obstrucției fluxului biliar. Caracteristicile sugestive pentru un calcul al canalului biliar comun includ: 1) episoade recurente și frecvente de durere abdominală severă în partea dreaptă superioară, care persistă ore întregi; 2) frisoane și febră însoțite de durere severă; și 3) un istoric de icter asociat cu episoade de durere abdominală (Tabelul 16-7). Combinația dintre durere, febră (și frisoane) și icter constituie **triada Charcot** și prezentarea tipică a colangitei. Adăugarea stării mentale alterate și a hipotensiunii arteriale (**cvintetul Reynolds**) indică colangita supurativă acută și necesită endoscopie urgentă. Conform ghidurilor de la Tokyo (2006), diagnosticul de colangită acută este confirmat de prezența: 1) triadei Charcot sau 2) a două elemente ale triadei menționate și, de asemenea, date de laborator privind un răspuns inflamator (cum ar fi creșterea numărului de leucocite și a proteinei C reactive), valori crescute ale testelor biochimice hepatice și date imagistice privind dilatarea tractului biliar sau o altă cauză de obstrucție.

În obstrucția biliară cauzată de calculi biliari, poate fi prezentă hepatomegalie și se observă frecvent sensibilitate la nivelul cadranului superior drept și epigastrului. Obstrucția canalului biliar comun timp de mai mult de 30 de zile provoacă leziuni hepatice, ducând la ciroză. Dacă nu este tratată, se dezvoltă insuficiență hepatică cu hipertensiune portală.

B. Date de laborator

Obstrucția biliară acută provoacă o creștere caracteristică, deși tranzitorie, a nivelurilor serice de aminotransferază (>1.000 unități/L). Dacă canalul biliar comun rămâne obstrucționat, se dezvoltă bilirubinurie și niveluri serice crescute de bilirubină; aceste niveluri pot fluctua. Concentrațiile serice de fosfatază alcalină cresc mai lent. Nivelurile serice crescute de amilază nu sunt neobișnuite din cauza pancreatitei secundare. Când obstrucția extrahepatică persistă mai mult de câteva săptămâni, diferențierea între obstrucție și boala hepatică colestatică cronică devine dificilă. Leucocitoza este prezentă la pacienții cu colangită. Timpul de protrombină poate fi prelungit din cauza obstrucției fluxului biliar în intestin. Spre deosebire de disfuncția hepatocelulară, hipoprotrombinemia cauzată de icter obstructiv răspunde la 10 mg de vitamină K hidrosolubilă parenterală sau orală (fitonadionă, 5 mg) pe parcursul a 24 până la 36 de ore.

C. Imagistică

Ecografia și tomografia computerizată pot evidenția dilatarea căilor biliare, în timp ce imagistica radionuclidică relevă un flux biliar afectat. Ecografia endoscopică, tomografia computerizată helicoidală și colangiografia prin rezonanță magnetică s-au dovedit a fi precise în demonstrarea calculilor din canalul biliar comun și pot fi utilizate la persoanele cu risc scăzut sau intermediar de coledocolitiază. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) (uneori cu ecografie intraductală) sau colangiografia transhepatică percutanată sunt cele mai directe și precise mijloace de determinare a cauzei, localizării și extinderii obstrucției. Dacă probabilitatea de colangită sau obstrucție cauzată de un calcul este mare, ERCP este procedura de elecție, deoarece permite sfincterotomia cu extragerea calculilor sau plasarea unui stent. Tehnica meticuloasă este necesară pentru a evita colangita acută.

Diagnostic diferențial

Cea mai frecventă cauză a icterului obstructiv este un calcul în canalul biliar comun. Acesta este urmat ca frecvență de neoplasmele pancreasului, ampulei lui Vater sau canalului biliar comun. Compresia extrinsecă a acestuia din urmă poate fi cauzată de carcinom metastatic (de obicei al canalului biliar comun).

Tractul gastrointestinal sau sânul pot afecta ganglionii limfatici ai hilului hepatic sau, rareori, un diverticul duodenal mare. Cancerul vezicii biliare care s-a răspândit la canalul biliar comun se prezintă adesea ca icter obstructiv. Trebuie luate în considerare bolile hepatice colestatice cronice (în special ciroza biliară, colangita sclerozantă și colangita indusă de medicamente). Icterul hepatocelular poate fi de obicei diferențiat prin istoric, manifestări clinice și teste funcționale hepatice, dar uneori este necesară biopsia hepatică. La persoanele de origine asiatică (și uneori la orice individ), trebuie luate în considerare colangita piogenă recurentă cu calculi biliari intrahepatici (în special în sistemul ductal stâng) și colangita recurentă.

► Tratament

Calculii biliari la persoanele cu colelitiază sau colecistită sunt tratați prin sfinterotomie endoscopică și extracția calculilor, urmată de colecistectomie laparoscopică. Cu toate acestea, la pacienții vârstnici (>70 de ani) sau la pacienții cu risc scăzut cu colelitiază și coledocolitiază, colecistectomia poate fi amânată după sfinterotomia endoscopică, deoarece riscul de colecistită este scăzut. CPRE cu sfinterotomie trebuie efectuată înainte de colecistectomie la pacienții cu calculi biliari și icter (bilirubină serică totală >5 mg/100 ml), un canal biliar dilatat (>7 mm) sau calculi ai canalului biliar la ecografie sau tomografie computerizată. (Pe termen lung, calculii pot recidiva în până la 12% din cazuri, în special la vârstnici, la care diametrul canalului biliar este >15 mm sau când se observă calculi pigmentari maronii la sfinterotomia inițială.) Dilatarea endoscopică cu balon a sfincterului Oddi poate fi asociată cu rate mai mari de pancreatită decât sfincterotomia endoscopică și este rezervată persoanelor cu coagulopatie, la care riscul de sângerare este mai mic cu dilatarea cu balon în comparație cu sfincterotomia. La persoanele cu pancreatită biliară cu rezoluție rapidă, calculul trece în intestin, iar ERCP nu este necesară înainte de colecistectomie dacă se efectuează o colangiografie intraoperatorie.

Coledocolitiaza descoperită în timpul colecistectomiei laparoscopice poate fi tratată prin explorarea laparoscopică a canalului biliar comun, prin conversie la chirurgie deschisă dacă este necesar, sau prin sfinterotomie endoscopică postoperatorie. Constatările chirurgicale în coledocolitiază includ calculi palpabili în canalul biliar comun, dilatarea sau îngroșarea peretelui acestuia sau calculi biliari în vezica biliară suficient de mici pentru a trece prin canalul cistic. La pacienții cu enzime hepatice crescute, dar cu diametrul canalului biliar comun mai mic de 5 mm, în timpul colecistectomiei trebuie efectuată colangiografia laparoscopică intraoperatorie (sau ecografia intraoperatorie); dacă se observă un calcul în canal, acesta se explorează. La pacienții cu coledocolitiază post-colecistectomie, sfinterotomia endoscopică cu extracția calculilor este preferabilă chirurgiei transabdominale. Litotripsia (endoscopică sau externă), coledoscopia directă (colangioscopie) sau stenturile biliare pot fi luate în considerare pentru tratamentul calculilor mari. La pacienții cu tub în T și un calcul în canalul biliar comun, calculul poate fi îndepărtat prin tub.

nu sunt administrate de rutină postoperator după intervențiile chirurgicale pe tractul biliar . Culturile biliare se obțin întotdeauna în timpul procedurii. Dacă infecția tractului biliar a fost prezentă înainte de procedură sau este evidentă intraoperator, se administrează postoperator ampicilină (500 mg IV la fiecare 6 ore) cu gentamicină (1,5 mg/kg IV la fiecare 8 ore) și metronidazol (500 mg IV la fiecare 6 ore), ciprofloxacină (250 mg IV la fiecare 12 ore) sau o cefalosporină de generația a treia (de exemplu, cefoperazonă, 1 până la 2 g IV la fiecare 12 ore) până când sunt disponibile rezultatele testelor de sensibilitate pe probele cultivate. O colangiografie trebuie efectuată prin sonda în T înainte de îndepărtarea acesteia, de obicei la aproximativ trei săptămâni după procedură. Scurgerile minore de bilă de la locul sondei în T sunt frecvente timp de câteva zile.

În coledocolitiaza complicată de colangită acută, sunt indicate ERCP, sfincterotomia și extracția urgentă a calculilor, acestea fiind preferabile intervenției chirurgicale. Înainte de ERCP, este necesară o evaluare foarte amănunțită a funcției hepatice. Timpul de protrombină trebuie readus la normal prin administrarea parenterală de vitamina K (vezi paginile anterioare). În cazul colangitei acute dobândite în comunitate, care poate fi ușoară sau severă, administrarea intravenoasă a 50 mg de ciprofloxacină la fiecare 12 ore permite o penetrare adecvată în bilă, este eficientă împotriva acestei boli, iar 500 mg de metronidazol pot fi adăugați la fiecare 6 până la 8 ore. Alte scheme terapeutice includ administrarea intravenoasă de ampicilină și sulbactam în doză de 3 g la fiecare 6 ore; 1 până la 2 g de cefoxitină la fiecare 6 ore sau 2 g de ampicilină la fiecare 6 ore, la care se poate adăuga gentamicină în doză de 1,7 mg/kg la fiecare 8 ore. Regimurile terapeutice pentru colangita acută severă sau nosocomială includ administrarea intravenoasă de piperacilină și tazobactam în doză de 3,375 g la fiecare 6 ore; ticarcilină și clavulanat în doză de 3,1 g la fiecare 6 ore; ceftriaxonă 1 până la 2 g zilnic, la care se pot adăuga 500 mg de metronidazol la fiecare 6 până la 8 ore; sau, la subiecții cu risc crescut de agenți patogeni rezistenți la antibiotice, meropenem 1 g la fiecare 8 ore. Aminoglicozidele trebuie utilizate doar câteva zile, deoarece riscul de nefrotoxicitate crește la persoanele cu colestază. La pacienții cu sepsis sau care nu se ameliorează cu antibiotice în 12 până la 24 de ore, este necesară decompresia biliară urgentă, de obicei prin ERCP. Este puțin probabil ca tratamentul nechirurgical să fie eficient la persoanele cu tahicardie, albumină serică <3 g/100 ml, hiperbilirubinemie severă, niveluri serice crescute de ALT și leucocitoză și dacă pacientul are un timp de protrombină >14 secunde la spitalizare. Dacă sfincterotomia nu poate fi efectuată, se poate încerca decompresia utilizând un stent biliar sau un cateter nazobiliar. Odată ce decompresia este obținută, terapia cu antibiotice este de obicei continuată timp de cel puțin încă trei zile. Colecistectomia poate fi efectuată odată ce colangita s-a remis, cu excepția cazului în care pacientul nu este un candidat potrivit pentru intervenția chirurgicală. Conform rapoartelor, mortalitatea cauzată de colangita acută este legată de o concentrație mai mare de bilirubină totală, prelungirea timpului parțial de tromboplastină și prezența unui abces hepatic.

► Când să se facă referire

Toți pacienții simptomatici cu coledocolitiază trebuie trimiși la specialist.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu sepsis secundar colangitei trebuie spitalizați.

Attasaranya S și colab. Coledocolitiază, colangită ascendentă și pancreatită cu calculi biliari. Med Clin North Am. Iulie 2008;92(4):925-60. [PMID: 18570948]

Lee JG. Diagnosticul și tratamentul colangitei acute. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 sept.;6(9):533-41. [PMID: 19652653]

Salek și colab. Analiza factorilor de risc predictivi ai mortalității precoce și a ERCP urgentă în colangita acută. J Clin Gastroenterol. 2009 Feb;43(2):171-5. [PMID: 18769362]

Williams EJ și colab. Ghiduri privind gestionarea calculilor coledociti (CBDS). Gut. Iulie 2008;57(7):1004-21. [PMID: 18321943]

STENOZA BILIARĂ

În aproape 95% din cazuri, stricturile biliare benigne rezultă din anastomoză chirurgicală sau leziuni (inclusiv transplant hepatic). Restul cazurilor se datorează leziunilor abdominale externe prin contondire, pancreatitei, eroziunii canalului de către un calcul sau unei sfincterotomii endoscopice anterioare.

Este posibil atât să recunoaștem, cât și să trecem cu vederea semnele de leziune în perioada imediată postoperatorie. Atunci când există o ocluzie completă, icterul apare rapid; cu toate acestea, o ruptură a canalului este adesea provocată accidental, iar prima manifestare a leziunii poate fi pierderea excesivă sau prelungită de bilă din drenajul chirurgical. Scurgerea de bilă care duce la acumularea biliară (bilom) poate predispune la infecții localizate, care la rândul său accentuează formarea cicatricilor și dezvoltarea în cele din urmă a stricturii fibroase.

Cea mai frecventă complicație a stricturii este colangita. De obicei, pacientul prezintă episoade de durere, febră, frisoane și icter pe parcursul a câteva săptămâni până la luni după colecistectomie. Manifestările fizice pot include icter în timpul unei exacerbari de colangită și sensibilitate în cadranul superior drept al abdomenului. Fosfataza alcalină serică este de obicei crescută. Hiperbilirubinemia este variabilă; fluctuează în timpul exacerbărilor și aproape întotdeauna rămâne în intervalul 5 până la 10 mg/100 ml. În timpul unei exacerbari de colangită, hemoculturile pot fi pozitive. Dacă strictura nu este corectată, aceasta va duce inevitabil la ciroză biliară secundară.

CPRM este foarte utilă pentru demonstrarea prezenței stricturilor, în timp ce CPRM permite colectarea de probe citologice și biopsice pentru a exclude cancerul. De asemenea, permite sfinterotomia pentru a închide orice scurgeri biliare și a dilata strictura și a plasa o endoproteză, evitând astfel repararea chirurgicală în unele cazuri. Când CPRM eșuează, strictura poate fi dilatată prin colangiografie transhepatică percutană (PTC). Se pare că plasarea mai multor endoproteze din plastic este mai eficientă decât plasarea unei singure. Endoprotezele metalice, care adesea nu pot fi îndepărtate endoscopic, sunt în general evitate în stricturile benigne, cu excepția cazului în care speranța de viață este mai mică de doi ani. Utilizarea stentului metalic acoperit, care este mai ușor de îndepărtat endoscopic decât stenturile descoperite, și a stentului bioabsorbabil este investigată ca alternativă la stenturile din plastic. Stenozele datorate pancreatitei cronice sunt mai dificil de corectat endoscopic decât stenozele postchirurgicale, iar publicațiile preliminare sugerează că un stent metalic acoperit temporar este cea mai bună opțiune. După transplantul hepatic, endoscopia dă rezultate mai bune pentru stenozele anastomotice decât pentru cele non-anastomotice, deși rezultatele pentru acestea din urmă pot fi îmbunătățite prin utilizarea mai multor stenturi din plastic. Rezultatele sunt descurajatoare pentru stenozele tractului biliar după transplantul hepatic de la donator viu, în special la pacienții cu stenoză cu debut tardiv (după 24 de săptămâni) sau în cazurile de dilatare a canalelor intrahepatice. Dacă cancerul nu poate fi exclus definitiv, trebuie luate în considerare tehnici endoscopice diagnostice suplimentare (dacă sunt disponibile), inclusiv ecografia endoscopică, ecografia intraductală și coledoscopia directă (colangoscopie). În cele din urmă, explorarea chirurgicală va fi necesară pentru a diferenția această afecțiune de colangiocarcinom. Tratamentul chirurgical al unei stricturi necesită aproape întotdeauna reparare ductală termino-terminală, coledocojejunostomie sau hepaticojejunostomie pentru a restabili fluxul biliar către intestin.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu stenoză biliară trebuie trimiși la spital.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu colangită trebuie spitalizați.

Mahajan A și colab. Plasarea temporară de stenturi metalice autoexpandabile complet acoperite în stricturi biliare benigne: evaluare intermediară (cu video). Gastrointest Endosc. 2009 august;70(2):303-9. [PMID: 19523620]

Seo JK și colab. Tratament endoscopic pentru strictura biliară după transplantul de ficat de la donator viu la adult. Liver Transpl. 2009 Apr;15(4):369-80. [PMID: 19326412]

COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Mai frecvent la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani.
- Este adesea asociată cu colita ulceroasă.
- Icter progresiv, prurit și alte caracteristici ale colestazei.
- Diagnosticul se bazează pe datele colangiografice caracteristice .
- Risc de 10% de colangiocarcinom.

► Informații generale

Colangita sclerozantă primară (CSP) este o boală rară caracterizată prin inflamația difuză a căilor biliare, care duce la fibroză și stricturi ale sistemului biliar. Boala este cel mai frecventă la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani, cu o incidență de 1 la 100.000 și o prevalență de 21 la 100.000 de bărbați și 6 la 100.000 de femei în Statele Unite. CSP este strâns legată de colita ulcerativă (și ocazional de boala Crohn), care apare la aproximativ 66% dintre persoanele cu CSP; cu toate acestea, CSP semnificativ clinic se dezvoltă la doar 1% până la 4% dintre pacienții cu colită ulcerativă. Similar colitei ulcerative, fumatul este asociat cu un risc scăzut de CSP. Colangita sclerozantă primară este asociată cu antigenele histocompatibile HLA-B8 și -DR3 sau -DR4; Rudele de gradul întâi ale pacienților cu colangită sclerozantă primară prezintă un risc de patru ori mai mare de a dezvolta această boală și un risc de trei ori mai mare de a dezvolta colită ulcerativă. Diagnosticarea colangitei biliare primare după intervenția chirurgicală biliară este o provocare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Colangita sclerozantă primară se prezintă cu icter obstructiv progresiv, adesea însoțit de oboseală, prurit, anorexie și indigestie. Pacienții pot fi diagnosticați în faza presimptomatică prin niveluri crescute de fosfatază alcalină. În stadiile ulterioare, sunt posibile complicații ale colestazei cronice, cum ar fi osteoporoza și malabsorbția vitaminelor liposolubile. Varicele esofagiene sunt mai probabile să apară la persoanele cu număr de trombocite sub 150.000/μL, albumină serică scăzută și stadiu histologic avansat. La pacienții cu colangită sclerozantă primară, colita ulcerativă este adesea caracterizată prin absența afectării rectale și a ileitei

retrograde.

B. Date de diagnosticare

Diagnosticul colangitei sclerozante primare este stabilit din ce în ce mai mult prin colangiografie prin rezonanță magnetică (CPRM) , a cărei sensibilitate se apropie de cea a colangiopancreatografiei retrograde endoscopice (CPRE). Constatările colangiografice caracteristice includ fibroza segmentară a căilor biliare cu dilatații saculare între stricturi. Obstrucția biliară cauzată de calculi sau tumori trebuie exclusă. Boala poate fi limitată la căile biliare intrahepatice mici, caz în care CPRM și CPRE sunt normale; biopsia hepatică sugerează diagnosticul. Acești pacienți au o supraviețuire mai lungă decât indivizii cu afectarea căilor biliare mari și nu par să prezinte un risc crescut de colangiocarcinom, cu excepția cazului în care au colangită sclerozantă a căilor biliare mari. Biopsia hepatică prezintă fibroză periductală caracteristică („coajă de ceapă") și permite stadializarea în funcție de gradul de fibroză. ANCA perinucleare (împotriva izotipului 5 de tubulină P specific mieloidului) sunt frecvent identificate în ser, precum și anticorpi antinucleari, anticardiolipină, antitiroperoxidază, anti-*Saccharomyces cerevisiae* și anti-factor reumatoid. În unele cazuri, sunt identificate atât caracteristici clinice, cât și histologice ale colangitei sclerozante și hepatitei autoimune. Se observă, de asemenea, o anumită asociere cu pancreatita autoimună (colangita IgG4 sau pancreatocolangita sclerozantă) , iar această afecțiune răspunde adesea la corticosteroizi. Este necesară diferențierea colangita sclerozantă primară de ductopenia idiopatică a adulților (o afecțiune rară care afectează adulții tineri și de vârstă mijlocie, caracterizată prin colestază rezultată din dispariția canalelor biliare interlobulare și septale în ciuda caracteristicilor normale ale colangiogramei, cauzată în unele cazuri de mutația genei transportorului de fosfolipide canaliculare *(ABCB4))* și de alte colangiopatii (inclusiv ciroza biliară primară; fibroza chistică; colangita eozinofilică; colangiopatia SIDA; respingerea alogrefei; boala grefă-contra-gazdă (rejet invers); modificări ischemice (adesea cu „cilindri" biliari, progresie rapidă spre ciroză și prognostic rezervat) cauzate de tromboza arterei hepatice, șoc, insuficiență respiratorie sau medicamente; chimioterapie intra-arterială; și sarcoidoză).

Complicații

Colangiocarcinomul complică evoluția colangitei sclerozante primare în până la 20% din cazuri (1,2% anual) și este dificil de diagnosticat doar prin citologie sau biopsie din cauza ratei ridicate de rezultate fals negative. Un nivel seric de CA 19-9 mai mare de 100 unități/ml sugerează, dar nu este diagnostic pentru, colangiocarcinom. Se recomandă testarea anuală a sericului de CA 19-9 și ecografia, cu CT sau RMN cu CPRM și citologie biliară atunci când rezultatele sunt anormale. PET și coledocoscopia ajută, de asemenea, la detectarea precoce a colangiocarcinomului. Rezecția chirurgicală extinsă are o rată de supraviețuire la cinci ani mai mare de 50%. Pacienții cu colită ulcerativă și colangită sclerozantă primară au un risc ridicat de a dezvolta cancer colorectal. Riscul de calculi biliari, colecistită, polipi ai vezicii biliare și carcinom al vezicii biliare este mai mare la persoanele cu colangită sclerozantă primară.

► Tratament

Unele episoade de colangită bacteriană acută răspund la ciprofloxacină (750 mg la fiecare 12 ore, oral sau intravenos). Acidul ursodeoxicolic în doze convenționale (10 până la 15 mg/kg/zi, oral) îmbunătățește rezultatele testelor funcționale hepatice, dar nu pare să modifice cursul natural al bolii. De asemenea, s-a demonstrat că dozele mari de acid ursodeoxicolic (25 până la 30 mg/kg/zi) nu reduc progresia colangiografică sau fibroza hepatică și nici nu îmbunătățesc supraviețuirea sau previn colangiocarcinomul. Alte medicamente, cum ar fi ciclosporina și tacrolimusul, sunt în curs de investigare. Evaluarea endoscopică atentă a arborelui biliar permite dilatarea cu balon a stricturilor localizate, iar repetarea procedurii într-o strictură dominantă poate îmbunătăți supraviețuirea, deși pacienții cu o astfel de strictură au un timp de supraviețuire mai scurt în comparație cu cei fără strictură dominantă. Plasarea pe termen scurt a unei endoproteze într-o strictură severă ameliorează, de asemenea, simptomele și îmbunătățește anomaliile biochimice, cu o ameliorare susținută după îndepărtarea dispozitivului. Cu toate acestea, endoprotezele lăsate pe loc pentru perioade lungi de timp pot crește rata complicațiilor, cum ar fi colangita. La pacienții fără ciroză, rezecția chirurgicală a stricturii biliare dominante poate oferi o supraviețuire mai lungă decât tratamentul endoscopic, deoarece reduce riscul ulterior de colangiocarcinom. La subiecții cu colită ulcerativă, colangita sclerozantă primară este un factor de risc independent pentru dezvoltarea displaziei colorectale și a cancerului; prin urmare, este recomandabilă respectarea riguroasă a unui program de supraveghere a colonoscopiei. Unele publicații indică faptul că tratamentul cu acid ursodeoxicolic reduce riscul de displazie colorectală și carcinom la pacienții cu colită ulcerativă și colangită sclerozantă primară. În cazul subiecților cu ciroză și decompensare clinică, cea mai indicată metodă este transplantul hepatic; colangita sclerozantă primară apare la nivelul grefei în 30% din cazuri și scade posibil riscul de recurență atunci când colectomia pentru colită ulcerativă a fost efectuată înainte de transplant.

► Prognoză

Supraviețuirea medie a pacienților cu colangită sclerozantă primară este de 12 până la 17 ani. Markerii prognostici adversi includ vârsta înaintată, hepatosplenomegalie, niveluri crescute de bilirubină serică și AST, hipoalbuminemia, antecedente de sângerare variceală esofagiană, strictură biliară dominantă și modificări extrahepatice ale tractului biliar. Sângerarea variceală este, de asemenea, un factor de risc pentru colangiocarcinom. Ratele actuariale de supraviețuire în cazul transplantului hepatic ajung la 85% la trei ani, dar sunt mult mai mici odată ce se dezvoltă colangiocarcinomul. După transplant, pacienții prezintă un risc crescut de a dezvolta stricturi biliare non-anastomotice și, la cei cu colită ulcerativă, cancer de colon. Rata de retransplantare este mai mare decât în ciroza biliară primară. Persoanele la care transplantul hepatic nu este posibil necesită îngrijiri paliative pe termen lung și de înaltă calitate (Capitolul 5).

Alabraba E și colab. O reevaluare a factorilor de risc pentru recurența colangitei sclerozante primare în alogrefele hepatice. Liver Transpl. 2009 Mar;15(3):330-40. [PMID: 19243003]

Charatcharoenwitthaya P și colab. Utilitatea markerilor tumorali serici, imagisticii și citologiei biliare pentru detectarea colangiocarcinomului în colangita sclerozantă primară. Hepatology. Octombrie 2008;48(4):1106-17. [PMID: 18785620]

Lindor KD și colab. Acid ursodeoxicolic în doze mari pentru tratamentul colangitei sclerozante primare. Hepatology. 2009 sept.;50(3):808-14. [PMID: 19585548]

Ruemmele P și colab. Colangită sclerozantă secundară. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Mai 2009;6(5):287-95. [PMID: 19404269]

colangitei sclerotice primare . Liver Transpl. 2008 iunie;14(6):735-46. [PMID: 18508363]

AFECȚIUNI ALE PANCREANULUI

Vezi Capitolul 39. Carcinom pancreatic și regiune ampulară .

PANCREATITA ACUTĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Apariție bruscă a durerii epigastrice profunde, care adesea iradiază în spate.
- Episoade anterioare, adesea legate de consumul de alcool.
- Greață, vărsături, transpirații, slăbiciune.
- Hipersensibilitate și distensie abdominală, pe lângă febră.
- Leucocitoză, creșterea amilazei și lipazei serice.

Generalități

Majoritatea cazurilor de pancreatită acută sunt legate de boli ale tractului biliar (pasajul unui calcul biliar, aproape întotdeauna cu diametrul mai mic de 5 mm) sau de consumul excesiv de alcool. Fiziopatologia exactă este necunoscută, dar poate include edem sau obstrucție a ampulei lui Vater, reflux biliar în canalele pancreatice și leziuni directe ale celulelor acinare pancreatice prin activarea prematură a enzimelor pancreatice . Printre numeroasele cauze sau relații care predispun, de asemenea, la pancreatită cronică se numără hipercalcemia, hiperlipidemia (chilomicronemie, hipertrigliceridemie sau ambele), traumatismele abdominale (inclusiv intervențiile chirurgicale), medicamentele (cum ar fi azatioprina, mercaptopurina, asparaginaza, pentamidina, didanozina, acidul valproic, tetraciclinele, dapsona, izoniazida, metronidazolul, estrogenul și tamoxifenul [datorită creșterii trigliceridelor serice]), sulfonamidele, mesalamina, tiazidele, enalaprilul, metildopa, procainamida și, eventual, glucocorticoizii, sitagliptina și altele), vasculita, infecțiile (de exemplu, oreion, citomegalovirus, *complexul Mycobacterium avium),* dializa peritoneală , bypass-ul cardiopulmonar, ERCP și mutațiile genetice care predispun, de asemenea, la pancreatită cronică (vezi (vezi mai târziu). La pacienții cu pancreas divizat (o anomalie congenitală în care canalele pancreatice dorsale și ventrale nu reușesc să...) fuziune), pancreatita acută poate rezulta din stenoza papilei minore cu obstrucția fluxului din canalul pancreatic accesor, deși la acești pacienți au fost raportate și cazuri datorate mutațiilor concomitente ale genei regulatorului conductanței transmembranare a fibrozei chistice *(CFTR)* . Pancreatita acută poate rezulta, de asemenea, din consolidarea anormală a canalului pancreatobiliar. Rareori, pancreatita acută poate fi manifestarea inițială a unui neoplasm pancreatic sau ampular. Boala celiacă pare a fi asociată cu un risc crescut atât de pancreatită acută, cât și de pancreatită cronică. Pancreatita acută „idiopatică" este adesea datorată microlitiazei biliare oculte și poate rezulta din disfuncția sfincterului Oddi care cuprinde canalul pancreatic. Între 15 și 25% din cazuri sunt cu adevărat idiopatice. Fumatul crește riscul de pancreatită alcoolică și idiopatică, iar vârsta și obezitatea cresc riscul de boală severă. Incidența pancreatitei a crescut din 1990.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Durerea abdominală epigastrică, de obicei cu debut brusc, este constantă, pulsantă și foarte intensă, agravându-se la mers sau în decubit dorsal; se ameliorează în șezut, aplecat înainte. Durerea radiază în spate, dar poate iradia și la dreapta sau la stânga. Greața și vărsăturile sunt aproape întotdeauna prezente. În atacurile severe, pot apărea slăbiciune, transpirații și anxietate. Pot exista antecedente de consum de alcool sau alimentație excesivă cu puțin timp înainte de atac sau de episoade similare, mai ușoare, sau colici biliare.

Abdomenul este sensibil, în special în abdomenul superior, cel mai adesea fără gardă, rigiditate sau sensibilitate de rebound; poate fi distensiv , iar zgomotele intestinale pot lipsi atunci când este prezent ileusul. Se observă frecvent febră de 38,4 până la 39°C, tahicardie, hipotensiune arterială (inclusiv șoc adevărat), paloare și piele rece și umedă. Icterul ușor este frecvent. Ocazional, o masă originară din pancreasul inflamat sau un pseudochist este palpabilă în abdomenul superior. Insuficiența renală acută (de obicei prerenală) poate apărea la debutul pancreatitei acute.

B. Evaluarea severității

Severitatea pancreatitei alcoolice acute poate fi evaluată folosind **criteriile Ranson** (Tabelul 16-8). Scorurile *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) și *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) pot fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua severitatea. Un sistem simplu de cuantificare clinică în cinci puncte, inclusiv azotul ureic sanguin (BUN) >25 mg/100 mL; stare mentală alterată; sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS); vârsta peste 60 de ani; și revărsat pleural (BISAP) în primele 24 de ore (înainte de începerea insuficienței organice), identifică persoanele cu risc crescut de deces. Mai simplu spus, nivelurile crescute de BUN la internarea în spital și creșterile nivelurilor de BUN în primele ore de la internare sunt asociate independent cu o mortalitate crescută; cu cât creșterea nivelurilor de BUN este mai mare după spitalizare, cu atât rata mortalității este mai mare. Faptul că nu se detectează sensibilitate de rebound la palparea abdominală sau rigiditate a zonei respective și că valorile hematocritului și creatininei serice sunt normale („scorul pancreatitei acute inofensiv" sau HAPS) prezice cu o precizie de 98% că evoluția nu va fi severă.

C. Date de laborator

În 90% din cazuri, nivelurile serice de amilază și lipază cresc (aproape întotdeauna de peste trei ori peste limita superioară a normalului).

Tabelul 16-8. Criteriile Ranson pentru evaluarea severității pancreatitei acute.

Trei sau mai multe dintre următoarele caracteristici prezic o evoluție severă complicată de necroză pancreatică cu o sensibilitate de 60-80%: Vârsta peste 55 de ani
Număr de leucocite > 16.000/ml
Glicemie > 200 mg/100 ml
Lactat dehidrogenază serică > 350 U/L Aspartat aminotransferază > 250 U/L
Dezvoltarea următorilor factori în primele 48 de ore indică un prognostic mai nefavorabil.
Scăderea hematocritului cu peste 10 puncte procentuale
Creșterea azotului ureic sanguin > 5 mg/100 ml P SAU 2 arteriale < 60 mmHg
Calciu seric < 8 mg/100 ml Deficit de baze > 4 meq/L
Sechestrare estimată de fluide > 6 L
Ratele mortalității sunt legate de numărul de criterii prezente[53]

Număr de criterii	Rata mortalității
0-2	1%

[53]Un scor APACHE II > 8 este, de asemenea, corelat cu mortalitatea.

3-4	16%
5-6	40%

cresc de obicei la 100% în decurs de 24 de ore, normalizarea variind în funcție de severitatea bolii. Lipaza rămâne crescută mai mult timp decât amilaza și este puțin mai precisă în diagnosticarea pancreatitei acute. Pot fi prezente leucocitoză (10.000 până la 30.000/μL), proteinurie, cilindri granulari, glucozurie (10% până la 20% din cazuri), hiperglicemie și bilirubina serică crescută. Azotul ureic din sânge și fosfataza alcalină serică pot fi, de asemenea, crescute; testele de coagulare sunt anormale. Creatinina serică crescută (>1,8 mg/dL) la 48 de ore este asociată cu necroza pancreatică. La persoanele cu dovezi clare de pancreatită acută, o valoare serică a ALT mai mare de 150 unități/L sugerează pancreatită biliară. Scăderea calciului seric poate indica saponificare și se corelează bine cu severitatea bolii. Valorile sub 7 mg/100 ml (când albumina serică este normală) sunt asociate cu tetanie și un prognostic slab. Pacienții cu pancreatită acută cauzată de hipertrigliceridemie au de obicei niveluri de trigliceride à jeun mai mari de 1.000 mg/100 ml. O creștere inițială a hematocritului peste 44% indică hemoconcentrație și prezice necroza pancreatică. O concentrație mare de proteină C reactivă (>150 mg/l) după 48 de ore sugerează o boală severă.

Alte teste care oferă simplitate, viteză și cost redus (inclusiv - tripsinogenul urinar 2, peptidele de activare a tripsinogenului și carboxipeptidaza B) nu sunt disponibile pe scară largă. În cazurile de ascită sau revărsat pleural stâng, conținutul de amilază din lichid este ridicat. Electrocardiografia poate evidenția modificări ale undelor ST-T.

D. Imagistică

Radiografiile abdominale simple pot evidenția calculi biliari, o ansă santinelă (un segment al intestinului subțire umplut cu aer, cel mai adesea în cadranul superior stâng), un semn de supresie a colonului (un segment al colonului transvers umplut cu gaz care se termină brusc în zona inflamației pancreatice) sau atelectazie liniară focală a lobului inferior al plămânilor, cu sau fără revărsat pleural. Ecografia nu este aproape niciodată utilă în diagnosticul pancreatitei acute din cauza gazului intermediar din intestin, dar poate identifica calculii biliari. Tomografia computerizată fără substanță de contrast poate demonstra prezența unui pancreas hipertrofic atunci când diagnosticul de pancreatită este incert, poate detecta pseudochisturi, poate distinge între pancreatită și alte posibile probleme intraabdominale și poate oferi o evaluare prognostică inițială (Tabelul 16-9). După primele trei zile de pancreatită acută severă, tomografia computerizată cu un bolus rapid de substanță de contrast intravenoasă după resuscitarea volemică viguroasă este foarte utilă pentru identificarea zonelor de pancreatită necrozantă și evaluarea gradului de necroză. Cu toate acestea, substanța de contrast intravenoasă crește uneori riscul de complicații, cum ar fi pancreatita acută și nefropatia, și trebuie evitată atunci când creatinina serică este mai mare de 1,5 mg/100 ml. RMN-ul pare a fi o alternativă potrivită la CT. Există rapoarte care arată că CT-ul de perfuzie efectuat în ziua 3 este predictiv pentru necroza pancreatică atunci când arată zone de ischemie în pancreas. Prezența acumulării de lichid în pancreas este asociată cu o rată a mortalității mai mare. Aspirația cu ac ghidată prin CT a zonelor de pancreatită necrozantă după a treia zi permite detectarea infecției (aproape întotdeauna cauzată de microorganisme intestinale), ceea ce duce inevitabil la deces, cu excepția cazului în care se efectuează debridare chirurgicală. Prezența bulelor de gaz la CT implică...

Infecția cu microorganisme producătoare de gaze. Ecografia necroza pancreatică infectată este aproape întotdeauna o indicație

Cuadro 16-9. Índice de gravedad de la pancreatitis aguda.

Calificación en la CT	Puntos	Necrosis pancreática	Puntos adicionales	Índice de gravedad[1]	Tasa de mortalidad[2]
A Páncreas normal	0	0%	0	0	0%
B Crecimiento pancreático	1	0%	0	1	0%
C Inflamación pancreática, grasa peripancreàtica o ambas	2	<30%	2	4	<3%
D Acumulación aislada de líquido peripancreático	3	30-50%	4	7	6%
E Dos o más acumulaciones de líquido peripancreático agudo o aire retroperitoneal	4	>50%	6	10	>17%

[1]Índice de gravedad = puntos en la calificación de CT + puntos adicionales.

[2]Con base en el índice de gravedad.

Adaptado con autorización de Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology. 2002 Jun;223(3): 603-13.

endoscopică ajută la identificarea bolilor biliare oculte (de exemplu, calculi mici, nămol biliar), care, împreună cu microlitiaza, se observă la majoritatea pacienților cu pancreatită acută cu aspect idiopatic și este indicată la persoanele cu vârsta peste 40 de ani pentru a exclude malignitatea. CPRE nu este aproape niciodată indicată după un prim episod de pancreatită acută, cu excepția cazului în care există colangită asociată, icter sau se cunoaște prezența unui calcul în canalul biliar comun; cu toate acestea, trebuie luată în considerare ecografia endoscopică sau CPRM, în special după episoade repetate de pancreatită acută. În unele cazuri, aspirația biliară pentru analiza cristalelor poate confirma suspiciunea de microlitiază, iar manometria sfincterului canalului pancreatic poate dezvălui disfuncția sfincterului Oddi ca o cauză a pancreatitei recurente.

Diagnostic diferențial

Pancreatita acută trebuie diferențiată de ulcerul duodenal cu perforație acută, colecistita acută, obstrucția intestinală acută, anevrismul aortic cu scurgeri, colica renală și ischemia mezenterică acută. Amilaza serică poate fi, de asemenea, crescută în cazurile de obstrucție gastrointestinală superioară, gastroenterită, parotită care nu afectează pancreasul (amilază salivară), sarcină ectopică și ca o consecință a administrării de opioide sau a intervențiilor chirurgicale abdominale. Lipaza serică poate fi, de asemenea, crescută în multe dintre aceste afecțiuni.

Complicații

Pierderea de volum intravascular secundară scurgerilor de lichid în patul pancreatic și ileusului cu anse intestinale umplute cu lichid poate provoca azotemie prerenală și chiar necroză tubulară acută fără șoc evident. Aceasta din urmă apare de obicei în decurs de 24 de ore de la debutul pancreatitei acute și durează opt până la nouă zile. Unii pacienți necesită dializă peritoneală sau hemodializă.

Pancreatita necrozantă sterilă sau infectată poate complica evoluția bolii în 5 până la 10% din cazuri și este responsabilă pentru aproape toate decesele. Riscul de infecție nu se corelează cu extinderea necrozei. Necroza pancreatică este adesea însoțită de febră, leucocitoză și, în unele cazuri, șoc; este, de asemenea, asociată cu insuficiență organică (de exemplu, sângerări gastrointestinale, insuficiență pulmonară sau renală) în 50% din cazuri. Deoarece pentru tratament chirurgical, aspirația cu ac fin a țesutului necrotic trebuie efectuată sub ghidaj CT (dacă este necesar, în mod repetat) pentru colorare Gram și cultură.

sindromul de detresă respiratorie *acută (SDRA),* care poate fi suprapus peste disfuncția cardiacă. Acesta se dezvoltă de obicei la trei până la șapte zile după debutul pancreatitei la persoanele care au necesitat volume mari de lichide și coloizi pentru a menține tensiunea arterială și debitul urinar . Majoritatea pacienților cu SDRA necesită ventilație asistată cu presiune pozitivă la sfârșitul expirației (PEEP).

Un abces pancreatic (denumit și pseudochist infectat sau supurativ) este un proces supurativ caracterizat prin febră escaladantă, leucocitoză, sensibilitate localizată și umflare epigastrică, care apare de obicei la șase săptămâni sau mai mult după debutul pancreatitei acute. Poate fi asociat cu revărsat pleural pe partea stângă sau o splină mărită secundară trombozei venoase splenice. Spre deosebire de necroza infectată, rata mortalității este scăzută după drenaj.

Pseudochisturile (adică colecții de lichid încapsulate cu un conținut ridicat de enzime) sunt frecvent observate în pancreatită atunci când se utilizează tomografii computerizate pentru a monitoriza evoluția unui episod acut. Pseudochisturile cu diametrul mai mic de 6 cm se rezolvă spontan. Acestea sunt cel mai frecvent identificate în interiorul sau adiacent pancreasului, dar pot apărea oriunde (de exemplu, mediastinal, retrorectal) ca urmare a extinderii de-a lungul planurilor anatomice. Pseudochisturile sunt multiple în 14% din cazuri; se pot infecta secundar și necesită drenaj, similar unui abces. Erodarea unui vas de sânge prin procesul inflamator poate duce la sângerări semnificative în interiorul chistului.

După recuperarea după pancreatita acută, se poate dezvolta ascita pancreatică cu o creștere treptată a diametrului abdominal și o creștere persistentă a nivelului seric de amilază, fără durere abdominală evidentă. Creșterile marcate ale concentrațiilor de proteine din ascită (>3 g/100 ml) și a amilazei (>1.000 unități/l) sunt tipice. Această afecțiune rezultă din ruptura canalului pancreatic sau drenajul unui pseudochist în cavitatea peritoneală.

Complicațiile rare ale pancreatitei acute includ hemoragia cauzată de erodarea unui vas de sânge care formează un pseudoaneurism și necroza colonică. Pancreatita cronică se dezvoltă în aproximativ 10% din cazuri. Diabetul zaharat permanent și insuficiența pancreatică exocrină apar rareori după un singur episod acut.

► Tratament

A. Tratamentul bolilor acute

1. Boală ușoară. În majoritatea cazurilor, pancreatita acută este o boală ușoară („pancreatită acută non-severă") care se vindecă spontan în câteva zile. Pancreasul este „în repaus" cu un regim de absență a alimentelor și a lichidelor pe cale orală, repaus la pat și, la pacienții cu durere moderat severă sau ileus și distensie abdominală sau vărsături, aspirație nazogastrică. Durerea este controlată cu meperidină, până la 100 până la 150 mg intramuscular la fiecare 3 până la 4 ore, după cum este necesar. La pacienții cu disfuncție hepatică sau renală severă, poate fi necesară o reducere a dozei. Se credea că morfina provoacă spasm al sfincterului Oddi, dar acum este considerată o alternativă acceptabilă și, având în vedere potențialele efecte adverse ale meperidinei, este chiar preferată. Administrarea orală de lichide și alimente poate fi reluată atunci când pacientul nu mai are durere și are zgomote intestinale (chiar dacă amilaza serică rămâne crescută). Lichidele limpezi sunt oferite mai întâi și se prescrie o progresie treptată către o dietă săracă în grăsimi, ghidată de toleranța pacientului și de absența durerii. Durerea reapare la 20% dintre pacienți la reluarea alimentației. După recuperarea după pancreatita biliară acută, se efectuează colecistectomia laparoscopică, deși în cazuri selectate se poate efectua singură sfinterotomie endoscopică. La persoanele cu pancreatită recurentă asociată cu un pancreas divizat, inserarea unei endoproteze în papila minoră (sau sfinterotomie a papilei minore) poate reduce frecvența atacurilor ulterioare, deși complicațiile apar adesea în urma acestui tratament. Hipertrigliceridemia cu pancreatită acută a fost tratată cu insulină, heparină sau aferează, deși beneficiul unor astfel de strategii nu a fost dovedit.

2. Boală severă. În cea mai severă pancreatită (în special - pancreatita necrozantă), pot exista scurgeri considerabile de lichide, necesitând volume mari de fluide intravenoase pentru a menține volumul intravascular (de exemplu, 500 până la 1000 ml/h timp de câteva ore, apoi 250 până la 300 ml/h). Monitorizarea în unitatea de terapie intensivă este necesară, iar hidratarea intravenoasă intensivă este de o importanță capitală. Când există dovezi de hipocalcemie cu tetanie, se administrează intravenos gluconat de calciu. Pot fi necesare transfuzii de plasmă proaspătă congelată sau albumină serică la persoanele cu coagulopatie sau hipoalbuminemie. Riscul de SDRA poate fi crescut cu soluții coloidale. Dacă șocul persistă după înlocuirea adecvată a volumului (inclusiv concentratul de globule roșii), pot fi necesare antihipertensive. La pacienții care necesită volume mari de fluide parenterale, presiunea venoasă centrală și gazele sanguine trebuie monitorizate la intervale regulate. Nutriția parenterală (inclusiv fluidele) trebuie luată în considerare la pacienții cu pancreatită severă și ileus care nu vor primi nutriție orală timp de cel puțin șapte până la zece zile. Nutriția enterală prin sondă nazogastrică sau nazojejunală este preferată, dar este posibil să nu fie tolerată de unii pacienți cu ileus. Utilizarea de rutină a antibioticelor pentru a preveni transformarea necrozei pancreatice sterile în necroză infectată rămâne controversată și nu este indicată la pacienții cu necroză pancreatică mai mică de 30%. Administrarea de imipenem (500 mg la fiecare 8 ore intravenos) și, eventual, cefuroximă (1,5 g intravenos la fiecare 8 ore, urmată de 250 mg oral la fiecare 12 ore) timp de cel mult 14 zile la persoanele cu necroză pancreatică sterilă pare să reducă riscul de infecție pancreatică și mortalitate. Meropenemul și combinația de ciprofloxacină și metronidazol nu par să atenueze frecvența necrozei infectate, a insuficienței multiple de organe sau a decesului. Când se confirmă necroza infectată, administrarea de imipenemul sau meropenemul trebuie prelungită. Rolul somatostatinei intravenoase în pancreatita acută severă nu este încă bine înțeles, iar octreotida nu se consideră că oferă niciun beneficiu. Până în prezent, nu s-a demonstrat că probioticele reduc complicațiile infecțioase ale pancreatitei severe și, de fapt, pot crește mortalitatea. S-a raportat că alopurinolul și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (administrate rectal) și ulinastatina, un alt inhibitor de protează, reduc frecvența și severitatea pancreatitei după ERCP. Există dovezi contradictorii cu privire la faptul dacă riscul de pancreatită după ERCP este redus prin administrarea de somatostatină, octreotidă, gabexat, mesilat și alți inhibitori de protează sau nitroglicerină. Lexipafantul, un antagonist al factorului de activare plachetară, pare să nu ofere niciun beneficiu. Plasarea de stenturi în canalul sau orificiul pancreatic reduce riscul de pancreatită post-ERCP și este o practică din ce în ce mai frecventă.

B. Tratamentul complicațiilor și urmărirea acestora

În toate cazurile de pancreatită acută severă, este necesară consultarea unui chirurg. Dacă există îndoieli cu privire la diagnostic și investigațiile indică o probabilitate mare de apariție a unei leziuni grave care poate fi corectată chirurgical (de exemplu, un ulcer peptic perforat), este indicată laparotomia exploratorie. Când se constată pe neașteptate pancreatita acută, închiderea fără intervenție este rezonabilă. Dacă pancreatita apare ușoară și este prezentă colelitiaza sau microlitiaza, pot fi justificate colecistectomia și colecistostomia. Dacă pancreatita severă rezultă din coledocolitiază (în special dacă este prezent icter [bilirubină serică totală >5 mg/100 ml] sau colangită), este indicată ERCP cu sfinterotomie endoscopică și extracția calculilor. CPRM poate ajuta la identificarea pacienților pentru ERCP terapeutică. Sfincterotomia endoscopică nu pare să îmbunătățească prognosticul pancreatitei severe în absența colangitei sau icterului.

Intervenția chirurgicală prelungește supraviețuirea la persoanele cu pancreatită necrozantă și deteriorare clinică cu insuficiență multiorganică sau lipsă de rezoluție cu patru săptămâni. Intervenția chirurgicală este aproape întotdeauna indicată atunci când este prezentă necroza infectată. Scopul său este de a debrida pancreasul necrotic și țesutul înconjurător, precum și de a stabili un drenaj adecvat. Rezultatele se îmbunătățesc dacă intervenția chirurgicală este amânată până când necroza s-a organizat, ceea ce apare la aproximativ patru săptămâni de la debutul bolii. În anumite cazuri, se recomandă drenajul necrozei pancreatice compartimentate sub ghidaj radiografic, endoscopic (transgastric sau transduodenal) sau laparoscopic, cel puțin ca măsură temporară, în funcție de experiența practicianului. Nu s-a demonstrat încă că lavajul peritoneal îmbunătățește supraviețuirea în pancreatita acută severă, parțial pentru că nu reduce riscul complicațiilor septice ulterioare.

Dezvoltarea unui abces pancreatic este o indicație pentru drenaj percutanat sau chirurgical prompt. Pseudochisturile cronice necesită drenaj endoscopic, percutanat prin cateter sau chirurgical atunci când sunt infectate sau însoțite de durere persistentă, pancreatită sau obstrucție a căii biliare comune. În infecțiile pancreatice, imipenemul, 500 mg la fiecare 8 ore intravenos, este o alegere potrivită pentru terapia antibiotică, deoarece concentrațiile bactericide sunt atinse în țesutul pancreatic pentru aproape toate microorganismele cauzatoare. Scurgerile și fistulele canalelor pancreatice pot necesita tratament endoscopic sau chirurgical.

► Prognoză

Ratele mortalității prin pancreatită acută au scăzut de la cel puțin

10% la 5% din anii 1980, dar mortalitatea prin pancreatită acută severă (mai mult de trei criterii Ranson; Tabelul 16-8) este încă de cel puțin 20%, cu rate de 10% și 25% pentru cei cu necroză sterilă, respectiv infectată. Dezvoltarea pancreatitei acute severe poate fi anticipată pe baza componentelor răspunsului inflamator sistemic prezente la internarea în spital. Jumătate din decese apar în primele două săptămâni sau sunt de obicei cauzate de insuficiență multiplă de organe; aceasta din urmă, dacă persistă dincolo de primele 48 de ore, are o rată a mortalității mai mare de 50%. Decesele ulterioare sunt cauzate de complicații ale necrozei infectate. Infecțiile nosocomiale cresc rata mortalității prin pancreatită acută, indiferent de severitatea acesteia. Recidivele sunt frecvente în pancreatita alcoolică, dar frecvența lor poate fi redusă prin intervenții repetate pentru combaterea consumului de alcool la intervale regulate după ce individul se întoarce acasă. Riscul de pancreatită cronică după un episod al formei alcoolice acute este de 13% la 10 ani și de 16% la 20 de ani.

► Când să se spitalizeze

Aproape toți pacienții cu pancreatită acută ar trebui spitalizați .

Lankisch PG și colab. Scorul inofensiv al pancreatitei acute: un algoritm clinic pentru stratificarea inițială rapidă a bolii non-severe. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 iunie;7(6):702-5. [PMID: 19245846]
Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Pancreatită. JAMA. 2 aprilie 2008; 299(13):1630. [PMID: 18387937]
Tsuang W și colab. Pancreatită hipertrigliceridemică: prezentare și tratament. Am J Gastroenterol. 2009 Apr;104(4):984-91. [PMID: 19293788]

Wu BU și colab. Modificările timpurii ale azotului ureic din sânge prezic mortalitatea în pancreatita acută. Gastroenterologie. Iulie 2009;137(1):129-35. [PMID: 19344722]

PANCREATITA CRONICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere epigastrică cronică sau intermitentă, steatoree, pierdere în greutate, imagistică pancreatică anormală.
- Un mnemonic util pentru factorii predispozanți pentru pancreatita cronică este TIGAR-O: pancreatită acută severă toxico-metabolică, idiopatică, genetică, autoimună, recurentă sau obstructivă.

► Informații generale

Pancreatita cronică apare cel mai frecvent la persoanele alcoolice (70 până la 80% din cazuri). Riscul acestei boli crește odată cu durata și cantitatea de alcool consumată, dar doar 5 până la 10% dintre alcoolici dezvoltă pancreatită. Literatura medicală indică faptul că fumatul accelerează progresia pancreatitei alcoolice cronice. Aproximativ 2% dintre persoanele cu hiperparatiroidism suferă de pancreatită. În regiunile tropicale din Africa și Asia, cea mai frecventă cauză a acestei afecțiuni este pancreatita tropicală, legată parțial de malnutriție. Un calcul, o strictură sau o tumoră care obstrucționează pancreasul poate duce la pancreatită obstructivă cronică. Pancreatita autoimună este asociată cu hipergamaglobulinemie (în special IgG4) și adesea cu anticorpi și alte boli autoimune și răspunde la corticosteroizi. Aproximativ 10 până la 20% din cazuri sunt idiopatice, cu debut precoce (vârsta mediană 23 de ani) sau debut tardiv (vârsta mediană 62 de ani). Anumiți factori genetici pot predispune la pancreatită cronică în unele cazuri, inclusiv mutații în *gena* regulatorului conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR), gena inhibitorului tripsinei secretorii pancreatice *(PSTI,* inhibitorul serin proteazei *SPINK1*) și, posibil, gena pentru uridin 5'-difosfat glucuronosiltransferază. Mutația genei tripsinogen de pe cromozomul 7 *(serin proteaza 1, PRSS1)* este asociată cu pancreatita ereditară , care se transmite ca o trăsătură autosomal dominantă cu penetranță variabilă. Un mnemonică utilă pentru factorii care predispun la pancreatită cronică este TIGAR-O: pancreatită toxico-metabolică acută severă, idiopatică, genetică, autoimună, recurentă sau obstructivă.

Patogeneza pancreatitei cronice poate fi explicată prin *ipoteza SAPE (evenimentul sentinel acut pancreatitis),* conform căreia primul episod (santinelă) de acest tip inițiază un proces inflamator care are ca rezultat leziuni și ulterior fibroză („necroză-fibroză"). În multe cazuri, pancreatita cronică se perpetuează; caracteristicile sale includ durere cronică sau episoade recurente de pancreatită acută și, în cele din urmă, insuficiență pancreatică exocrină sau endocrină (mai devreme în pancreatita alcoolică decât în alte tipuri). După mulți ani, durerea cronică se poate rezolva spontan sau ca urmare a unei intervenții special concepute pentru a aborda cauza subiacentă a durerii.

Peste 80% dintre adulți suferă de diabet la 25 de ani de la debutul clinic al pancreatitei cronice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Episoadele persistente sau recurente de durere epigastrică în cadranul superior stâng, care iradiază în regiunea lombară superioară stângă, sunt tipice. Anorexia, greața, vărsăturile, constipația, flatulența și pierderea în greutate sunt frecvente. În timpul fazelor acute, se poate observa o ușoară întindere musculară care protejează pancreasul și ileusul. Atacurile pot dura doar câteva ore sau până la două săptămâni; pe termen lung, durerea poate fi aproape continuă. Ulterior, în evoluția bolii, este posibilă steatoreea (indicată de scaune grase, voluminoase și cu miros neplăcut).

B. Date de laborator

În timpul crizelor acute, nivelurile serice de amilază și lipază pot crește; cu toate acestea, un nivel normal de amilază nu exclude diagnosticul . Nivelurile serice de fosfatază alcalină și bilirubină pot crește din cauza compresiei canalului biliar comun. Poate fi prezentă glucozurie. Analiza scaunului poate demonstra un exces de grăsime fecală. Insuficiența pancreatică este de obicei confirmată de răspunsul la suplimentarea cu enzime pancreatice. Testul de stimulare cu secretină poate fi utilizat, dacă este disponibil, precum și detectarea nivelurilor scăzute de chimotripsină sau elastază fecală, deși acestea din urmă nu au sensibilitate și specificitate. Malabsorbția vitaminei B12 este detectată în aproximativ 40% din cazuri , dar deficiența clinică, ca și în cazul vitaminelor liposolubile, este rară. Sunt disponibile teste de diagnostic precise pentru mutațiile majore ale genei tripsinogenului. Cu toate acestea, din cauza incertitudinii cu privire la mecanismele care leagă mutațiile heterozigote *CFTR* și *PSTI* de pancreatită, testarea genetică pentru mutații în aceste două gene nu este recomandată în prezent. Niveluri crescute de IgG4, ANA și anticorpi împotriva lactoferinei și anhidrazei carbonice II au fost raportate la persoanele cu pancreatită autoimună ; anticorpi împotriva peptidei A1P17 și a componentei E3 a

ubiquitinei protein ligazei, n-recognina 2, au fost, de asemenea, raportați la un procent ridicat de persoane cu această formă de pancreatită, deși au fost observați și la unii pacienți cu cancer pancreatic. Biopsia pancreatică, dacă este necesară, relevă un infiltrat inflamator limfoplasmocitar care prezintă în mod caracteristic imunomarcare cu IgG4 , care se observă și în probele de biopsie din ampula lui Vater, canalul biliar comun și glandele salivare.

C. Imagistică

La 30% dintre persoanele afectate, radiografiile simple arată - calcificări datorate litiazei pancreatice. CT-ul poate evidenția calcificări care nu se observă pe radiografiile simple, precum și dilatarea ductală și heterogenitatea sau atrofia glandei. Ocazional, aceste constatări ridică suspiciunea de cancer pancreatic („pancreatită cronică cu umflare"). Cel mai sensibil studiu imagistic pentru pancreatita cronică este ERCP, care poate evidenția canale dilatate, calculi intraductali, stricturi sau pseudochisturi; cu toate acestea, rezultatele pot fi normale la persoanele cu așa-numita pancreatită cu modificări minime. CPRM și ecografia endoscopică (cu prelevare de probe de țesut pancreatic) sunt alternative neinvazive la ERCP. Criteriile ecografiei endoscopice („Rosemont") pentru diagnosticarea pancreatitei cronice includ focare hiperecogene cu umbrire indicativă a calculilor în canalul și lobulii pancreatici, cu un model în formă de fagure de miere al parenchimului pancreatic. Caracteristicile imagistice distinctive ale pancreatitei autoimune includ mărirea difuză a pancreasului, o margine periferică de hipoatenuare și stenoza neregulată a canalului pancreatic principal. În Statele Unite, diagnosticul pancreatitei autoimune se bazează pe criteriile HISORt: histologie, imagistică, serologie, afectarea altor organe și răspunsul la terapia cu corticosteroizi.

Complicații

Dependența de opioide este frecventă. Alte complicații frecvente - includ diabetul zaharat, adesea labil, pseudochistul sau abcesul pancreatic, enzimele hepatice colestatice cu sau fără icter, stenoza canalului biliar comun, steatoreea, malnutriția și ulcerul peptic. Cancerul pancreatic se dezvoltă în 4% din cazuri după 20 de ani; acest risc poate fi legat de consumul de tutun și alcool. La pacienții cu pancreatită ereditară, riscul de cancer pancreatic crește după vârsta de 50 de ani și ajunge la 19% până la vârsta de 70 de ani (Capitolul 39).

► Tratament

Bolile coexistente ale tractului biliar care pot fi corectate trebuie tratate cu intervenții chirurgicale.

A. Măsuri medicale

Trebuie prescrisă o dietă săracă în grăsimi. Alcoolul este interzis deoarece declanșează crize frecvente. Opioidele trebuie evitate, dacă este posibil. Medicamentele preferate pentru durere sunt paracetamolul, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), tramadolul și propoxifenul, împreună cu alți agenți modificatori ai durerii, cum ar fi antidepresivele triciclice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și gabapentina. Steatoreea este tratată cu suplimente pancreatice alese pentru activitatea lor ridicată a lipazei. O doză totală de 20.000 de unități de lipază sub formă de capsule se administrează în timpul meselor (Tabelul 16-10). Uneori pot fi necesare doze mai mari. Comprimatele trebuie administrate la începutul, în timpul și la sfârșitul mesei. Administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor H_2 (de exemplu, ranitidină, 150 mg oral de două ori pe zi), un inhibitor al pompei de protoni (cum ar fi omeprazolul, 20 până la 60 mg oral zilnic) sau bicarbonat de sodiu, 650 mg oral înainte și după mese, scade inactivarea acidă a lipazei și, prin urmare, poate reduce și mai mult steatoreea. Preparatele microîncapsulate enteric pot oferi avantaje în anumite cazuri de pancreatită alcoolică și fibroză chistică. Cu toate acestea, la persoanele cu fibroză chistică, tratamentul cu doze mari de enzime pancreatice a fost asociat cu stenoza colonului ascendent. Durerea secundară pancreatitei idiopatice cronice este ameliorată în unele cazuri prin utilizarea de enzime pancreatice neenterice sau octreotidă, 200 mcg subcutanat de trei ori pe zi. Diabetul zaharat concomitent trebuie tratat (Capitolul 27). Pancreatita autoimună este tratată cu prednison, 40 mg/zi oral, timp de una până la două luni.

luni, urmată de o reducere treptată cu 5 mg la fiecare două până la patru săptămâni. În 45% din cazuri nu există răspuns sau apare o recidivă (în special la pacienții care au și colangită asociată cu IgG4); azatioprina pare să reducă riscul de recidivă, iar alte tratamente imunosupresoare sunt în curs de investigare.

Cuadro 16-10. Preparados seleccionados de enzimas pancreáticas en Estados Unidos.

Producto	Contenido enzimàtico en unidades por dosis		
	Lipasa	Amilasa	Proteasa
Preparaciones convencionales			
Viokase 8	8 000	30 000	30 000
Viokase 16	16 000	60 000	60 000
Pancrelipasa	8 000	30 000	30 000
Preparaciones microencapsuladas con capa entérica			
Creon 10	10 000	33 200	37 500
Creon 20	20 000	66 400	75 000
Lipram PN10	10 000	30 000	30 000
Lipram UL12	12 000	39 000	39 000
Lipram PN16	16 000	48 000	48 000
Lipram UL18	18 000	58 500	58 500
Lipram UL20	20 000	65 000	65 000
Pancrease MT10	10 000	30 000	30 000
Pancrease MT16	16 000	48 000	48 000
Pancrease MT20	20 000	56 000	44 000
Pangestyme CN10	10 000	33 200	37 500
Pangestyme UL12	12 000	39 000	39 000
Pangestyme MT16	16 000	48 000	48 000
Pangestyme UL20	20 000	65 000	65 000
Ultrase MT12	12 000	39 000	39 000
Ultrase MT20	20 000	65 000	65 000

Fuente: American Society of Health System Pharmacists, *Drug Information*, 2009.

B. Tratament chirurgical și endoscopic

În pancreatita cronică, tratamentul endoscopic sau intervenția chirurgicală sunt uneori indicate pentru a corecta problema biliară subiacentă, a asigura fluxul bilei către duoden, a drena un pseudochist persistent, a corecta alte complicații, a elimina obstrucția canalului pancreatic, a încerca să amelioreze durerea sau a exclude cancerul pancreatic. Fibroza hepatică poate fi ameliorată după drenajul biliar. Obstrucția distală a canalului coledoc poate fi ameliorată prin plasarea endoscopică a mai multor stenturi în canalul biliar. Când obstrucția capătului duodenal al canalului pancreatic poate fi demonstrată prin ERCP, dilatarea sau stentarea canalului sau rezecția cozii pancreasului cu implantarea capătului distal al canalului prin pancreaticojejunostomie pot da rezultate bune. Când canalul pancreatic este dilatat difuz, anastomoza acestuia, după deschiderea longitudinală cu o ansă defuncționalizată de jejunul (procedura Puestow modificată), uneori combinată cu rezecția capului pancreasului, ameliorează durerea la 80% dintre pacienți. În cazuri avansate, pancreatectomia subtotală sau totală poate fi considerată ca ultimă soluție, dar eficacitatea sa este variabilă și este asociată cu o rată ridicată de insuficiență pancreatică și diabet zaharat. Administrarea perioperatorie de somatostatină sau octreotidă poate reduce riscul de fistule pancreatice postoperatorii. Este indicat drenajul endoscopic sau chirurgical al pseudochisturilor simptomatice și, în multe cazuri, al celor cu diametrul mai mare de 6 cm. Ecografia endoscopică poate facilita selectarea locului optim pentru drenajul endoscopic. Ascita pancreatică sau fistulele pancreatopleurale datorate disfuncției ductului pancreatic pot fi tratate prin plasarea endoscopică a unui stent prin ductul lezat. La unii pacienți, durerea este ameliorată prin sfincterotomie pancreatică sau fragmentarea calculilor din ductul pancreatic prin litotripsie și îndepărtare endoscopică. La pacienții cu durere cronică și canale nedilatate, se poate lua în considerare blocul nervos plexului celiac percutanat ghidat prin CT sau ecografie endoscopică, care rezolvă durerea (deși adesea doar pe scurt) la aproximativ jumătate dintre pacienți. S-a raportat că o singură ședință de radioterapie ameliorează durerea refractară.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu pancreatită cronică trebuie să fie supuși unor proceduri diagnostice și terapeutice.

► Prognoză

Pancreatita cronică duce adesea la dizabilitate. Prognosticul este mai bun la persoanele cu forma acută recurentă a afecțiunii cauzată de o afecțiune tratabilă, cum ar fi colelitiaza, coledocolitiaza, stenoza sfincterului Oddi sau hiperparatiroidismul, și la persoanele cu pancreatită autoimună. Tratamentul medicamentos al hiperlipidemiei care însoțește adesea această afecțiune previne uneori atacurile recurente de pancreatită. În pancreatita alcoolică, există o șansă mai mare de ameliorare a durerii atunci când canalul pancreatic dilatat este decomprimat. La persoanele cu o afecțiune în care chirurgia decompresivă nu este posibilă, unul dintre rezultatele frecvente ale tratamentului este dependența de opioide.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Durere intensă.
- Icter recent.
- Febră recentă.

Catalano MF și colab. Criterii bazate pe EUS pentru diagnosticul pancreatitei cronice : clasificarea Rosemont. Gastrointest Endosc. 2009 iunie;69(7):1251-61. [PMID: 19243769]

Lieb JG al II-lea și colab. Articol de sinteză: durere și pancreatită cronică. Aliment Pharmacol Ther. 1 aprilie 2009;29(7):706-19. [PMID: 19284407]

Sandanayake NS și colab. Prezentarea și gestionarea recăderii post-tratament în pancreatita autoimună/ langita asociată cu imunoglobuline G4. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Oct;7(10):1089-96. [PMID: 19345283]

Trastornos de las mamas

Armando E. Giuliano, MD
Sara A. Hurvitz, MD

17

TULBURĂRI BENIGNE ALE SÂNULUI

MODIFICĂRI FIBROCHISTICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Prezența tumorilor mamare dureroase, adesea multiple și aproape întotdeauna bilaterale.
- Fluctuațiile rapide ale dimensiunii malformațiilor sunt frecvente .
- Durerea apare de obicei sau devine mai intensă, iar dimensiunea sânilor crește în timpul fazei premenstruale a ciclului.
- Sunt mai frecvente între vârstele de 30 și 50 de ani. Sunt rare la femeile aflate la postmenopauză care nu primesc terapie de substituție hormonală.

► Informații generale

Modificările fibrochistice sunt cea mai frecventă leziune a sânului. Deși sunt cunoscute în general sub numele de „boală fibrochistică", ele nu reprezintă de fapt o tulburare histopatologică sau anatomică. Sunt frecvent observate la femeile cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani, dar sunt rare la femeile aflate la postmenopauză care nu utilizează terapie de substituție hormonală. Estrogenii sunt considerați un factor care contribuie. Există un posibil risc crescut la femeile care consumă alcool, în special cele cu vârsta cuprinsă între 18 și 22 de ani.

Modificările fibrochistice includ o gamă largă de modificări benigne ale epiteliului mamar, unele dintre ele fiind atât de frecvente la sânii normali încât pot fi variante ale tabloului histologic normal, dar sunt totuși denumite „afecțiune" sau „boală".

Constatările microscopice ale modificărilor fibrochistice includ chisturi (atât macroscopice, cât și microscopice), papilomatoză, adenoză, fibroză și hiperplazie epitelială ductală. Deși modificările fibrochistice au fost considerate a crește riscul de cancer mamar ulterior, doar variantele cu proliferare (în special cu atipie) a componentelor epiteliale reprezintă factori de risc reali.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Modificările fibrochistice pot produce un nodul asimptomatic descoperit întâmplător la nivelul sânului, dar prezența durerii sau a sensibilității este cea care atrage adesea atenția asupra acestor modificări. Disconfortul apare frecvent sau se agravează în faza premenstruală a ciclului, o perioadă în care chisturile tind să crească. Fluctuațiile de dimensiune și apariția sau dispariția rapidă a unui nodul mamar sunt frecvente în această tulburare, la fel ca și nodulii multipli sau bilaterali și secrețiile seroase ale mamelonului. Pacientele raportează adesea antecedente de nodul mamar tranzitoriu sau dureri ciclice la nivelul sânului.

B. Teste de diagnostic

Mamografia și ecografia trebuie utilizate pentru a evalua orice masă la o pacientă cu boală fibrochistică. Ecografia singură poate fi utilizată la femeile sub 30 de ani. Deoarece o malformație datorată modificărilor fibrochistice poate fi imposibil de distins de carcinom doar pe baza constatărilor clinice, leziunile suspecte trebuie biopsiate . Se poate solicita citologie pentru *aspirație cu ac fin (PAAF)* , dar orice masă non-malignă suspectă, determinată prin citologie, trebuie excizată dacă nu se rezolvă în câteva luni. Intervenția chirurgicală trebuie să fie conservatoare, deoarece obiectivul său principal este de a exclude cancerul.

Uneori este suficientă o biopsie cu ac gros sau o citologie a materialului obținut prin aspirație cu ac fin. Mastectomia simplă sau excizia extinsă a țesutului mamar sunt rareori indicate în cazurile de modificări fibrochistice.

Diagnostic diferențial

Durerea, dimensiunile fluctuante și leziunile multiple sunt cele mai utile caracteristici pentru diferențierea modificărilor fibrochistice de carcinom. Dacă se observă o masă predominantă, diagnosticul de cancer trebuie presupus până la excluderea acestuia prin biopsie. Mamografia poate fi utilă, dar țesutul mamar la femeile tinere este adesea prea radiodens pentru a permite o imagistică utilă. Ecografia poate distinge între o masă chistică și una solidă, în special la

► Tratament

Când modificările fibrochistice sunt diagnosticate printr-o biopsie anterioară sau când sunt suspectate din cauza unui istoric comun, este indicată aspirația unei mase bine definite care sugerează un chist pentru a ameliora durerea și, mai important, pentru a confirma natura sa chistică. Pacientul este apoi reexaminat la intervale regulate. Biopsia se efectuează dacă nu se obține lichid prin aspirație, dacă lichidul este sanguinolent, dacă o masă persistă după aspirație sau dacă se observă o masă persistentă sau recurentă în orice moment al urmăririi.

Cel mai bun tratament pentru durerile de sân asociate cu modificări fibrochistice extinse este evitarea traumatismelor și purtarea unui sutien care să ofere susținere zi și noapte. Terapia hormonală nu este recomandată deoarece nu vindecă tulburarea și are efecte secundare nedorite . *A fost utilizat* danazol (100 până la

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

200 mg oral de două ori pe zi), un androgen sintetic și singurul tratament aprobat de FDA pentru pacienții cu dureri severe. Acest tratament suprimă gonadotropinele hipofizare, dar efectele sale androgenice (acnee, edem, hirsutism) îl fac adesea intolerabil; în practică este utilizat doar ocazional. În mod similar, tamoxifenul ameliorează unele simptome ale modificărilor fibrochistice; cu toate acestea, din cauza efectelor sale secundare, nu este potrivit pentru femeile tinere, cu excepția cazului în care este administrat pentru a reduce riscul de cancer. Femeile aflate la postmenopauză și care primesc terapie de substituție hormonală o pot întrerupe sau pot modifica doza pentru a reduce durerea. S-a demonstrat că uleiul de luminiță de seară (EPO), o formă naturală de acid gamolenic, reduce durerea la 44 până la 58% dintre persoane. Doza de acid gamolenic este de șase capsule a câte 500 mg, administrate oral de două ori pe zi. Studiile au arătat, de asemenea, că o dietă cu conținut scăzut de grăsimi sau o scădere a grăsimilor alimentare poate diminua simptomele dureroase asociate cu boala fibrochistică. Sunt în curs de desfășurare mai multe studii pentru a stabili efectele tratamentelor topice, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și medicamentele hormonale topice, cum ar fi tamoxifenul.

Rolul cafeinei în dezvoltarea și gestionarea modificărilor fibrochistice este controversat. Unele studii sugerează că eliminarea cafeinei din dietă este legată de o ameliorare, în timp ce altele infirmă complet un astfel de beneficiu. Mulți pacienți sunt conștienți de aceste studii și raportează ameliorarea simptomelor după întreruperea consumului de cafea, ceai și ciocolată. În mod similar, multe femei consideră că vitamina E (400 UI zilnic) este utilă. Cu toate acestea, astfel de observații rămân anecdotice.

► Prognoză

Exacerbările durerii, sensibilității și formării de chisturi pot apărea oricând până la menopauză, când simptomele se rezolvă de obicei, cu excepția persoanelor care primesc terapie de substituție hormonală. Pacientele trebuie sfătuite să își examineze sânii lunar după menstruație și să își informeze medicul dacă apar noduli. Riscul de a dezvolta cancer mamar la femeile cu modificări fibrochistice care prezintă anomalii epiteliale proliferative sau atipice este mai mare decât în populația generală. Aceste paciente trebuie evaluate cu atenție prin examen fizic și studii imagistice.

Guray M și colab. Boli benigne ale sânului: clasificare, diagnostic și tratament . Oncologist. Mai 2006;11(5):435-49. [PMID: 16720843]
Mannello F și colab. Chistul macroscopic al sânului uman și lichidul chistic: studii biomoleculare, morfologice și clinice. Breast Cancer Res Treat. Mai 2006;97(2):115-29. [PMID: 16331347]
Rosolowich V și colab. MastalgiaJ Obstet Gynaecol Can. 2006 ian.;28(1):49-71.
Barrio AV și colab. Caracteristici clinicopatologice și rezultate pe termen lung a 293 de tumori filoide ale sânului. Ann Surg Oncol. Octombrie 2007;14(10):2961-70. [PMID: 17562113]
Bode MK și colab. Ecografia și biopsia cu ac grudar în diagnosticul diferențial al fibroadenomului și al filodelor tumorale. Acta Radiol. 2007 sept.;48(7):708-13. [PMID: 17728999]
Lee AH și colab. Caracteristici histologice utile în distincția dintre tumora filodă și fibroadenom la biopsia cu ac a sânului. Histopathology. 2007 sept.;51(3):336-44. [PMID: 17727475]
Liang MI și colab. Tumori gigante mamare: gestionarea chirurgicală a tumorilor filoide, potențial pentru chirurgia reconstructivă și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. World J Surg Oncol. 11 noiembrie 2008;6:117. [PMID: 19014438]
Telli ML și colab. Tumorile filoide ale sânului: istoric natural, diagnostic și tratament. J Natl Compr Canc Netw. 2007 Mar;5(3):324-30. [PMID: 17439760]
[PMID: 16533457]
Srivastava A și colab. Managementul mastalgiei bazat pe dovezi: o meta- analiză a studiilor randomizate. Breast. Octombrie 2007;16(5):503-12. [PMID: 17509880]

FIBROADENOMUL MĂNAR

Acest neoplasm benign comun apare cel mai adesea la femeile tinere, de obicei în decursul a 20 de ani de la pubertate. Este ceva mai frecvent la femeile de culoare și tinde să apară la o vârstă mai tânără. Tumorile multiple sunt observate la 10 până la 15% dintre pacienți.

Un fibroadenom tipic este o tumoră rotundă sau ovoidă cu o - consistență cauciucată, bine delimitată, relativ mobilă, nedoloridă, cu diametrul de 1 până la 5 cm și este de obicei descoperită întâmplător. Diagnosticul clinic la pacienții tineri este în general simplu. La femeile peste 30 de ani, trebuie luate în considerare modificările fibrochistice ale sânului și carcinomul. Chisturile pot fi identificate prin aspirație sau ecografie. Fibroadenoamele, în general, nu apar după menopauză, deși pot apărea ocazional după terapia hormonală.

Tratamentul nu este necesar dacă diagnosticul poate fi stabilit - prin biopsie cu ac sau examen citologic. Când diagnosticul este incert, se efectuează excizie sau biopsie cu ac central asistată de vacuum, iar specimenul este examinat histopatologic. Într-un studiu din 2005, crioablația sau congelarea fibroadenomului părea a fi o procedură sigură dacă leziunea era în concordanță cu diagnosticul înainte de rezecție. Crioablația nu este potrivită pentru toate fibroadenoamele, deoarece unele sunt prea mari pentru a fi congelate sau diagnosticul poate fi îndoielnic. Avantajele crioablației față de observație sunt neclare. Aproape niciodată nu este posibil să se facă distincția între un fibroadenom mare și o tumoare filodă doar pe baza biopsiei cu ac sau a constatărilor imagistice.

O **tumoră filodă** este o malformație asemănătoare fibroadenomului, cu o stromă celulară cu creștere rapidă. Poate ajunge la dimensiuni mari și, dacă este îndepărtată inadecvat, prezintă recidivă locală. Leziunea poate fi benignă sau malignă. În primul caz, se tratează prin excizie locală cu o marjă de țesut mamar normal înconjurător. Tratamentul tumorilor filode maligne este mai controversat, dar rezecția completă cu o marjă de țesut normal previne recidiva. Deoarece aceste tumori sunt mari, uneori este necesară o mastectomie simplă. Disecția ganglionilor limfatici nu se efectuează deoarece porțiunea sarcomatoasă a tumorilor metastazează la plămâni, nu la ganglionii limfatici.

SECREȚIA PENTRU PEZÓN

În ordinea descrescătoare a frecvenței, următoarele sunt cauze frecvente ale secrețiilor mamelonare la femeile care nu alăptează: ectazia ductală, papilomul intraductal și carcinomul. Caracteristicile importante ale secrețiilor și alți factori care ar trebui evaluați prin istoricul medical și examenul fizic sunt următoarele:

1. Natura secreției (seroasă, sanguinolentă sau alta).
2. Relația cu o tumoră.
3. Unilateral sau bilateral.
4. Conducte simple sau multiple.
5. Descărcarea este spontană (persistentă sau intermitentă) sau trebuie obținută prin compresie.
6. Apare din cauza compresiei într-o singură locație sau a

compresiei generale la nivelul întregului sân.

7. Relația cu menstruația.
8. Debut premenopauză sau postmenopauză.
9. Pacienți care iau contraceptive orale sau estrogeni.

Secrețiile spontane, unilaterale, seroase sau serosanguinale dintr-un singur canal sunt cauzate de un papilom intraductal sau, rareori, de cancer în acea locație. O masă nu este întotdeauna palpabilă. Canalul afectat poate fi identificat prin aplicarea de presiune în diferite locuri din jurul mamelonului, la marginea areolei. Secrețiile cu sânge sunt un indicator al cancerului, dar mai des rezultă dintr-un papilom intraductal benign. Examinarea citologică poate identifica celule maligne, dar rezultatele negative nu exclud cancerul, care este mai probabil la femeile peste 50 de ani. În orice caz, canalul afectat și orice masă prezentă trebuie excizate. O ductogramă (mamografie a unui canal după injectarea cu mediu radioopac) este de puțin folos, deoarece este indicată excizia sistemului ductal suspect indiferent de constatări. Ductoscopia, evaluarea sistemului ductal cu un endoscop mic introdus prin mamelon, a fost încercată, dar nu este un tratament eficient.

La femeile premenopauzale, secrețiile spontane din mai multe canale urinare, unilaterale sau bilaterale, cel mai vizibile chiar înainte de menstruație, pot fi cauzate de modificări fibrochistice. Secrețiile pot fi verzi sau maronii. Papilomatoza și ectazia ductală sunt detectate doar prin biopsie. Dacă se observă o masă, aceasta trebuie îndepărtată.

Secrețiile lăpoase din mai multe canale ale sânilor unei femei care nu alăptează sunt secundare hiperprolactinemiei. Nivelurile serice de prolactină trebuie măsurate pentru a exclude o tumoră hipofizară. Nivelurile hormonului stimulator tiroidian (TSH) ajută la excluderea hipotiroidismului. Numeroase antipsihotice și alte medicamente pot provoca, de asemenea, secrții lăpoase care încetează la întreruperea tratamentului.

Contraceptivele orale sau terapia de substituție estrogenică pot provoca secrții transparente, seroase sau lăpoase dintr-un singur canal, dar secrețiile din canale multiple sunt mai frecvente. La femeile aflate la premenopauză, secrețiile sunt cel mai vizibile chiar înainte de menstruație și dispar la întreruperea medicației. Dacă secrețiile persistă, provin dintr-un singur canal și sunt abundente, trebuie efectuat un examen medical, deoarece pot fi un semn de cancer.

O secreție purulentă poate proveni dintr-un abces subareolar și poate necesita îndepărtarea atât a abcesului, cât și a sinusului galactofor asociat.

Când localizarea nu este posibilă, o masă nu este palpabilă și secreția nu este sanguinolentă, este esențială repetarea examinării la fiecare trei până la patru luni, timp de un an, precum și efectuarea unei mamografii și a unei ecografii. Deși majoritatea secrețiilor se datorează unui proces benign, pacientele pot considera această situație deranjantă sau deranjantă. Examinarea citologică a secrețiilor mamelonare pentru detectarea celulelor exfoliate afectate de cancer rareori permite un diagnostic definitiv. Pentru a elimina secreția, se poate lua în considerare excizia canalului proximal atât în scop diagnostic, cât și terapeutic.

Barghav RK și colab. Valoarea caracteristicilor clinice și a studiilor imagistice mamare în prezicerea unui diagnostic histopatologic de cancer sau leziune cu risc ridicat la pacienții cu secrții mamelonare spontane. Am J Surg. 2007 ian;193(1):141-2. [PMID: 17188113]

Denewer A și colab. Rolul și limitele ductoscopiei mamare în gestionarea secrțiilor patologice ale mamelonului. Breast J. 2008 sept.-oct.;14(5):442-9. [PMID: 18673337]

Gray RJ și colab. Navigarea în ape tulburi: un algoritm modern de tratament pentru secrețiile mamelonare. Am J Surg. Decembrie 2007;194(6):850-4. [PMID: 18005783]

Kamali S și colab. Ductoscopia în evaluarea și gestionarea secrțiilor mamelonare. Ann Surg Oncol. 2010 Mar;17(3):778-83. [PMID: 20012502]

Louie LD și colab. Identificarea cancerului de sân la pacientele cu secrții mamelonare patologice: ductoscopia prezice malignitatea? Am J Surg. 2006 Oct;192(4):530-3. [PMID: 16978968]

NECROZĂ GRĂSĂ

Este o leziune mamară rară, dar semnificativă clinic, deoarece produce o malformație (adesea însoțită de retracția pielii sau a mamelonului) imposibil de distins de carcinom, chiar și cu studii imagistice. Se presupune că traumatismul este cauza, deși doar 50% dintre paciente raportează un astfel de istoric. Ocazional, este prezentă echimoza. Dacă nu este tratată, aspectul tumoral dispare treptat. Cea mai sigură strategie este obținerea unei biopsii. Adesea, o biopsie cu ac este suficientă, dar frecvent întreaga masă trebuie excizată, în special pentru a exclude carcinomul. Necroza adipoasă este frecventă după rezecția segmentară, radioterapie sau reconstrucția lamboului după mastectomie.

Li S și colab. Tratamentul chirurgical al abceselor mamare subareolare recurente: experiența Clinicii Mayo. Am J Surg. Octombrie 2006;192(4):528-9. [PMID: 16978967]

Tan PH și colab. Necroza adipoasă a sânului - O analiză. Sân. Iunie 2006;15(3):313-8. [PMID: 16198567]

ABCESUL MĂNAR

În timpul alăptării, la nivelul sânului poate apărea o zonă cu eritem , sensibilitate și indurație. Microorganismul cel mai des observat în aceste abcese este *Staphylococcus aureus* (vezi Mastita puerperală, Capitolul 19).

Infecția la nivelul sânului care nu alăptează este rară. Un abces subareolar poate apărea la femeile tinere sau de vârstă mijlocie care nu alăptează (Fig. 17-1). Astfel de infecții tind să reapară după - incizie și drenaj, cu excepția cazului în care zona este explorată într-un interval neafectat, cu rezecția canalelor galactofore afectate de la baza mamelonului. La sânul care nu alăptează, trebuie întotdeauna luat în considerare carcinomul inflamator. Prin urmare, atunci când un abces sau o celulită suspectată nu se rezolvă rapid cu antibiotice la un sân care nu alăptează, trebuie efectuată incizia și biopsia oricărui țesut întărit cu o mică porțiune de piele eritematoasă. Drenajul cu ac sau cateter este adesea suficient pentru a trata un abces, dar pot fi necesare incizia și drenajul chirurgical.

Elagili F și colab. Aspirația abcesului mamar sub ghidaj ecografic: rezultatul obținut și factorii care afectează succesul. Asian J Surg. 2007 ian;30(1):40-4. [PMID: 17337370]

▲ **Figura 17-1.** Absceso şi celulita de la mama. (Con autoriza ción de Richard P Usatine, MD; şi de Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Cel puţin patru milioane de femei americane au implanturi mamare. Mărimea sânilor este mărită prin plasarea implanturilor sub muşchiul pectoral sau, mai puţin convenabil, în ţesutul subcutanat. Aproape toate implanturile au o înveliş exterior din silicon umplut cu gel de silicon, soluţie salină sau o combinaţie a celor două. Contractura capsulară, sau cicatrizarea în jurul implantului, apare la aproximativ 15 până la 25% dintre persoane, provocând întărirea şi distorsiunea sânului, ceea ce poate fi dureroasă. Unele paciente necesită îndepărtarea implantului şi a capsulei din jur. În 2006, FDA a reaprobat implanturile de silicon pentru chirurgia cosmetică de mărire a sânilor.

Implantul se poate rupe la până la 5 până la 10% dintre femei, iar scurgerea gelului din capsulă apare şi mai frecvent. Deşi gelul de silicon poate fi un stimulent imunitar, nu s-a observat o creştere a incidenţei bolilor autoimune la persoanele cu aceste implanturi. *Administraţia pentru Alimente şi Medicamente* (FDA) a recomandat ca femeile simptomatice cu ruptură a implantului să discute cu medicii lor despre posibila îndepărtare chirurgicală. Cu toate acestea, pacientele asimptomatice fără dovezi de ruptură a unui implant cu gel de silicon pot să nu fie nevoie să fie supuse exciziei. Persoanele cu simptome de boli autoimune ar trebui să ia în considerare îndepărtarea implanturilor.

Studiile nu au reuşit să demonstreze o legătură între implanturi şi o incidenţă mai mare a cancerului de sân. Cu toate acestea, cancerul de sân poate apărea la pacientele cu implanturi cu gel de silicon, la fel ca şi la cele fără implanturi. Depistarea la pacientele cu implanturi este mai dificilă deoarece mamografia nu poate detecta leziunile precoce. Mamografia este mai eficientă dacă implantul este subpectoral decât subcutanat. Implantul trebuie plasat în spatele muşchiului pectoral după mastectomie pentru a facilita detectarea recurenţei locale a cancerului, care este de obicei cutanată sau subcutanată şi uşor de detectat prin palpare.

Dacă se dezvoltă cancer la o pacientă cu implanturi, acesta trebuie tratat la fel ca la o femeie fără implanturi. Astfel de femei au opţiunea mastectomiei sau a terapiei conservatoare a sânului, care poate necesita îndepărtarea sau înlocuirea implantului. Radioterapia aplicată unui sân mărit provoacă adesea o contractură capsulară semnificativă. Terapia adjuvantă este necesară pentru aceleaşi indicaţii ca şi la femeile fără implanturi.

Deapen D. Implanturile mamare şi cancerul de sân: o analiză a incidenţei, detectării, mortalităţii şi supravieţuirii. Plast Reconstr Surg. Decembrie 2007;120(7 Suppl 1):70S-80S. [PMID: 18090816]

Handel N. Efectul implanturilor de silicon asupra diagnosticului, prognosticului şi tratamentului cancerului de sân. Plast Reconstr Surg. Decembrie 2007;120(7 Suppl 1):81S-93S. [PMID: 18090817]

McCarthy CM şi colab. Cancer la sânul augmentat anterior. Plast Reconstr Surg. Ianuarie 2007;119(1):49-58. [PMID: 17255656]

McIntosh SA şi colab. Cancerul de sân după mamoplastia de augmentare - o analiză a impactului său asupra prognosticului şi tratamentului. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60(10):1127-35. [PMID: 17613294]

Spear SL şi colab. Istoricul implanturilor mamare şi al administraţiei alimentelor şi medicamentelor . Clin Plast Surg. Ianuarie 2009;36(1):15-21. [PMID: 19055957]

CARCINOM MAMAR FEMININ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► La mayoría de las mujeres cu cancer mamario nu are factori de risc identificabili.

- Factorii de risc includ naşterea întârziată, antecedente familiale de cancer mamar sau mutaţii genetice *(BRCA1, BRCA2)* şi antecedente personale de cancer mamar sau anumite tipuri de modificări proliferative.
- ***Constatări iniţiale:*** o singură tumoră fără hipersensibilitate, de consistenţă fermă spre dură, cu margini slab delimitate; anomalii mamografice şi nicio tumoră palpabilă.
- ***Constatări ulterioare:*** retracţie a mamelonului sau a pielii; limfadenopatie axilară; mărire a sânilor, eritem, edem, durere şi fixarea tumorii la nivelul pielii sau peretelui toracic.

► Incidenţă şi factori de risc

Cancerul de sân se dezvoltă la una din opt femei americane. După cancerul de piele, cancerul de sân este cel mai frecvent cancer la femei şi, ca şi cauză de deces, este al doilea după cancerul pulmonar. Probabilitatea de a dezvolta cancer de sân creşte pe parcursul vieţii unei femei. Vârsta medie şi mediană a femeilor diagnosticate cu cancer de sân este de 61 de ani.

Se estimează că în 2009 vor exista aproximativ 192.370 de cazuri noi de cancer mamar şi aproximativ 40.170 de decese cauzate de această boală în rândul femeilor americane. Alte 62.280 de cazuri de carcinom ductal *in situ* (DCIS) vor fi identificate, în principal prin mamografie de screening. Incidenţa cancerului mamar a scăzut oarecum, probabil datorită reducerii prescrierii terapiei de substituţie hormonală postmenopauză. Mortalitatea a scăzut, de asemenea, într-o oarecare măsură datorită detectării mai precoce şi utilizării mai frecvente a tratamentului sistemic.

Deşi peste 75% dintre femeile diagnosticate cu cancer mamar nu prezintă factori de risc evidenţi, mai mulţi factori joacă un rol în dezvoltarea acestei boli. Cancerul mamar este de trei până la patru ori mai probabil la femeile cu rude de gradul întâi (mame, fiice sau surori) care l-au avut, comparativ cu cele fără un astfel de istoric familial. Riscul este crescut şi mai mult la pacientele al căror cancer la mamă sau la fraţi a apărut înainte de menopauză sau a fost bilateral şi la cele cu antecedente familiale de cancer mamar la două sau mai multe rude de gradul întâi, precum şi la cele de origine evreiască aşkenazâ. Femeile nulipare şi cele a căror primă sarcină la termen a avut loc după vârsta de 35 de ani au o incidenţă de 1,5 ori mai mare a cancerului mamar decât femeile multipare. Menarha tardivă şi

menopauza indusă sunt asociate cu o incidență mai mică, în timp ce menarha precoce (înainte de vârsta de 12 ani) și menopauza naturală tardivă (după vârsta de 50 de ani) sunt asociate cu un risc ușor crescut. Modificările fibrochistice, atunci când sunt însoțite de anomalii proliferative, papilomatoză sau hiperplazie epitelială atipică și densitate mamară crescută la mamografie, sunt asociate cu o incidență mai mare. O femeie care a avut cancer la un sân are un risc mai mare de a-l dezvolta la celălalt. În astfel de cazuri, cancerul contralateral se dezvoltă cu o rată de 1 până la 2% pe an. Femeile cu cancer uterin au un risc mult mai mare de cancer la sân decât populația generală, iar cele cu cancer la sân au un risc corespunzător crescut de cancer endometrial. În Statele Unite, cancerul la sân este mai frecvent la femeile caucaziene. Incidența bolii la pacientele de alte rase (în special la femeile de culoare) a crescut, în special în rândul femeilor tinere. În general, ratele raportate sunt scăzute în țările în curs de dezvoltare și ridicate în țările dezvoltate, cu excepția notabilă a Japoniei. O oarecare variabilitate se poate datora subraportării în țările în curs de dezvoltare, dar poate exista o diferență reală. Factorii alimentari, în special aportul mai mare de grăsimi, pot explica unele diferențe de incidență. Contraceptivele orale nu par să crească riscul de cancer la sân. Există dovezi că administrarea de estrogen la femeile aflate la postmenopauză poate duce la un risc ușor crescut de cancer la sân, dar numai cu utilizarea pe termen lung, în doze mari de estrogen. Administrarea concomitentă de progesteron și estrogen poate crește semnificativ incidența cancerului la sân în comparație cu estrogenul administrat singur. În studiul prospectiv randomizat al *Inițiativei pentru Sănătatea Femeilor* privind terapia de substituție hormonală, - protocolul cu estrogen și progesteron a fost întrerupt prematur din cauza unui risc crescut de cancer mamar comparativ cu grupul de control netratat sau cu femeile tratate doar cu estrogen. Cu o utilizare mai puțin frecventă a acestor hormoni, ratele cancerului mamar continuă să scadă. Consumul de alcool crește doar ușor riscul.

Unele tipuri de cancer mamar ereditare au fost legate de o genă de pe cromozomul 17, *BRCA1,* care prezintă mutații în familiile cu cancer mamar și ovarian cu debut precoce. Cancerul mamar apare la până la 85% dintre femeile cu mutații ale genei *BRCA1* pe parcursul vieții. Alte gene sunt asociate cu un risc crescut de cancer mamar și alte tipuri de cancer, cum ar fi *BRCA2* (legat de o genă de pe cromozomul 13); mutația ataxie-telangiectazie; și *mutația p53, gena supresoare tumorală.* Mutațiile *p53* au fost identificate în aproape 1% din cazurile de cancer mamar la femeile sub 40 de ani. Testele genetice sunt disponibile comercial pentru femeile cu risc crescut de cancer mamar. Persoanele cu mutații genetice care dezvoltă cancer mamar pot fi tratate în același mod ca și pacientele fără mutații (de exemplu, lumpectomie), deși datele sugerează o rată mai mare de recurențe ipsilaterale și contralaterale după lumpectomie la aceste paciente. Astfel de femei cu mutații aleg adesea mastectomia bilaterală ca opțiune de tratament. În unele state americane au fost adoptate legi pentru a împiedica companiile de asigurări să considere mutațiile drept „afecțiuni preexistente" care i-ar descalifica pe pacienți de la obținerea asigurării.

Medicii ar trebui să identifice persoanele cu risc crescut de cancer mamar (Tabelul 17-1) și să le monitorizeze îndeaproape. Pacientele cu antecedente familiale excepționale ar trebui consiliate cu privire la testarea genetică. Unele dintre aceste femei cu risc crescut—

Tabelul 17-1. Factori asociați cu un risc mai mare de cancer mamar.

Rasă	Alb
Vârstă	Vârstnici
Istoric familial	Cancer la sân la mamă, soră sau fiică (în special bilateral sau la femeile aflate la premenopauză)
Factori genetici	Mutația *BRCA1* sau *BRCA2*
Istoric medical	Cancerul endometrial Forme proliferative de modificări fibrochistice Cancer la sânul contralateral
Istoricul menstrual	Menarha precoce (înainte de vârsta de 12 ani) Menopauza târzie (după vârsta de 50 de ani)
Istoricul reproductiv	Nuliparitate sau prima sarcină târzie

Ar putea lua în considerare mastectomia profilactică, ooforectomia sau tamoxifenul, un medicament preventiv aprobat de FDA .

► Prevenirea

Primul *studiu clinic de prevenire a cancerului de sân* (BCPT) P-1, realizat în cadrul *Proiectului Național de Chirurgie Adjuvantă Mamară* (NSABP) , a studiat eficacitatea tamoxifenului ca medicament preventiv la femeile care nu avuseseră niciodată cancer de sân, dar care prezentau un risc ridicat de a-l dezvolta. Cele care au primit medicamentul timp de cinci ani au înregistrat o reducere de aproape 50% atât a cancerelor de sân invazive, cât și a celor neinvazive, comparativ cu cele care au primit un placebo. Cu toate acestea, femeile cu vârsta peste 50 de ani care au primit medicamentul au avut o incidență mai mare de cancer endometrial și tromboză venoasă profundă. Din păcate, datele privind supraviețuirea din acest studiu nu au fost colectate deoarece acesta a fost întrerupt.

Raloxifenul , modulatorul selectiv al receptorilor de estrogen (SERM *)* , eficient în prevenirea osteoporozei, este, de asemenea, eficient în prevenirea cancerului de sân. Acest lucru a fost demonstrat în studiul inițial *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluations* (MORE), care a avut ca scop identificarea efectului medicamentului asupra densității osoase, reducând simultan riscul de cancer de sân. După opt ani, s-a demonstrat că raloxifenul induce o scădere generală cu 66% a incidenței cancerului de sân invaziv. Deoarece acest studiu a fost conceput pentru a identifica efectul medicamentului asupra densității osoase, a fost efectuat la femei cu risc scăzut de cancer de sân. Pentru a înțelege mai bine efectul preventiv al raloxifenului la populația cu risc crescut, a fost efectuat un studiu clinic randomizat controlat care a comparat raloxifenul cu tamoxifenul.

Studiul *Tamoxifen și Raloxifen* (STAR) P-2, realizat de *Proiectul Național de Chirurgie Adjuvantă pentru Sân și Intestin* (NSABP) și finalizat în 2006, a demonstrat că ambele medicamente sunt echivalente în prevenirea cancerului mamar invaziv la populația cu risc crescut. Multe dintre efectele secundare ale raloxifenului sunt aceleași cu cele ale tamoxifenului, cu o ușoară scădere a incidenței cataractei și a evenimentelor tromboembolice în grupul tratat cu raloxifen. În mod surprinzător, cancerul neinvaziv (DCIS, *carcinom ductal* in situ) a apărut mai frecvent la femeile tratate cu raloxifen.

La fel ca SERM-urile, inhibitorii de aromatază (IA) au avut un mare succes în tratarea cancerului de sân cu mai puține efecte secundare, deși pierderea osoasă este un efect advers semnificativ al acestui tratament pe termen lung. Mai multe studii multicentrice ample (de exemplu, *Studiul Internațional de Intervenție în Cancerul de Sân II* [IBIS-II] și *Grupul de Studii Clinice al Institutului Național al Cancerului din Canada* [NCIC CTG]) sunt în curs de desfășurare pentru a determina dacă inhibitorii de aromatază sunt utili în prevenirea cancerului de sân .

Pe lângă tratamentul farmaceutic, pacientele caută în continuare modalități de prevenire a cancerului de sân. Integrarea dietei și a exercițiilor fizice în stilul de viață al femeilor care pot prezenta risc de cancer a fost cercetată pe larg. *Studiul privind nutriția la femei prin intervenție* a fost realizat pentru a determina dacă reducerea aportului de grăsimi alimentare ar reduce incidența recurenței cancerului de sân după tratamentul inițial. Deși studiul a demonstrat o scădere a recurențelor în perioada de urmărire, această scădere nu a atins semnificație statistică.

Boyd NF și colab. Densitatea mamografică, riscul și detectarea cancerului de sân. N Engl J Med. 18 ianuarie 2007;356(3):227-36. [PMID: 17229950]

Chan K și colab. Chimioprevenția cancerului de sân la femeile cu risc crescut. Semin Oncol. Decembrie 2006;33(6):642-6. [PMID: 17145342]

Graeser MK și colab. Riscul de cancer mamar contralateral la purtătoarele de mutații *BRCA1* și *BRCA2* . J Clin Oncol. 10 decembrie 2009;27(35):5887-92. [PMID: 19858402]

Jemal A și colab. Statistici privind cancerul, 2009. CA Cancer J Clin. Iulie-august 2009; 59(4):225-49. [PMID: 19474385]

Jordan VC. Chimioprevenția cancerului de sân cu modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen. Nat Rev Cancer. Ianuarie 2007; 7(1):46-53. [PMID: 17186017]

Kellen E și colab. Schimbările stilului de viață și prognosticul cancerului de sân: o trecere în revistă.

Breast Cancer Res Treat. Martie 2009;114(1):13-22. [PMID: 18389367]

Linos E și colab. Dieta și cancerul de sân. Curr Oncol Rep. Ianuarie 2007;9(1):31-41.

[PMID: 17164045]

Lynch HT și colab. Cancerul mamar ereditar: partea I. Diagnosticarea sindroamelor cancerului mamar ereditar. Breast J. 2008 ian.-feb.; 14(1):3-13. [PMID: 18086272]

Nelson HD și colab. Recenzie sistematică: eficacitatea comparativă a medicamentelor pentru reducerea riscului de cancer mamar primar. Ann Intern Med. 2009 17 noiembrie;151(10):703-15, W-226-35. [PMID: 19920271]

Newman LA și colab. Evaluarea riscului de cancer la sân și reducerea riscului. Surg Clin North Am. 2007 Apr;87(2):307-16. [PMID: 17498528]

Patel RR și colab. Optimizarea tratamentului antihormonal și a prevenirii cancerului de sân. Cancer de sân. 2007;14(2):113-22. [PMID: 17485895] Pierce JP și colab. Influența unei diete foarte bogate în legume, fructe și fibre și sărace în grăsimi asupra prognosticului după tratamentul cancerului de sân: studiul randomizat Women's Healthy Eating and Living (WHEL). JAMA. 18 iulie 2007;298(3):289-98. [PMID: 17635889]

Prentice RL și colab. Model alimentar cu conținut scăzut de grăsimi și incidența cancerului în studiul controlat randomizat privind modificarea dietei în cadrul inițiativei pentru sănătatea femeilor. J Natl Cancer Inst. 2007 17 octombrie; 99(20): 1534-43. [PMID: 17925539]

Pruthi S și colab. O abordare multidisciplinară a managementului cancerului de sân, partea 1: prevenire și diagnostic. Mayo Clin Proc. 2007 august; 82(8):999-1012. [PMID: 17673070]

Visvanathan K și colab. Ghidul de practică clinică al Societății Americane de Oncologie Clinică, actualizare privind utilizarea intervențiilor farmacologice, inclusiv tamoxifen, raloxifen și inhibarea aromatazei, pentru reducerea riscului de cancer mamar. J Clin Oncol. 1 iulie 2009;27(19):3235-58. [PMID: 19470930]

En pacientes con cáncer inoperable o metastásico (estadio IV), el aborto inducido suele ser recomendable, ante los posibles efectos secundarios de la hormonoterapia, la radioterapia o la quimioterapia en el feto, además del pronóstico insatisfactorio de la futura madre.

► Detectia oportuna del cancer mamario

A. Programe de detectare

Un număr mare de programe de screening au fost implementate . Aceste programe, constând în examinări fizice și mamografii la femei asimptomatice, identifică aproximativ 10 tipuri de cancer la 1.000 de femei cu vârsta peste 50 de ani și aproximativ două tipuri de cancer la 1.000 de femei sub 50 de ani. Aceste studii demonstrează beneficiul sporit în ceea ce privește supraviețuirea oferit de programele de screening, deoarece permit detectarea cancerului înainte ca acesta să se răspândească la ganglionii limfatici la aproximativ 80% dintre femeile examinate. Aceasta crește rata de supraviețuire la cinci ani la aproximativ 85%.

Examinarea fizică și mamografia sunt necesare pentru a obține beneficii maxime din programele de screening, deoarece 35 până la 50% din cazurile de cancer mamar în stadiu incipient pot fi detectate doar prin mamografie, iar alte 40% doar prin palpare. Aproximativ 33% din anomaliile identificate la mamografiile de screening vor fi recunoscute ca maligne la biopsie. Probabilitatea de cancer la o mamografie de screening este direct legată de scorul *Sistemului de imagistică și raportare a datelor mamare* (BIRADS), iar studii suplimentare ar trebui efectuate pe baza acestei clasificări. Femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani ar trebui să fie supuse unui examen mamar ca parte a îngrijirii medicale de rutină la fiecare doi până la trei ani. Femeile peste 40 de ani ar trebui să fie supuse unui examen mamar anual. Sensibilitatea mamografiei variază de la aproximativ 60 la 90% și depinde de mai mulți factori, inclusiv vârsta pacientei (densitatea sânilor) și dimensiunea, localizarea și aspectul mamografic al tumorii. La femeile tinere cu sâni denși, mamografia este mai puțin sensibilă decât la femeile mai în vârstă cu sâni grași, la care mamografia poate detecta cel puțin 90% din neoplasmele maligne. Tumorile mai mici, în special cele fără calcificări, sunt mai dificil de detectat, mai ales în cazul sânilor denși. Lipsa de sensibilitate și incidența scăzută a cancerului de sân la femeile tinere au dus la întrebări cu privire la valoarea mamografiei pentru screening-ul la femeile cu vârsta cuprinsă între 40 și 50 de ani. Specificitatea mamografiei la femeile sub 50 de ani variază de la aproximativ 30 până la 40% pentru anomaliile mamare nepalpabile, până la 85 până la 90% pentru neoplasmele maligne evidente clinic.

Recomandările pentru screeningul femeilor de cincizeci de ani se bazează, parțial, pe studii suedeze. Două dintre aceste studii au arătat un avantaj semnificativ statistic al screeningului la femeile din această categorie de vârstă, iar o meta-analiză a relevat în mod similar un avantaj semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea pentru femeile care au fost supuse screeningului cu o perioadă de urmărire mai lungă. *Consiliul Consultativ Național pentru Cancer* a recomandat ca femeile de cincizeci de ani cu factori de risc medii să se supună unei mamografii de screening la fiecare unu până la doi ani și ca cele cu risc mai mare să solicite sfatul medicului pentru a determina momentul optim pentru începerea screeningului. Studiile au continuat să susțină utilitatea mamografiei de screening la femeile de peste 40 de ani (Tabelul 1-6), care ar trebui să fie supuse unei mamografii și unui examen fizic anual.

Efectul benefic al screeningului la persoanele cu vârsta cuprinsă între 50 și 69 de ani este incontestabil și a fost confirmat în toate studiile clinice . Eficacitatea screeningului la femeile în vârstă (cele peste 70 de ani) este neconcludentă și dificil de determinat, deoarece puține studii au examinat această populație.

B. Autoexaminare

Autoexaminarea sânilor (ESS) nu a demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii. Din cauza lipsei de dovezi solide care să susțină utilitatea ESB, *Societatea Americană de Cancer* nu mai recomandă efectuarea acesteia lunar după vârsta de 20 de ani. Recomandarea este ca pacientele să fie conștiente de potențialele beneficii, limitări și riscuri (creșterea numărului de biopsii sau rezultate fals pozitive) asociate cu ESB. Femeile care aleg să o efectueze ar trebui să primească consiliere cu privire la tehnica adecvată. Femeile premenopauzale ar trebui să efectueze examinarea la șapte până la opt zile după începerea menstruației. Mai întâi, sânii trebuie inspectați în fața unei oglinzi, cu mâinile pe laterale, deasupra capului și cu o presiune fermă pe șolduri pentru a contracta mușchii pectorali, făcând evidente orice noduli, asimetrie mamară și ușoare adâncituri ale pielii. Apoi, fiecare sân trebuie palpat cu atenție cu degetele mâinii opuse, în timp ce stau întinse pe spate. Unele femei consideră că nodulii mici la sân sunt mai ușor de detectat atunci când pielea lor este umedă în timpul unei băi sau a unui duș. Deși autoexaminarea sânilor (ESS) nu este recomandată, pacientele ar trebui să recunoască și să raporteze medicilor orice modificări ale sânilor, deoarece acesta rămâne un aspect important al îngrijirii proactive.

C. Imagistică

Mamografia este cea mai fiabilă metodă de identificare a cancerului de sân înainte ca un nodul să poată fi palpat. Cancerele cu creștere lentă pot fi identificate prin mamografie cu cel puțin doi ani înainte ca acestea să atingă o dimensiune detectabilă prin palpare. Mamografia pe film eliberează mai puțin de 0,4 cGy în regiunea mediană a sânului per vizualizare. Deși mamografia digitală cu câmp complet este mai ușor de întreținut și de revizuit, nu s-a demonstrat că produce imagini mai bune sau că crește ratele de detectare mai mult decât mamografia pe film. Într-o analiză de subgrupuri a unui studiu amplu, mamografia digitală a părut a fi ușor superioară la femeile cu sâni denși. Nu s-a demonstrat că detectarea asistată de computer *(CAD*) crește detectarea cancerului și nu este efectuată în mod curent în centrele cu specialiști în mamografie cu experiență.

Calcificările sunt cele mai ușor de recunoscut anomalii mamografice. Cele mai frecvente constatări asociate cu carcinomul mamar sunt microcalcificările polimorfe grupate. Există de obicei cinci până la opt astfel de calcificări, agregate într-o singură zonă a sânului, cu forme și dimensiuni distincte, adesea într-o configurație ramificată în formă de V sau Y. Poate exista o densitate de masă mamografică sau, uneori, doar o densitate de masă fără calcificări. Această densitate are de obicei margini neregulate sau slab definite și poate provoca distorsiuni arhitecturale în interiorul sânului, deși poate fi subtilă și dificil de detectat.

Indicațiile mamografiei sunt următoarele: 1) screening la intervale regulate la femeile asimptomatice cu risc crescut de cancer mamar (vezi mai jos); 2) evaluarea sânilor atunci când s-a stabilit diagnosticul unui cancer posibil curabil și, ulterior, la intervale anuale; 3) evaluarea unei malformații mamare îndoielnice sau slab definite sau a altei modificări suspecte; 4) căutarea cancerului mamar ocult la o femeie cu boală metastatică la nivelul ganglionilor limfatici axilari sau în alt loc unde tumora primară este necunoscută; 5) identificarea femeilor înainte de intervenția chirurgicală estetică sau biopsia tumorală, în căutarea unei malignități nesuspectate; 6) supravegherea pacientelor cu cancer mamar tratate prin chirurgie conservatoare a sânului și radioterapie; și 7) supravegherea sânului contralateral la persoanele cu cancer tratate prin mastectomie.

Pacientele cu o masă dominantă sau suspectă trebuie supuse unei biopsii, indiferent de constatările mamografice. Mamografia trebuie efectuată înainte de biopsie pentru a detecta alte zone suspecte și a evalua sânul contralateral. Mamografia nu înlocuiește niciodată biopsia, deoarece este posibil să nu dezvăluie cancer clinic, în special în țesutul mamar foarte dens, care poate fi întâlnit la femeile tinere cu modificări fibrochistice, și este posibil să nu identifice cancerele medulare.

Comunicarea și documentarea între pacientă, medicul trimițător și medicul interpret sunt esențiale pentru un screening și o mamografie diagnostică de înaltă calitate. Pacienta trebuie informată despre *modul în care* va primi rezultatele mamografiei la timp; că mamografia nu exclude în mod fiabil cancerul; și că poate fi supusă unui examen conex, cum ar fi o ecografie, la unitatea de mamografie, dacă este trimisă pentru o leziune suspectă. De asemenea, pacienta trebuie să înțeleagă tehnica și să fie conștientă de necesitatea compresiei sânilor, care poate fi inconfortabilă. *Medicul trebuie să raporteze în scris orice constatări anormale la examenul fizic către unitatea de mamografie* . Ghidurile de practică clinică *ale Agenției pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății (AHCPR)* recomandă ca toate datele mamografice să fie raportate în scris atât pacientei, cât și medicului trimițător. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM *)* și ecografia pot fi modalități de screening utile la femeile cu risc crescut de cancer mamar, dar nu în populația generală. IRM-ul este mult mai sensibil decât mamografia; cu toate acestea, specificitatea sa este mult mai mică, rezultând biopsii multiple inutile. Sensibilitatea mai mare compensează în mod rezonabil specificitatea mai mică la femeile cu risc crescut de cancer mamar, dar nu în populația generală. RMN-ul este util la femeile cu implanturi mamare pentru a identifica natura leziunii mamare și pentru a căuta ruptura implantului; uneori este util la pacientele cu lumpectomie și radioterapie anterioare. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET *)* poate fi utilizată pentru imagistica leziunilor atipice, dar este mai puțin sensibilă pentru cancerul de sân decât RMN-ul sau mamografia. Aplicația sa principală rămâne evaluarea depozitelor metastatice.

Armstrong K și colab. Mamografia de screening la femeile cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani: o analiză sistematică pentru Colegiul American al Medicilor. Ann Intern Med. 2007 3 aprilie;146(7):516-26. [PMID: 17404354]

Berstad P și colab. Consumul de alcool și riscul de cancer la sân în rândul femeilor tinere. Breast Cancer Res Treat. Martie 2008;108(1):113-20. [PMID: 17468952]

Budakoglu II și colab. Eficacitatea antrenamentului pentru cancerul de sân și a autoexaminării sânilor la femeile cu vârsta de 40 de ani și peste. J Cancer Educ. Vara 2007;22(2):108-11. [PMID: 17605625]

Feig SA. Mamografie de screening: o inițiativă de succes în domeniul sănătății publice. Rev Panam Salud Publica. 2006 aug.-sept.;20(2-3):125-33. [PMID: 17199907] Houssami N și colab. Acuratețea și impactul chirurgical al imagisticii prin rezonanță magnetică în stadializarea cancerului de sân: revizuire sistematică și meta-analiză în detectarea cancerului multifocal și multicentric. J Clin Oncol. 2008 iul. 1;26(19):3248-58. [PMID: 18474876]

Jackson SL și colab. Variabilitatea preciziei interpretative între unitățile de mamografie diagnostică. J Natl Cancer Inst. 2009 3 iunie;101(11):814-27. [PMID: 19470953]

Karellas A și colab. Imagistica cancerului de sân: o perspectivă pentru următorul deceniu. Med Phys. 2008 Nov;35(11):4878-97. [PMID: 19070222]

Knutson D și colab. Screeningul pentru cancerul de sân: recomandări actuale și direcții viitoare. Am Fam Physician. 1 iunie 2007; 75(11):1660-6. [PMID: 17575656]

Le-Petross CH și colab. Rolul în evoluție al modalităților imagistice în cancerul mamar inflamator. Semin Oncol. 2008 Feb;35(1):51-63. [PMID: 18308146]

Morris EA. Imagistica prin rezonanță magnetică mamară diagnostică: stadiul actual și direcții viitoare. Radiol Clin North Am. 2007 Sep;45(5): 863-80. [PMID: 17888774]

Murphy CD și colab. Ghidurile Societății Americane de Cancer pentru screeningul mamar cu imagistică prin rezonanță magnetică: un argument pentru testarea genetică. Cancer. 1 decembrie 2008;113(11):3116-20. [PMID: 18932252]

Van Ongeval Ch. Mamografie digitală pentru screening-ul și diagnosticarea cancerului de sân: o prezentare generală. JBR-BTR. Mai-Iunie 2007;90(3): 163-6. [PMID: 17696081]

Vinnicombe S și colab. Mamografie digitală cu câmp complet versus mamografie cu film: comparație în cadrul programului de screening mamar din Regatul Unit și o analiză sistematică a datelor publicate. Radiology. Mai 2009;251(2):347-58. [PMID: 19401569]

Warner E și colab. Recenzie sistematică: utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică pentru screening-ul femeilor cu risc crescut de cancer mamar. Ann Intern Med. 2008 6 mai;148(9):671-9. [PMID: 18458280]

Weaver DL și colab. Constatări patologice de la Consorțiul de Supraveghere a Cancerului Mamar: rezultate bazate pe populație la femeile supuse biopsiei după mamografia de screening. Cancer. 15 februarie 2006;106(4):732-42. [PMID: 16411214]

Whitman GJ și colab. Investigații și stadializare a cancerului de sân local avansat. Semin Radiat Oncol. Octombrie 2009;19(4):211-21. [PMID: 19732685]

Hallazgos clinicos para la detectarea oportunei del cancer mamario

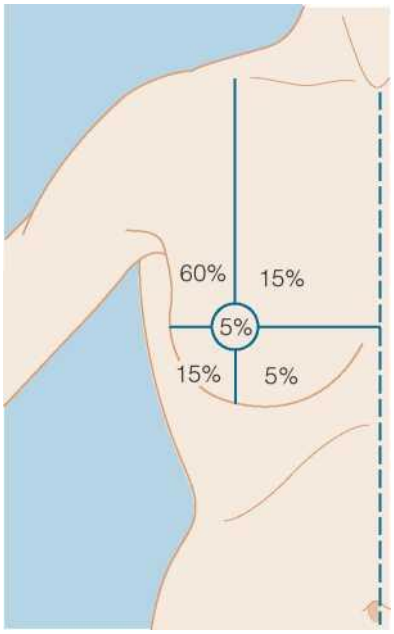
A. Semne și simptome

Simptomul de prezentare la aproximativ 70% dintre pacientele cu cancer mamar este un nodul (aproape întotdeauna nedureros). Aproximativ 90% din nodulii mamari sunt descoperiți de pacientă. Simptomele mai puțin frecvente includ durere, secreții mamelonare, eroziune, retracție, umflare sau mâncărime a mamelonului; eritem, fermitate generalizată sau mărirea sau reducerea volumului sânilor. Rareori, primul simptom poate fi un nodul axilar sau umflarea brațului. Durerile de spate sau osoase, icterul sau pierderea în greutate pot rezulta din metastaze sistemice, dar aceste simptome aproape niciodată nu sunt observate în tabloul clinic inițial.

Figura 17-2 prezintă frecvența relativă a carcinomului în diferite situsuri anatomice ale sânului.

Inspecția sânilor este primul pas în examinarea fizică și trebuie efectuată cu pacienta așezată, cu brațele pe lângă corp și apoi deasupra capului. Aceasta permite o examinare amănunțită a sânilor.

Variațiile anormale ale dimensiunii și conturului sânilor, retracția

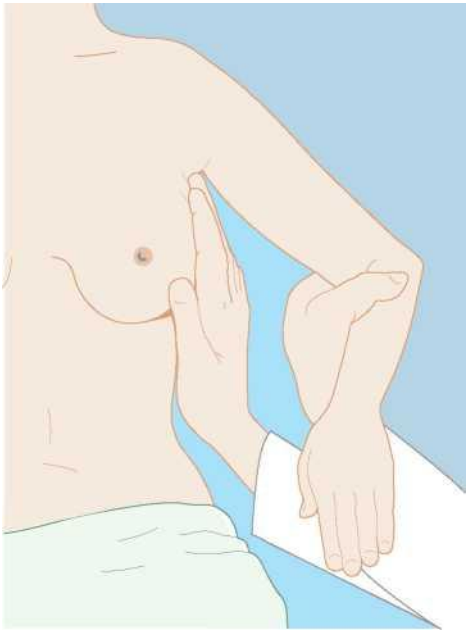


▲ **Figura 17-2.** Frecuencia del carcinoma mamario en diversos sitios anatómicos.

minimă a mamelonului și edemul ușor, eritemul sau retracția pielii trebuie identificate (Fig. 17-3). Asimetria sânilor și retracția pielii sau cordonul pot fi adesea accentuate prin ridicarea brațelor deasupra capului de către pacientă sau prin apăsarea mâinilor pe șolduri și contractarea mușchilor pectorali. Regiunile axilare și supraclaviculare trebuie palpate temeinic pentru a depista ganglionii limfatici măriți, cu pacienta în poziție așezată (Fig. 17-4). Palparea sânilor pentru mase sau alte modificări trebuie efectuată cu pacienta în poziție verticală.

▲ **Figura 17-3.** Semnul cojii de portocală (limfedemul dă aspectul de coajă de citrice) în cancerul de sân avansat. (Cu permisiunea lui Richard P. Usatine, MD; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.) Semnul luni, de preferință la una până la două săptămâni după începerea menstruației. În faza premenstruală a ciclului, o creștere inofensivă

este observat la femeile așezate și supine cu brațele abduse (Fig. 17-

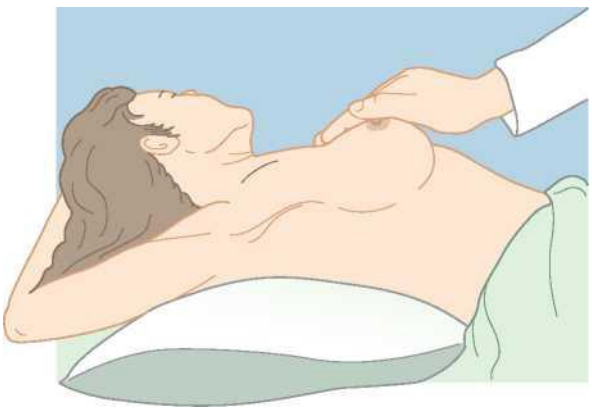


▲ **Figura 17-4.** Palpación de la región axilar en busca de ganglios crecidos.

5). Palparea cu o mișcare de rotație a degetelor medicului, precum și în benzile orizontale, a fost recomandată.

Cancerul de sân se prezintă de obicei ca un nodul ferm sau dur, fără sensibilitate, cu margini slab definite (datorită infiltrării locale). Eroziuni foarte mici (1 până la 2 mm) ale epiteliului mamelonului pot fi singura manifestare a bolii Paget. Secrețiile mamelonare apoase, seroase sau sângeroase sunt o primă indicație ocazională, dar mai des este asociat cu o afecțiune benignă.

O leziune mică, cu diametrul mai mic de 1 cm, poate fi dificil sau imposibil de detectat de medicul examinator, dar pacienta o poate descoperi și i se va cere întotdeauna să indice locul creșterii. Dacă medicul nu poate confirma suspiciunea, examinarea se repetă de două-trei ori.



▲ **Figura 17-5.** Palparea sânului. Se efectuează cu pacienta în decubit dorsal și cu brațul abdus.

a nodularității poate sugera un neoplasm sau poate masca o leziune subiacentă. Dacă există vreo îndoială cu privire la natura unei

anomalii în aceste circumstanțe, persoana respectivă trebuie rugată să revină după menstruație. Ecografia este de obicei valoroasă, iar mamografia este indispensabilă atunci când pacienta observă o zonă anormală, chiar dacă medicul nu detectează o masă. RMN-ul poate fi luat în considerare, dar lipsa sa de specificitate trebuie discutată între medic și pacientă. RMN-ul nu trebuie utilizat pentru a exclude cancerul, deoarece această tehnică are o rată fals negativă de aproximativ 3 până la 5%. Deși mai mică decât cea a mamografiei, această rată fals negativă nu permite eliminarea în siguranță a posibilității de cancer. Rezultatele fals negative sunt mai probabile în carcinoamele lobulare invazive și DCIS.

Metastazele tind să afecteze ganglionii limfatici regionali, care pot fi palpabili. Unul sau doi ganglioni limfatici axilari mobili, nesensibili, neduri, cu diametrul de 5 mm sau mai puțin, sunt frecvent prezenți și, în general, nu au nicio semnificație. Ganglionii limfatici fermi sau duri, mai mari de 1 cm, sunt tipici în metastaze. Ganglionii limfatici axilari care sunt atașați sau fixați de piele sau de structuri profunde indică o boală avansată (cel puțin stadiul III). Dacă medicul suspectează afectarea ganglionilor limfatici axilari, această impresie trebuie confirmată sau exclusă prin examen histopatologic în aproximativ 85% din cazuri. Incidența ganglionilor limfatici axilari pozitivi crește odată cu dimensiunea tumorii primare. Cancerele neinvazive *(in situ)* nu metastazează . Metastazele sunt recunoscute la aproximativ 30% dintre pacienții cu ganglioni limfatici clinic negativi.

La majoritatea pacienților, ganglionii limfatici nu sunt palpabili în fosa supraclaviculară. Prezența ganglionilor limfatici fermi sau duri, de orice dimensiune, în această locație sau imediat sub claviculă, indică un cancer metastatic și este indicată o biopsie. Ganglionii limfatici supraclaviculari sau infraclaviculari ipsilaterali afectați de cancer indică faptul că tumora se află într-un stadiu avansat (III sau IV). Edemul brațului ipsilateral, cel mai adesea datorat infiltrării metastatice a ganglionilor limfatici regionali, este, de asemenea, un semn al cancerului avansat.

B. Date de laborator

O rată constant ridicată de sedimentare a eritrocitelor poate indica un cancer diseminat. Metastazele hepatice sau osoase pot fi asociate cu niveluri crescute de fosfatază alcalină serică. Hipercalcemia este o constatare ocazională importantă în cancerul de sân avansat. Antigenul carcinoembrionar (CEA) și CA 15-3 sau CA 27-29 pot fi utilizați ca markeri pentru cancerul de sân recurent, dar nu sunt utili pentru diagnosticarea leziunilor precoce. Mulți oameni de știință investighează alți markeri pentru cancerul de sân folosind proteomica și analiza hormonală. Aceste studii sunt în desfășurare și se pot dovedi utile pentru detectarea precoce sau evaluarea prognostică.

C. Imagistica pentru identificarea metastazelor

Radiografiile toracice pot evidenția metastaze pulmonare. Tomografia computerizată (CT) a ficatului și a creierului este utilă numai atunci când se suspectează metastaze în aceste regiuni. Scintigrafia osoasă care utilizează fosfați sau fosfonați marcați cu technețiu- ^{99m} este mai sensibilă decât radiografia scheletică pentru detectarea cancerului mamar metastatic . Scintigrafia osoasă nu a demonstrat utilitate clinică ca test preoperator de rutină în absența simptomelor, a constatărilor examenului fizic sau a anomaliilor ale nivelurilor de fosfatază alcalină sau calciu. Frecvența constatărilor anormale la scintigrafia osoasă reflectă starea ganglionilor limfatici axilari la examenul histopatologic. S-a demonstrat că PET este mai puțin utilă decât scintigrafia osoasă pentru identificarea metastazelor osoase. Este eficientă pentru metastazele țesuturilor moi sau viscerale la persoanele cu semne sau simptome de boală metastatică. PET în combinație cu CT (PET-CT) este o metodă eficientă de detectare a metastazelor țesuturilor moi și înlocuiește din ce în ce mai mult CT.

D. Teste de diagnostic

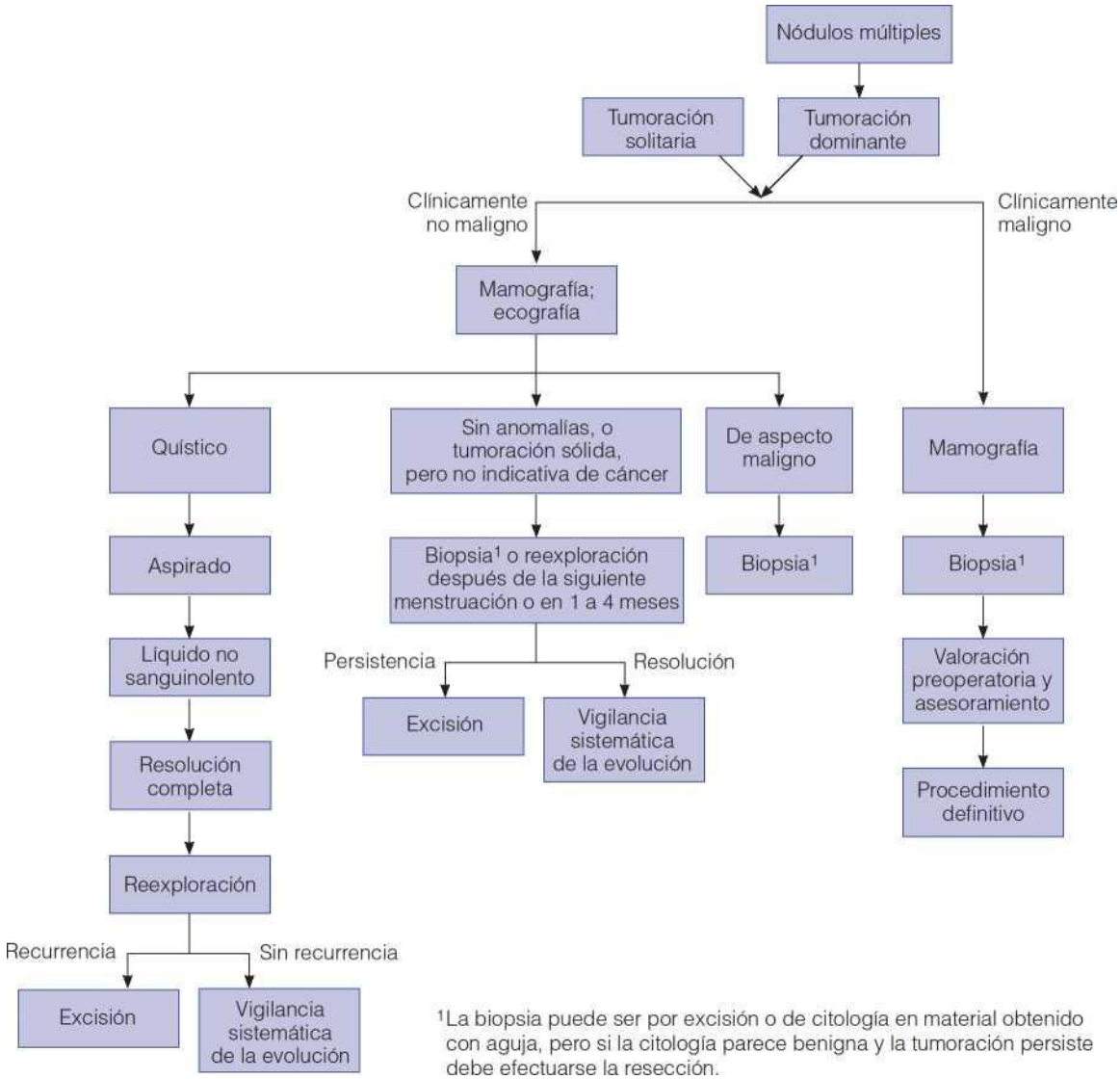
1. Biopsie. Diagnosticul cancerului de sân depinde în cele din urmă de studiul țesuturilor sau celulelor prelevate prin biopsie. Tratamentul nu trebuie niciodată inițiat fără un diagnostic neechivoc de cancer prin histopatologie sau citologie. Cea mai sigură strategie este examinarea tuturor leziunilor suspecte găsite la examenul fizic, mamografie sau ambele prin biopsie. Aproximativ 60% dintre leziunile considerate clinic canceroase se dovedesc a fi benigne la biopsie, iar aproximativ 30% dintre cele considerate benigne la examinare sunt maligne. Aceste constatări demonstrează falibilitatea judecății clinice și necesitatea biopsiei.

Toate tumorile mamare necesită diagnostic histopatologic, cu o singură excepție probabilă: o posibilă tumoră fibrochistică nesuspectată la o femeie aflată în premenopauză. Mai degrabă, astfel de tumori pot fi observate în timpul unuia sau a două cicluri menstruale. Cu toate acestea, atunci când nu se rezolvă complet în acest interval de timp, acestea trebuie biopsiate. Figurile 17-6 și 17-7 includ algoritmi de tratament pentru tumorile mamare la pacientele premenopauzale și postmenopauzale.

Cea mai simplă metodă de biopsie este biopsia cu ac, fie prin aspirația celulelor tumorale (citologie cu aspirație cu ac fin [PAAF]), fie prin obținerea unui mic nucleu de țesut cu un ac gol (biopsie cu ac gros).

Citologia prin aspirație cu ac fin (PAAF) este o tehnică utilă în care celulele sunt aspirate cu un ac mic și examinate prin citologie. Această tehnică poate fi efectuată cu ușurință, cu morbiditate minimă și este mult mai puțin costisitoare decât biopsia excizională sau deschisă. Principalele sale dezavantaje sunt necesitatea unui patolog specializat în diagnosticul citologic al cancerului de sân și dificultățile de detectare, în special pentru că leziunile profunde pot trece cu vederea. În plus, cancerele neinvazive aproape niciodată nu pot fi distinse de cele invazive. Incidența diagnosticelor fals pozitive este foarte scăzută, probabil 1 până la 2%. Rata fals negativă ajunge la 10%. Majoritatea clinicienilor cu experiență nu lasă o masă dominantă suspectă la nivelul sânului, chiar și atunci când citologia prin PAAF este negativă, cu excepția cazului în care diagnosticul clinic, studiile imagistice mamare și citologia sunt de acord că este vorba de o leziune fibrochistică sau un fibroadenom.

Biopsia cu ac gros (punch-needle aspiration) permite îndepărtarea unui nucleu de țesut folosind un ac tăietor mare. Dispozitivele...



▲ **Figura 17-6.** Evaluarea tumorilor mamare la femeile aflate la premenopauză. (Adaptat, cu permisiune, după Chang S, Haigh PI, Giuliano AE: Boala mamară. În: Berek JS, Hacker NF [eds], *Practical Gynecologic Oncology,* ediția a 4-a. LWW, 2004.)

Tehnicile manuale permit efectuarea ușoară și ieftină a unei tumori palpabile cu ac, sub anestezie locală. Ca în cazul oricărei biopsii cu ac, principala problemă este eroarea de detectare datorată plasării incorecte a acului, care poate duce la un rezultat fals negativ al

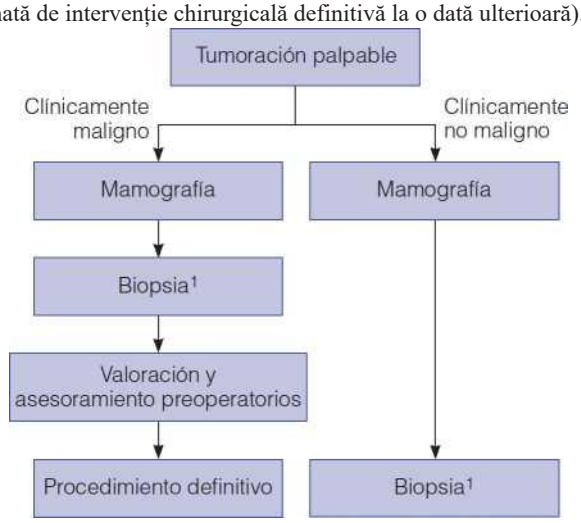
testului. Biopsia cu ac are avantajul de a permite testarea markerilor tumorali, cum ar fi receptorul de estrogen (ER), receptorul de progesteron (PR) și supraexprimarea *HER-2/neu* în nucleii țesuturilor.

Biopsia deschisă sub anestezie locală, efectuată ca procedură individuală înainte de a se decide asupra tratamentului definitiv, este cea mai fiabilă metodă de diagnostic. Aspirația sau biopsia cu ac este o metodă mai rapidă atunci când este pozitivă, cu costuri și morbiditate mai mici, dar dacă nu este diagnostică, trebuie efectuată o biopsie deschisă. Această ultimă procedură implică de obicei o tehnică de excizie, care se realizează printr-o incizie pentru a îndepărta întreaga anomalie, nu doar o mostră.

Evaluarea suplimentară a bolii metastatice și a opțiunilor de tratament pot fi discutate cu pacientul după stabilirea unui diagnostic histopatologic sau citologic de cancer. Cancerele *in situ* nu sunt ușor de diagnosticat prin citologie și necesită de obicei biopsie excizională.

Ca alternativă, în cazurile de suspiciune puternică, pacientul poate fi internat în spital, unde diagnosticul se stabilește folosind probe de secțiuni congelate obținute prin biopsie deschisă sub anestezie generală. Dacă analiza secțiunilor congelate este pozitivă, chirurgul poate efectua imediat operația. Această metodă într-un singur pas este rar utilizată în prezent, cu excepția cazurilor în care examenul citologic a sugerat cancer, dar nu este diagnostic, și există o suspiciune clinică ridicată de cancer la un pacient bine pregătit pentru diagnostic și opțiunile de tratament ale acestuia.

În general, se preferă o strategie în doi pași (biopsie ambulatorie urmată de intervenție chirurgicală definitivă la o dată ulterioară).



[1] Biopsia se poate face prin excizie sau prin citologie a materialului obținut cu ac, dar dacă citologia pare benignă și tumora persistă, aceasta trebuie îndepărtată.

▲ **Figura 17-7.** Evaluarea tumorilor mamare la femeile aflate la postmenopauză. (Adaptat, cu permisiune, după Chang S, Haigh PI, Giuliano AE: Boala mamară. În: Berek JS, Hacker NF [eds], *Practical Gynecologic Oncology*, ediția a 4-a. LWW, 2004.)

(rior) pentru diagnosticarea și tratamentul cancerului de sân, deoarece acest lucru oferă pacientelor timp să se adapteze la diagnostic, să ia în considerare alte forme de tratament și să solicite o a doua opinie, dacă doresc. Nu există efecte adverse din cauza scurtei întârzieri a procedurii în doi pași.

2. Ecografie. Ecografia este utilizată în principal pentru a diferenția leziunile chistice de cele solide, dar poate evidenția semne indicative de carcinom. În cazul rar de carcinom intracistic, ecografia poate releva o malformație neregulată în interiorul unui chist. Dacă o masă palpabilă este percepută ca un chist, se poate utiliza un ac de calibru 18 pentru a aspira lichidul și a stabili diagnosticul. Dacă se aspiră un chist și lichidul nu este sanguinolent, examinarea citologică nu este necesară. Când masa se rezolvă, nu sunt necesare alte teste diagnostice. Densitățile nepalpabile la mamografie care par benigne trebuie investigate ecografic pentru a determina dacă sunt leziuni chistice sau solide sau se pot chiar obține probe pentru biopsie sub ghidaj ecografic.

3. Mamografie. Atunci când o anomalie suspectă este identificată doar la mamografie și medicul nu o poate găsi prin palpare, trebuie solicitată o biopsie ghidată mamografic. În tehnica **biopsiei stereotactice computerizate cu ac central** , un ac este introdus în leziune sub ghidaj mamografic; aceasta obține un nucleu de țesut pentru examinare histologică . Aplicarea vacuumului ajută la creșterea cantității de țesut obținută și îmbunătățește diagnosticul.

Biopsia localizată mamografic se efectuează prin obținerea unei mamografii în două vederi perpendiculare și plasarea unui ac sau a unui cârlig de sârmă în apropierea anomaliei , permițând chirurgului să utilizeze acul sau sârma ca ghid în timpul operației pentru a localiza leziunea. După confirmarea poziției acului față de anomalie prin mamografie, se face o incizie, iar țesutul subcutanat este disecat până la identificarea acului. Adesea, anomalia nici măcar nu poate fi palpată prin incizie, așa cum este cazul microcalcificărilor, ceea ce face esențială obținerea unei mamografii a specimenului pentru a documenta faptul că leziunea a fost îndepărtată. În acel moment, se poate utiliza un al doilea ac marker pentru a localiza malformația pentru patolog. Biopsiile cu ac central ghidate stereotactic s-au dovedit a fi echivalente cu biopsiile localizate mamografic. Biopsia cu ac central este preferată biopsiei localizate mamografic a leziunilor accesibile, deoarece poate evita intervenția chirurgicală. După orice biopsie cu ac central ghidată prin imagistică, trebuie plasată o clemă metalică pentru a facilita găsirea locului leziunii pentru tratamentul ulterior, dacă este necesar.

4. Alte modalități de imagistică. Alte instrumente de imagistică a sânului au fost investigate în scopuri diagnostice. Ecografia automată permite diferențierea între leziunile chistice și cele solide, deși ar trebui utilizată doar ca adjuvant la examenul fizic și mamografic. Ductografia poate fi utilă în definirea locului unei leziuni care provoacă secreții sângeroase; cu toate acestea, deoarece o biopsie este aproape întotdeauna indicată, studiul poate fi omis, iar sistemul mamelonar umplut cu sânge poate fi îndepărtat. Ductoscopia pare promițătoare pentru identificarea leziunilor intraductale, în special în cazurile de secreții mamelonare patologice, dar în practică, această tehnică este rar utilizată. RMN-ul este foarte sensibil, dar nespecific și nu ar trebui utilizat pentru screening, deși poate fi util în cazuri specifice. Este util, de exemplu, în diferențierea unei cicatrici de o recurență după lumpectomie și este valoros pentru screening-ul femeilor cu risc crescut (de exemplu, persoanele cu *mutații BRCA).* Poate fi, de asemenea, utilizat pentru a evalua multicentricitatea atunci când există un cancer primar cunoscut, pentru a examina sânul contralateral la femeile cu cancer, pentru a evalua gradul de afectare, în special în carcinoamele lobulare sau pentru a determina răspunsul la

chimioterapia neoadjuvantă. PET nu pare a fi utilă în evaluarea sânilor, dar este valoroasă pentru examinarea ganglionilor limfatici regionali și a metastazelor la distanță.

5. Citologie. Examinarea citologică a secrețiilor mamelonare sau a lichidului chistic este rareori utilă. De regulă, mamografia (sau ductografia) și biopsia mamară sunt necesare atunci când secrețiile mamelonare sau lichidul chistic sunt sângeroase sau citologic discutabile. Spălarea ductală, o tehnică în care sistemele individuale de canale sunt irigate cu soluție salină, iar celulele epiteliale sunt detașate pentru examinare citologică, este studiată ca instrument de evaluare a riscurilor, deși pare să aibă o utilizare limitată.

Diagnostic diferențial

Leziunile care ar trebui luate în considerare cel mai frecvent în diagnosticul diferențial al cancerului mamar, în ordinea descrescătoare a frecvenței, sunt: modificările fibrochistice ale sânului, fibroadenomul, papilomul intraductal, lipomul și necroza adipoasă.

Punerea în scenă

În prezent, *Comitetul American Comun pentru Cancer* și *Uniunea Internațională Împotriva Cancerului* au convenit asupra unui sistem TNM (tumoare, ganglioni limfatici regionali, metastaze la distanță) ***pentru*** *stadializarea* ***cancerului*** *de sân* . Utilizarea *sistemului* ***de*** clasificare TNM facilitează comunicarea dintre cercetători și clinicieni; aceasta este descrisă în Tabelul 17-2.

Tipuri histopatologice

Pot fi identificate numeroase subtipuri histopatologice de cancer mamar (Tabelul 17-3).

Cu excepția carcinomului *in situ,* subtipurile histopatologice au doar un efect modest asupra prognosticului atunci când sunt comparate după o stadializare precisă. Au fost studiați mai mulți parametri histopatologici, cum ar fi invazia vaselor de sânge, diferențierea tumorii, invazia ganglionilor limfatici mamari și necroza tumorală, dar par să aibă o valoare prognostică foarte mică. Analiza genetică a anumitor gene cu risc ridicat din tumora primară pare să ofere informații prognostice și terapeutice.

Prin definiție, cancerele neinvazive sunt limitate la membrana bazală a canalelor și nu au capacitatea de a se răspândi . Cu toate acestea, la persoanele ale căror biopsii arată cancer intraductal neinvaziv, cancerele ductale invazive asociate metastazează la ganglionii limfatici în aproximativ 1 până la 3% din cazuri.

► Forme clinice speciale cancerului de sân

A. Carcinomul Paget

Carcinomul Paget este mai puțin frecvent (aproximativ 1% din totalul cancerelor de sân). Acesta afectează mamelonul și nu este întotdeauna însoțit de o masă mamară. Leziunea subiacentă este aproape întotdeauna un carcinom ductal invaziv, de obicei bine diferențiat, sau un carcinom ductal *in situ* (DCIS). Epiteliul canalelor mamelonare este infiltrat, dar modificările macroscopice ale mamelonului sunt minime, iar o masă poate să nu fie palpabilă.

Deoarece modificările mameloanelor par adesea inofensive, diagnosticul este frecvent ratat. Adesea, primul simptom este mâncărimea sau arsura mamelonului, însoțită de eroziune sau ulcerație superficială . Aceasta este frecvent diagnosticată greșit și tratată ca dermatită sau infecție bacteriană, întârziind sau împiedicând detectarea. Diagnosticul se stabilește prin biopsie a zonei erodată. Când leziunea constă doar în modificări mamelonare, incidența metastazelor axilare este mai mică de 5%, iar prognosticul este excelent. Când este prezentă și o tumoră la sân, incidența metastazelor axilare crește, cu o scădere semnificativă a perspectivelor de vindecare prin tratament chirurgical sau de altă natură.

B. Carcinom inflamator

Aceasta este cea mai malignă formă de cancer mamar și reprezintă mai puțin de 3% din cazuri. Manifestările clinice includ o masă cu creștere rapidă, uneori dureroasă, care mărește volumul sânului. Pielea supraiacentă devine eritematoasă, edematoasă și caldă. Adesea, nu există o masă bine definită, deoarece tumora se infiltrează difuz în sânul afectat. Modificările inflamatorii, frecvent confundate cu infecții, rezultă din invazia carcinomatoasă a limfaticelor subdermice, cu edem și hiperemie. Dacă medicul suspectează o infecție, dar anomalia nu răspunde la antibiotice în decurs de una până la două săptămâni, este indicată o biopsie. Diagnosticul trebuie pus atunci când eritemul afectează mai mult de 33% din pielea de deasupra sânului, iar biopsia relevă un carcinom infiltrant cu invazia limfaticelor subdermice. Metastazele tind să apară devreme și pe scară largă și, din acest motiv, carcinomul inflamator este rareori vindecabil. Radioterapia, terapia hormonală și chimioterapia sunt probabil metode terapeutice mai valoroase decât chirurgia. Mastectomia este rareori efectuată, cu excepția cazului în care chimioterapia și radioterapia induc remisie clinică fără dovezi de metastaze la distanță. În astfel de cazuri, orice afectare reziduală a sânului poate fi eradicată.

► Cancerul de sân în timpul sarcinii sau alăptare

Cancerul de sân complică aproape una din 3.000 de sarcini . Diagnosticul este adesea întârziat deoarece modificările fiziologice ale sânului maschează uneori leziunea. Când cancerul este limitat la sân, rata de supraviețuire la cinci ani după mastectomie se apropie de 70%. La 60 până la 70% dintre paciente, metastazele axilare sunt deja prezente, rezultând o rată de supraviețuire la cinci ani de 30 până la 40%. Sarcina (sau alăptarea) nu este o contraindicație pentru intervenție chirurgicală sau tratament, iar regimul terapeutic trebuie să se bazeze pe stadiul bolii, ca la femeile care nu sunt însărcinate (sau nu alăptează). Ratele generale de supraviețuire s-au îmbunătățit, deoarece cancerele la femeile însărcinate sunt acum diagnosticate mai devreme decât în trecut, iar schemele de tratament s-au îmbunătățit. Se poate efectua o intervenție chirurgicală conservatoare a sânului, iar radioterapia și chimioterapia pot fi administrate în timpul sarcinii.

► Cancerul de sân bilateral

Cancerul mamar bilateral apare în mai puțin de 5% din cazuri, dar există o incidență de 20-25% a cancerului ulterior la al doilea sân. Implicarea bilaterală este mai frecventă în cancerul mamar familial, la femeile sub 50 de ani și când masa de la primul sân este lobulară. Incidența cancerelor mamare de tip secundar crește direct odată cu durata de supraviețuire a unei persoane după primul cancer, cu aproximativ 1-2% pe an.

La femeile cu cancer mamar, mamografia trebuie solicitată

înainte de tratamentul primar și la intervale regulate ulterior pentru a depista cancerul ocult la nivelul sânului contralateral sau al sânului ipsilateral neafectat. RMN-ul poate fi util la acest grup cu risc crescut.

► Cancer neinvaziv

Cancerul neinvaziv poate apărea în canale (carcinom ductal *in situ* , DCIS) sau lobuli (carcinom lobular *in situ* , LCIS). Deși LCIS este considerat o afecțiune premalignă sau un factor de risc pentru cancerul de sân, acesta se poate comporta, de fapt, ca DCIS. Într-o analiză din 2004 a mai multor studii,

Tabelul 17-2. Stadializarea TNM a cancerului de sân.

Tumora primară (T)	
Definițiile pentru clasificarea tumorii primare (T) sunt aceleași cu cele utilizate pentru clasificarea clinică și histopatologică. Dacă măsurarea se efectuează prin examen fizic, medicul folosește titlurile principale (T1, T2 sau T3). Dacă se utilizează alți parametri, cum ar fi evaluările mamografice sau histopatologice— În unele cazuri, se pot utiliza subgrupuri T1. Tumorile trebuie măsurate cu o precizie de 0,1 cm.	
TX	Tumora primară nu poate fi determinată
T0	Nu există date despre tumora primară.
Acest lucru	Carcinom *in situ*
Tis (DCIS)	Carcinom ductal *in situ*
Tis (LCIS)	Carcinom lobular *in situ*
Tis (din Paget)	Boala Paget a mamelonului fără tumoră
Notă: Boala Paget legată de o tumoră este clasificată în funcție de dimensiunea acesteia.	
T1	Tumoră cu dimensiunea maximă de 2 cm sau mai mică
T1mic	Microinvazie de 0,1 cm sau mai puțin în dimensiunea sa maximă
T1a	Tumoră mai mare de 0,1 cm, dar nu mai mare de 0,5 cm în dimensiunea sa maximă
T1b	Tumoră mai mare de 0,5 cm, dar nu mai mare de 1 cm în dimensiunea sa maximă
T1c	Tumoră mai mare de 1 cm, dar nu mai mare de 2 cm în dimensiunea sa maximă
T2	Tumoră mai mare de 2 cm, dar nu mai mare de 5 cm în dimensiune maxim
T3	Tumoră mai mare de 5 cm în dimensiunea sa maximă
T4	Tumoră de orice dimensiune cu extensie directă la 1) peretele toracic sau 2) piele, numai așa cum este descris mai jos
T4a	Extensie la peretele toracic, excluzând mușchiul pectoral
T4b	Edem (inclusiv coajă de portocală sau *piele de portocală* [fig. 17-3]) sau ulcerație a pielii sânului sau noduli cutanați satelit limitați la același sân
T4c	Atât T4a, cât și T4b
diabetul de tip 4 (DT4)	Carcinom inflamator
Ganglionii limfatici regionali (N)	
După clinică	
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (de exemplu, sunt (s-a retras mai devreme)
NU	Nu există metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali
N1	Metastaze la unul sau mai mulți ganglioni limfatici axilari ipsilaterali mobili
N2	Metastaze la ganglionii limfatici axilari ipsilaterali ficși sau grupați sau la ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenti clinic [1] în absența metastazelor ganglionare axilare evidente clinic
N2a	Metastaze fixe ipsilaterale ale ganglionilor limfatici axilari între da (atașat) sau la alte structuri
N2b	Metastaze doar la ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali clinic evidenti [1] și în *absența* metastazelor evidente clinic la nivelul ganglionilor limfatici axilari
N3	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici infraclaviculari ipsilaterali, cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari, sau la nivelul - ganglionilor limfatici mamari interni ipsilaterali din punct de vedere clinic aparent [1] și în *prezența* metastazelor evidente clinic la nivelul ganglionilor limfatici axilari; sau a metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici supraclaviculari ipsilaterali, cu sau fără celule gliale limfatice mamare interne sau axilare
N3a	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici infraclaviculari ipsilaterali
N3b	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici mamari interni ipsilaterali și axilari
N3c	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici supraclaviculari ipsilaterali
Ganglioni limfatici regionali (pN) [2]	
pNX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (de exemplu, anterior îndepărtate sau nerezecate pentru studiu histopatologic)
pN0	Fără metastaze la ganglionii limfatici regionali din punct de vedere histopatologic sau explorări suplimentare pentru celule tumorale izolate
Notă: Celulele tumorale izolate (CTI) sunt definite ca celule individuale sau grupuri mici, de maximum 0,2 mm, detectate în general doar prin metode imunohistochimice (IHC) sau moleculare, dar care pot fi verificate prin colorare cu hematoxilină și eozină. CTI-urile nu sunt de obicei prezintă date despre activitate malignă, de exemplu, proliferare sau reacție stromală.	
pNG(i -)	Fără metastaze histopatologice la nivelul ganglionilor limfatici regionali, IHC negativ
pNG(i +)	Fără metastaze histopatologice la nivelul ganglionilor limfatici regionali, IHC pozitiv, fără clustere IHC mai mari de 0,2 mm
pNG(mol -)	Fără metastaze histopatologice la nivelul ganglionilor limfatici regionali, constatări moleculare negative (RT-PCR) [3]
pNG(mol +)	Fără metastaze histopatologice la nivelul ganglionilor limfatici regionali, rezultate moleculare pozitive (RT-PCR) [3]
pN1	Metastaze la unul până la trei ganglioni limfatici axilari, mamari interni sau ambii, cu afectare microscopică detectată prin disecția ganglionilor limfatici santinelă, dar nu clinic. aparent [4]
pN1mi	Micrometastaze (mai mari de 2 mm, niciuna mai mare de 2 mm)
pN1a	Metastaze în unul până la trei ganglioni limfatici axilari
pN1b	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici mamari interni cu afectare microscopică pica detectată prin disecția unui ganglion limfatic centi nela, dar nu este evident clinic [4]
pN1c	Metastaze la unul până la trei ganglioni limfatici axilari și mamari interni cu afectare microscopică detectată prin disecția ganglionilor limfatici santinelă, dar neaparentă clinic . [4] (Când sunt asociați cu mai mult de trei ganglioni limfatici axilari pozitivi, ganglionii limfatici mamari interni sunt clasificați ca pN3b pentru a reflecta o încărcătură tumorală mai mare)

(continuă)

Tabelul 17-2. Stadializarea TNM a cancerului de sân. *(Continuare)*

pN2	Metastaze la patru până la nouă ganglioni limfatici axilari sau mamari interni, clinic evidenti [1] în *absența* metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici axilari	**Metastaze la distanță (M)**			
		MX	Metastazele la distanță nu pot fi evaluate		
pN2a	Metastaze în patru până la nouă ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral mai mare de 2,0 mm)	M0	Nu există metastaze la distanță		
		M1	Metastaze la distanță		
pN2b	Metastaze interne la nivelul ganglionilor limfatici mamari, clinic evidente [1] în *absența* metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici axilari	**Gruparea pe etape**			
		Etapa 0	Acest lucru	NU	M0
pN3	Metastaze la 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari sau artere infraclaviculare sau mamare interne ipsilaterale clinic evidente [1] în *prezența* unuia sau mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de trei ganglioni limfatici axilari cu metastaze microscopice clinic negative în ganglionii limfatici mamari interni; sau în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali	Etapa 1	T1 [5]	NU	M0
		Etapa IIA			
			T0	N1	M0
			T1 [5]	N1	M0
			T2	NU	M0
		Etapa IIB	T2	N1	M0
			T3	NU	M0
pN3a	Metastaze la 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral mai mare de 2,0 mm) sau metastaze la ganglionii limfatici infraclaviculari	Etapa IIIA	T0 T1 [5]	N2	M0
			T2	N2	M0
			T3	N2	M0
				N1	M0
			T3	N2	M0
pN3b	Metastaze clinic evidente la nivelul ganglionilor limfatici mamari interni ipsilaterali [1] în *prezența* unuia sau mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de trei ganglioni limfatici axilari pozitivi și în cei ai lanțului mamar intern cu afectare microscopică detectată prin disecția ganglionilor limfatici santinelă, dar nu este evident clinic [4]	Stadiul IIIB			
			T4	NU	M0
			T4	N1	M0
			T4	N2	M0
		Stadiul IIIC	Orice T	N3	M0
		Etapa a IV-a	Orice T	Orice N	M1
pN3c	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici supraclaviculari ipsilaterali	**Notă: Stadializarea se poate modifica dacă studiile imagistice postchirurgicale relevă prezența metastazelor la distanță, cu condiția ca acestea să fie efectuate în termen de patru luni de la diagnosticare, în absența progresiei bolii și dacă pacientul nu a urmat anterior tratament neoadjuvant.**			

Clinic evident este definit ca fiind detectat prin studii imagistice (cu excepția limfoscintigrafiei) sau examen fizic sau ca fiind vizibil la examenul patologic macroscopic. *Nu este evident clinic* indică faptul că nu a fost detectat prin studii imagistice (cu excepția limfoscintigrafiei) sau examen clinic.

[2] Clasificarea se bazează pe disecția ganglionilor limfatici axilari, cu sau fără disecția ganglionului limfatic santinelă. Clasificarea bazată exclusiv pe disecția ganglionului limfatic santinelă fără disecție ulterioară a ganglionilor limfatici axilari este denumită (sn) pentru „ganglion santinelă"; de exemplu, pN0(i+)(sn). [3] RT-PCR, reacție în lanț a polimerazei cu transcriptază inversă.

[4] Este definit ca *nemanifest clinic*, adică ceea ce nu este detectat în studiile imagistice (cu excepția limfoscintigrafiei) sau prin examen clinic.

[5] T1 include T1mic.

Reprodus cu permisiunea *Comitetului American Comun pentru Cancer* (AJCC), Chicago, Illinois. *Manual de screening pentru cancer AJCC*, ediția a 7-a, Springer-Verlag, New York, 2010, www.springer.com .

În studiile efectuate de NSABP, cancerul mamar lobular invaziv a apărut nu numai la pacientele cu LCIS, ci și la același sân și la aceeași locație a sânului identificată ca LCIS original. Deși sunt necesare studii suplimentare, potențialul invaziv al LCIS a fost reconsiderat. Subtipul LCIS pleomorf tinde să se comporte mai mult ca DCIS. DCIS tinde să fie unilateral și progresează mai frecvent spre cancer invaziv fără tratament. La aproximativ 40% până la 60% dintre femeile cu DCIS tratate doar cu biopsie, cancerul invaziv se dezvoltă la același sân.

Tratamentul leziunilor intraductale este controversat . CDIS poate fi tratat prin excizie largă, cu sau fără radioterapie, sau prin mastectomie totală. La acest grup de paciente cu leziuni mici, ce pot fi supuse lumpectomiei, se recomandă tratament conservator. Deși sunt necesare cercetări pentru a defini potențialul malign al CDIS, acesta poate fi adesea gestionat foarte bine sub observație, dar rezecția chirurgicală a zonei afectate sau adesea chiar mastectomia totală bilaterală poate fi oferită pacientelor care nu doresc să accepte riscul crescut de cancer mamar. În prezent, standardele de îngrijire acceptate oferă opțiunea de chimioprevenție cu medicamente precum tamoxifenul, care este eficient în prevenirea dezvoltării cancerului mamar invaziv în LCIS și DCIS care a suferit o excizie completă. Metastazele axilare din carcinomul *in situ nu ar trebui să apară* decât dacă există cancer invaziv ocult. Biopsia ganglionului limfatic santinelă poate fi indicată într-un DCIS mare tratat prin mastectomie.

Barnes DM și colab. Cancerul de sân asociat sarcinii: o analiză a literaturii de specialitate. Surg Clin North Am. 2007 Apr;87(2):417-30. [PMID: 17498535]

Chia S și colab. Cancer mamar local avansat și inflamator. J Clin Oncol. 10 februarie 2008;26(5):786-90. [PMID: 18258987]

Dalberg K și colab. Boala Paget a mamelonului într-o cohortă bazată pe populație. Breast Cancer Res Treat. 2008 sept.;111(2):313-9. [PMID: 17952590] Desmedt C și colab. Dependență puternică de timp a semnăturii prognostice de 76 de gene pentru pacientele cu cancer mamar fără ganglioni ganglionari în seria de validare independentă multicentrică TRANSBIG. Clin Cancer Res. 2007 iun.;13(11):3207-14. [PMID: 17545524]

Cuadro 17-3. Tipuri histologice ale cancerului mamario.

Tip	Frecvența de prezentare

Infiltrat ductal (fără specificație de altă manieră)	80-90%
Medulară	5-8%
Coloid (mucinos)	2-4%
Tubular	1-2%
Papilar	1-2%
Lobular invaziv	6-8%
Neinvaziv	4-6%
Intraductal	23%
Lobular *in situ*	23%
Cancere rare	< 1%
Juvenilă (secretară)	
Adenoid chistic	
Epidermoid	
Sudoripar	

Hansen NM și colab. Cancerul de sân: imagistică pre- și postoperatorie pentru stadializare . Surg Oncol Clin N Am. 2007 Apr;16(2):447-63. [PMID: 17560522]

Ho BC și colab. Neoplazie lobulară a sânului: 68 de ani mai târziu. Patologie. Ianuarie 2009;41(1):28-35. [PMID: 19089737]

Irvine T și colab. Biologia și tratamentul carcinomului ductal in situ. Expert Rev Anticancer Ther. 2007 Feb;7(2):135-45. [PMID: 17288525]

Molckovsky A și colab. Cancerul de sân în timpul sarcinii: o analiză a literaturii de specialitate. Breast Cancer Res Treat. Aprilie 2008;108(3):333-8. [PMID: 17530426]

Navrozoglou I și colab. Cancerul de sân în timpul sarcinii: o mini-recenzie. Eur J Surg Oncol. 2008 august;34(8):837-43. [PMID: 18343083]

Sakorafas GH și colab. Progrese recente și controverse actuale în gestionarea DCIS-ului mamar. Cancer Treat Rev. Octombrie 2008;34(6):483-97. [PMID: 18490111]

Schirrmeister H. Detectarea metastazelor osoase în cancerul de sân prin - tomografie cu emisie de pozitroni. Radiol Clin North Am. Iulie 2007;45(4): 669-76. [PMID: 17706531]

Theriault R și colab. Managementul cancerului de sân în timpul sarcinii. Curr Oncol Rep. 2007 ian;9(1):17-21. [PMID: 17164043]

Tohno E și colab. Screeningul ecografic al cancerului de sân. Cancerul de sân. 2009;16(1):18-22. [PMID: 19009372]

West JG și colab. Managementul multidisciplinar al carcinomului ductal in situ: o experiență de 10 ani. Am J Surg. Octombrie 2007; 194(4):532-4. [PMID: 17826074]

Woodward WA și colab. Cancerul mamar inflamator. Semin Radiat Oncol. Octombrie 2009;19(4):256-65. [PMID: 19732690]

BIOMARCADORES Y EXPRESIÓN GÈNICA

Este de maximă importanță cunoașterea stării fiecărei tumori în raport cu RE, PR și *HER2/neu pentru a evalua prognosticul și a selecta cel mai bun regim terapeutic. Pe lângă starea RE și PR,* rata de diviziune tumorală (evaluată prin colorare imunohistochimică cu Ki-67) și gradul și diferențierea celulelor sunt, de asemenea, factori prognostici importanți .

Markerii menționați anterior pot fi determinați în probele de biopsie obținute prin biopsie cu ac sau intervenție chirurgicală. Prezența sau absența receptorilor de estrogen și progesteron este un element fundamental în tratamentul cancerului de sân. Persoanele cu tumori primare și prezența acestor receptori (stare pozitivă) au un prognostic mai favorabil decât cele cu neoplazie cărora le lipsesc acești receptori. Deși 60% dintre persoanele cu cancer de sân metastatic vor răspunde la manipularea hormonală dacă tumorile lor au receptori de estrogen, mai puțin de 5% dintre persoanele cu metastaze și fără acești receptori vor prezenta un răspuns. Statusul receptorilor de progesteron poate fi mai sensibil decât statusul receptorilor de estrogen ca factor în selectarea pacientelor cu cea mai mare probabilitate de ameliorare prin manipularea hormonală. De fapt, până la 80% dintre femeile cu tumori metastatice care au receptori de progesteron se vor ameliora prin manipularea menționată anterior. Endocrinoterapia postoperatorie (adjuvantă), cu sau fără chimioterapie în cazul tumorilor cu receptori și chimioterapia postoperatorie singură în tumorile fără receptori, va îmbunătăți ratele de supraviețuire chiar și în absența metastazelor ganglionare limfatice.

Un alt element cheie în selectarea tratamentului și definirea prognosticului este cantitatea de oncogenă *HER-2/neu* prezentă în cancer. Supraexprimarea acestei oncogene este măsurată folosind o tehnică imunohistochimică, care este cuantificată cu un sistem numeric: 0 și 1+ nu constituie supraexprimare; 2+ se află într-o zonă intermediară, iar 3+ reprezintă supraexprimare. În cazul expresiei 2+, se recomandă hibridizarea fluorescentă in situ (FISH) *pentru* a evalua mai *precis amplificarea HER - 2/neu.* Conform *Colegiului Patologilor Americani,* un scor FISH mai mic de 1,8 este negativ pentru amplificare; 1,8 până la 2,2 nu este concludent, iar peste 2,2 indică amplificare. Prezența amplificării *HER-2/neu și a supraexprimării* este un predictor al răspunsului la trastuzumab.

Individual, biomarkerii menționați anterior oferă date pentru selectarea terapiei adecvate, dar atunci când sunt combinați, generează mai multe informații cu privire la riscul de recurență. În prezent, unele studii permit prezicerea ratelor de recurență la persoanele tratate cu tamoxifen sau chimioterapie. Studiul Oncotype DX (Genomic Health) evaluează expresia a 21 de gene legate de receptorii de estrogen și progesteron și *HER-2/neu* , precum și proliferarea, într-o probă tumorală și clasifică riscul de recurență ca fiind ridicat, intermediar sau scăzut. Acest test, pe lângă furnizarea de informații prognostice, are valoare predictivă deoarece unele studii au indicat că persoanele din categoria cu risc ridicat sunt foarte predispuse să răspundă la chimioterapie. Acest studiu este indicat în principal pentru tumorile cu receptori de estrogen și fără metastaze ganglionare limfatice, dar cel puțin un studiu și-a demonstrat utilitatea în tumorile cu afectarea ganglionilor limfatici. Mamaprint (Agendia) este o altă metodă de evaluare a prognosticului. Acest set distinctiv de 70 de gene a fost aprobat în Statele Unite de către FDA și poate fi efectuat pe țesut tumoral proaspăt congelat în momentul intervenției chirurgicale a pacientului. Studiul permite clasificarea pacientelor în grupuri cu un prognostic satisfăcător sau nesatisfăcător pentru a prezice rezultatele clinice și criteriile de evaluare și poate fi utilizat la femeile cu receptori hormonali sau fără receptori hormonali în cancerul de sân.

Albain KS și colab. pentru Intergrupul Nord-American pentru Cancerul de Sân. Valoarea prognostică și predictivă a testului scorului de recurență pe 21 de gene la femeile postmenopauzale cu cancer de sân cu ganglioni limfatici pozitivi și receptori de estrogen pozitivi, aflate în chimioterapie: o analiză retrospectivă a unui studiu randomizat. Lancet Oncol. Ianuarie 2010;11(1):55-65. [PMID: 20005174]

Badve S și colab. Cancerul de sân cu receptori de estrogen pozitivi: spre o legătură între clasificările histopatologice și moleculare. J Clin Pathol. Ianuarie 2009;62(1):6-12. [PMID: 18794199]

Ferretti G și colab. Rolul *HER2/neu* în cancerul de sân: de la inamic prognostic la prieten predictiv. Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Feb; 19(1):56-62. [PMID: 17218853]

Luadido J și colab. Testarea *HER2* : o trecere în revistă a metodologiilor de detectare și a performanței lor clinice. Expert Rev Mol Diagn. 2007 ian;7(1):53-64. [PMID: 17187484]

Nicolini A și colab. Markeri biomoleculari ai cancerului de sân. Front Biosci. 1 mai 2006;11:1818-43. [PMID: 16368559]

Retèl VP și colab. Evaluarea Tehnologiei Constructive (CTA) ca instrument în -

dezvoltarea de dovezi: cazul semnăturii de prognostic a 70 de gene pentru diagnosticarea cancerului de sân. Int J Technol Assess Health Care. Ianuarie 2009;25(1):73-83. [PMID: 19126254]

Wolff AC și colab. Recomandările Societății Americane de Oncologie Clinică/Colegiului American de Patologie pentru testarea receptorului 2 al factorului de creștere epidermal uman în cancerul de sân. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(1):18-43. [PMID: 19548375]

► Tratament: curativ

Este clar că nu toate tipurile de cancer la sân sunt sistemice în momentul diagnosticării. Prin urmare, o atitudine pesimistă față de tratamentul cancerului la sân este nejustificată . Majoritatea pacientelor cu acest tip de cancer pot fi vindecate.

Tratamentul poate fi curativ sau paliativ. Tratamentul curativ este recomandat pentru boala în stadiile clinice I, II și III (Tabelele 17-2 și 39-4). Pacienții cu tumori local avansate (T3, T4) și chiar tumori inflamatorii pot fi vindecați cu scheme terapeutice multimodale, dar în majoritatea cazurilor, paliația este tot ce se poate aștepta. Tratamentul paliativ este potrivit pentru toate persoanele cu boală în stadiul IV și pentru pacienții tratați anterior care dezvoltă metastaze la distanță sau cancere locale inoperabile (vezi secțiunea despre tratamentul paliativ de mai jos).

A. Alegerea tratamentului primar

Extinderea bolii și agresivitatea sa biologică sunt principalii factori determinanți ai rezultatelor tratamentului primar. Stadializarea clinică și histopatologică ajută la evaluarea extinderii anomaliei (Tabelul 17-2), dar ambele sunt oarecum imprecise. Alți factori, cum ar fi gradarea tumorii, metodele de identificare a receptorilor hormonali și expansiunea oncogenei *HER-2/neu* , sunt utili pentru prognostic și sunt cruciali pentru selectarea terapiei sistemice, dar nu sunt importanți pentru alegerea tipului de tratament local.

Controversele persistă în ceea ce privește selecția terapiei primare pentru cancerul de sân în stadiul I, II și III. Standardul de îngrijire pentru cancerul în stadiul I și II, și pentru o mare parte din cancerul în stadiul III, este excizia chirurgicală, urmată de radioterapie adjuvantă , terapie sistemică sau ambele, atunci când este cazul. Chimioterapia adjuvantă preoperatorie a câștigat o acceptare semnificativă, deoarece chimioterapia poate reduce volumul tumorilor mari înainte de intervenția chirurgicală, făcând astfel ca unele femei care necesită o mastectomie să fie candidate pentru îndepărtarea doar a masei (cuadrantectomie). Este important ca pacientele să fie conștiente de toate opțiunile chirurgicale, inclusiv cele reconstructive, înainte de a fi supuse intervenției chirurgicale. Cele cu tumori primare mari, cancere inflamatorii sau limfomegalie palpabilă ar trebui să aibă suficient timp pentru a se supune studiilor de stadializare și scintigrafiilor osoase pentru a exclude metastazele înainte de intervenția chirurgicală definitivă. În general, terapia sistemică adjuvantă postoperatorie este inițiată odată ce sânul s-a vindecat corespunzător, de obicei în termen de patru până la opt săptămâni după operație. Nu au fost publicate studii prospective care să definească momentul precis și adecvat pentru începerea chimioterapiei postoperatorii, dar datele dintr-un studiu retrospectiv al populației au sugerat că această formă de tratament ar trebui inițiată în termen de 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală pentru a evita scurtarea supraviețuirii fără recurență și a supraviețuirii generale.

B. Rezecție chirurgicală

1. Tratament conservator al sânului. Multe studii randomizate ample, inclusiv studiile Milan și NSABP, arată că ratele de supraviețuire generală și fără boală sunt similare pentru persoanele tratate cu mastectomie parțială plus disecție axilară urmată de radioterapie și pentru cele tratate cu mastectomie radicală modificată (mastectomie totală plus disecție axilară).

Douăzeci de ani de urmărire a studiului NSABP au arătat că lumpectomia cu disecție axilară, urmată de radioterapie postoperatorie, este la fel de eficientă ca mastectomia radicală modificată pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar în stadiul I și II.

Dimensiunea tumorii este un aspect important în determinarea fezabilității intervenției chirurgicale conservatoare a sânului . În studiul NSABP privind lumpectomia, pacientele cu tumori de până la 4 cm au fost randomizate. Pentru a obține un rezultat estetic acceptabil, pacienta trebuie să aibă sâni de dimensiuni suficiente pentru a permite excizia unei tumori de 4 cm fără a provoca deformări semnificative. Prin urmare, dimensiunile mari ale tumorii reprezintă doar o contraindicație relativă. Tumorile subareolare, care sunt, de asemenea, dificil de îndepărtat fără a provoca deformări, nu reprezintă o contraindicație pentru chirurgia conservatoare a sânului. Multifocalitatea detectabilă clinic este o contraindicație relativă pentru chirurgia conservatoare a sânului, la fel ca și fixarea la nivelul peretelui toracic sau al pielii și implicarea mamelonului sau a pielii suprapuse. Pacienta, nu chirurgul, ar trebui să decidă ce este acceptabil din punct de vedere estetic.

Disecția axilară este valoroasă pentru prevenirea recurenței în regiunea respectivă, stadializarea cancerului și pregătirea pentru tratament . Cartografierea intraoperatorie a ganglionilor limfatici și disecția ganglionului limfatic santinelă permit identificarea ganglionilor limfatici cel mai probabil să prezinte metastaze atunci când sunt localizați în regiunile axilare (Fig. 17-8). Biopsia ganglionului limfatic santinelă este...

▲ **Figura 17-8. Ganglionul limfatic santinelă.** (Prin amabilitatea lui Guiliano AE.)

o alternativă rezonabilă la disecția axilară la unii pacienți cu cancer invaziv.

Chirurgia conservatoare a sânului cu radioterapie este - tratamentul preferat pentru pacientele cu **cancer mamar în stadiu incipient** . În ciuda numeroaselor studii randomizate controlate care nu au arătat niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea în cazul mastectomiei totale în comparație cu mastectomia parțială și radioterapia conservatoare a sânului, această abordare pare a fi subutilizată.

2. Mastectomie. Mastectomia radicală modificată a fost tratamentul standard pentru majoritatea persoanelor cu cancer mamar în stadiu incipient. În cadrul acestei operații, se îndepărtează întregul sân, pielea suprapusă, mamelonul și complexul areolar, precum și fascia pectorală subiacentă în continuitate cu ganglionii limfatici axilari. Principalul avantaj al mastectomiei radicale modificate este că radioterapia nu este întotdeauna necesară, deși se poate administra radioterapie atunci când mai mulți ganglioni limfatici sunt afectați de cancer. Dezavantajul mastectomiei este impactul estetic și psihologic al pierderii sânilor. Mastectomia radicală, în care se îndepărtează mușchiul pectoral subiacent, ar trebui efectuată rar, dacă nu niciodată. Disecția ganglionilor limfatici axilari nu este indicată pentru tumorile neinfiltrante, deoarece metastazele ganglionilor limfatici sunt doar ocazionale. Mastectomia conservatoare a pielii a câștigat acceptare, deși nu este potrivită pentru toate pacientele. Ori de câte ori este posibil, ar trebui oferită o intervenție chirurgicală conservatoare a sânului cu radioterapie, deoarece majoritatea femeilor ar prefera să-și păstreze sânul. Reconstrucția sânului, fie imediată, fie ulterioară, ar trebui discutată cu pacientele care aleg sau necesită o mastectomie. Pacienții ar trebui să se consulte cu chirurgul plastician reconstructiv pentru a discuta opțiunile înainte de a lua o decizie cu privire la reconstrucție. Este foarte recomandabil să se dedice timp înainte de operație consilierii pacientei și a familiei acesteia cu privire la aceste aspecte.

C. Radioterapie

Radioterapia după o mastectomie parțială constă în cinci până la șapte săptămâni de cinci fracții zilnice, până când se atinge o doză totală de 5.000 până la 6.000 cGy. Majoritatea oncologilor radioterapeuti utilizează o doză de rapel la locul cancerului. Mai multe studii în curs examinează eficacitatea și ratele de recurență ale radiațiilor intraoperatorii sau cu densitate mare a dozei, în care timpul de administrare este scurtat. Radiația mamară parțială accelerată, în care radiațiile sunt administrate doar porțiunii de sân de unde a fost îndepărtată tumora, pe parcursul a una până la două săptămâni, pare eficientă în obținerea controlului local. *Studiul Registrului Societății Americane de Chirurgie Mamar* a raportat că la 1.440 de paciente tratate cu brahiterapie, rata actuarială de recurență pe trei ani a cancerului la același sân a fost de 2,15% și nu au fost identificate evenimente adverse neașteptate. Va fi necesară monitorizarea pe termen lung, precum și publicarea rezultatelor studiilor clinice randomizate în curs care compară brahiterapia cu radiația standard cu fascicul extern.

Datele din studiile actuale sugerează că radioterapia după mastectomie poate reduce ratele de recurență și poate îmbunătăți supraviețuirea la femeile cu tumori de 5 cm sau mai mari sau metastaze la nivelul ganglionilor limfatici (pozitive). Cercetătorii - explorează, de asemenea, utilitatea radiațiilor axilare ca alternativă la disecția axilară la femeile fără ganglioni limfatici evidenți clinic și cu micrometastaze la nivelul ganglionilor limfatici santinelă.

D. Terapie sistemică postchirurgicală (complementară)

Scopul terapiei sistemice, care include medicamente hormonomodulatoare (terapie endocrină), chimioterapie citotoxică și trastuzumab, un *agent specific HER-2/neu,* este de a distruge - celulele canceroase care s-au răspândit de la sân și ganglionii limfatici axilari sub formă de micrometastaze înainte de a se dezvolta în macrometastaze, adică cancer în stadiul IV. Terapia sistemică îmbunătățește supraviețuirea și este recomandată pentru multe paciente cu cancer mamar curabil. În practică, mulți oncologi medicali utilizează chimioterapie postoperatorie pentru femeile cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sau cu risc crescut (receptori hormonali negativi sau *HER-2/neu pozitivi) care au* cancer mamar fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici și terapie endocrină pentru toate cancerele mamare invazive care sunt receptori hormonali pozitivi, cu excepția cazului în care sunt contraindicate. Printre factorii prognostici, alții decât statusul ganglionilor limfatici utilizați pentru a evalua riscul unei femei, se numără: dimensiunea tumorii, prezența sau absența receptorilor de estrogen și progesteron, gradarea nucleară, tipul histologic, rata de proliferare, expresia oncogenelor (Tabelul 17-4), vârsta și statusul menopauzei. În general, chimioterapia sistemică reduce probabilitatea de recurență cu o medie de 80%, iar modularea hormonală reduce riscul de recurență cu 40 până la 50% (în cazurile în care cancerul are receptori hormonali). Terapia sistemică este de obicei administrată secvențial, nu simultan cu radioterapia. De obicei, chimioterapia se administrează înainte de radioterapie, iar terapia endocrină urmează radioterapiei.

Avantajul pe termen lung al terapiei sistemice a fost clar stabilit. Terapia de modulare hormonală trebuie luată în considerare la toate femeile cu tumori invazive care posedă receptori hormonali. Aproape toate pacientele cu tumori *HER2/neu-pozitive* ar trebui să primească scheme de chimioterapie care conțin trastuzumab. În general, chimioterapia sistemică postoperatorie nu este inițiată la femeile ale căror cancere de sân au ganglioni limfatici mici, nemetastatici și constatări histologice și markeri tumorali favorabili. Odată cu apariția instrumentelor prognostice precum Oncotype DX și Mammaprint, capacitatea de a identifica persoanele mai devreme și mai precis s-a îmbunătățit.

Tabelul 17-4. Factori prognostici în cancerul de sân fără ganglioni limfatici.

Factorul prognostic	Recurențe crescute	Reducerea recurențelor
Dimensiune	T3, T2	T1, T0
Receptori hormonali	Negativ	Pozitiv
Citometrie în flux ADN	Aneuploid	Diploid
Grad histologic	Ridicat	Scăzut
Indicele de marcare tumorală	< 3%	> 3%
Fracția fazei S	> 5%	< 5%
Invazie limfatică sau vasculară	Prezent	Absent
Catepsina D	Ridicat	Scăzut
Oncogena *HER-2/neu*	Ridicat	Scăzut
Receptorul factorului de creștere epidermală	Ridicat	Scăzut

1. Chimioterapie. Meta-analiza *Grupului de colaborare pentru studiile clinice privind cancerul de sân în stadiu incipient (EBCTCG) ,* care a inclus 28.000 de femei din 60 de studii care au comparat polichimioterapia postoperatorie cu un regim fără chimioterapie , a indicat beneficii semnificative ale chimioterapiei

En pacientes con cáncer inoperable o metastásico (estadio IV), el aborto inducido suele ser recomendable, ante los posibles efectos secundarios de la hormonoterapia, la radioterapia o la quimioterapia en el feto, además del pronóstico insatisfactorio de la futura madre.

asupra prognosticului clinic al cancerului de sân în stadiu incipient. Acest studiu a arătat că chimioterapia postoperatorie reduce riscul de recurență și mortalitatea specifică cancerului de sân la toate femeile, dar a remarcat și faptul că cele sub 50 de ani obțin cel mai mare beneficiu. Pe baza superiorității schemelor terapeutice care conțin antracicline împotriva cancerului de sân metastatic, doxorubicina și epirubicina au fost studiate pe larg în contextul postoperator. Studiile care au comparat doxorubicina (adriamicină) și ciclofosfamida (AC) sau epirubicina și ciclofosfamida (EC) cu un regim de ciclofosfamidă-metotrexat-5-fluorouracil (CMF) au indicat că schemele terapeutice care conțin antracicline sunt cel puțin la fel de eficiente și posibil mai eficiente decât tratamentul cu CMF. Analiza EBCTCG, care a inclus peste 14.000 de participanți la studii care au comparat schemele terapeutice pe bază de antracicline cu CMF, a arătat o îmbunătățire mică, dar semnificativă statistic, a supraviețuirii fără boală și a supraviețuirii generale în cazul schemelor terapeutice pe bază de antracicline. Trebuie menționat, totuși, că multe dintre aceste studii au inclus o populație mixtă de femei cu cancer mamar *HER2/neu -pozitiv* și HER2/neu-negativ și au fost efectuate înainte ca trastuzumab să devină disponibil. Analizele retrospective ale mai multor studii în cauză sugerează că antraciclinele pot fi predominant eficiente în tumorile cu supraexprimare a oncogenei *HER-2/neu* sau expresie alterată a topoizomerazei IIa (enzima împotriva căreia acționează antraciclinele și situată în apropierea *genei HER-2/neu).* Având în vedere această situație, în cancerul mamar fără *oncogena HER-2/neu menționată anterior și* fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici, este probabil ca patru cicluri de antracicline sau șase cicluri de corticosteroizi să fie la fel de eficiente.

Când taxanii (T = paclitaxel și docetaxel) au devenit disponibili în anii 1990, au fost efectuate numeroase studii pentru a-i evalua în combinație cu scheme terapeutice pe bază de antracicline. Majoritatea acestor studii au arătat o îmbunătățire a supraviețuirii fără boală, iar cel puțin unul a arătat o îmbunătățire a supraviețuirii generale cu schema terapeutică pe bază de taxani. O meta-analiză care a comparat schema terapeutică pe bază de taxani cu schema terapeutică pe bază de antracicline fără taxan a indicat îmbunătățiri atât ale supraviețuirii fără boală, cât și ale supraviețuirii generale cu schemele terapeutice pe bază de taxani.

Studiul American Oncologic 9735 a comparat patru cicluri de AC cu patru cicluri de Taxotere (docetaxel) și ciclofosfamidă (TC). Cu o perioadă mediană de urmărire de șapte ani, acest studiu a indicat o supraviețuire fără boală statistic mai mare și, de asemenea, o supraviețuire generală mai bună la persoanele care au primit TC. Înainte de acest studiu, nicio cercetare nu comparase un regim pe bază de taxani, fără antracicline, cu un regim pe bază de antracicline.

Un studiu major în curs de desfășurare (US Oncology 06090) evaluează prospectiv dacă antraciclinele pot oferi beneficii mai mari decât schemele terapeutice pe bază de taxani, comparând șase cicluri de chimioterapie pe bază de taxani (TAC) cu un număr egal de cicluri de chimioterapie pe bază de taxani (TC) la femeile cu cancer mamar cărora le lipsește *oncogena HER2/neu.* Până când rezultatele acestui studiu vor fi disponibile , oncologii trebuie să ia în considerare alegerea schemelor terapeutice pentru *cancerul mamar HER2/neu-negativ.* Având în vedere beneficiile descrise, taxanii sunt utilizați de multe femei care primesc chimioterapie pentru cancerul mamar în stadiu incipient.

La un procent mic, dar semnificativ (1 până la 4%) dintre pacienții care urmează scheme terapeutice pe bază de trastuzumab, se dezvoltă cardiomiopatie. Din acest motiv, antraciclinele și trastuzumab nu sunt de obicei administrate concomitent, iar funcția cardiacă este evaluată periodic pe parcursul terapiei.

B. Terapie endocrină. Terapia hormonală postoperatorie este extrem de eficientă în reducerea recurenței și mortalității cu 25% la femeile cu tumori cu receptori hormonali pozitivi, indiferent de statusul menopauzei. Regimul tradițional a inclus administrarea de tamoxifen ca antagonist/agonist al receptorilor de estrogen timp de cinci ani și rămâne tratamentul standard pentru femeile premenopauzale. Îndepărtarea ovarelor la aceste femei, care au tumori ER-pozitive, poate produce un beneficiu similar cu cel al chimioterapiei sistemice postoperatorii . Nu este sigur dacă ablația ovariană combinată cu tamoxifen (sau ablația ovariană cu un inhibitor de aromatază [IA]) este mai eficientă decât oricare dintre componente singure, iar această dilemă este abordată în prezent prin studii clinice în curs (Studiul de Supresie a Funcției Ovariene [SOFT] *și Studiul* Tamoxifen și Exemestan *[TEXT]).* Regimurile de

Nu există nicio certitudine cu privire la durata totală a -chimioterapiei postoperatorii. Cu toate acestea, pe baza meta-analizei efectuate în Oxford Review (EBCTCG), recomandările actuale sugerează că aceasta ar trebui să includă între trei și șase luni pentru cele mai frecvent utilizate scheme terapeutice. Intensitatea dozei este esențială în raport cu un anumit nivel prag, dar există puține (dacă există) dovezi care să susțină beneficiul chimioterapiei cu doze mari susținute de blastici asupra supraviețuirii pe termen lung.

În general, efectele secundare ale chimioterapiei au fost controlate cu succes. Greața și vărsăturile sunt eliminate cu medicamente care modifică direct sistemul nervos central, cum ar fi ondansetronul și granisetronul. Printre efectele secundare frecvente ale chimioterapiei se numără infertilitatea și insuficiența ovariană prematură, în special la femeile care se apropie de 40 de ani, și este important să se discute aceste aspecte cu pacientele înainte de începerea tratamentului. Riscul de neutropenie care pune viața în pericol, asociat cu chimioterapia, poate fi redus prin utilizarea factorilor de creștere, cum ar fi pegfilgrastimul și filgrastimul (G-CSF), care stimulează proliferarea și diferențierea celulelor hematopoietice. Efectele toxice pe termen lung ale chimioterapiei, inclusiv cardiomiopatia (antracicline) și leucemia/mielodisplazia (antracicline și agenți alchilanți), rămân un risc mic, dar semnificativ.

2. Tratament țintit

A. Supraexprimarea *HER-2/neu* . Se știe că 20% din cazurile de cancer mamar prezintă supraexprimare sau amplificare a *oncogenei HER-2/neu.* Prognosticul rezervat asociat cu supraexprimarea -acestei oncogene s-a îmbunătățit dramatic odată cu disponibilitatea terapiei țintite împotriva *HER-2/neu. Eficacitatea trastuzumabului (Herceptin [H]), un anticorp monoclonal care se leagă de* receptorii *HER-2/neu ,* în combinație cu chimioterapia, a fost confirmată la persoanele cu cancer mamar metastatic incipient care supraexprimă această oncogenă. În contextul postoperator, cea mai studiată combinație de chimioterapie de bază la care s-a adăugat trastuzumab a fost AC-T. Mai recent, studiul BCIRG006 a indicat o eficacitate echivalentă a AC-TH în comparație cu TCH (docetaxel, carboplatină și trastuzumab). Cele două scheme terapeutice, AC-TH și TCH, au fost aprobate de FDA pentru cancerul mamar în stadiu incipient care posedă *oncogena HER-2/neu.* În aceste scheme de tratament, trastuzumab a fost administrat împreună cu chimioterapia, continuând după ciclul de chimioterapie timp de un an întreg. Alte studii au evaluat utilizarea trastuzumabului pentru perioade mai scurte (studiul FinHer) și utilizarea serială (nu concomitentă) a trastuzumabului împreună cu chimioterapia (studiul Herceptin Postoperative sau HERA). Ambele studii au indicat beneficiile adăugării trastuzumabului la chimioterapie, dar schema actuală rămâne administrarea de trastuzumab timp de 12 luni pentru tratamentul postoperator. Unele întrebări privind tratamentul cancerului de sân *HER-2/neu pozitiv în stadiu incipient rămân fără răspuns* . O astfel de întrebare este dacă este recomandabil să se trateze tumorile mai mici de 1 cm fără afectarea ganglionilor limfatici cu trastuzumab, în plus față de chimioterapie. Cercetările au indicat că chiar și tumorile mici (stadiul T1a,b) cu prezența oncogenei *HER-2/neu* au un prognostic mai slab în comparație cu tumorile de aceeași dimensiune fără oncogenă. Acestea sunt în...

IA care includ anastrozol, letrozol sau exemestan scad producția de estrogen și sunt, de asemenea, eficiente postoperator la femeile postmenopauzale. Șapte studii randomizate mari care au implicat peste 24.000 de femei au comparat IA cu tamoxifen sau placebo ca terapie postoperatorie. Toate studiile au arătat îmbunătățiri mici, dar semnificative statistic, ale supraviețuirii fără boală (beneficii absolute de 2 până la 6%) în cazul utilizării inhibitorilor de aromatază. În plus, utilizarea inhibitorilor de aromatază a scăzut riscul de a dezvolta cancere la nivelul sânului contralateral și a dus la mai puține efecte secundare (cum ar fi cancere endometriale și tulburări tromboembolice acute) în comparație cu tamoxifenul. Cu toate acestea, aceștia sunt asociați cu osteopenie accelerată și un risc crescut de fracturi. *Societatea Americană de Oncologie Clinică* și *Rețeaua Națională Cuprinzătoare de Cancer* au recomandat ca inhibitorii de aromatază să fie luați în considerare ca terapie inițială sau după tamoxifen la toate femeile aflate la postmenopauză cu cancer de sân cu receptori hormonali pozitivi .

3. Bifosfonați. Două studii randomizate (ZO-FAST și ABCSG12) au evaluat utilizarea unui bifosfonat intravenos (acid zoledronic) în perioada postoperatorie, adăugat la terapia locală și sistemică standard. Rezultatele au indicat o scădere relativă de 35 până la 40% a riscului de recurență a cancerului în cancerul de sân non-metastatic, cu receptori hormonali pozitivi. Aceste rezultate interesante au determinat desfășurarea mai multor studii clinice randomizate pentru a evalua utilizarea agenților osteostabilizatori în cancerul de sân în stadiu incipient.

Acidul zoledronic a fost aprobat în Statele Unite de către FDA pentru tratamentul cancerului osos metastatic (administrat lunar) și pentru tratamentul osteoporozei (administrat anual). În studiul ABCSG12, acest acid a fost administrat la fiecare șase luni, timp de trei ani. Reacțiile adverse includ dureri osoase, febră, osteonecroză a maxilarului (rară) și insuficiență renală.

4. Tratamentul postoperator la femeile în vârstă. Datele care stabilesc o legătură între utilizarea optimă a tratamentului postoperator sistemic la femeile cu vârsta peste 65 de ani sunt puține. Rezultatele analizei cuprinzătoare EBCTCG indică faptul că, deși chimioterapia postoperatorie oferă un beneficiu mai mic la femeile în vârstă comparativ cu femeile mai tinere, aceasta îmbunătățește totuși rezultatele clinice. Cu toate acestea, studiile individuale sugerează că femeile în vârstă cu risc crescut de boală beneficiază de chimioterapie. Un studiu a comparat utilizarea agenților chimioterapeutici orali (capecitabină) cu chimioterapia standard la femeile în vârstă și a concluzionat că chimioterapia standard este preferabilă. Un alt studiu (USO TC versus AC) a constatat că femeile cu vârsta peste 65 de ani obțin beneficii similare din schemele terapeutice pe bază de taxani ca și femeile mai tinere. Beneficiile terapiei endocrine pentru bolile cu receptori hormonali pozitivi nu par să fie dependente de vârstă. În termeni generali, deciziile legate de utilizarea terapiei sistemice ar trebui să ia în considerare alte boli coexistente și vârsta fiziologică, mai degrabă decât vârsta cronologică.

E. Tratament preoperator

Chimioterapia sau terapia endocrină înainte de excizia tumorii primare („neocomplementară") a câștigat o acceptare tot mai mare deoarece permite evaluarea chemosensibilității *in vivo* . Femeile cu cancer mamar cu receptori hormonali negativi sunt mai predispuse la un răspuns patologic complet la chimioterapia preoperatorie decât cele cu cancer mamar cu receptori hormonali pozitivi. Un răspuns patologic complet până la momentul intervenției chirurgicale este asociat cu o supraviețuire îmbunătățită. Chimioterapia preoperatorie îmbunătățește șansele de conservare a sânului prin reducerea volumului tumorii primare la femeile care altfel ar necesita excizie glandulară pentru control local. Supraviețuirea după chimioterapia preoperatorie este similară cu cea observată în cazul chimioterapiei postoperatorii. Administrarea preoperatorie a unui inhibitor de aromatază a fost evaluată într-un studiu de clasa II care a implicat 115 femei postmenopauzale cu cancer mamar cu receptori hormonali pozitivi. Rata generală de răspuns în acest studiu a fost de 62%, iar cuadrantectomia a fost efectuată la 38% dintre femeile care inițial nu erau candidate pentru intervenția chirurgicală conservatoare a sânului. Există o preocupare și un interes considerabil cu privire la momentul *biopsiei ganglionului limfatic santinelă (SLNB),* deoarece chimioterapia poate afecta orice cancer care apare în ganglionii limfatici. Unele cercetări au indicat faptul că biopsia ganglionului santinelă poate fi efectuată după terapia preoperatorie. Mulți medici recomandă obținerea de material bioptic din ganglionul santinelă înainte de începerea chimioterapiei pentru a evita un rezultat fals negativ și a facilita planificarea radioterapiei ulterioare. Dacă este necesară disecția completă, aceasta poate fi efectuată în momentul intervenției chirurgicale definitive la sân.

Unele întrebări importante rămân fără răspuns, inclusiv momentul și durata chimioterapiei postoperatorii și preoperatorii, tipul de agenți chimioterapeutici care vor fi utilizați și subgrupurile la care vor fi aplicați; combinațiile de terapie hormonală și chimioterapie, precum și posibilitatea terapiei specifice cancerului și utilitatea factorilor prognostici, alții decât receptorii hormonali, pentru a anticipa răspunsul la terapie.

► Tratament: paliativ

Doar 10% dintre paciente au *un diagnostic recent* de cancer mamar metastatic în momentul diagnosticării. Cu toate acestea, la multe

femei care prezintă recurențe ale cancerului mamar după terapia locală și postoperatorie inițială, recurența ia forma unei boli metastatice, mai degrabă decât a unei boli locale (mamare). Cancerul mamar metastazează cel mai adesea la nivelul ficatului, plămânilor și oaselor, provocând simptome precum oboseală, modificări ale apetitului, dureri abdominale, dificultăți respiratorii sau dureri osoase.

A. Radioterapia și bifosfonații

Radioterapia paliativă poate fi recomandată în tratamentul primar al cancerelor locale avansate cu metastaze la distanță pentru a controla ulcerele, durerea și alte manifestări la nivelul sânilor și ganglionilor limfatici regionali. Radiația sânului, a peretelui toracic și a ganglionilor limfatici axilari, mamari interni și supraclaviculari poate fi necesară în încercarea de a vindeca leziunile locale avansate și inoperabile în situațiile în care nu există manifestări de metastaze la distanță. Un număr mic de femei din acest grup sunt vindecate în ciuda afectării extinse a sânilor și a ganglionilor limfatici regionali.

Radioterapia paliativă este utilă și în tratamentul unor metastaze osoase sau ale țesuturilor moi, pentru a controla durerea sau a preveni fracturile. Această modalitate este utilă în special în tratamentul metastazelor osoase izolate, al recidivelor peretelui toracic, al metastazelor cerebrale și al compresiei acute a măduvei spinării.

Pe lângă radioterapie, administrarea unui bifosfonat a produs rezultate excelente în întârzierea sau ameliorarea problemelor scheletice acute la femeile cu metastaze osoase. Acest medicament este administrat în mod curent împreună cu terapia endocrină la femeile cu metastaze osoase.

Se recomandă o precauție extremă atunci când se combină radioterapia și chimioterapia, deoarece efectele toxice ale uneia sau ambelor pot fi intensificate dacă sunt administrate simultan. În general, trebuie efectuat un singur tip de terapie la un moment dat, cu excepția cazului în care este necesar să se iradieze o leziune distructivă într-un os implicat în bipedism (osul care susține greutatea) în timp ce femeia primește un alt regim. Regimul de tratament va fi modificat numai dacă există o progresie clară a bolii. Acest lucru este deosebit de dificil de determinat în cazurile femeilor cu metastaze osoase distructive, deoarece modificările în stadializarea acestor leziuni sunt dificil de detectat folosind metode radiografice.

B. Tratament țintit

1. Tratament endocrin în boala metastatică. Terapia specifică cancerului vizează agenții direcționați specific împotriva unei proteine sau molecule exprimate doar în celulele tumorale sau în micromediul neoplazic. Prima terapie specifică cancerului a fost terapia antiestrogenică pentru cancerul de sân cu receptori hormonali pozitivi. Modalitățile eficiente în cancerul de sân metastatic cu receptori hormonali pozitivi includ terapia hormonală (cum ar fi estrogeni, androgeni și progestative; vezi Tabelul 17-5); ablația ovarelor, glandelor suprarenale sau a glandei pituitare; administrarea de medicamente care blochează receptorii hormonali (cum ar fi antiestrogeni de tip tamoxifen); sau medicamente care blochează sinteza hormonilor (cum ar fi inhibitorii de aromatază). Măsurile paliative pentru cancerul metastatic ar trebui să se bazeze pe statusul receptorilor de estrogen ai tumorii primare sau ai metastazelor. Doar 5 până la 10% dintre femeile cu tumori cu receptori de estrogen negativi răspund la terapia endocrină, motiv pentru care nu ar trebui să o primească decât în circumstanțe neobișnuite, cum ar fi la femeile în vârstă care nu pot tolera chimioterapia. Rata de răspuns este aproape aceeași la femeile premenopauzale și postmenopauzale ale căror tumori au receptori de estrogen. Un răspuns satisfăcător la manipularea hormonală se observă la 33% dintre pacientele cu cancer mamar metastatic; printre cele cu tumori cu receptori de estrogen pozitivi, rata de răspuns se apropie de 60% și ajunge posibil la 80% la cele cu tumori cu receptori de progesteron pozitivi. Femeile cu tumori cu receptori de estrogen pozitivi care nu se ameliorează cu terapia endocrină sau ale căror tumori progresează ar trebui să primească o formă diferită de manipulare hormonală. Terapia endocrină inițială este cunoscută sub numele de manipulare hormonală primară; tratamentul endocrin ulterior a fost denumit manipulare hormonală secundară sau terțiară.

Calitatea vieții în timpul manipulării endocrine este de obicei mai mare decât cea observată în timpul chimioterapiei citotoxice și prin

A. PREMENOPAUZA

(1) Terapie hormonală primară. Tamoxifenul, un puternic

Cuadro 17-5. Fármacos de uso frecuente para el tratamiento hormonal del cáncer mamario metastásico.

Fármaco	Acción	Dosis, vía de administración, frecuencia	Efectos secundarios importantes
Citrato de tamoxifén	SERM	20 mg por vía oral al día	Bochornos, hemorragia uterina, tromboflebitis, exantema
Fulvestrant	Antagonista del receptor de estrógenos esteroideos	250 mg por vía intramuscular al mes	Malestar digestivo, cefalea, lumbalgia, bochornos, faringitis
Citrato de toremifeno	SERM	40 mg por vía oral al día	Bochornos, sudación, náusea, secreción vaginal, ojos secos, mareo
Dietilestilbestrol (DES)	Estrógeno	5 mg por vía oral cada 8 h	Retención de líquidos, hemorragia uterina, tromboflebitis, náusea
Goserelina	Análogo sintético de la hormona liberadora de hormona luteinizante	3.6 mg por vía subcutánea al mes	Artralgias, cambios de presión arterial, bochornos, cefalea, sequedad vaginal
Acetato de megestrol	Progestágeno	40 mg por vía oral cada 6 h	Retención de líquidos
Letrozol	AI	2.5 mg por vía oral al día	Bochornos, artralgia/artritis, mialgia
Anastrozol	AI	1 mg por vía oral al día	Bochornos, exantemas, náusea y vómito
Exemestano	AI	25 mg por vía oral al día	Bochornos, aumento de artralgia/artritis, mialgia y alopecia

SERM, modulador selectivo de receptores estrogénicos; AI, inhibidor de la aromatasa.

modulator selectiv *al receptorilor de estrogen (SERM),* este agentul de manipulare hormonală preferat și cel mai frecvent utilizat la femeile aflate în premenopauză, în mare parte pentru că are o morbiditate mai redusă și mai puține efecte secundare în comparație cu chimioterapia citotoxică. Se administrează oral, într-o singură doză zilnică de 20 mg. Remisiunea medie indusă de acest medicament durează aproximativ 12 luni.

Nu s-a detectat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea sau răspunsul între administrarea de tamoxifen și îndepărtarea ambelor ovare, o operație mai puțin dezirabilă decât tamoxifenul la femeile aflate la premenopauză, deoarece acesta din urmă este bine tolerat. Cu toate acestea, îndepărtarea ambelor ovare poate fi efectuată rapid și în siguranță prin intervenție chirurgicală, iradiere ovarelor dacă femeia nu este un candidat potrivit pentru intervenția chirurgicală sau ablație chimică utilizând un *analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH).* Îndepărtarea ovarelor poate funcționa prin eliminarea estrogenilor, progestogenilor și androgenilor care stimulează proliferarea tumorii. Inhibitorii de aromatază nu trebuie utilizați la femeile cu ovare funcționale, deoarece nu blochează producția de estrogen de către aceste glande.

(2) Terapie hormonală secundară sau terțiară. Femeile care nu răspund la tamoxifen sau la ablația ovariană pot fi supuse chimioterapiei sau pot încerca o a doua terapie endocrină, cum ar fi un analog GnRH și un inhibitor de aromatază. Alegerea între chimioterapie și o altă măsură endocrină depinde în primul rând de locurile bolii metastatice (afectarea viscerală este mai gravă decât afectarea doar osoasă și, prin urmare, justifică chimioterapie), volumul țesutului tumoral, rata de proliferare a bolii și preferința pacientei. Femeile care acceptă chimioterapia și ulterior dezvoltă o boală progresivă răspund uneori la o altă formă de terapie endocrină (Tabelul 17-5). Tratamentul optim pentru manipularea endocrină secundară la femeile premenopauzale nu a fost clar definit.

Pacienții care se ameliorează după ooforectomie, dar care au recidivă ulterior, ar trebui să primească tamoxifen sau un inhibitor de aromatază; dacă oricare dintre acestea este ineficient, se poate încerca celălalt, dar rezultatele bune sunt puțin probabile. De asemenea, trebuie luat în considerare acetatul de megestrol, un progestin. Adrenalectomia sau hipofizectomia, care sunt rar efectuate în zilele noastre, induc regresie la 30 până la 50% dintre pacienții care au răspuns la ooforectomie. Manipularea hormonală farmacologică a înlocuit aceste metode invazive.

B. Postmenopauza

(1) Terapie hormonală primară. La femeile aflate la postmenopauză cu cancer mamar metastatic, predispuse la - manipulare endocrină, cea mai potrivită terapie inițială este tamoxifenul sau un inhibitor de aromatază. Profilul efectelor secundare ale acestuia din urmă diferă de cel al tamoxifenului și poate fi mai eficient. Principalele efecte secundare ale tamoxifenului sunt greața, erupțiile cutanate și bufeurile. Rareori, acest medicament induce hipercalcemie la femeile cu metastaze osoase. Tamoxifenul crește, de asemenea, riscul de evenimente tromboembolice venoase, hiperplazie uterină și cancer uterin. Principalele efecte secundare ale inhibitorilor de aromatază includ bufeurile, uscăciunea vaginală și rigiditatea articulară; cu toate acestea, osteoporoza și fracturile osoase sunt mult mai frecvente în cazul acestora decât în cazul tamoxifenului.

(2) Terapie hormonală secundară sau terțiară. Inhibitorii de aromatază sunt utilizați și pentru a trata cancerul de sân avansat la femeile aflate la postmenopauză după administrarea de tamoxifen. Dacă o femeie prezintă o ameliorare cu inhibitori de aromatază, dar ulterior prezintă progresia bolii, s-a demonstrat că fulvestrantul are o eficacitate de 20 până la 30% la femeile care beneficiază de utilizarea sa. Femeile aflate la postmenopauză care nu răspund la SERM-uri sau IA-uri ar trebui să primească agenți citotoxici. Cele din această categorie care răspund inițial la ambele tipuri de medicamente, dar ulterior dezvoltă o boală progresivă, pot fi trecute la o altă terapie hormonală, iar dacă nu se ameliorează, vor primi agenți citotoxici. Androgenii, cum ar fi testosteronul, au multe efecte toxice și nu ar trebui utilizați frecvent. Așa cum s-a observat la femeile aflate la premenopauză, trebuie evitate hipofizectomia și adrenalectomia. Paradoxal, s-a demonstrat că dozele mari de estrogen induc răspunsuri în cancerul de sân avansat. Datele dintr-un studiu care a evaluat utilizarea dozei mici de estradiol (6 mg) comparativ cu doza mare de estradiol (30 mg) administrată zilnic la femeile postmenopauzale cu cancer mamar metastatic rezistent la IA au indicat că ambele doze au produs rate de beneficiu similare (29% și, respectiv, 28%). Așa cum era de așteptat, doza mai mare a fost asociată cu un număr mai mare de evenimente adverse comparativ cu doza mai mică. Interesant este că șapte femei care au progresat după un răspuns inițial la estradiol au fost retratate cu un inhibitor de aromatază. Dintre acestea, două au prezentat un răspuns parțial, iar una a avut boală stabilă, indicând resensibilizare la inhibitorii de aromatază.

2. Agenți selectivi împotriva *HER-2/neu*. La femeile cu tumori care supraexprimă sau amplifică *HER-2/neu,* supraviețuirea poate fi prelungită prin combinarea de trastuzumab și chimioterapie. **Lapatinib** este un nou medicament oral specific cancerului, care acționează prin inhibarea tirozin kinazelor factorului de creștere endotelial intracelular și a receptorilor *HER-2/neu* . Acest medicament a fost aprobat în Statele Unite de către FDA pentru tratarea cancerului de sân metastatic *HER-2/neu rezistent la trastuzumab* în combinație cu capecitabină, formând astfel un regim complet oral. Studiile au arătat că combinația de trastuzumab și lapatinib este mai eficientă decât lapatinib în monoterapie în cancerul de sân metastatic rezistent la trastuzumab. În plus, unele cercetări au indicat un beneficiu clinic semnificativ al continuării utilizării agenților specifici *cancerului HER-2/neu* dincolo de progresia bolii . Mai multe medicamente care vizează *calea HER-2/neu sunt în curs de dezvoltare,* iar rezultatele unora dintre cele aflate în studiile clinice de fază I și II sunt promițătoare. Aceste tratamente includ T-DM1, neratinib, pertuzumab, everolimus și un vaccin specific cancerului împotriva *HER-2/neu.*

3. Măsuri specifice împotriva angiogenezei. Bevacizumab **este** un anticorp monoclonal îndreptat împotriva factorului de creștere endotelial vascular (VEGF *)* ; acest factor de creștere stimulează proliferarea endotelială și neoangiogeneza în cancer. Într-un studiu randomizat de fază III (E 2100) efectuat la femei cu cancer mamar metastatic **,** s-au observat o rată de răspuns mai mare și o rată de supraviețuire fără progresia bolii în cazul asocierii de bevacizumab și paclitaxel ca terapie de primă linie, comparativ cu paclitaxel administrat în monoterapie; cu toate acestea, per total, nu a existat un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea. Acest lucru a determinat FDA să aprobe bevacizumab în Statele Unite la începutul anului 2008. De atunci, alte două studii clinice randomizate, prospective (AVADO și RIBBON-1) au arătat că adăugarea bevacizumab la chimioterapia standard îmbunătățește supraviețuirea fără boală și ratele de răspuns obiectiv în comparație cu chimioterapia administrată în monoterapie. Nu a fost demonstrat niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea generală. Studiul RIBBON-2 a fost primul studiu randomizat care a demonstrat un

beneficiu (în ceea ce privește rata de răspuns și supraviețuirea fără progresia bolii) în cazul utilizării bevacizumab în plus față de chimioterapie ca tratament de linia a doua pentru cancerul de sân metastatic. Aceste rezultate inițiale sunt promițătoare, iar studii sunt în curs de desfășurare pentru a defini pacientele și tipurile de tumori care sunt cele mai susceptibile de a beneficia de agenți antiangiogenici.

4. Tratament specific pentru cancerul de sân „triplu negativ" . Până de curând, chimioterapia cu agenți citotoxici era disponibilă doar pentru cancerele de sân care nu exprimau receptorii hormonali ER și PR și *oncogena HER2/neu.* În general, acest tip de cancer „triplu negativ", în ciuda eterogenității sale, este agresiv și are un prognostic rezervat. Noi clase de agenți specifici cancerului au fost evaluate în special pentru utilizarea împotriva acestui tip de cancer; unele dintre aceste neoplasme pot fi caracterizate prin incapacitatea lor de a repara rupturile ADN-ului dublu catenar (cauzate de mutația sau reducerea la tăcere epigenetică a *genei BRCA).* **Inhibitorii poli-ADP riboză polimerazei (PARP-i**) sunt *o nouă* categorie de agenți care previn repararea rupturilor ADN-ului monocatenar și par promițători împotriva cancerului de sân triple negativ cu mutații BRCA . Într-un studiu clinic randomizat relativ mic care a evaluat gemcitabina în combinație cu carboplatină, cu sau fără PARP-i (BSI-201), împotriva cancerului de sân metastatic triple negativ, s-a observat un prognostic clinic mai bun, inclusiv o supraviețuire generală îmbunătățită, la pacienții tratați cu PARP-i. Cercetările în acest domeniu sunt în expansiune, iar mai multe studii pe oameni sunt în curs de desfășurare.

C. Chimioterapie paliativă

Medicii ar trebui să ia în considerare utilizarea medicamentelor citotoxice pentru tratarea cancerului de sân metastatic: 1) dacă sunt prezente metastaze viscerale (în special metastaze cerebrale, hepatice sau pulmonare limfangitice); 2) dacă terapia hormonală este ineficientă sau a progresat după ameliorarea inițială prin manipulare hormonală; sau 3) dacă tumorii nu prezintă receptori de estrogen. Chimioterapia postoperatorie anterioară nu pare să modifice ratele de răspuns la femeile care prezintă recurență. Diverși agenți chimioterapeutici (inclusiv vinorelbină, paclitaxel, docetaxel, gemcitabină, ixabepilonă, carboplatină, cisplatină, capecitabină, paclitaxel legat de albumină și doxorubicină lipozomală) pot fi utilizați ca agenți singulari, cu rate obiective de răspuns de primă linie cuprinse între 30% și 50%.

Chimioterapia combinată are ca rezultat rate de răspuns semnificativ mai mari și o supraviețuire fără progresia bolii mai lungă, conform statisticilor, dar nu s-a demonstrat în mod concludent că îmbunătățește supraviețuirea generală în comparație cu administrarea serială a unui singur agent. Printre combinațiile studiate în studiile de fază III care au demonstrat eficacitate în comparație cu agenții unici se numără capecitabină/docetaxel, gemcitabină/paclitaxel și capecitabină/ixabepilonă (Tabelele 39-10 și 39-11).

Alte combinații au fost testate și în studii de fază I și II, iar mai multe sunt în curs de desfășurare pentru a identifica combinații eficiente. Pentru femeile ale căror tumori au progresat după încercarea mai multor tipuri de tratament și despre care se suspectează că necesită terapii suplimentare, ar trebui încurajată participarea la studii de fază I, II sau III ale medicamentelor experimentale.

A existat o perioadă de mare interes pentru tratarea cancerului mamar metastatic cu chimioterapie în doze mari și transplant autolog de măduvă osoasă roșie sau celule blastice. Cu toate acestea, numeroase studii pe oameni nu au arătat nicio îmbunătățire a supraviețuirii cu această chimioterapie și transplant de celule blastice în comparație cu chimioterapia standard, astfel încât această metodă este rareori (dacă este vreodată) utilizată pentru cancerul mamar în stadiul IV.

Albain KS și colab. Gemcitabină plus paclitaxel versus monoterapie cu paclitaxel la pacienții cu cancer mamar metastatic și tratament anterior cu antracicline. J Clin Oncol. 20 august 2008; 26(24):3950-7. [PMID: 18711184]

Colegiul American de Radiologie. Ghid practic pentru terapia de conservare a sânului în gestionarea carcinomului mamar invaziv. J Am Coll Surg. 2007 Aug;205(2):362-376. [PMID: 17660085]

Grupul de studiu clinic Arimidex, Tamoxifen, singur sau în combinație (ATAC); Forbes JF și colab. Efectul anastrozolului și tamoxifenului ca tratament adjuvant pentru cancerul de sân în stadiu incipient: analiză pe 100 de luni a studiului ATAC. Lancet Oncol. Ianuarie 2008;9(1):45-53. [PMID: 18083636]

Bhatnagar AS. Revizuirea dezvoltării letrozolului și a utilizării acestuia în cancerul de sân avansat și în tratamentul neoadjuvant. Breast. 2006 Feb;15(Supliment 1):S3-13. [PMID: 16500235]

Carlson RW și colab. Rețeaua Națională Cuprinzătoare de Cancer. Raportul Grupului de Lucru NCCN: terapie adjuvantă pentru cancerul de sân. J Natl Compr Canc Netw. 2006 Mar;4(Supl. 1):S1-26. [PMID: 16507275]

Chu QD și colab. Terapie adjuvantă pentru pacientele cu cancer mamar cu ganglioni limfatici pozitivi. Adv Surg. 2006;40:77-98. [PMID: 17163096]

Coates AS și colab. Cinci ani de tratament cu letrozol comparativ cu tamoxifen ca terapie adjuvantă inițială pentru femeile aflate la postmenopauză cu cancer mamar incipient cu răspuns endocrin : actualizare a studiului BIG 1-98. J Clin Oncol. 10 februarie 2007;25(5):486-92. [PMID: 17200148]

Coombes RC și colab. Studiul intergrup privind exemestanul. Supraviețuirea și siguranța exemestanului versus tamoxifen după 2-3 ani de tratament cu tamoxifen: un studiu controlat randomizat. Lancet. 17 februarie 2007;369(9561):559-70. [PMID: 17307102]

De Laurentiis M și colab. Combinații pe bază de taxani ca chimioterapie adjuvantă a cancerului de sân în stadiu incipient: o meta-analiză a studiilor randomizate. J Clin Oncol. 2008 ian. 1:26(1):44-53. [PMID: 18165639]

Dienstmann R și colab. Terapie endocrină neoadjuvantă bazată pe dovezi pentru cancerul de sân. Clin Breast Cancer. Octombrie 2006; 7(4):315-20. [PMID: 17092398]

Ellis MJ și colab. Terapia orală cu estradiol în doze mici vs. doze mari pentru cancerul de sân avansat, rezistent la inhibitori de aromatază și receptori hormonali pozitivi : un studiu randomizat de fază 2. JAMA. 19 august 2009;302(7):774-80. [PMID: 19690310]

Fitzal F și colab. Conservarea sânului: evoluția strategiilor chirurgicale. Breast J. 2006 sept.-oct.;12(5 Suppl 2):S165-73. [PMID: 16958997]

Gennari A și colab. Statusul *HER2* și eficacitatea antraciclinelor adjuvante în cancerul de sân în stadiu incipient: o analiză centralizată a studiilor randomizate. J Natl Cancer Inst. 2008 ian. 2;100(1):14-20. [PMID: 18159072]

Gnant M și colab. Investigatorii studiului ABCSG-12. Terapie endocrină plus acid zoledronic în cancerul de sân premenopauză. N Engl J Med. 12 februarie 2009;360(7):679-91. [PMID: 19213681]

Gonzalez-Angulo AM și colab. Risc ridicat de recurență pentru pacientele cu cancer mamar care au tumori cu receptorul 2 al factorului de creștere epidermal uman pozitive, cu ganglioni negativi, de 1 cm sau mai mici. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5700-6. [PMID: 19884543]

Hurvitz SA și colab. Ce este pozitiv în legătură cu cancerul de sân triplu negativ? Future Oncol. 2009 sept.;5(7):1015-25. [PMID: 19792970]

Ingle JN și colab. Fulvestrant la femeile cu cancer mamar avansat după progresia tratamentului anterior cu inhibitori de aromatază: Studiul North Central Cancer Treatment Group N0032. J Clin Oncol. 2006 1 martie;24(7): 1052-6. [PMID: 16505423]

Iwata H. Tratament neo(adjuvant) cu trastuzumab: perspective actuale. Cancerul de sân. 2009;16(4):288-94. [PMID: 19609648]

Joensuu H și colab. Fluorouracil, epirubicină și ciclofosfamidă fie cu docetaxel, fie cu vinorelbină, cu sau fără trastuzumab, ca tratamente adjuvante pentru cancerul de sân: rezultatele finale ale studiului FinHer. J Clin Oncol. 1 decembrie 2009;27(34):5685-92. [PMID: 19884557]

Jones SE și colab. Docetaxelul cu ciclofosfamidă este asociat cu un beneficiu general de supraviețuire în comparație cu doxorubicina și ciclofosfamida : urmărire pe 7 ani a studiului US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol. 10 martie 2009;27(8):1177-83. [PMID: 19204201]

Kim T și colab. Cartografierea limfatică și biopsia ganglionului limfatic santinelă în carcinomul mamar în stadiu incipient: o meta-analiză. Cancer. 1 ianuarie 2006;106(1):4-16. [PMID: 16329134]

Lee MC și colab. Managementul pacienților cu cancer mamar local avansat. Surg Clin North Am. 2007 Apr;87(2):379-98. [PMID: 17498533]
Leonard C și colab. Studiu prospectiv privind radioterapia accelerată parțială a sânului cu intensitate modulată. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 1 aprilie; 67(5):1291-8. [PMID: 17234359]
Lohrisch C și colab. Impactul timpului de la intervenția chirurgicală definitivă până la inițierea chimioterapiei adjuvante pentru cancerul de sân în stadiu incipient asupra supraviețuirii. J Clin Oncol. 2006 Oct 20;24(30):4888-94. [PMID: 17015884]
Mieog JS și colab. Chimioterapie preoperatorie pentru femeile cu cancer de sân operabil. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 aprilie;(2):CD005002. [PMID: 17443564]
Miller K și colab. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel în monoterapie pentru cancerul de sân metastatic. N Engl J Med. 27 decembrie 2007; 357(26):2666-76. [PMID: 18160686]
Muss HB și colab. Chimioterapie adjuvantă la femeile în vârstă cu cancer de sân în stadiu incipient. N Engl J Med. 14 mai 2009; 360(20):2055-65. [PMID: 19439741]
Nelson JC și colab. Actualizare clinică pe patru ani din studiul clinic MammoSite privind brahiterapia realizat de Societatea Americană a Chirurgilor Mamari. Am J Surg. Iulie 2009;198(1):83-91. [PMID: 19268900]
Nielsen KV și colab. Valoarea variației numărului de copii ale genei *TOP2A* ca biomarker în cancerul de sân: actualizare a studiului DBCG 89D. Acta Oncol. 2008;47(4):725-34. [PMID: 18465341]
Olson JA Jr și colab. Rezultate chirurgicale îmbunătățite pentru pacientele cu cancer mamar care primesc terapie neoadjuvantă cu inhibitori de aromatază: rezultate dintr-un studiu multicentric de fază II. J Am Coll Surg. 2009 mai;208(5):906-14. [PMID: 19476859]
Orlando L și colab. Managementul cancerului de sân avansat. Ann Oncol. 2007 iunie;18(Supliment 6):vi74-6. [PMID: 17591838]
Pal SK și colab. Terapie sistemică adjuvantă pentru adulții în vârstă cu cancer de sân în stadiu incipient. Womens Health (Lond Engl). Mai 2009;5(3):251-62. [PMID: 19392611]
Perez EA și colab. Analiza siguranței cardiace a doxorubicinei și ciclofosamidei urmate de paclitaxel cu sau fără trastuzumab în studiul clinic adjuvant N9831 al North Central Cancer Treatment Group pentru cancerul de sân. J Clin Oncol. 10 martie 2008;26(8):1231-8. [PMID: 18250349]
Pruthi S și colab. O abordare multidisciplinară a managementului cancerului de sân, partea a 2-a: considerații terapeutice. Mayo Clin Proc. 2007 sept.;82(9):1131-40. [PMID: 17803883]
Seidman AD. Tratamentul sistemic al cancerului de sân. Două decenii de progres . Oncology (Williston Park). 2006 aug.;20(9):983-90. [PMID: 16986346]
Slamon DJ și colab. Progrese în terapia adjuvantă pentru cancerul de sân. Clin Adv Hematol Oncol. 2006 Mar;4(3 Suppl 7):suppl 1, 4-9. [PMID: 16736568]
Slamon DJ și colab. Utilizarea chimioterapiei plus un anticorp monoclonal împotriva *HER2* pentru cancerul de sân metastatic care supraexprimă *HER2*. N Engl J Med. 2001 15 martie;344(11):783-92. [PMID: 11248153]
Smith I și colab. Urmărire la 2 ani a trastuzumabului după chimioterapie adjuvantă la cancerul de sân HER2-pozitiv: un studiu controlat randomizat. Lancet. 6 ianuarie 2007;369(9555):29-36. [PMID: 17208639]
Thomas ES și colab. Ixabepilonă plus capecitabină pentru cancerul de sân metastatic care progresează după tratamentul cu antraciclină și taxani. J Clin Oncol. 20 noiembrie 2007;25(33):5210-7. [PMID: 17968020]
Veronesi U și colab. Conservarea sânului: rezultate actuale și perspective viitoare la Institutul European de Oncologie. Int J Cancer. 1 aprilie 2007;120(7):1381-6. [PMID: 17211883]
Veronesi U și colab. Lecții din studiile inițiale cu ciclofosfamidă, metotrexat și fluorouracil adjuvant în cancerul de sân operabil. J Clin Oncol. 2008 ian;26(3):342-4. [PMID: 18202404]
Von Minckwitz G și colab. Trastuzumab dincolo de progresie în cancerul de sân avansat, pozitiv pentru receptorul 2 al factorului de creștere epidermal uman: un studiu German Breast Group 26/Breast International Group 03-05. J Clin Oncol. 20 aprilie 2009;27(12):1999-2006. [PMID: 19289619]
Voogd AC și colab. Prognosticul pacientelor cu cancer mamar recurent local. Am J Surg. 2007 ian;193(1):138. [PMID: 17188110]
Waljee JF și colab. Terapia sistemică neoadjuvantă și tratamentul chirurgical al cancerului de sân. Surg Clin North Am. 2007 Apr;87(2):399-415. [PMID: 17498534]

► Prognostic

Stadiul cancerului de sân este cel mai fiabil indicator al prognosticului (Tabelul 17-6). Factorul prognostic cel mai amănunțit analizat este starea ganglionilor limfatici axilari, iar acesta este legat de supraviețuirea pentru tumorile de toate dimensiunile. Dacă cancerul este localizat la sân fără semne de răspândire regională după examenul histopatologic, rata de vindecare clinică cu cele mai larg acceptate metode de tratament variază de la 75% la peste 90%. De fapt, femeile cu tumori mici detectate prin mamografie și cu un profil biologic favorabil, fără semne de răspândire axilară, au o rată de supraviețuire la cinci ani mai mare de 95%. Dacă tumora se răspândește la ganglionii limfatici axilari, rata de supraviețuire scade la 50% până la 70% la cinci ani și probabil la 25% până la 40% la 10 ani. Cu o frecvență crescândă, utilizarea markerilor biologici, cum ar fi receptorii de estrogen și progesteron, gradarea și prezența oncogenei *HER-2/neu,* a permis identificarea tipurilor de tumori cu risc ridicat și selectarea tratamentului adecvat (vezi secțiunea despre Biomarkeri și Expresie Genică). Analiza genetică, cum ar fi metoda Oncotype Dx, face posibilă prezicerea supraviețuirii fără boală la unele subgrupuri de pacienți.

Tabelul 17-6. Supraviețuirea aproximativă (%) a pacientelor cu cancer mamar în funcție de stadiul TNM.

Stadiul TNM	Cinci ani	10 ani
0	95	90
Yo	85	70
IIA	70	50
IIB	60	40
IIIA	55 de ani	30
IIIB	30	20
IV.	5-10	2
Toate	65 de ani	30

Rata mortalității la femeile cu cancer la sân depășește rata mortalității la femeile sănătoase de aceeași vârstă timp de aproximativ 20 de ani. După această perioadă, cifrele sunt egale, deși decesele observate la femeile cu acest tip de cancer sunt de obicei o consecință directă a tumorii în sine. Statisticile pe cinci ani nu reflectă cu exactitate rezultatele finale ale terapiilor.

În general, cancerul de sân pare a fi puțin mai malign la femeile mai tinere decât la cele mai în vârstă, posibil pentru că mai puține femei tinere dezvoltă tumori care exprimă receptori de estrogen. În general, chimioterapia sistemică postoperatorie îmbunătățește supraviețuirea cu aproximativ 30%, iar terapia hormonală postoperatorie cu 25% în medie.

Pentru femeile a căror boală progresează în ciuda tratamentului , studiile au sugerat că terapia de grup poate îmbunătăți supraviețuirea. Pe măsură ce se apropie de sfârșitul vieții, femeile din această categorie necesită îngrijiri paliative meticuloase (Capitolul 5).

Stuart K și colab. Viața după cancerul de sân. Aust Fam Physician. Aprilie 2006;35(4): 219-24. [PMID: 16642238]

Supraveghere sistematică

După terapia primară, este important să se monitorizeze pacientele cu cancer mamar pentru o perioadă extinsă de timp pentru a detecta recurențele și pentru a examina sânul contralateral pentru un al doilea carcinom primar. Recidivele locale și la distanță sunt cele mai frecvente în primii doi până la cinci ani. În primii doi ani, aproape toate femeile ar trebui examinate la fiecare șase luni (mamografia ar

trebui efectuată și la sânul afectat în această perioadă), iar apoi anual. Pacientele ar trebui să efectueze autoexaminări lunare ale sânilor și să facă o mamografie în fiecare an. O atenție deosebită trebuie acordată sânului contralateral, deoarece un nou cancer mamar primar se va dezvolta la 20 până la 25% dintre paciente. În unele cazuri, metastazele rămân latente pentru o perioadă lungă de timp și uneori apar la 10 până la 15 ani sau mai mult după îndepărtarea tumorii primare. Studiile nu au arătat un efect advers al terapiei de substituție hormonală asupra femeilor sau asupra bolii, dar această metodă este rareori utilizată după tratamentul cancerului mamar, în special dacă tumora avea receptori hormonali. Nici măcar sarcina nu a fost asociată cu o scurtare a supraviețuirii la femeile care nu prezintă boală după tratament (deși mulți oncologi nu recomandă sarcina femeilor tinere cu cancer mamar benign și mulți nu administrează nici terapie de substituție hormonală femeilor aflate la postmenopauză cu cancer mamar). Utilizarea terapiei de substituție estrogenică în situații precum osteoporoza și bufeurile la femeile cu antecedente de cancer mamar trebuie luată în considerare cu prudență, după discutarea beneficiilor și riscurilor cu pacienta, dar cel mai bine este să nu o recomandați în mod curent.

A. Recurențe locale

Incidența recurenței locale este legată de dimensiunea tumorii; prezența și numărul ganglionilor limfatici axilari afectați ; tipul histologic al tumorii; prezența edemului cutanat sau fixarea la nivelul pielii și fasciei tumorii primare; și tipul procedurii chirurgicale definitive și al radiațiilor locale. Recurențele locale ale peretelui toracic apar la 8% dintre paciente după mastectomie totală și disecție axilară. Atunci când ganglionii limfatici axilari nu sunt afectați, rata de recurență locală este mai mică de 5%, dar ajunge până la 25% atunci când există leziuni extinse. O diferență similară în rata de recurență locală a fost observată între tumorile mici și cele mari. Factori precum cancerul multifocal, tumorile *in situ,* marginile de rezecție pozitive , chimioterapia și radioterapia afectează ratele de recurență locală la pacientele tratate cu chirurgie conservatoare a sânului.

Recidivele peretelui toracic apar de obicei în primii ani, deși pot apărea până la 15 ani sau mai mult după mastectomie. Toți ganglionii limfatici și leziunile cutanate suspecte trebuie biopsiate. Rezecția locală sau radioterapia localizată pot fi fezabile dacă se identifică un ganglion limfatic izolat. Când anomaliile sunt multiple sau sunt însoțite de dovezi de afectare regională a ganglionilor limfatici mamari interni sau supraclaviculari, este recomandat să se trateze boala cu radioterapie la nivelul întregului perete toracic, inclusiv zonele parasternală, supraclaviculară și axilară, și adesea cu terapie sistemică.

Recidivele locale după mastectomie indică o boală extinsă și necesită investigații pentru metastaze. Metastazele la distanță apar în decurs de câțiva ani la majoritatea pacienților cu tumori recurente locale după mastectomie. Atunci când nu există dovezi de metastaze dincolo de peretele toracic și ganglionii limfatici regionali, trebuie încercată radioterapia pentru a obține o vindecare după rezecția locală completă. Persoanele cu recurențe locale pot fi vindecate prin rezecție locală și radioterapie. După mastectomia parțială, recurența locală poate să nu fie la fel de critică pentru prognostic ca după mastectomia completă. Cu toate acestea, persoanele care prezintă o recurență au un prognostic mai slab decât cele care nu o prezintă. S-a sugerat că capacitatea cancerului de a recidiva local după radioterapie este un indicator al malignității sale și al rezistenței la tratament. Mastectomia completă trebuie efectuată în cazurile de recurență locală după mastectomia parțială. Unele dintre aceste paciente supraviețuiesc perioade lungi de timp, în special dacă recurența sânului este cauzată de DCIS sau dacă au trecut mai mult de cinci ani de la tratamentul inițial. Chimioterapia sistemică sau terapia hormonală trebuie utilizate la pacientele cu boală diseminată sau recurență locală.

B. Unele caracteristici ale supraviețuirii la femeile cu cancer la sân

Deși multe femei cu cancer mamar non-metastatic pot fi vindecate, un număr tot mai mare se confruntă cu provocări legate de supraviețuire, care decurg din diagnosticul sau tratamentul lor. Aceste provocări includ dificultăți psihologice, limfedem al umărului, deficiențe cognitive (cunoscute și sub numele de boală cerebrală indusă de chimioterapie), probleme de gestionare a greutății, tulburări cardiovasculare, osteopenie, efecte secundare postmenopauză și oboseală. Un studiu randomizat a constatat că supraviețuitoarele care au primit intervenție psihologică din momentul diagnosticării au avut un risc mai mic de recurență a cancerului mamar și de mortalitate. Un studiu randomizat efectuat pe supraviețuitoarele vârstnice supraponderale ale cancerului mamar a arătat că dieta și exercițiile fizice au redus declinul funcțional auto-raportat în comparație cu nicio intervenție. Disfuncția cognitivă este o manifestare frecventă la femeile care au urmat un tratament sistemic pentru cancerul mamar în stadiu incipient. Sunt în curs de desfășurare studii pentru a înțelege aspectele fiziopatologice care culminează cu acest sindrom. Un studiu interesant a indicat că administrarea zilnică a 200 mg de modafinil a îmbunătățit viteza și calitatea memoriei, precum și atenția, la supraviețuitoarele cancerului mamar care au prezentat această problemă cognitivă; acest studiu promițător trebuie coroborat într-un studiu mai amplu care să implice femei.

1. Edem la nivelul brațului. Edemul semnificativ al brațului apare la aproximativ 10 până la 30% dintre pacienți după disecția axilară, cu sau fără mastectomie. Este mai frecvent dacă s-a administrat radioterapie sau dacă a existat o infecție postoperatorie. Mastectomia parțială cu radiații la nivelul ganglionilor limfatici axilari duce la edem cronic al brațului la 10 până la 20% dintre pacienți. Disecția ganglionilor limfatici santinelă s-a dovedit a fi o formă mai precisă de stadializare axilară, fără efectele secundare ale edemului sau infecției. Nu înlocuiește disecția axilară dacă ganglionii limfatici santinelă sunt afectați de metastaze. Utilizarea judicioasă a radioterapiei cu câmpuri de tratament atent planificate pentru a evita pe cât posibil axila poate reduce considerabil incidența edemului, care apare la doar 5% dintre pacienți dacă nu se administrează radioterapie suplimentară la nivelul axilei după mastectomia parțială și disecția ganglionilor limfatici.

Edemul secundar sau tardiv al brațului poate apărea la ani după tratament, ca urmare a recurenței axilare sau a infecției la nivelul mâinii sau brațului, cu obliterarea vaselor limfatice. Când apare edemul, trebuie efectuată o examinare atentă a axilei pentru a verifica dacă există recurență sau infecție. Infecția la nivelul brațului sau mâinii de pe partea disecată trebuie tratată cu antibiotice, repaus și ridicarea membrului. Dacă nu există semne de recurență sau infecție, membrul edematos este tratat cu repaus și ridicare. Un diuretic ușor poate fi util. Dacă nu există nicio ameliorare, decompresia manuală sau utilizarea unei pompe de compresie reduce edemul, urmată de aplicarea unei mănuși sau a unui manșon elastic strâns. Majoritatea persoanelor nu resimt un disconfort suficient cu edemul ușor pentru a necesita o mănușă sau un manșon inconfortabil și sunt tratate doar cu ridicare sau decompresie manuală. S-a raportat că benzopironele reduc limfedemul, dar nu sunt aprobate pentru această utilizare în Statele Unite. În cazuri rare, edemul poate fi suficient de sever pentru a afecta utilizarea membrului afectat. Femeilor li s-a recomandat în mod tradițional să

nu ridice greutăți cu brațul pe aceeași parte a membrului pentru a evita agravarea limfedemului. Cu toate acestea, datele dintr-un studiu prospectiv randomizat au arătat că creșterea progresivă a intensității ridicării greutăților de două ori pe săptămână îmbunătățește simptomele și exacerbările limfedemului, precum și forța membrelor.

2. Reconstrucția sânilor. Reconstrucția sânilor este de obicei fezabilă după mastectomie radicală standard sau modificată . Reconstrucția trebuie discutată cu pacientele înainte de mastectomie, deoarece reprezintă un punct central psihologic important pentru recuperare. Reconstrucția nu exclude diagnosticul de cancer recurent. Cea mai frecventă tehnică de reconstrucție sânilor este implantarea unei proteze cu gel de silicon în planul subpectoral, între mușchii pectoral mic și mare. O altă opțiune este utilizarea țesutului autolog pentru reconstrucție.

Din punct de vedere estetic, lambourile de țesut autolog sunt superioare reconstrucției cu implant în majoritatea cazurilor. De asemenea, au avantajul de a nu fi percepute ca corp străin. Cea mai larg acceptată tehnică autologă în prezent este lamboul transmuscular rectus abdominis (lampul TRAM), care se formează prin rotirea mușchiului rectus abdominis anterior cu grăsimea și pielea atașate în direcție cefalică pentru a crea o movilă mamară. Lamboul TRAM liber se formează prin îndepărtarea completă a mușchiului rectus abdominis anterior cu grăsimea și pielea suprapuse și utilizarea tehnicilor chirurgicale microvasculare pentru a reconstrui vascularizația peretelui toracic. Un lambou latissimus dorsi poate fi prelevat din spate, dar oferă mai puțină plenitudine decât lamboul TRAM și, prin urmare, este mai puțin acceptabil din punct de vedere estetic. Un implant este adesea utilizat pentru a crește plenitudinea cu un lambou latissimus dorsi. Reconstrucția poate fi efectuată imediat (în momentul mastectomiei inițiale) sau amânată până la o dată ulterioară, de obicei după ce pacienta a finalizat terapia adjuvantă. Atunci când se iau în considerare opțiunile de reconstrucție, trebuie luate în considerare bolile concomitente, deoarece probabilitatea de supraviețuire a unui lambou autolog depinde de aceste afecțiuni medicale comorbide. În plus, necesitatea radioterapiei poate influența alegerea reconstrucției, deoarece radiațiile pot crește fibroza din jurul unui implant sau pot reduce volumul lamboului.

3. Riscurile sarcinii. Nu există date suficiente pentru a determina dacă întreruperea sarcinii îmbunătățește prognosticul pacientelor cu cancer mamar potențial curabil care primesc tratament definitiv în timpul gestației. În teorie, creșterea nivelului de estrogen eliberat de placentă pe măsură ce sarcina progresează ar fi dăunătoare pentru persoanele cu metastaze oculte ale cancerului mamar hormono-sensibil. Cu toate acestea, unele studii retrospective *nu au* indicat un prognostic mai rău pentru femeile cu cancer mamar gestațional. Este important să se decidă la fiecare pacientă dacă se întrerupe sau nu sarcina , luând în considerare stadiul clinic al neoplasmului, prognosticul general pentru femeie, vârsta gestațională a fătului, posibilitatea insuficienței ovariene premature în viitor dacă se urmează terapia sistemică și dorințele pacientei. O femeie cu cancer mamar gestațional în stadiu incipient care decide să continue sarcina trebuie să fie supusă unei intervenții chirurgicale pentru a-i îndepărta tumora și să primească terapie sistemică, dacă este indicat. Evaluările retrospective ale pacientelor tratate cu scheme terapeutice care conțin antracicline pentru cancere gestaționale (inclusiv leucemie și limfoame) au indicat siguranța relativă a acestor scheme terapeutice în timpul sarcinii, atât pentru femeie, cât și pentru făt. Cu toate acestea, schemele terapeutice pe bază de taxani nu au fost evaluate pe larg. Evident, este mai bine să se amâne radioterapia până după ce pacienta a născut.

La fel de importantă este oferirea de îndrumări privind sarcinile viitoare (sau avortul dacă apare sarcina) femeilor aflate la vârsta fertilă care au urmat un tratament definitiv pentru cancerul de sân. Până în prezent, nu s-a demonstrat niciun efect advers al sarcinii asupra supraviețuirii femeilor cu cancer de sân. Atunci când oferă îndrumări pacientelor, oncologul ar trebui să ia în considerare prognosticul general al acestora, vârsta, afecțiunile coexistente și obiectivele de viață.

En pacientes con cáncer inoperable o metastásico (estadio IV), el aborto inducido suele ser recomendable, ante los posibles efectos secundarios de la hormonoterapia, la radioterapia o la quimioterapia en el feto, además del pronóstico insatisfactorio de la futura madre.

Andersen BL şi colab. Intervenţia psihologică îmbunătăţeşte supravieţuirea pacientelor cu cancer la sân: un studiu clinic randomizat. Cancer. 15 decembrie 2008;113(12):3450-8. [PMID: 19016270]

Banks E şi colab. Sarcina la femeile cu antecedente de cancer mamar. BMJ. 27 ianuarie 2007;334(7586):166-7. [PMID: 17255571]

Dian D şi colab. Calitatea vieţii la pacientele cu cancer mamar supuse reconstrucţiei mamare autologe versus terapia conservatoare a sânului. J Cancer Res Clin Oncol. 2007 Apr;133 (4):247-52. [PMID: 17096124]

Hu E şi colab. Reconstrucţia sânului. Surg Clin North Am. 2007 aprilie; 87(2): 453-67. [PMID: 17498537]

Kohli S şi colab. Efectul modafinilului asupra funcţiei cognitive la supravieţuitoarele cancerului de sân. Cancer. 15 iunie 2009; 115(12):2605-16. [PMID: 19309747]

Kronowitz SJ şi colab. Progrese şi luarea deciziilor chirurgicale pentru reconstrucţia mamară. Cancer. 1 septembrie 2006;107(5):893-907. [PMID: 16862569]

Morey MC şi colab. Efectele dietei şi exerciţiilor fizice la domiciliu asupra rezultatelor funcţionale la supravieţuitorii de cancer pe termen lung, în vârstă şi supraponderali: RENEW: un studiu controlat randomizat. JAMA. 13 mai 2009;301(18): 1883-91. [PMID: 19436015]

Moseley AL şi colab. O analiză sistematică a terapiilor conservatoare comune pentru limfedemul braţului secundar tratamentului cancerului de sân. Ann Oncol. 2007 Apr;18(4):639-46. [PMID: 17018707]

Pomahac B şi colab. Noi tendinţe în gestionarea cancerului de sân: se schimbă era reconstrucţiei mamare imediate? Ann Surg. 2006 august;244(2): 282-8. [PMID: 16858192]

Sakorafas GH şi colab. Limfedem după disecţia ganglionilor limfatici axilari - pentru cancerul de sân. Surg Oncol. 2006 noiembrie;15(3): 153-65. [PMID: 17187979]

Salhab M şi colab. Mastectomie cu conservarea pielii şi reconstrucţie imediată a sânului : satisfacţia pacientei şi rezultat clinic. Int J Clin Oncol. 2006 Feb;11(1):51-4. [PMID: 16508729]

Schmitz KH şi colab. Ridicarea de greutăţi la femeile cu limfedem asociat cancerului de sân . N Engl J Med. 13 august 2009; 361(7):664-73. [PMID: 19675330]

Soran A şi colab. Limfedemul asociat cancerului de sân - care sunt factorii predictivi semnificativi şi cum afectează aceştia severitatea limfedemului? Breast J. 2006 noiembrie-decembrie;12(6):536-43. [PMID: 17238983]

CARCINOMUL MĂN MASCULIN

BAZA DIAGNOSTICULUI

► O tumoră nedureroasă sub areolă la un bărbat, aproape întotdeauna peste 50 de ani.

► Pot exista secreţii, retracţie sau ulceraţii la nivelul mamelonului.

► În general, un prognostic mai rău decât la femei.

► Informaţii generale

Cancerul de sân la bărbaţi este o boală rară, cu o incidenţă de doar aproximativ 1% din cea la femei. Vârsta medie de debut este de 60 de ani, puţin mai târziu decât cea mai frecventă vârstă de prezentare la femei. Poate exista o incidenţă mai mare a cancerului de sân la bărbaţii cu cancer de prostată. Ca şi în cazul femeilor, influenţele hormonale pot fi legate de dezvoltarea cancerului de sân masculin. Există o incidenţă ridicată a cancerului de sân şi a ginecomastiei la bărbaţii din tribul Bantu, ceea ce se datorează teoretic incapacităţii ficatului de a dezactiva estrogenii din cauza bolilor hepatice concomitente. Este important de menţionat că rudele de gradul întâi ale bărbaţilor cu cancer de sân sunt considerate a prezenta un risc ridicat. Acest risc trebuie luat în considerare atunci când se discută opţiunile de tratament cu pacientul şi familia. În plus, mutaţiile *BRCA2* sunt frecvente la bărbaţii cu cancer de sân. Persoanele afectate, în special cele cu antecedente de cancer de prostată, ar trebui să beneficieze de consiliere genetică. Prognosticul, chiar şi în cazurile în stadiul I, este mai rău la bărbaţi decât la femei. Metastazele hematogene sunt de obicei observate atunci când pacientul se prezintă pentru tratamentul iniţial. Aceste metastaze pot fi latente şi pot rămâne nedetectate timp de mulţi ani.

► Manifestări clinice

Un nodul nedureros, uneori asociat cu secreţii mamelonare, retracţie, eroziune sau ulceraţie, este principala manifestare. Examinarea relevă un nodul dur, slab delimitat, fără sensibilitate, în spatele mamelonului sau areolei. Ginecomastia nu este neobişnuită la bărbaţi, fie precedând, fie însoţind cancerul de sân. Secreţiile mamelonare sunt o manifestare mai puţin frecventă a cancerului de sân la bărbaţi, dar reprezintă o constatare prognostică slabă, asociată cu carcinomul în aproape 75% din cazuri.

Stadializarea cancerului de sân este aceeaşi la bărbaţi şi femei. Ginecomastia şi cancerul metastatic provenit de la o altă locaţie (de exemplu, prostata) trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial. Tumorile benigne sunt rare, iar biopsia trebuie efectuată la toţi bărbaţii cu o masă mamară definită.

► Tratament

Tratamentul include mastectomie radicală modificată la pacientele operabile, care ar trebui selectate pe baza aceloraşi criterii ca şi femeile afectate. Terapia de conservare a sânului este rareori indicată . Radioterapia este tratamentul de primă linie pentru metastazele localizate la nivelul pielii, ganglionilor limfatici sau scheletului care induc simptome. Testarea proteinelor receptorilor hormonali este utilă pentru prezicerea răspunsului cancerului la ablaţia endocrină. Bărbaţii au de obicei tumori ER-pozitive. Chimioterapia adjuvantă este administrată cu aceleaşi indicaţii ca şi în cazul cancerului de sân la femei.

Întrucât cancerul de sân masculin este adesea o boală diseminată, terapia endocrină este foarte importantă . Tamoxifenul este principalul medicament pentru tratarea cancerului de sân masculin avansat şi ar trebui să fie tratamentul iniţial, la o doză de 20 mg administrată oral o dată pe zi. Există o experienţă limitată cu terapiile autoimune (IA), deşi acestea ar trebui să fie eficiente. Castrarea în cancerul de sân masculin avansat este o măsură de succes şi mai benefică decât aceeaşi procedură la femei, dar este rareori efectuată. Date obiective privind regresia pot fi observate la 60 până la 70% dintre bărbaţii trataţi cu terapie hormonală pentru boala metastatică, aproape dublu faţă de rata la femei. Durata medie a remisiunii tumorale este de aproape 30 de luni, iar supravieţuirea este prelungită. Oasele sunt locul...

Metastazele cancerului de sân sunt mai frecvente la bărbaţi (ca şi la femei), iar terapia hormonală ameliorează durerile osoase la majoritatea pacientelor. Cu cât intervalul dintre mastectomie şi recidivă este mai lung, cu atât este mai mare probabilitatea de remisie după tratament. Ca şi în cazul femeilor, există o corelaţie între rata de remisie a tumorii şi probabilitatea de remisie după terapia hormonală.

Imunoglobulinele intravenoase (IVM) ar trebui să înlocuiască adrenalectomia la bărbaţi, aşa cum se întâmplă şi la femei. Tratamentul doar cu corticosteroizi a fost considerat eficient, dar este posibil să nu fie la fel de util ca ablaţia endocrină majoră. Tamoxifenul sau IVM pot constitui o manipulare hormonală primară sau secundară.

Terapia estrogenică, 5 mg de dietilstilbestrol la fiecare 8 ore administrată oral, poate fi eficientă ca manipulare hormonală după ce alte modalități au avut grade diferite de succes și eșec, ca la femei. Terapia androgenică poate exacerba durerea osoasă. Chimioterapia trebuie administrată pentru aceleași indicații și utilizând aceleași scheme de dozare ca la femeile cu boală metastatică sau ca terapie adjuvantă.

► Prognoză

Prognosticul pentru cancerul de sân este mai slab la bărbați decât la femei . Ratele generale de supraviețuire la cinci și zece ani pentru cancerul de sân masculin în stadiul I sunt de aproape 58%, respectiv 38%. Pentru boala în stadiul II, ratele de supraviețuire la cinci și zece ani sunt de aproape 38%, respectiv 10%. Ratele de supraviețuire la cinci și zece ani pentru toate stadiile sunt de 36%, respectiv 17%. Îngrijirea paliativă meticuloasă este esențială pentru persoanele a căror boală progresează în ciuda tratamentului (Capitolul 5).

Agrawal A și colab. Cancerul de sân la bărbați: o trecere în revistă a tratamentului clinic. Breast Cancer Res Treat. Mai 2007;103(1):11-21. [PMID: 17033919]

Fentiman IS și colab. Cancerul de sân la bărbați. Lancet. 18 februarie 2006;367 (9510):595-604. [PMID: 16488803]

Karhu R și colab. Rearanjamente genomice mari ale *genei BRCA2* și cancerul de sân masculin. Cancer Detect Prev. 2006;30(6):530-4. [PMID: 17113724]

Nahleh ZA. Terapia hormonală pentru cancerul de sân la bărbați: o abordare diferită pentru o boală diferită. Cancer Treat Rev. 2006 Apr;32(2):101-5. [PMID: 16472925]

Trastornos de las mamas

Armando E. Giuliano, MD
Sara A. Hurvitz, MD

18 ani

HEMORAGIE PREMENOPAUZALĂ ANORMALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Pierdere de sânge mai mare de 80 ml pe ciclu.
- intervale regulate (menoragie) sau neregulate (sângerări uterine disfuncționale).
- Sângerarea uterină disfuncțională are foarte adesea o origine hormonală.

► Generalități

Sângerarea menstruală normală durează în medie patru zile (variind între două și șapte zile), cu o pierdere medie de sânge de 40 ml. Pierderea a mai mult de 80 ml pe ciclu este anormală și provoacă adesea anemie. Când trec mai puțin de 21 de zile între începutul unei menstruații și următoarea, ciclurile sunt probabil anovulatorii. Sângerarea ovulatorie, un singur episod de spotting între menstruații regulate, este destul de frecventă. Sângerările intermenstruale abundente sau neregulate necesită investigații suplimentare.

Metroragia funcțională apare alături de anovulație, iar în această situație există o proliferare excesivă a endometrului deoarece acesta este stimulat de estrogen, dar progesteronul nu intervine pentru a stabiliza această proliferare. Anovulația este mai frecventă la adolescente, la femeile cu vârsta cuprinsă între 36 și 45 de ani și la cele care sunt foarte obeze sau au sindromul ovarelor polichistice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Diagnosticul depinde, în general, de următoarele: 1) o descriere atentă a duratei și cantității fluxului menstrual, a durerii asociate și a relației acesteia cu ultima menstruație (DUM); indicatori mai valoroși includ prezența cheagurilor de sânge sau gradul de disconfort cauzat de sângerare; 2) antecedentele de boli sau variațiile greutății; 3) antecedentele medicamentelor luate de pacientă în ultima lună; 4) antecedentele de coagulopatii la pacientă sau la membrii familiei sale; și 5) un examen pelvin atent pentru leziuni vaginale sau cervicale, sarcină, fibroame uterine, tumori anexiale sau infecții.

B. Studii de laborator

Este important să se obțină probe de țesut cervical pentru studii citologice și culturi. Trebuie măsurate nivelurile de hemoglobină și hematocrit, trebuie efectuat un test de sarcină și trebuie luate în considerare testele funcției tiroidiene și alte studii de coagulare.

Până la 18% dintre femeile cu menoragie severă pot prezenta o coagulopatie. Testarea ovulației în menoragia ciclică include monitorizarea temperaturii bazale a corpului, măsurarea nivelului seric de progesteron cu o săptămână înainte de data așteptată a menstruației și biopsia endometrială pentru a căuta activitate secretorie cu puțin timp înainte de debutul menstruației.

C. Imagistică

Ecografia permite evaluarea grosimii endometrului și diagnosticarea sarcinilor intrauterine sau ectopice, precum și a tumorilor anexiale. O ecografie endovaginală cu injecție de soluție salină poate fi solicitată în timpul unei histerosalpingografii (HSG) pentru a diagnostica polipii endometriali sau fibroamele subserosale. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) poate diagnostica definitiv fibroamele submucoase și adenomioza.

D. Biopsie cervicală și chiuretaj endometrial

Biopsia endometrială, chiuretajul sau aspirația și chiuretajul endocervical pot fi necesare pentru a diagnostica cauza sângerării . Acestea și alte proceduri ginecologice diagnostice invazive sunt descrise în Tabelul 18-1. Polipii, hiperplazia endometrială și fibroamele submucoase sunt frecvent identificate în cadrul acestor proceduri. Dacă se suspectează cancerul de col uterin, biopsiile dirijate prin colposcopie și chiuretajul endocervical sunt indicate ca prim pas.

E. Histeroscopie

Histeroscopia permite vizualizarea polipilor endometriali, a mioamelor submucoase și a cancerelor endometriale exofitice, pentru a îndepărta apoi polipul sau miomul și a obține o mostră de endometru.

► Tratament

Femeile premenopauzale cu sângerări uterine anormale au aproape întotdeauna fibroame submucoase, infecții, debutul avortului, tromboză. **Tabelul 18-1.** Proceduri comune pentru diagnosticul ginecologic.

Colposcopie

o mărire de 5x până la 50x , cu și fără aplicarea de acid acetic diluat, pentru a identifica zonele anormale care necesită biopsie. Aceasta este o procedură

de cabinet .

D&C

Dilatarea colului uterin și chiuretajul întregii cavități endometriale cu un instrument metalic sau o canulă de aspirație și adesea cu forceps pentru îndepărtarea polipilor endometriali. De obicei, se poate efectua în cabinet sub anestezie locală.

Biopsie endometrială

Îndepărtarea uneia sau mai multor zone de endometru cu o chiuretă sau un dispozitiv de aspirație mic, fără dilatarea colului uterin. Are o precizie diagnostică similară cu cea a chiuretajului și chiuretajului. Este o procedură de cabinet efectuată sub anestezie locală.

Chiuretaj endocervical

Excizia epiteliului endocervical cu o chiuretă mică pentru diagnosticarea - displaziei cervicale și a cancerului. Este o procedură de cabinet efectuată sub anestezie locală.

Histeroscopie

Examinarea vizuală a cavității uterine cu un mic endoscop cu fibră optică introdus prin colul uterin. Biopsiile și îndepărtarea fibroamelor pot fi efectuate în cabinet sub anestezie locală sau în sala de operație sub anestezie generală.

Histerografie cu ultrasunete cu perfuzie salină

Implică introducerea unei soluții saline în cavitatea endometrială folosind un cateter pentru a vizualiza fibroamele submucoase sau polipii endometriali cu ajutorul ecografiei transvaginale. Se poate efectua în cabinet cu analgezice orale.

Histerosalpingografie

Injectarea unui colorant radioopac prin colul uterin pentru vizualizarea cavității uterine și a trompelor uterine. Se utilizează în principal în investigațiile pentru infertilitate.

Laparoscopie

Vizualizarea cavităților abdominale și pelvine cu un mic endoscop cu fibră optică introdus printr-o incizie infraombilicală. Permite diagnosticarea, sterilizarea tubară și tratamentul multor afecțiuni care anterior necesitau laparotomie. De obicei, se efectuează sub anestezie generală.

boală inflamatorie pelvină sau neoplazie. Aceste paciente sunt identificate prin istoric medical, examen fizic, date de laborator și probe endometriale și necesită tratament definitiv. Rămâne un grup mare de paciente, majoritatea suferind de sângerări uterine disfuncționale din cauza anovulației.

Sângerarea uterină disfuncțională este de obicei tratată cu hormoni. Biopsiile endometriale periodice sunt esențiale la femeile cu vârsta peste 35 de ani pentru a exclude hiperplazia endometrială sau carcinomul înainte de inițierea tratamentului hormonal. Progestinele, care limitează și stabilizează creșterea endometrială, sunt în general eficiente. Acetatul de medroxiprogesteron, 10 mg/zi pe cale orală, sau acetatul de noretindronă, 5 mg/zi pe cale orală, trebuie administrat timp de 10 până la 14 zile, începând cu ziua 15 a ciclului, după care are loc sângerarea de întrerupere (numită chiuretaj medical). Tratamentul se repetă timp de mai multe cicluri; acesta poate fi reluat dacă reapare amenoreea sau sângerarea disfuncțională. În cazurile de sângerare activă, se poate administra orice combinație de contraceptive orale de patru ori pe zi, timp de una sau două zile, urmate de două pilule pe zi până în ziua 5 și apoi o pilulă pe zi până în ziua 20. După ce apare sângerarea de întrerupere, pilulele se administrează conform schemei obișnuite pentru trei cicluri. În cazurile de sângerări abundente dificil de tratat, se utilizează uneori danazol, 200 mg pe cale orală la fiecare 6 ore, pentru a induce atrofie endometrială. O altă opțiune este administrarea unui agonist GnRH, cum ar fi leuprolida depot, 3,75 mg intramuscular pe lună, sau nafarelin, 0,2 până la 0,4 mg intranazal la fiecare 12 ore, timp de șase luni, pentru a produce încetarea temporară a menstruației prin supresia ovariană.

În cazurile de sângerări abundente, se pot utiliza estrogeni conjugați, 25 mg intravenos la fiecare 4 ore în trei sau patru doze, urmați de estrogeni conjugați orali, 2,5 mg zilnic, sau etinilestradiol, 20 mcg oral zilnic, timp de trei săptămâni, cu adăugarea de acetat de medroxiprogesteron, 10 mg oral zilnic, în ultimele 10 zile de tratament, sau un contraceptiv oral combinat zilnic, timp de trei săptămâni. Acest lucru îngroașă endometrul și controlează sângerarea. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi naproxenul sau acidul mefenamic, în doze antiinflamatoare obișnuite, reduc adesea pierderea de sânge în menoragie, inclusiv cea asociată cu un dispozitiv intrauterin (DIU) din cupru.

Dacă sângerarea anormală nu este controlată prin tratament hormonal, este necesară histeroscopia, sonografia cu perfuzie salină sau dilatarea și chiuretajul (D&C) pentru a căuta polipi, fibroame submucoase sau cancer endometrial. În absența unor anomalii specifice, sângerarea care nu răspunde la tratamentul medical poate fi tratată cu ablație endometrială, un dispozitiv intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (ILR) sau histerectomie. Deși histerectomia a fost efectuată în mod curent în trecut pentru sângerările care nu au răspuns la tratamentul medical, riscul scăzut de complicații și rezultatele bune pe termen scurt atât ale ablației endometriale, cât și ale LRI reprezintă alternative atractive la histerectomie. Ablația endometrială poate fi efectuată prin histeroscop utilizând fotocoagulare cu laser sau electrocauterizare. Cele mai recente tehnici non-histeroscopice includ ablația termică cu balon, crioablația, ablația termică fără lichid, ablația bipolară cu impedanță prin radiofrecvență și ablația cu microunde. Aceste din urmă metode sunt potrivite pentru tratamentul ambulatoriu sub anestezie locală.

DIU cu eliberare de levonorgestrel reduce semnificativ - sângerările menstruale și poate fi o alternativă bună la alte tratamente. Cu toate acestea, deși rezultatele pe termen scurt cu ablația endometrială și DIU cu eliberare de levonorgestrel sunt satisfăcătoare, până la 40% dintre femei vor fi fost supuse unor proceduri repetate de ablație sau unei histerectomii în termen de cinci ani de la procedura de ablație endometrială sau inserarea DIU.

► Când să se facă referire

- Când sângerarea nu este controlată cu tratamentul de primă linie.
- Când este necesară expertiza unui specialist pentru o intervenție chirurgicală.

► Când să se spitalizeze

Când sângerarea nu se oprește cu tratamentul de primă linie și pacientul nu menține stabilitatea hemodinamică.

HEMORAGIE VAGINALĂ POSTMENOPAUZALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Sângerare vaginală care apare la șase luni sau mai mult după încetarea funcției menstruale.

► Sângerarea este aproape întotdeauna nedureroasă.

Casablanca Y. Managementul sângerărilor uterine disfuncționale. Obstet Gynecol Clin N Am. 2008 iunie;35(2):219-34. [PMID: 18486838]

Istre O și colab. Opțiuni actuale de tratament pentru sângerările uterine anormale: o abordare bazată pe dovezi. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. Decembrie 2007;21(6):905-13. [PMID: 17499553]

Mansour D. Managementul modern al sângerărilor uterine anormale: sistemul intrauterin cu levonorgestrel. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2007;21(6):1007-21. [PMID: 17544330]

► Poate fi un singur episod de spotting sau sângerare abundentă care durează zile sau luni.

► Generalități

Sângerările vaginale care apar la șase luni sau mai mult după sfârșitul menstruației trebuie investigate. Cele mai frecvente cauze sunt endometrul atrofic, proliferarea sau hiperplazia endometrială, cancerul endometrial sau cervical și administrarea de estrogen, cu sau fără adaos de progestine. Alte cauze includ vaginita atrofică, traumatismele, polipii endometriali, ulcerele cervicale de fricțiune legate de prolapsul uterin și discraziile sanguine. Sângerarea uterină este de obicei nedureroasă, dar durerea apare dacă cervixul este stenozat, sângerarea este abundentă și rapidă sau există o infecție, torsiune sau extrudare a unei tumori. Pacienta poate prezenta un singur episod de spotting sau sângerare abundentă timp de zile sau luni.

Diagnostic

Trebuie efectuat un examen vulvar și vaginal pentru a căuta zone de sângerare, ulcere sau neoplasme, precum și un frotiu citologic al colului uterin și al colecțiilor vaginale. Dacă este disponibilă, trebuie utilizată ecografia transvaginală (TVS) pentru a măsura grosimea endometrială. O măsurătoare de 5 mm sau mai puțin indică o - probabilitate scăzută de hiperplazie endometrială sau cancer; dacă grosimea este mai mare de 4 mm sau se observă un model endometrial eterogen, medicul trebuie să determine dacă îngroșarea este globală sau focală. Sonohisterografia poate ajuta la această diferențiere. Dacă îngroșarea este globală, este adecvată obținerea unui fragment de endometru pentru biopsie sau efectuarea dilatării și chiuretajului. În cazurile de îngroșare focală, probele trebuie obținute sub îndrumarea histeroscopiei.

► Tratament

Hiperplazia endometrială simplă necesită administrarea ciclică de progestine (acetat de medroxiprogesteron, 10 mg/zi, oral, sau acetat de noretindronă, 5 mg/zi, oral) timp de 21 de zile în fiecare lună, timp de trei luni. Colectarea probelor va trebui repetată. Dacă se identifică hiperplazie endometrială cu aspect atipic sau carcinom endometrial, va fi necesară o histerectomie.

► Când să se facă referire

- Este necesară experiență pentru efectuarea ecografiei.
- Dacă se detectează hiperplazie endometrială complexă, cu zone atipice .
- Dacă este indicată histeroscopia.

Goldstein SR. Rolul ecografiei transvaginale sau al biopsiei endometriale în evaluarea endometrului la menopauză. Am J Obstet Gynecol. Iulie 2009;201(1):5-11. [PMID: 19576369]

SINDROMUL PREMENSTRUAL (tensiune premenstruală)

Sindromul premenstrual (PMS) constă într-un set de simptome fizice și emoționale supărătoare, variabile și recurente, care apar în zilele șapte până la paisprezece dinaintea începerii menstruației și dispar odată cu începerea menstruației. PMS afectează intermitent aproximativ 40% dintre femeile premenopauzale, în principal pe cele cu vârsta cuprinsă între 25 și 40 de ani. La aproape 5 până la 8% dintre femeile afectate, sindromul poate fi sever. Deși nu toate femeile prezintă toate semnele sau simptomele simultan, multe raportează balonare abdominală, dureri de sâni, umflarea gleznelor, senzație de creștere în greutate, afecțiuni ale pielii, iritabilitate, agresivitate, depresie, dificultăți de concentrare, modificări ale libidoului, letargie și pofte. Atunci când simptomele emoționale sau schimbările de dispoziție predomină pe lângă simptomele fizice și sunt însoțite de o afectare funcțională semnificativă, se folosește termenul de „tulburare disforică premenstruală” (PMDD). Patogeneza PMS/PMDD este încă necunoscută, iar metodele terapeutice actuale sunt în esență empirice. Clinicianul ar trebui să ofere sprijin atât pentru disconfortul emoțional, cât și pentru cel fizic al pacientei. Aceasta include următoarele:

1. Efectuați o evaluare atentă a pacientului și oferiți-i înțelegere, explicații și încurajare.
2. Pacienta este sfătuită să țină o evidență zilnică a tuturor simptomelor timp de două până la trei luni pentru a evalua momentul apariției acestora și caracteristicile lor. Dacă simptomele apar pe tot parcursul lunii, mai degrabă decât în principal în cele două săptămâni premergătoare menstruației, este posibil ca aceasta să sufere de depresie sau alte probleme emoționale pe lângă sindromul premenstrual.
3. Pentru simptome ușoare până la moderate, un program de exerciții aerobice poate fi util; precum și reducerea consumului de cofeină, sare și alcool; și creșterea aportului de calciu alimentar (până la 1.200 mg pe zi), vitamina D (până la 800 UI pe zi) și carbohidrați complecși .
4. Când predomină simptomele fizice, spironolactona este eficientă în doză de 100 mg zilnic în timpul fazei luteale pentru a reduce distensia abdominală și sensibilitatea sânilor . Contraceptivele orale sau acetatul de medroxiprogesteron (DMPA) injectabil ameliorează durerea și crampele mamare. În Statele Unite, *Administrația pentru Alimente și Medicamente* (FDA) a aprobat distribuirea unui contraceptiv oral combinat care conține drospirenonă, un progestin și un interval de patru zile fără pilule pentru tratamentul tulburării premenstruale disforice (PMDD). Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi acidul mefenamic, în doză de 500 mg de trei ori pe zi, vor reduce numărul de simptome, dar nu și durerea mamară.
5. Când predomină tulburările de dispoziție, inhibitorii recaptării serotoninei (cum ar fi fluoxetina în doză de 20 mg administrată oral, fie zilnic, fie numai în zilele cu simptome) s-au dovedit a fi eficienți în ameliorarea tensiunii, iritabilității și disforiei, cu puține efecte secundare.
6. Când schemele terapeutice menționate anterior sunt ineficiente, funcția ovariană poate fi suprimată cu doze mari continue de progestative (20 până la 30 mg/zi de acetat de medroxiprogesteron [MPA] administrat oral, 150 mg de DMPA administrat oral la fiecare trei luni sau un agonist GnRH), cu tratament adjuvant, cum ar fi estrogeni conjugați equini, 0,625 mg administrat oral zilnic, cu acetat de medroxiprogesteron, 2,5 până la 5,0 mg administrat oral zilnic.

Brown J și colab. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei pentru sindromul premenstrual. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD001396. [PMID: 19370564]
Lopez LM și colab. Contraceptive orale care conțin drospirenonă pentru - sindromul premenstrual. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2): CD001396. [PMID: 19370644]
Vigod SN și colab. Înțelegerea și tratarea tulburării disforice premenstruale: o actualizare pentru practicianul din domeniul sănătății femeii. Obstet Gynecol Clin North Am. Decembrie 2009;36(4):907-24. [PMID: 19944308]
Yonkers KA și colab. Sindromul premenstrual. Lancet. 5 aprilie 2008;371(9619): 1200-10. [PMID: 18395582]

DISMENOREE

1. Dismenoree primară

Dismenoreea primară este durerea menstruală asociată cu ciclurile ovulatorii în absența oricărei afecțiuni medicale subiacente. Durerea începe de obicei la unu până la doi ani după menarhă și se intensifică în timp. Frecvența acestei afecțiuni crește până la vârsta de 20 de ani și apoi scade odată cu vârsta, în special odată cu paritatea. Între 50% și 75% dintre femei sunt afectate la un moment dat, iar 5% până la 6% experimentează dureri debilitante.

► Manifestări clinice

Dismenoreea primară este caracterizată prin dureri de tip crampe în linia mediană inferioară a pelvisului, care iradiază spre spate sau spre interiorul coapselor. Crampele pot dura una sau mai multe zile și pot fi însoțite de greață, diaree, dureri de cap și înroșirea feței. Durerea rezultă din vasoconstricție, hipoxie și contracții uterine susținute cauzate de efectele prostaglandinelor. Examinările ginecologice sunt normale între menstruații; atunci când sunt efectuate în timpul menstruației, examinarea este inconfortabilă, dar nu sunt prezente constatări histopatologice.

► Tratament

În general, AINS (ibuprofen, ketoprofen, acid mefenamic, naproxen) și inhibitorul ciclooxigenazei (COX)-2, celecoxibul, oferă rezultate satisfăcătoare. Aceste medicamente se inițiază cu una până la două zile înainte de data așteptată a următoarei menstruații . Ovulația poate fi suprimată, iar dismenoreea poate fi prevenită cu contraceptive orale, acetat de medroxiprogesteron cu acțiune prelungită sau un sterilet cu eliberare de levonorgestrel. Pentru femeile care nu doresc să utilizeze contracepție hormonală, alte tratamente care au demonstrat cel puțin un anumit beneficiu includ aplicarea de căldură locală; tiamină în doză de 100 mg pe cale orală zilnic; vitamina E, 200 de unități zilnic pe cale orală, începând cu două zile înainte de menstruație și continuând în primele trei zile de sângerare; și stimulare electrică transcutanată nervoasă de înaltă frecvență.

2. Dismenoree secundară

Dismenoreea secundară este durerea menstruală care are o cauză organică. Începe mult după menarhă, uneori nu până în a treia sau a patra decadă de viață.

► Manifestări clinice

În general, istoricul medical și examenul fizic sugerează endometrioză sau boală inflamatorie pelvină (BIP). Alte cauze pot include fibroame submucoase, adenomioză, utilizarea steriletului, stenoză cervicală cu obstrucție sau un corn uterin orb (rară).

Diagnostic

Laparoscopia este adesea necesară pentru a diferenția endometrioza de boala inflamatorie pelvină (BIP). Fibroamele submucoase pot fi detectate cel mai fiabil prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), dar și prin histerografie, histeroscopie sau prin introducerea unei sonde sau a unei chiurete în cavitatea uterină în timpul dilatării și chiuretajului (D&C). Adenomioza, care denotă prezența insulelor de țesut endometrial în miometru, poate fi diagnosticată cu ecografie sau, de preferință, cu RMN. Stenoza cervicală poate rezulta din avortul indus și provoacă crampe în jurul datei așteptate a menstruației, dar fără sângerare; această afecțiune poate fi ușor corectată prin introducerea unei sonde în cavitatea uterină după efectuarea unui bloc paracervical.

► Tratament

A. Măsuri specifice

Utilizarea periodică a analgezicelor, inclusiv a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) utilizate pentru dismenoreea primară, poate fi benefică, iar contraceptivele orale pot oferi ameliorare, în special în cazurile de endometrioză. Danazolul și agoniștii hormonului de eliberare *a gonadotropinei* (GnRH) sunt, de asemenea, eficienți în tratarea endometriozei (vezi mai jos). Adenomioza se poate ameliora prin intermediul unui sistem intrauterin cu eliberare de levonorgestrel *(DIU- LNG*), embolizarea arterei *uterine* sau metodele hormonale utilizate pentru tratarea endometriozei, dar histerectomia rămâne cea mai potrivită strategie pentru femeile care și-au încheiat viața reproductivă.

B. Măsuri chirurgicale

Dacă dizabilitatea este semnificativă sau prelungită, este indicată o laparoscopie exploratorie sau o laparotomie. Intervenția chirurgicală definitivă depinde de severitatea afecțiunii și de constatările chirurgicale.

► Când să se facă referire

- Tratamentul standard nu ameliorează durerea.
- Suspiciunea unei afecțiuni pelvine, cum ar fi endometrioza, leiomioamele sau adenomioza.

Sanfilippo J și colab. Evaluarea și gestionarea dismenoreei la adolescente . Clin Obstet Gynecol. 2008 iunie;51(2):257-67. [PMID: 18463457]
Sheng J și colab. Studiul LNG-DIU privind adenomioza: un studiu de urmărire de 3 ani privind eficacitatea și efectele secundare ale utilizării levonorgestrelului

Sistem intrauterin pentru tratamentul dismenoreei asociate cu adenomioză. Contracepție. Martie 2009;79(3):189-93. [PMID: 19185671]

Wong CL și colab. Pilula contraceptivă orală ca tratament pentru dismenoreea primară. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD002120. [PMID: 19370576]

VAGINITIS

- Irritación vaginal.
- Prurito.

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere.
- Secreții transvaginale neobișnuite.

▲ **Figura 18-1.** Candidoză cervicouterinară. (Prin amabilitatea Bibliotecii de Imagini de Sănătate Publică, CDC .)

► Generalități

Inflamația și infecția vaginului sunt probleme ginecologice frecvente, rezultate din cauza unei varietăți de microorganisme patogene, reacții alergice la contraceptivele vaginale sau alte produse sau frecare în timpul actului sexual. PH-ul normal al vaginului este de 4,5 sau mai mic, iar microorganismele predominante aparțin genului *Lactobacillus.* În timpul creșterii cantitative de estrogen la mijlocul ciclului, există o secreție mucoidă limpede, adesea abundentă, care iese din colul uterin. În faza luteală și în timpul sarcinii, secrețiile vaginale sunt mai groase, albicioase și uneori aderă la pereții vaginali. Femeile îngrijorate pot confunda aceste secreții normale cu vaginita.

► Manifestări clinice

Când o pacientă prezintă simptome vaginale, cum ar fi iritație , durere sau secreții neobișnuite, trebuie efectuat un istoric medical amănunțit, notând începutul ultimei menstruații; activitatea sexuală recentă; utilizarea de contraceptive, tampoane sau dușuri vaginale; și prezența arsurilor vaginale, durerii, mâncărimii sau a unei secreții abundente neobișnuite sau cu miros urât. Examinarea fizică trebuie să includă o inspecție atentă a vulvei și examinarea cu specul a vaginului și a colului uterin. Se prelevează o probă din colul uterin pentru cultură pentru a testa prezența gonococilor sau *a Chlamydia,* dacă este cazul. Betișorul vaginal este examinat la microscop cu o picătură de soluție salină 0,9% pentru a testa prezența tricomonadelor sau a celulelor clue ale vaginozei și cu o picătură de hidroxid de potasiu 10% pentru a testa prezența *Candidei.* Trebuie măsurat pH-ul vaginal, care este în general mai mare de 4,5 în infecțiile cu tricomonade și vaginoza bacteriană. Apoi, trebuie efectuată o examinare bimanuală pentru a testa semnele de infecție pelvină. Se poate efectua testare „directă" la punctul de îngrijire pentru a identifica cele trei microorganisme care cauzează vaginita. Această strategie poate fi utilizată dacă nu este disponibil un microscop sau ca studiu de confirmare a examinării microscopice.

A. Candidoză vulvovaginală

Sarcina, diabetul și utilizarea antibioticelor cu spectru larg sau a glucocorticoizilor predispun femeile la infecții *cu Candida* . Căldura, umiditatea și îmbrăcămintea strâmtă contribuie, de asemenea, la acest risc. Simptomele includ mâncărime, eritem vulvovaginal și o secreție albicioasă, asemănătoare brânzei de vaci, inodoră (Figura 18-1). Examinarea microscopică cu adăugarea de hidroxid de potasiu 10% relevă filamente și spori. Mediile de cultură Nickerson pot fi utilizate dacă se suspectează, dar nu se demonstrează *prezența Candidei* .

B. vaginita *Trichomonas vaginalis*

Acest protozoar flagelat infectează vaginul, canalele glandei Skene și tractul urinar inferior la femei, precum și tractul genito-urinar inferior la bărbați. Se transmite prin act sexual. Simptomele includ secreții spumoase, gălbui-verzui, cu miros urât și mâncărime, împreună cu eritem vaginal difuz și, în cazuri severe, leziuni maculare roșii pe colul uterin (Figura 18-2). Microorganismele mobile cu flageli sunt observate la microscop într-o soluție salină umedă.

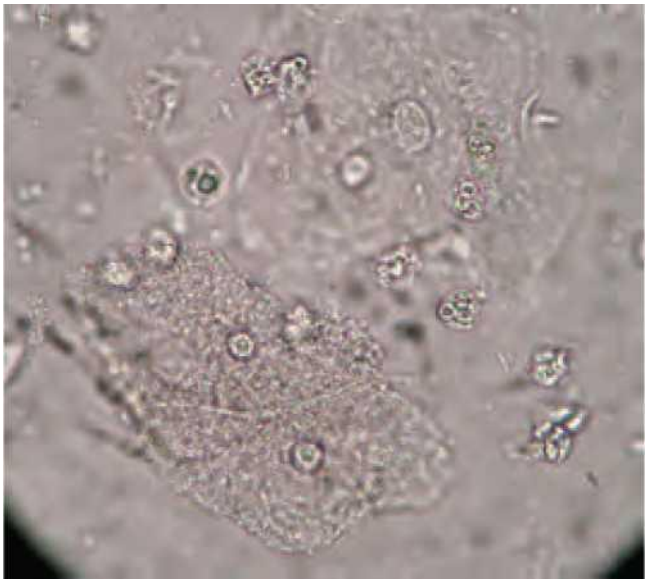
C. Vaginoză bacteriană

Această tulburare este considerată o boală polimicrobiană care nu se transmite sexual. Creșterea excesivă a *Gardnerella* și a altor microorganisme anaerobe este de obicei asociată cu o producție crescută de secreții urât mirositoare, fără vulvită sau vaginită evidente. Secreția este cenușie și uneori spumoasă, cu un pH de 5,0 până la 5,5. Un miros de amină sau „de pește" este detectat dacă secreția este alcalinizată cu o picătură de hidroxid de potasiu 10%. Într-o montare umedă cu soluție salină, celulele epiteliale sunt acoperite de bacterii într-o asemenea măsură încât marginile lor se pierd (celule indiciu ale vaginozei, Figura 18-3). Culturile vaginale, în general, nu ajută la stabilirea diagnosticului.

D. Condilom acuminat (negi genitali)

Excrescențe asemănătoare verucilor la nivelul vulvei, regiunii perianale, pereților vaginali sau colului uterin sunt cauzate de infecția cu diferite tipuri de virusuri papiloma umane (HPV) cu transmitere sexuală. Sarcina și imunosupresia promovează proliferarea acestora. Leziunile vulvare pot avea un aspect evident asemănător verucilor sau pot fi diagnosticate doar prin colposcopie după aplicarea de acid acetic 4%, care evidențiază papilele albe proeminente. Pot fi prezente fisuri.

▲ **Figura 18-2.** Col uterin cu aspect de căpșună, cauzat de *Trichomonas vaginalis,* cu inflamație și hemoragii punctuale. (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; și Usatine RP, Smith, MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie.* McGraw-Hill, 2009.)



▲ **Figura 18-3.** Celule „caracteristice" ale vaginozei bacteriene cauzate de *Gardnerella vaginalis.* (Cu permisiunea lui Richard P. Usatine, MD; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie* . McGraw-Hill, 2009).

Furca vulvară. Leziunile vaginale prezintă hipertrofie difuză sau un aspect de piatră cubică. Leziunile cervicale pot fi vizibile doar prin colposcopie după aplicarea de acid acetic 4%. Aceste anomalii pot fi legate de displazia cervicală și cancer. Cancerul vulvar este considerat acum, de asemenea, asociat cu infecția cu HPV.

► Tratament

A. Candidoză vulvovaginală

Există mai multe scheme terapeutice disponibile pentru tratarea candidozei vulvovaginale . În general, femeile fără complicații răspund la un tratament de una până la trei zile cu un derivat azolic topic. Cele cu infecții complicate (inclusiv patru sau mai multe focare într-un an, semne și simptome severe, alte specii decât *C. albicans,* diabet zaharat necontrolat, infecție cu HIV, terapie cu glucocorticoizi sau sarcină) ar trebui să primească un tratament topic de șapte până la 14 zile sau două doze de fluconazol la interval de trei zile. (Femeile însărcinate trebuie să utilizeze numai derivați azolici topici.) Pentru infecțiile recurente care nu sunt cauzate de *Candida,* o eficacitate de aproximativ 70% se obține prin introducerea în vagin a unei capsule de gelatină care conține 600 mg de acid boric zilnic, timp de două săptămâni. Dacă afecțiunea reapare, se recomandă trimiterea la un specialist în boli infecțioase.

1. Scheme cu doză unică. Schemele eficiente cu doză unică includ miconazol, 1200 mg ovule vaginale; tioconazol 6,5%, 5 g administrat vaginal; sau butoconazol cremă cu eliberare prelungită , 2%, 5 g administrat vaginal.

2. Scheme de tratament de trei zile. Schemele de tratament eficiente de trei zile includ butoconazol (cremă 2%, 5 g o dată pe zi), clotrimazol (două comprimate vaginale a câte 100 mg zilnic), terconazol (cremă 0,8%, 5 g sau un supozitor a câte 80 mg o dată pe zi) sau miconazol (ovule vaginale 200 mg o dată pe zi).

3. Scheme de tratament de șapte zile. Clotrimazol (cremă 1% sau comprimat vaginal 100 mg), miconazol (cremă 2%, 5 g sau supozitor vaginal 100 mg) sau terconazol (cremă 0,4%, 5 g); aceste scheme de tratament se administrează o dată pe zi.

4. Regim de tratament de 14 zile. Nistatina (un comprimat de 100.000 de unități pe zi, prin injecție vaginală) este un regim terapeutic eficient.

5. Vulvovaginită recurentă (tratament de întreținere). Clotrimazol (supozitoare vaginale 500 mg o dată pe săptămână sau cremă 200 mg de două ori pe săptămână) sau fluconazol (100, 150 sau 200 mg oral o dată pe săptămână); sunt scheme terapeutice eficiente pentru tratamentul de întreținere timp de până la șase luni.

B. vaginita *Trichomonas vaginalis*

Se recomandă ca ambii parteneri să fie tratați simultan; aproape întotdeauna se prescrie metronidazol sau tinidazol, 2 g pe cale orală într-o singură doză sau 500 mg pe cale orală la fiecare 12 ore, timp de șapte zile.

Dacă regimul terapeutic eșuează fără reexpunere, trebuie repetat metronidazol 500 mg administrat oral la fiecare 12 ore timp de șapte zile sau tinidazol 2 g administrat oral în doză unică. Dacă tratamentul eșuează din nou, trebuie administrat metronidazol sau tinidazol 2 g administrat oral la fiecare 24 de ore timp de cinci zile. Dacă acest tratament nu eradică microorganismele, se poate recomanda un tratament suplimentar.

C. Vaginoză bacteriană

Schemele de tratament recomandate sunt: metronidazol, 500 mg

ministrados durante seis meses, suprimen la ovulación. Los efectos adversos de síntomas vasomotores y desmineralización ósea pueden aliviarse con tratamiento adyuvante, como estrógenos equinos conjugados, 0.625 mg y noretindrona, 5 mg orales al día.

administrat oral la fiecare 12 ore, timp de șapte zile; cremă vaginală cu clindamicină (2%, 5 g) la fiecare 24 de ore, timp de șapte zile; sau gel cu metronidazol (0,75%, 5 g) la fiecare 12 ore, timp de cinci zile. Schemele alternative includ clindamicină, 300 mg administrat oral la fiecare 12 ore, timp de șapte zile, sau supozitoare vaginale cu clindamicină, 100 g administrate intravaginal, timp de trei zile, la culcare.

D. Condilom acuminat

Tratamentele recomandate pentru verucile vulvare includ rășină de podofilină 10 până la 25% în tinctură de benzoin (a nu se utiliza în timpul sarcinii sau pe leziuni hemoragice) sau acid tricloracetic sau dicloracetic 80 până la 90%, aplicat cu atenție pentru a evita contactul cu pielea din jur. Durerea cauzată de utilizarea acestor din urmă acizi poate fi atenuată prin aplicarea unei paste de bicarbonat de sodiu imediat după tratament. Rășina de podofilină poate fi spălată după 2 până la 4 ore. Congelarea cu azot lichid sau o criosondă și electrocauterizarea sunt, de asemenea, eficiente. Sistemele autoadministrate includ soluție sau gel de podofilox 0,5% și cremă imiquimod 5%. Verucile vaginale pot fi tratate cu crioterapie folosind azot lichid, acid tricloracetic sau rășină de podofilină. Verucile extinse pot necesita tratament cu laser $CO2$ sub anestezie locală sau generală. Interferonul nu este recomandat pentru utilizare sistemică deoarece este foarte scump, asociat cu efecte adverse sistemice și nu este mai eficient decât alte tratamente. Screeningul sistematic al partenerilor sexuali nu este necesar pentru tratamentul verucilor genitale, deoarece riscul de reinfectare poate fi minim și nu există un tratament curativ pentru a preveni transmiterea. Cu toate acestea, acești parteneri pot alege să fie supuși screeningului și tratamentului pentru veruci genitale și alte infecții cu transmitere sexuală. Deși utilizarea prezervativului nu pare să prevină transmiterea HPV, aceasta poate induce o regresie accelerată a leziunilor asociate, inclusiv a neoplaziei intraepiteliale cervicale (CIN) netratată, și o eliminare crescută a infecției genitale cu HPV la femei.

Mashburn J. Etiologia, diagnosticul și tratamentul vaginitei. J Midwifery Womens Health 2006 noiembrie-decembrie;51(6):423-30. [PMID: 17081932]

Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală 2006. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. MMWR Recomm Rap. 2006 4 august; 55(RR-11):1-94. [PMID: 16888612]

POLIPI CERVICALI

Polipii cervicali apar aproape întotdeauna după menarhă și sunt observați ocazional la femeile aflate la postmenopauză. Cauza este necunoscută, dar inflamația poate juca un rol . Principalele simptome sunt secrețiile vaginale anormale și sângerările. Cu toate acestea, acestea din urmă nu pot fi atribuite unui polip endocervical fără o biopsie a endocervixului și endometrului. Polipii sunt vizibili la examinarea cu specul la nivelul orificiului cervical.

Polipii cervicali trebuie diferențiați de neoplasmele polipoide ale endometrului, fibroamele submucoase mici pedunculate și polipii endometriali. Polipii cervicali rareori conțin displazie (0,5%) sau focare maligne (0,5%).

► Tratament

În general, polipii cervicali pot fi îndepărtați în cabinet prin avulsie cu forceps uterin sau inelar. Dacă colul uterin este moale, destins sau dilatat, iar polipul este mare, este necesară dilatarea chirurgicală și chiuretajul (D&C) (în special dacă tulpina nu este ușor de vizualizat). Histeroscopia poate ajuta la îndepărtare și poate ajuta la identificarea oricărei afectări endometriale concomitente. Din cauza posibilității unei boli endometriale, polipectomia cervicală trebuie însoțită în mod curent de o biopsie endometrială.

► Când să se facă referire

- Prezența unui polip cu o bază largă.
- Incapacitatea de a diferenția un polip endocervical de unul endometrial.

Berzolla CF și colab. Displazie și malignitate în polipii endometriali. J Womens Health (Larchmt). 2007;16(9):1317-21. [PMID: 18001188]

CHISTUL ȘI ABCESUL DUCTAL AL GLANDEI BARTHOLIN

Traumatismele sau infecțiile pot afecta canalul glandei Bartholin și pot provoca obstrucție. Drenajul secreției este împiedicat, rezultând durere, umflare și formarea de abcese (Fig. 18-4). Infecția se vindecă de obicei și durerea dispare, dar stenoza deschiderii externe a canalului persistă adesea, ducând la distensie. Reinfecția provoacă sensibilitate recurentă și mărirea ulterioară a canalului.

Principalele simptome sunt umflături dureroase periodice pe o parte a orificiului vaginal și dispareunie. O umflătură

▲ **Figura 18-4. Chist (abces) Bartholin drept .** (Prin amabilitatea lui Susan Lindsley, Biblioteca de imagini de sănătate publică, CDC.)

fluctuante de 1 a 4 cm de diámetro en la porción inferior de uno de los labios menores sugiere oclusión de un conducto de la glándula de Bartholin. La hipersensibilidad es prueba de infección activa.

Secreţiile sau puroiul din glandă trebuie cultivate pentru a depista *prezenţa Chlamydia* şi a altor agenţi patogeni şi trebuie administrat un tratament adecvat (Capitolul 33); aplicarea frecventă de comprese umede este utilă. Dacă este prezent un abces, cele mai simple forme de tratament sunt aspiraţia sau incizia şi drenajul, dar problema poate reapărea. Marsupializarea (în absenţa unui abces), incizia şi drenajul , împreună cu inserarea unui cateter permanent sau tratamentul cu laser, stabilesc o nouă deschidere a canalului. Antibioticele nu sunt necesare, cu excepţia cazului în care este prezentă celulita. Un chist asimptomatic nu necesită tratament.

► Când să se facă referire

Este indicat tratamentul chirurgical (marsupializarea).

Pundir J şi colab. O trecere în revistă a tratamentului bolilor glandei Bartholin . J Obstet Gynaecol. 2008 Feb;28(2):161-5. [PMID: 18393010]

Neoplazie intraepitelială cervicală (displazie cervicală)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Diagnosticul preliminar se stabileşte prin intermediul unui test Papanicolau anormal la o femeie asimptomatică, fără modificări macroscopice sesizabile la nivelul colului uterin.
- ► Diagnosticul se stabileşte prin biopsie dirijată prin colposcopie.
- ► Creşte la femeile cu HIV.

► Informaţii generale

Joncţiunea scuamo-columnară a colului uterin este o zonă de - proliferare activă a celulelor scuamoase. În copilărie, această joncţiune este situată pe porţiunea colului uterin expusă vaginului. La pubertate, din cauza influenţei hormonale şi, eventual, a modificărilor pH-ului vaginal, marginea scuamoasă a epiteliului începe să se încorporeze în epiteliul columnar unicelular secretor de mucus, creând o zonă de metaplazie (zonă de transformare). Factorii asociaţi cu actul sexual (vezi secţiunea Prevenţie de mai jos) pot provoca modificări celulare, care, în timp, pot duce la dezvoltarea displaziei cu celule scuamoase sau a cancerului. Există diferite grade de displazie (Tabelul 18-2) definite de severitatea atipiei celulare; toate tipurile trebuie monitorizate şi tratate dacă persistă sau se agravează.

► Manifestări clinice

Nu există semne sau simptome specifice ale neoplaziei intraepiteliale cervicale (CIN). Diagnosticul preliminar se stabileşte prin examinarea citologică a unei populaţii asimptomatice, fără modificări macroscopice cervicale vizibile. Probele de biopsie trebuie obţinute din toate leziunile vizibile ale colului uterin (Fig. 18-5).

Tabelul 18-2. Sisteme de clasificare pentru studiile Papanicolaou.

Numeric	Displazie	CIN	Sistemul Bethesda
1	Benign	Benign	Normal
2	Benignă cu inflamaţie	Benignă cu inflamaţie	Normal, ASC-SUA
3	Displazie uşoară	CIN I	SIL de grad scăzut
3	Displazie moderată	CIN II	SIL de înaltă calitate
3	Displazie severă	CIN III	
4	Carcinom *in situ*		
5	Cancer invaziv	Cancer invaziv	Cancer invaziv

ASC-US, celule scuamoase atipice cu semnificaţie nedeterminată; CIN, neoplazie intraepitelială cervicală; SIL, leziune scuamoasă intraepitelială.

Diagnostic

A. Studiu citologic vaginal (papalorupi)

Screeningul ar trebui să înceapă la vârsta de 21 de ani. Testele ar trebui efectuate la fiecare doi ani, între 21 şi 29 de ani. Femeile cu vârsta de 30 de ani sau peste, care au trei teste Papanicolau consecutive negative, pot fi supuse screeningului la fiecare trei ani. Screeningul poate fi efectuat utilizând tehnici de citologie pe bază de lichide sau metode convenţionale. Femeile cu factori de risc care le prezintă un risc mai mare de a dezvolta neoplazie intraepitelială cervicală pot necesita screening mai frecvent. Aceşti factori includ infecţia cu HIV, imunosupresia, expunerea la dietilstilbestrol în perioada intrauterină şi tratamentul anterior pentru neoplazie intraepitelială cervicală (CIN 2 sau 3) sau cancer de col uterin. După vârsta de 65 sau 70 de ani sau dacă nu au existat anomalii în ultimele trei teste Papanicolau, screeningul poate fi întrerupt.

▲ **Figura 18-5.** Eroziunea colului uterin din cauza neoplaziei intraepiteliale cervicale (CIN), o leziune precursoare a cancerului de col uterin. (Prin amabilitatea Bibliotecii de Imagini de Sănătate Publică, CDC.)

Proceduri de screening. Este important să se obţină probe de la femei care nu au menstruaţie, să se întindă pe o lamă şi să se fixeze sau să se plaseze direct într-o soluţie conservantă dacă se utilizează un studiu citologic pe bază de lichid. De asemenea, trebuie obţinută o probă din joncţiunea scuamos-cilindrică cu o spatulă de lemn sau plastic sau din canalul endocervical cu un tampon de bumbac sau o perie de nailon.

Rapoartele citologice de laborator pot descrie constatările în mai multe moduri (Tabelul 18-2). Sistemul Bethesda utilizează termenii „celule scuamoase atipice de semnificaţie nedeterminată” (ASC-US) şi leziuni intraepiteliale epidermoide, fie leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut (LSIL), fie leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (HSIL). Pe baza rezultatelor testului Papanicolau, citopatologii pot recomanda evaluare medicală sau

proceduri diagnostice suplimentare și tratamentul infecțiilor, precum și pot comenta factorii care pot împiedica evaluarea adecvată a specimenului. La femeile premenopauzale cu vârsta de 21 de ani sau peste, prezența celulelor scuamoase atipice de semnificație nedeterminată se stabilește prin colposcopie imediată sau testare reflexă pentru tipurile de HPV cu risc ridicat cu un frotiu citologic subțire. La femeile sub 21 de ani cu celule scuamoase atipice de semnificație nedeterminată, citologia trebuie repetată la 12 luni, iar dacă acestea persistă, trebuie trimise la colposcopie. Utilizarea de rutină a citologiei de screening combinate cu testarea reflexă pentru HPV cu risc crescut este potrivită la femeile cu vârsta peste 30 de ani care sunt examinate nu mai des de o dată la trei ani. Femeile care au suferit o histerectomie pentru afecțiuni benigne nu necesită screening.

B. Colposcopie

Femeile cu ASC-US și un rezultat negativ al testului HPV pot fi monitorizate anual. Dacă prelevarea de HPV este pozitivă, trebuie efectuată colposcopia. Dacă screeningul HPV nu este disponibil, citologia trebuie repetată la intervale de patru până la șase luni până când se obțin două studii normale consecutive sau pacienta trebuie trimisă direct la colposcopie. Toate pacientele cu leziuni intraepiteliale epidermoide (SIL) sau celule glandulare atipice trebuie supuse colposcopiei. Observarea colului uterin la o mărire de 10x până la 20x permite evaluarea dimensiunii și a marginilor unei zone de transformare anormală și determinarea extensiei acesteia în canalul endocervical. Aplicarea de acid acetic 3% până la 5% dizolvă mucusul, iar acțiunea sa de uscare accentuează contrastul dintre epiteliul scuamos cu activitate proliferativă și epiteliul normal. Modificările anormale includ pete albe și atipii vasculare, care indică zone de activitate celulară maximă. Colul uterin este colorat cu soluție Lugol (soluție concentrată de iod [test Schiller]). Epiteliul scuamos stratificat normal absoarbe substanța de contrast. Epiteliul scuamos stratificat care nu se colorează trebuie biopsiat. (Țesutul endocervical monostratificat, secretor de mucus, nici el nu se colorează, dar poate fi ușor distins prin aspectul său roz mai închis și mai strălucitor.)

C. Biopsie

Procedurile efectuate în cabinet includ biopsia cu punch ghidată de colposcopie și chiuretajul endocervical. Dacă colposcopia nu este disponibilă, un col uterin cu aspect normal, acoperit cu celule atipice, poate fi evaluat prin chiuretaj endocervical și biopsii multiple cu punch ale epiteliului scuamos necolorant sau prin biopsii ale fiecărui cadran al colului uterin. Datele obținute atât din biopsia cervicală, cât și din chiuretajul endocervical sunt importante pentru stabilirea tratamentului.

► Prevenirea

Infecția cu HPV a colului uterin este legată de un procent ridicat de displazie și cancere ale acelei structuri. Există peste 70 de subtipuri de HPV recunoscute, dintre care tipurile 6 și 11 tind să provoace veruci genitale și displazie ușoară, în timp ce tipurile 16, 18, 31 și altele provoacă modificări celulare mai vizibile. În Statele Unite, FDA a aprobat utilizarea a două vaccinuri pentru a preveni cancerul de col uterin și precancerele vaginale și vulvare cauzate de tipurile de HPV 16 și 17, protejând astfel împotriva leziunilor canceroase și în stadiu incipient cauzate de ambele tipuri de virus. Vaccinul bivalent oferă protecție împotriva ambelor tipuri de papilomavirus uman. Protecția se obține și cu vaccinul tetravalent cu particule virale HPV 6/11/16/18 L1, care este utilizat împotriva verucilor genitale cauzate de tipurile de HPV 6 și 11. Vaccinul tetravalent este recomandat tuturor fetelor și femeilor cu vârste cuprinse între 9 și 26 de ani. Ambele vaccinuri oferă protecție parțială împotriva altor tipuri de HPV care cauzează, în medie, 30% din cazurile de cancer de col uterin. Niciun vaccin nu oferă protecție completă împotriva tuturor tipurilor de HPV cancerigene și, prin urmare, toate femeile ar trebui să fie supuse unui screening citologic regulat, așa cum este descris în paragrafele anterioare.

Pe lângă vaccinare, măsurile de prevenire a cancerului de col uterin includ screening-ul citologic regulat pentru identificarea - anomaliilor, limitarea numărului de parteneri sexuali, utilizarea diafragmei sau a prezervativului în timpul actului sexual și renunțarea la fumat sau la expunerea la fumul de mâna a doua (fumatul pasiv).

► Tratament

Tratamentul variază în funcție de gradul și extinderea CIN. Obținerea probelor de biopsie trebuie întotdeauna precedată de tratament.

A. Cauterizare sau criochirurgie

Practica cauterizării sau congelării (criochirurgiei) este eficientă pentru leziunile mici, neinvazive, vizibile pe colul uterin, fără extensie endocervicală.

B. Laser cu CO2

Această metodă bine controlată minimizează distrugerea țesuturilor. Este ghidată prin colposcopie și necesită instruire specializată . Poate fi utilizată pe leziuni mari, vizibile. Practica actuală implică evaporarea zonei de transformare a colului uterin și a celor 5 până la 7 mm distali din canalul endocervical.

C. Rezecție cu ansă

Când CIN este complet și clar vizibil, se poate utiliza o buclă de sârmă pentru o biopsie excizională. Secționarea și hemostaza se realizează folosind o unitate electrochirurgicală de joasă tensiune. Această procedură de cabinet se efectuează sub anestezie locală, este rapidă și nu are complicații.

D. Conizația cervicală

Conizarea este îndepărtarea chirurgicală a întregii zone de transformare și a canalului endocervical. Trebuie rezervată

ɔn displasia grave o cáncer *in situ* (CIN III), en particular en aquellas personas con extensión endocervical. El procedimiento se puede llevar a cabo con bisturí, láser de CO_2, electrodo de aguja o excisión con asa grande.

E. Supraveghere

Deoarece recurența este posibilă, în special în primii doi ani după tratament, și deoarece rata fals negativă a unui singur test citologic cervical este de 20%, supravegherea atentă după colposcopie și biopsie este obligatorie. Pentru CIN II sau III, citologia sau citologia și colposcopia trebuie repetate la intervale de patru până la șase luni, timp de până la doi ani. Pentru CIN I, citologia trebuie efectuată la șase și 12 luni, sau testarea ADN HPV poate fi efectuată la 12 luni. Dacă rezultatul este normal, se poate relua screeningul citologic de rutină.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu CIN II/III trebuie îndrumați către un colposcopist expert.
- Femeile care necesită biopsie de conizație trebuie trimise la un ginecolog.

Comitetul ACOG pentru Practică Ginecologică. Avizul comitetului ACOG nr. 431: examinare pelviană de rutină și screening citologic cervical. Obstet Gynecol. Mai 2009;113(5):1190-3. [PMID: 19384150]
Colegiul American de Obstetrică-Ginecologie. Buletinul de practică ACOG nr. 109: Screening citologic cervical. Obstet Gynecol. Decembrie 2009;114(6):1409-20.
Colegiul American de Obstetrică-Ginecologie. Buletinul de practică ACOG nr. 99: Managementul citologiei și histologiei cervicale anormale . Obstet Gynecol. Decembrie 2008;112(6):1419-44. [PMID: 19037054]
Bornstein J. Vaccinurile HPV - pe care să le preferăm? Obstet Gynecol Surv. 2009 mai;64(5):345-50. [PMID: 19386141]
Siebers AG și colab. Comparație între citologia pe bază de lichide și citologia convențională pentru detectarea precursorilor cancerului de col uterin. Octombrie 2009;302(16): 1757-64. [PMID: 19861667]

CARCINOM DE COL UTERIN

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Sângerări uterine anormale și secreții vaginale.

► Poate exista o leziune vizibilă a colului uterin. inspecție, de exemplu, tumoră sau ulcerație.

► Citologia vaginală este aproape întotdeauna pozitivă; trebuie confirmată prin biopsie.

► Informații generale

Cancerul de col uterin poate fi considerat o boală cu transmitere sexuală. Atât carcinomul cu celule scuamoase, cât și adenocarcinomul de col uterin au o relație etiologică cu infecția cu HPV, în special tipurile 16 și 18. Fumatul pare să contribuie, și poate

se constată a fi în scădere, în timp ce incidența - adenocarcinomului cervical este în creștere.

CSC apare prima dată în straturile intraepiteliale (stadiul preinvaziv sau carcinom *in situ).* Cancerul preinvaziv (CIN III) este un diagnostic frecvent la femeile cu vârsta cuprinsă între 25 și 40 de ani. Durează între doi și zece ani pentru ca carcinomul să pătrundă în membrana bazală și să invadeze țesuturile. După invazie, decesul survine de obicei în decurs de trei până la cinci ani dacă pacienții nu sunt tratați sau nu răspund la regimul terapeutic.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cele mai frecvente semne sunt metroragia, sângerarea postcoitală și ulcerația cervicală. După invazie poate apărea o secreție sanguinolentă sau purulentă, cu miros urât, nepruriginoasă. Disfuncția vezicii urinare și rectale sau prezența fistulelor și a durerii sunt simptome tardive.

B. Biopsie cervicală și chiuretaj endocervical sau conizație

Aceste proceduri sunt etape necesare pentru a determina extinderea și profunzimea invaziei canceroase după un test Papanicolau pozitiv. Chiar dacă testul este pozitiv, tratamentul nu este niciodată justificat înainte de stabilirea unui diagnostic definitiv prin biopsie.

C. „Stadializarea" sau estimarea răspândirii macroscopice a cancerului de col uterin

Adâncimea de penetrare a celulelor maligne dincolo de membrana bazală este un ghid clinic fiabil pentru extinderea cancerului primar în colul uterin și probabilitatea metastazelor. Stadializarea cancerului de col uterin se efectuează de obicei sub anestezie. O evaluare mai cuprinzătoare poate fi efectuată utilizând tomografia computerizată abdominală și pelviană, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

și unii factori alimentari , cum ar fi nivelurile scăzute de vitamina A circulantă. Deși carcinomul cu celule scuamoase (CSC) reprezintă 85% din cazurile de cancer de col uterin, incidența acestui tip de tumoră este...

Complicații

Metastazele la nivelul ganglionilor limfatici regionali sunt din ce în ce mai frecvente în stadiile I până la IV. Extensia paracervicală are loc în toate direcțiile, de la colul uterin. Ureterele sunt adesea obstrucționate lateral față de colul uterin, provocând hidroureter și hidronefroză și în consecință, afectarea funcției renale. Aproape două treimi dintre pacientele cu carcinom cervical netratat mor din cauza uremiei atunci când obstrucția ureterală este bilaterală. Durerea lombară în distribuția plexului lombosacral este adesea un indicator al afectării neurologice. Edemul macroscopic al picioarelor poate fi un indicator al stazei vasculare și limfatice cauzate de tumoră.

Fistulele vaginale la nivelul rectului și tractului urinar sunt - complicații tardive grave. Hemoragia este cauza decesului la 10 până la 20% dintre pacientele cu carcinom invaziv extins.

► Prevenirea

În Statele Unite, FDA a aprobat utilizarea unui vaccin tetravalent cu particule virale HPV 6/11/16/18 L1 și a unui vaccin bivalent HPV 16/18 pentru prevenirea cancerului de col uterin cauzat de

ministrados durante seis meses, suprimen la ovulación. Los efectos adversos de síntomas vasomotores y desmineralización ósea pueden aliviarse con tratamiento adyuvante, como estrógenos equinos conjugados, 0.625 mg y noretindrona, 5 mg orales al día.

► Tratament

A. Măsuri de urgență

Sângerarea vaginală rezultă din ulcerații macroscopice și cavitații în carcinomul cervical în stadiul II până la IV. Ligatura și sutura colului uterin nu sunt de obicei fezabile , dar ligatura arterelor uterine sau hipogastrice poate salva vieți atunci când alte măsuri eșuează. O soluție hemostatică astringentă, cum ar fi soluția Monsel sau acetona, este eficientă, deși îndepărtarea întârziată a sângerărilor poate duce la sângerări suplimentare. Compresarea vaginală umedă este utilă. Radioterapia de urgență controlează aproape întotdeauna sângerarea.

B. Măsuri specifice

1. Carcinom *in situ* (stadiul 0). La femeile care și-au încheiat viața reproductivă, tratamentul ideal este histerectomia totală. La cele care doresc să păstreze uterul, alternativele acceptabile sunt conizarea cervicală sau ablația leziunii cu crioterapie sau laser. Este necesară o urmărire riguroasă, cu test Papanicolau la fiecare trei luni timp de un an și la fiecare șase luni timp de încă un an după crioterapie sau ablație cu laser.

2. Carcinom invaziv. Carcinomul microinvaziv (stadiul IA1) se tratează cu histerectomie extrafascială simplă. Cancerele în stadiul IA2, IB1 și IIA pot fi tratate cu histerectomie radicală cu radioterapie și chimioterapie concomitente sau cu radioterapie plus chimioterapie singură. Femeile cu leziuni în stadiul IB1 pot fi eligibile pentru proceduri de conservare a reproducerii, cum ar fi trahelectomia radicală și disecția ganglionilor limfatici cu conservarea uterului și a ovarelor. Cancerele în stadiul IB2, IIB, III și IV se tratează cu radioterapie și chimioterapie concomitentă pe bază de cisplatină.

► Prognoză

Rata generală de supraviețuire la cinci ani pentru cancerul de col uterin în Statele Unite este de 68% pentru femeile albe și de 55% pentru femeile de culoare. Ratele de supraviețuire sunt invers proporționale cu stadiul cancerului: stadiul 0, 99 până la 100%; stadiul IA, >95%; stadiul IB până la IIA, 80 până la 90%; stadiul IIB, 65%; stadiul III, 40%; și stadiul IV, <20%.

► Când să se facă referire

Toate pacientele cu carcinom cervical invaziv (stadiul IA sau superior) trebuie trimise la un medic oncolog ginecologic.

Barbera L și colab. Managementul cancerului de col uterin în stadiu incipient și local avansat. Semin Oncol. 2009 Apr;36(2):155-69. [PMID: 19332250]
Kim JH și colab. Trahelectomie radicală laparoscopică cu păstrarea fertilității pentru femeile tinere cu cancer de col uterin în stadiu incipient. BJOG. 10 decembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20015309]
Petignat P și colab. Diagnosticul și gestionarea cancerului de col uterin. BMJ. 13 octombrie 2007;335(7623):765-8. [PMID: 17932207]
Whitcomb BP. Malignități ginecologice. Surg Clin North Am. 2008 aprilie; 88(2):301-17. [PMID: 18381115]

LEIOMIOAME UTERINE (tumori fibroase)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Creștere neregulată a uterului (poate fi asimptomatică).
► Sângerări vaginale abundente sau neregulate, dismenoree.
► Durere pelvină acută și recurentă dacă tumora suferă infarct sau torsiune la nivelul pedicului.
► Simptome datorate compresiei organelor adiacente (tumori mari).

► Generalități

Leiomioamele uterine sunt cele mai frecvente neoplasme benigne ale sistemului reproducător feminin. Sunt tumori uterine bine definite, rotunde, ferme și adesea multiple, compuse din mușchi neted și țesut conjunctiv. Clasificarea lor cea mai convenabilă este determinată de localizarea lor anatomică: 1) intramurale; 2) submucoase; 3) subserosale; 4) intraligamentare; 5) parazitare (adică își obțin alimentarea cu sânge de la un organ de care aderă); și 6) cervicale. Un fibrom submucosal poate deveni pedunculat și poate coborî prin colul uterin în vagin.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

La femeile care nu sunt însărcinate, fibroamele sunt de obicei asimptomatice. Cu toate acestea, pot provoca urinare frecventă, dismenoree , sângerări abundente (adesea cu anemie) sau alte complicații secundare prezenței unei mase abdominale. Ocazional, fibroamele suferă degenerare, ceea ce provoacă dureri intense. Infertilitatea poate rezulta dintr-un fibroam care distorsionează semnificativ cavitatea uterină.

B. Date de laborator

Pierderea de sânge poate provoca anemie feriprivă; în cazuri rare există policitemie, probabil ca urmare a producției de eritropoietină de către fibroame.

C. Imagistică

Ecografia confirmă prezența fibroamelor uterine și poate fi utilizată secvențial pentru monitorizarea creșterii acestora. Ecografia este importantă atunci când se monitorizează fibroamele subserosale multiple sau pedunculate pentru a exclude tumorile ovariene. RMN-ul poate defini cu precizie fibroamele submucoase și intramurale. Histerografia sau histeroscopia pot, de asemenea, confirma fibroamele cervicale sau submucoase.

Diagnostic diferențial

Creșterea neregulată a fibroamelor uterine trebuie diferențiată de creșterea similară, dar simetrică, care apare în timpul sarcinii sau adenomiozei (prezența glandelor endometriale și a stromei în miometru). Fibroamele subserosale trebuie distinse de tumorile ovariene. Leiomiosarcomul este o tumoră rară, care apare la 0,5% dintre femeile care se supun intervenției chirurgicale pentru fibroame.

simptomatic. Este foarte rar înainte de vârsta de 40 de ani, iar - incidența sa crește după această vârstă.

► Tratament

A. Măsuri de urgență

Dacă pacienta prezintă anemie severă ca urmare a menstruațiilor abundente și prelungite, tratamentul preoperator cu acetat de medroxiprogesteron, 150 mg intramuscular la fiecare 28 de zile, sau danazol, 400 până la 800 mg oral zilnic, reduce sau oprește sângerarea, iar tratamentul anemiei poate fi administrat înainte de intervenția chirurgicală. Intervenția chirurgicală de urgență este necesară în cazurile de torsiune acută a unui fibrom pediculat. Singura indicație urgentă pentru miomectomie în timpul sarcinii este torsiunea fibromului; avortul spontan nu este un rezultat inevitabil.

B. Măsuri specifice

Femeile cu fibroame mici, asimptomatice trebuie examinate la fiecare șase luni. Dacă este necesar, trebuie efectuată o miomectomie electivă pentru a păstra uterul. Fibroamele nu necesită intervenție chirurgicală urgentă, cu excepția cazului în care provoacă o compresie semnificativă a ureterelor, vezicii urinare sau intestinului, sângerări severe care duc la anemie sau o creștere rapidă. Fibroamele cervicale cu diametrul mai mare de 3 până la 4 cm sau fibroamele pediculate care ies prin colul uterin trebuie îndepărtate. Fibroamele submucoase pot fi îndepărtate prin histeroscopie cu laser sau instrumente de rezecție.

Deoarece riscul complicațiilor chirurgicale crește odată cu dimensiunea fibroamelor, este de dorit reducerea preoperatorie a volumului acestora. Analogii GnRH, cum ar fi leuprolida depot - (3,75 mg intramuscular o dată pe lună) sau nafarelina (0,2 până la 0,4 mg intranazal la fiecare 12 ore), sunt utilizați în mod obișnuit preoperator timp de trei până la patru luni pentru a induce hipogonadism reversibil, care reduce temporar dimensiunea fibroamelor, previne creșterea ulterioară și scade vascularizația înconjurătoare. Conform unor studii, utilizarea dozelor mici de mifepristonă (5 până la 10 mg/zi) și a altor modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron se dovedește promițătoare pentru tratamentul medical pe termen lung al fibroamelor.

C. Măsuri chirurgicale

Opțiunile chirurgicale disponibile pentru tratarea fibroamelor sunt miomectomia laparoscopică sau abdominală și histerectomia totală sau subtotală, efectuată abdominal, vaginal sau cu asistență laparoscopică . Tratamentul de elecție pentru femeile care doresc să-și păstreze fertilitatea este miomectomia. O altă alternativă sigură și eficientă la miomectomie este embolizarea bilaterală a arterei uterine prin cateter, dar încă lipsesc date comparative privind sarcinile ulterioare. Mioliza de înaltă frecvență ghidată prin rezonanță magnetică este o altă opțiune, dar datele pe termen lung, în special privind rezultatele sarcinii, nu sunt disponibile.

► Prognoză

Tratamentul chirurgical este curativ. Sarcinile viitoare nu sunt compromise de miomectomie, deși poate fi necesară o vizită ulterioară.

► Când să se facă referire

Consultați-vă cu un ginecólogo pentru tratamentul de leiomiomas sinto máticos.

cezariană după disecție largă cu penetrare în cavitatea uterină.

► Când se spitalizează

În cazurile de abdomen agodo relacionado cu un leiomioma infartado.

Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie. Buletinul de practică ACOG. Alternative la histerectomie în tratamentul leiomiomasului . Obstet Gynecol. 2008 Aug;112(2 Pt 1):387-400. [PMID: 18669742]

Bagaria M și colab. Mifepristonă în doze mici în tratamentul leioamei uterine : un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2009 Feb;49(1):77-83. [PMID: 19281585]

Bradley LD. Embolizarea fibromului uterin: o alternativă viabilă la histerectomie . Am J Obstet Gynecol. 2009 august;201(2):127-35. [PMID: 19646564]

CARCINOM DE ENDOMETRIU

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Sângerarea anormală este semnul de prezentare în 80% din cazuri.
- ► Testul Papanicolau este de obicei negativ.
- ► După un test de sarcină negativ, este necesar țesut endometrial pentru a confirma diagnosticul.

► Informații generale

Adenocarcinomul endometrial este al doilea cel mai frecvent tip de cancer al sistemului reproducător feminin. Se dezvoltă cel mai adesea la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani. Factorii de risc includ, de asemenea, obezitatea, nuliparitatea, diabetul, ovarele polichistice cu anovulație prelungită, terapia estrogenică fără opoziție cu progestative și utilizarea pe scară largă a tamoxifenului pentru tratamentul cancerului de sân. Femeile cu antecedente familiale de cancer de colon (cancer colorectal ereditar nonpolipozit, sindromul Lynch) prezintă un risc foarte ridicat, cu o incidență pe viață de până la 30%.

Sângerarea anormală este semnul de prezentare în 80% din cazuri. Carcinomul endometrial poate provoca obstrucție cervicală cu acumulare de puroi (piometru) sau sânge (hematometru), ceea ce provoacă dureri în abdomenul inferior. Cu toate acestea, durerea apare de obicei în stadiile ulterioare ale bolii, cu metastaze sau infecții.

Un test Papanicolau al colului uterin arată ocazional celule endometriale atipice, dar nu este un instrument de diagnostic sensibil. Biopsiile endocervicale și endometriale sunt singurele mijloace de diagnostic fiabile. Histeroscopia simultană este foarte utilă pentru localizarea polipilor și a altor leziuni din cavitatea uterină. Se poate solicita o ecografie transvaginală pentru a determina grosimea endometrului ca indicator al hipertrofiei și al posibilelor modificări neoplazice.

ministrados durante seis meses, suprimen la ovulación. Los efectos adversos de síntomas vasomotores y desmineralización ósea pueden aliviarse con tratamiento adyuvante, como estrógenos equinos conjugados, 0.625 mg y noretindrona, 5 mg orales al día.

► Prevenirea

Biopsia endometrială precoce la pacientele cu sângerări menstruale anormale sau sângerări uterine postmenopauzale relevă multe cazuri precoce și clinice de cancer endometrial. Femeile mai tinere cu anovulație cronică prezintă risc de hiperplazie endometrială și cancer endometrial ulterior. Riscul de hiperplazie poate fi eliminat aproape în totalitate prin utilizarea contraceptivelor orale sau a terapiei ciclice cu progestative.

BAZA DIAGNOSTICULUI

Punerea în scenă

Pentru a determina extinderea bolii și tratamentul adecvat al acesteia, următoarele pot fi utile: examinarea sub anestezie, recoltarea de probe endometriale și endocervicale, radiografia toracică, urografia intravenoasă, cistoscopia, sigmoidoscopia, ecografia transvaginală și RMN-ul. Stadializarea se bazează pe evaluarea chirurgicală și patologică.

► Tratament

Tratamentul constă în histerectomie totală și salpingo-ooforectomie bilaterală. Materialul peritoneal este obținut în mod curent pentru examinare citologică și se pot recolta biopsii ale ganglionilor limfatici. Radioterapia postoperatorie este indicată dacă există o invazie miometrială profundă sau dacă biopsia ganglionilor limfatici este pozitivă pentru tumoră. Rolul chimioterapiei adjuvante, singură sau cu radioterapie, este în curs de investigare, deși un studiu a arătat o creștere modestă a supraviețuirii cu chimioterapie singură, comparativ cu radioterapia abdominală totală singură, la femeile cu boală în stadiul III-IV. Paliația adenocarcinomului endometrial avansat sau metastatic poate fi obținută cu doze mari de progestine (de exemplu, medroxiprogesteron, 400 mg intramuscular în fiecare săptămână sau acetat de megestrol, 80 până la 160 mg oral zilnic).

► Prognoză

Cu un diagnostic și tratament la timp, rata generală de supraviețuire la cinci ani este de 80 până la 85%. În stadiul I al bolii, profunzimea invaziei miometriale este cel mai puternic predictor al supraviețuirii, cu rate de supraviețuire la cinci ani de 98% atunci când profunzimea invaziei este mai mică de 66% și de 78% când invazia este de 66% sau mai mare.

► Când să se facă referire

Toate femeile cu carcinom endometrial trebuie trimise la un ginecolog.

Goldstein SR. Rolul ecografiei transvaginale sau al biopsiei endometriale în evaluarea endometrului la menopauză. Am J Obstet Gynecol. Iulie 2009;201(1):5-11. [PMID: 19576369]

Sorosky JI. Cancer endometrial. Obstet Gynecol. 2008 Feb;111(2 Pt 1): 436-47. [PMID: 18238985]

CARCINOM VULVAR

- Antecedente de verrugas genitales.
- Antecedente de irritación vulvar prolongada con prurito, malestar local o secreción ligeramente sanguinolenta.
- Las lesiones tempranas pueden sugerir o incluir trastornos epiteliales no neoplásicos.
- Las lesiones tardías aparecen como una tumoración, crecimiento exofítico o zona ulcerada firme en la vulva.
- Se necesita biopsia para hacer el diagnóstico.

► Generalități

Majoritatea cancerelor vulvare sunt carcinoame scuamoase, care apar cel mai adesea la femeile cu vârsta peste 50 de ani. Mai multe subtipuri de HPV (în special 16, 18 și 31) au fost identificate în unele, dar nu în toate, cazurile de cancer vulvare. Ca și în cazul carcinoamelor scuamoase ale colului uterin, a fost stabilit un sistem de clasificare pentru neoplazia intraepitelială vulvară (VIN), care variază de la displazie la carcinom *in situ*.

Diagnostic diferențial

Afecțiunile vulvare benigne care trebuie excluse în diagnosticul - carcinomului vulvar includ leziunile granulomatoase cronice (de exemplu, limfogranulom venerian, sifilis), condiloamele, hidradenomul sau neurofibromul. Lichenul scleros și alte modificări cutanate leucoplazice asociate trebuie biopsiate. Probabilitatea cancerului vulvar suprapus la o femeie cu o afecțiune epitelială non-neoplazică (distrofie vulvară) este de 1 până la 5%.

Diagnostic

Biopsia este esențială pentru diagnosticarea neoplaziei intraepiteliale vulvare (VIN) și a cancerului vulvar și trebuie efectuată în orice caz de leziune vulvară atipică localizată, inclusiv zone albe (leucoplazie). Se pot obține mai multe probe de piele în cabinet sub anestezie locală folosind tehnica biopsiei cu punch, având grijă să includeți țesut de la marginile fiecărei leziuni prelevate. Colposcopia preoperatorie a vulvei, vaginului și colului uterin este utilă pentru planificarea tratamentului viitor.

Punerea în scenă

Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică a pelvisului sunt utile pentru planificarea operației, pentru a exclude limfadenopatia.

► Tratament

A. Măsuri generale

Trebuie stabilit un diagnostic și un tratament prompt al cauzelor iritante sau al altor leziuni predispozante, cum ar fi lichenul scleros și VIN. O combinație 7:3 de betametazonă și crotamiton este deosebit de eficientă pentru prurit. După un răspuns inițial, steroizii fluorurați trebuie înlocuiți cu hidrocortizon, datorită efectului său de atrofiere a pielii. Pentru lichenul scleros, tratamentul recomandat include cremă de propionat de clobetasol 0,05% de două ori pe zi, timp de două până la trei săptămâni, și apoi o dată pe zi până la dispariția simptomelor. Aplicarea de una până la trei ori pe

ministrados durante seis meses, suprimen la ovulación. Los efectos adversos de síntomas vasomotores y desmineralización ósea pueden aliviarse con tratamiento adyuvante, como estrógenos equinos conjugados, 0.625 mg y noretindrona, 5 mg orales al día.

săptămână poate fi utilizată pentru terapia de întreținere pe termen lung.

B. Măsuri chirurgicale

Neoplazia intraepitelială vulvară (VIN) de grad înalt poate fi tratată prin diverse metode, inclusiv chimioterapie topică, ablație cu laser, excizie locală largă, vulvectomie superficială și vulvectomie simplă. Carcinomul bazocelular invaziv de dimensiuni mici al vulvei trebuie excizat cu o margine largă. Dacă VIN este extins sau multicentric, poate fi necesar tratamentul cu laser sau excizia chirurgicală superficială a pielii vulvei. Această abordare permite conservarea clitorisului și a porțiunilor neafectate ale vulvei.

Carcinomul invaziv limitat la vulvă, fără dovezi de răspândire la organele adiacente sau la ganglionii limfatici regionali, se tratează cu rezecție locală largă și limfadenectomie inghinală sau doar cu prima metodă atunci când invazia este mai mică de 1 mm. Pacienții cu boală mai avansată pot primi radioterapie preoperatorie, chimioterapie sau ambele.

► Prognoză

Carcinoamele bazocelulare metastazează foarte rar, iar carcinomul *in situ,* prin definiție, nu. Cu o ablație adecvată, prognosticul pentru ambele leziuni este excelent. Pacienții cu carcinom scuamos vulvar invaziv cu diametrul de 2 cm sau mai puțin, fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici inghinali, au o rată de supraviețuire la cinci ani de 85% până la 90%. Dacă leziunea este mai mare de 2 cm și este prezentă afectarea ganglionilor limfatici, rata de supraviețuire la cinci ani este de aproximativ 40%.

► Când să se facă referire

Toate pacientele cu carcinom vulvar invaziv trebuie trimise la un medic oncolog ginecologic.

Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie. Buletinul de practică ACOG nr. 93: diagnosticul și gestionarea afecțiunilor pielii vulvare. Obstet Gynecol. Mai 2008;111(5):1243-53. [PMID: 18448767]

Moore DH. Chimioterapia și radioterapia în tratamentul carcinomului scuamos al vulvei: sunt două terapii mai bune decât una? Gynecol Oncol. 2009 iunie;113(3):379-83. [PMID: 19232700]

ENDOMETRIOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Dureri pelvine legate de ciclul menstrual.
- Dismenoree.
- Dispareunie.
- Frecvență mai mare la femeile infertile.

► Generalități

Endometrioza este o creștere anormală a țesutului endometrial în afara uterului, în special în părțile dependenți ale pelvisului și ovarelor, și este cea mai frecventă cauză a dismenoreei secundare . Deși menstruația retrogradă este cauza cea mai larg acceptată, patogeneza și evoluția generală a acesteia nu sunt pe deplin înțelese. Prevalența generală în Statele Unite este de 6 până la 10% și de patru până la cinci ori mai mare la femeile infertile.

► Manifestări clinice

Femeile cu endometrioză prezintă dureri pelvine, care pot fi asociate cu infertilitate, dispareunie sau dureri rectale cu sângerare. Inițial, durerea apare cu două până la șapte zile înainte de debutul menstruației și se intensifică treptat până când fluxul menstrual se subțiază. Pe măsură ce boala progresează, durerea poate deveni continuă. Ocazional, un examen pelvin relevă noduli sensibili în fundul de sac posterior sau în septul rectovaginal, uter retrovers cu mobilitate uterină scăzută, sensibilitate cervicală sau mase sau sensibilitate anexiale. Cu toate acestea, la majoritatea femeilor cu endometrioză, examenul ginecologic este normal.

Endometrioza trebuie diferențiată de boala inflamatorie pelvină (BIP), neoplasmele ovariene și fibroamele uterine. Invazia intestinală de către țesutul endometrial poate provoca sânge în scaun, care trebuie diferențiat de neoplazia intestinală. Paradoxal, intensitatea durerii asociate cu endometrioza poate fi invers proporțională cu extinderea anatomică a bolii.

Tehnicile imagistice au o utilizare limitată. Ecografia dezvăluie adesea tumori complexe, umplute cu lichid, care nu pot fi distinse de neoplasme. RMN-ul este mai sensibil și mai specific decât ecografia, în special pentru diagnosticarea tumorilor anexiale. Cu toate acestea, diagnosticul clinic al endometriozei este preliminar și se confirmă prin laparoscopie.

► Tratament

A. Tratament medical

Terapia medicamentoasă cu o varietate de hormoni este eficientă în ameliorarea durerii asociate cu endometrioza. Cu toate acestea, nu există dovezi că vreunul dintre aceste medicamente crește probabilitatea de sarcină. Utilizarea lor preoperatorie are o valoare discutabilă în reducerea dificultății intervenției chirurgicale. Aproape toate aceste scheme de tratament au fost concepute pentru a inhiba ovulația timp de patru până la nouă luni și a reduce nivelurile hormonale, prevenind astfel stimularea ciclică a implanturilor endometriotice și inducând atrofierea acestora. Durata optimă a tratamentului nu a fost definită; meritele lor relative în ceea ce privește efectele adverse, beneficiile și riscurile pe termen lung prezintă diferențe neglijabile în comparație între ele și, în cazurile ușoare, cu placebo. Cercetările actuale pentru un tratament medical pe termen lung mai eficient și mai acceptabil se concentrează pe inhibitorii de aromatază și modulatorii selectivi ai receptorilor de progesteron. Schemele medicale utilizate în mod obișnuit includ următoarele:

1. Analogi GnRH, cum ar fi spray-ul nazal cu nafarelin, 0,2 până la 0,4 mg la fiecare 12 ore, sau acetat de leuprolidă injectabil cu acțiune prelungită, 3,75 mg intramuscular pe lună, administrat
2. Danazolul se prescrie timp de patru până la șase luni la cea mai mică doză necesară pentru suprimarea menstruației, de obicei 200 până la 400 mg pe cale orală la fiecare 12 ore. Danazolul are o incidență ridicată a efectelor secundare androgenice, inclusiv scăderea volumului sânilor, creștere în greutate, acnee și hirsutism.
3. Oricare dintre contraceptivele orale combinate, plasturele contraceptiv sau inelul vaginal pot fi utilizate continuu timp de șase până la 12 luni. Sângerările intermitente pot fi tratate cu estrogeni conjugați, 1,25 mg zilnic, timp de o săptămână, sau cu estradiol, 2 mg zilnic, timp de o săptămână.
4. Acetat de medroxiprogesteron, 100 mg intramuscular la fiecare două săptămâni timp de patru doze, apoi 100 mg la fiecare patru săptămâni; pentru sângerările intermenstruale se adaugă estrogeni orali sau valerat de estradiol, 30 mg intramuscular. Aceste scheme de tratament se instituie timp de șase până la nouă

ministrados durante seis meses, suprimen la ovulación. Los efectos adversos de síntomas vasomotores y desmineralización ósea pueden aliviarse con tratamiento adyuvante, como estrógenos equinos conjugados, 0.625 mg y noretindrona, 5 mg orales al día.

luni.

5. Contraceptivele orale pot fi administrate și ciclic în doze reduse; supresia prelungită a ovulației anulează stimularea suplimentară a endometriozei reziduale, mai ales dacă sunt administrate după unul dintre tratamentele menționate mai sus.
6. În contextul experimental, inhibitorii de aromatază, cum ar fi letrozolul, 2,5 mg administrat oral pe zi, s-au dovedit utili în tratamentul endometriozei rezistente la alte tratamente.
7. În timpul menstruației pot fi necesare analgezice, cu sau fără codeină. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot fi utile.

B. Măsuri chirurgicale

Tratamentul chirurgical al endometriozei, în special atunci când este extinsă, este eficient în reducerea durerii și îmbunătățirea fertilității. Ablația laparoscopică a implanturilor endometriotice, împreună cu ablația nervului uterin, reduce semnificativ durerea. Ablația implanturilor și, dacă este necesar, excizia endometrioamelor ovariene, crește fertilitatea, deși ratele de sarcină ulterioare sunt legate de severitatea bolii. Femeile cu dureri debilitante care nu mai doresc să aibă copii pot fi tratate definitiv cu histerectomie abdominală totală cu salpingo-ooforectomie bilaterală (TAH-BSO). Terapia de substituție hormonală poate fi utilizată la femeile premenopauzale pentru ameliorarea simptomelor vasomotorii. Cu toate acestea, boala uneori recidivează și, odată cu ea, durerea.

► Prognoză

În endometrioza incipientă sau moderat avansată, prognosticul - funcției reproductive este bun cu tratament conservator. Combinația de TAH și BSO este curativă la persoanele cu endometrioză severă și extinsă cu durere.

► Când să se facă referire

Consultați un ginecolog pentru diagnostic sau tratament laparoscopic.

► Când să se spitalizeze

Rareori este necesară, cu excepția cazurilor de abdomen acut legate de ruptura sau hemoragia unui endometriom.

Kadri H și colab. Terapie hormonală pentru endometrioză și pauză chirurgicală. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1): CD005997. [PMID: 19160262]

Comitetul de Practică Medicală al Societății Americane de Medicină Reproductivă. Tratamentul durerii pelvine asociate cu endometrioza. Fertile Steril. 2008 Nov;90(5 Suppl):S260-9. [PMID: 19007642]

Rodgers AK și colab. Strategii de tratament pentru endometrioză. Opinia expertului Pharmacother. 2008 Feb;9(2):243-55. [PMID: 18201147]

PROLAPSUL ORGANELOR PELVINE

► Generalități

Cistocelul, rectocelul și enterocelul sunt hernii vaginale frecvent - întâlnite la femeile multipare. Cistocelul este o hernie a peretelui vezicii urinare în vagin, care provoacă o distensie anterioară ușoară a organului. Cistocelul poate fi însoțit de uretrocel, care nu este o hernie, ci mai degrabă prolapsul uretrei după desprinderea acesteia de simfiza pubiană în timpul nașterii. Rectocelul este o hernie a porțiunii terminale a rectului în vaginul posterior, provocând o distensie asemănătoare unui sac, predispusă la colaps. Enterocelul este o hernie a boltei vaginale care conține intestinul subțire, de obicei în peretele vaginal posterior, rezultată din adâncirea pungii lui Douglas. Două sau toate cele trei tipuri de hernie pot apărea împreună. Factorii de risc includ nașterea vaginală, predispoziția genetică, vârsta înaintată, intervențiile chirurgicale pelvine anterioare, afecțiunile țesutului conjunctiv și creșterea presiunii intraabdominale din cauza obezității sau a efortului legat de constipația cronică.

Clasificare

Un sistem simplu de clasificare, sistemul Baden-Walker, standardizează gradul de coborâre a peretelui vaginal anterior, a colului uterin sau a vertexului vaginal, precum și a peretelui vaginal posterior. Gradul de prolaps poate fi evaluat cerându-i femeii să efectueze manevra Valsalva în timp ce se află în poziția de litotomie. În stadiul I de prolaps, partea de prezentare coboară la jumătatea distanței spre himen; în stadiul II de prolaps, coboară până la himen; în stadiul III de prolaps, la jumătatea distanței dincolo de himen; iar în stadiul IV, are loc coborârea maximă posibilă. Capacitatea de a goli vezica urinară trebuie evaluată prin măsurarea volumului rezidual post-micțional. Dacă nu există incontinență de efort în timpul manevrei Valsalva, prolapsul trebuie redus pentru a evalua o posibilă incontinență după reparare.

► Manifestări clinice

Simptomele prolapsului organelor pelvine includ o senzație de umflare sau proeminență vaginală, incontinență urinară sau fecală, o senzație de golire incompletă a vezicii urinare și dispareunie . Cauza prolapsului organelor pelvine, cum ar fi prolapsul uterului, al boltei vaginale și al pereților vaginali anteriori și posteriori, este probabil multifactorială.

► Tratament

Tipul de tratament depinde de amploarea prolapsului, vârsta pacientei și dorința acesteia de a păstra menstruația, posibilitatea unei sarcini și a actului sexual.

A. Măsuri generale

Măsurile de susținere includ o dietă bogată în fibre. La pacienții obezi, se recomandă pierderea în greutate, precum și evitarea efortului și a ridicării de obiecte grele. Pesarele pot reduce temporar cistocelul, rectocelul sau enterocelul și sunt utile pentru femeile care nu doresc să fie supuse unei intervenții chirurgicale sau care suferă de boli cronice.

B. Măsuri chirurgicale

Chirurgia corectivă este singurul leac pentru cistocelul, rectocelul și enterocelul simptomatice, precum și pentru incontinența urinară de efort.

Cea mai frecventă procedură chirurgicală este histerectomia vaginală sau abdominală cu suspensie a boltei vaginale utilizând fixare uterosacrală sau sacrospinoasă prin vagin sau colpopexie sacrală abdominală. Deoarece incontinența de stres este frecventă după procedurile de suspensie a boltei vaginale, trebuie luată în considerare o procedură pentru a trata incontinența. Dacă femeia dorește o sarcină, se poate încerca rezecția cervicală parțială cu plierea ligamentelor cardinale. La femeile în vârstă care nu doresc actul sexual, colpocleiza, obliterarea parțială a vaginului, este eficientă și simplă din punct de vedere chirurgical. Suspensia uterină cu cervicocolpopexie sacrospinoasă poate fi o strategie eficientă la femeile în vârstă care doresc să evite histerectomia, dar să păstreze funcția coitală.

► Când să se facă referire

- Trimiteți un consult uroginecolog sau ginecolog în caz de - incontinență urinară de efort sau prolaps în stadiul III.
- Trimiteți un medic dacă tratamentul nechirurgical nu dă rezultate bune .

Comitetul ACOG pentru Buletine de Practică - Ginecologie. Buletinul de Practică ACOG nr. 85: Prolapsul organelor pelvine. Obstet Gynecol. 2007 sept.;110(3):717-29. [PMID: 17766624]

Lapitan MC și colab. Colposuspensie retropubiană deschisă pentru incontinența urinară la femei. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2): CD002912. [PMID: 19370577]

Schaffer JI (ed.). Medicină pelvină feminină și chirurgie reconstructivă. Obstet Gynecol Clin North Am [număr complet]. 1 septembrie 2009;36(3):401-722. [PMID: 19932406-19932423]

BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ (salpingită, endometrită)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Hipersensibilitate uterină și anexială sau datorată mobilizării cervicale.

► Absența unui diagnostic alternativ.

► Generalități

Boala inflamatorie pelvină (BIP) este o infecție polimicrobiană a tractului genital superior, asociată cu microorganismele cu transmitere sexuală *N. gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis,* precum și cu agenți patogeni endogeni, inclusiv anaerobi, *Haemophilus influenzae,* bacili enterici gram-negativi și streptococi. Este cel mai frecventă la femeile tinere, nulipare, active sexual, cu parteneri multipli. Alți factori de risc includ rasa non-caucaziană, spălarea vaginală și fumatul. Contraceptivele orale sau metodele contraceptive de barieră pot oferi o protecție semnificativă.

Salpingita tuberculoasă este mai puțin frecventă în Statele Unite și mai frecventă în țările în curs de dezvoltare; se caracterizează prin dureri pelvine și umflături pelvine neregulate care nu răspund la terapia cu antibiotice. Nu se transmite sexual.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Femeile cu boală inflamatorie pelvină (BIP) prezintă dureri în abdomenul inferior, frisoane și febră, nereguli menstruale, secreții cervicale purulentă și sensibilitate a colului uterin și a anexelor. Durerea în cadranul superior drept (sindromul Fitz-Hugh și Curtis) sugerează o perihepatită asociată. Cu toate acestea, diagnosticul de BIP este complicat de faptul că multe femei au simptome subtile sau ușoare care nu sunt ușor recunoscute ca manifestări ale BIP.

B. Criterii minime de diagnostic

La femeile care prezintă sensibilitate la mișcările colului uterin sau ale anexelor, diagnosticul de BIP trebuie luat în considerare și tratat cu antibiotice, cu excepția cazului în care există un diagnostic alternativ, cum ar fi sarcina ectopică sau apendicita.

C. Criterii suplimentare

Următoarele criterii pot fi utilizate pentru a crește specificitatea - diagnosticului: 1) temperatură orală mai mare de 38,3°C; 2) secreții cervicale sau vaginale anormale cu leucocite la examinarea microscopică cu soluție salină; 3) rată crescută de sedimentare a eritrocitelor; 4) proteine C reactive crescute; și 5) confirmarea de laborator a infecției cervicale cu *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis. Cultura endocervicală* trebuie solicitată întotdeauna, dar tratamentul nu trebuie amânat în așteptarea rezultatelor.

D. Criterii finale

În anumite cazuri în care diagnosticul este incert pe baza datelor clinice sau de laborator, se pot aplica următoarele criterii : 1) dovezi histopatologice de endometrită la biopsia endometrială; 2) ecografie transvaginală sau imagistică prin rezonanță magnetică care prezintă îngroșări și lichid în trompele uterine, cu sau fără lichid liber în cavitatea pelviană sau în complexul tubo-ovarian; și 3) anomalii laparoscopice sugestive pentru boli pelvine inflamatorii (BIP).

Diagnostic diferențial

apendicita, sarcina ectopică, avortul septic , chisturile sau tumorile ovariene hemoragice sau rupte, torsiunea chistului ovarian, degenerarea fibromului și enterita acută. Boala inflamatorie pelvină (BIP) este mai probabilă să apară atunci când există antecedente de BIP, contact sexual sau debut recent al menstruației, prezența unui dispozitiv intrauterin (DIU) sau când partenera are o infecție cu transmitere sexuală. BIP acută este foarte puțin probabilă atunci când nu a existat un act sexual recent sau când nu se utilizează un DIU. Trebuie efectuat un test de sarcină sensibil pentru a exclude o sarcină ectopică. Colpocenteza permite diferențierea hemoperitoneului (sarcină ectopică ruptă sau chist hemoragic) de septicemia pelvină (salpingită, apendice rupt sau abces pelvin). Ecografia pelvină și vaginală ajută la stabilirea diagnosticului diferențial al sarcinii ectopice mai vechi de șase săptămâni. Laparoscopia este adesea utilizată pentru a diagnostica BIP. Laparoscopia este obligatorie dacă diagnosticul este incert și când

pacienta nu răspunde la terapia cu antibiotice după 48 de ore. Apendicele trebuie vizualizat în timpul laparoscopiei pentru a exclude apendicita. Adesea, culturile obținute în timpul laparoscopiei sunt specifice și utile.

► Tratament

A. Antibiotice

Tratamentul la timp cu antibiotice adecvate , eficiente împotriva *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* și a microorganismelor endogene enumerate mai sus, este esențial pentru a preveni complicațiile pe termen lung. Partenerul sexual trebuie, de asemenea, examinat și tratat în mod corespunzător.

Două scheme de tratament cu internare și-au demonstrat eficacitatea pentru BIP acută: 1) cefoxitină, 2 g intravenos la fiecare 6 ore, sau cefotetan, 2 g la fiecare 12 ore plus doxiciclină, 100 mg intravenos sau oral la fiecare 12 ore. Această schemă se continuă timp de cel puțin 24 de ore după ce pacientul prezintă o ameliorare clinică semnificativă. Doxiciclina, 100 mg la fiecare 12 ore, trebuie continuată până la finalizarea unui total de 14 zile de tratament. Dacă este prezent un abces tubo-ovarian, se recomandă adăugarea de clindamicină, 450 mg oral de patru ori pe zi, sau metronidazol, 500 mg oral de două ori pe zi timp de 14 zile, la doxiciclină pentru a oferi o protecție mai eficientă împotriva anaerobilor. 2) Clindamicină, 900 mg intravenos la fiecare 8 ore plus gentamicină intravenoasă cu o doză de încărcare de 2 mg/kg, urmată de 1,5 mg/kg la fiecare 8 ore; Acest regim se continuă timp de cel puțin 24 de ore după ce pacientul prezintă o ameliorare clinică semnificativă, iar clindamicina, 450 mg la fiecare 6 ore, sau doxiciclina, 100 mg la fiecare 12 ore, se adaugă pentru a completa un total de 14 zile de tratament. În prezența unui abces tubo-ovarian, se administrează clindamicină în loc de doxiciclină.

Există puține date despre funcția ampicilinei-sulbactam, 3 g intravenos la fiecare 6 ore, plus doxiciclină, 100 mg intravenos sau oral la fiecare 12 ore.

Schema de tratament ambulatoriu recomandată este o singură doză de 2 g de cefoxitină intramuscular cu 1 g de probenecid administrată oral; ceftriaxonă, 250 mg intramuscular; sau o singură doză de altă cefalosporină de generația a treia parenteral plus doxiciclină, 100 mg oral de două ori pe zi, timp de 14 zile. Dacă nu se poate utiliza o cefalosporină parenterală, se poate administra levofloxacină (500 mg oral o dată pe zi) sau ofloxacină (400 mg de două ori pe zi) timp de 14 zile, cu sau fără metronidazol (500 mg de două ori pe zi) timp de 14 zile, dacă prevalența comunitară și riscul individual de gonoree sunt scăzute (Capitolul 33).

B. Măsuri chirurgicale

Abcesele tubo-ovariene pot necesita excizie chirurgicală sau aspirație transcutanată sau transvaginală. Cu excepția cazului în care se suspectează ruptura, terapia cu antibiotice cu doze mari trebuie inițiată în spital, cu monitorizare ecografică. Antibioticele sunt eficiente în 70% din cazuri; în 30%, există un răspuns inadecvat în 48 până la 72 de ore și este necesară intervenția. Salpingo-ooforectomia unilaterală este acceptabilă pentru abcesele unilaterale. Histerectomia bilaterală și salpingo-ooforectomia pot fi necesare pentru infecții abundente sau în cazuri de boală cronică cu dureri pelvine refractare.

► Prognoză

În ciuda tratamentului, sechelele pe termen lung, inclusiv infecții recurente, dureri pelvine cronice, dispareunie, sarcină ectopică sau infertilitate, apar la 25% dintre femeile cu boală acută. Riscul de infertilitate crește odată cu episoadele repetate de salpingită: este estimat la 10% după primul episod, 25% după un al doilea și 50% după al treilea.

► Când să se spitalizeze

Următorii pacienți cu boli inflamatorii pelvine acute trebuie spitalizați pentru tratament intravenos cu antibiotice:

- Pacienta prezintă un abces tubo-ovarian.
- Persoana este însărcinată.
- Pacientul nu poate urma sau tolera un regim ambulatoriu .
- Nu există răspuns clinic la tratamentul ambulatoriu.
- Pacientul este în stare gravă, are greață și vărsături sau febră mare.
- O altă urgență chirurgicală, cum ar fi apendicita, nu poate fi exclusă.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor; Workowski KA și colab. Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală 2006. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. MMWR Recomm Rap. 2006 4 august; 55(RR-11):1-94. [PMID: 16888612]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Scheme de tratament recomandate actualizate pentru infecțiile gonococice și afecțiunile asociate - Statele Unite, aprilie 2007.

Sweet RL. Strategii de tratament pentru boala inflamatorie pelvină. Opinia expertului Pharmacother. 2009 aprilie; 10(5): 823-37. [PMID: 19351231]

CANCERUL OVARIAN ȘI TUMORILE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Disconfort gastrointestinal vag.
► Compresie și durere pelviană.
► În multe cazuri, cancerul în stadiu incipient este asimptomatic.
► Examinarea pelviană, CA 125 și ecografia sunt metode de diagnostic importante.

► Generalități

Tumorile ovariene sunt frecvente. Majoritatea sunt benigne, dar - tumorile ovariene maligne reprezintă principala cauză de deces cauzată de cancerul sistemului reproducător. Marea varietate de tipuri și modele de tumori ovariene se datorează complexității embriologiei ovariene și diferențelor dintre țesuturile lor de origine.

La femeile fără antecedente familiale de cancer ovarian, riscul pe viață este de 1,6%, în timp ce cele cu o rudă de gradul întâi afectată au un risc de 5% pe viață. Cu două sau mai multe rude de gradul întâi afectate, riscul este de 7%. Aproape 3% dintre persoanele cu două sau mai multe rude de gradul întâi afectate au sindromul de cancer ovarian ereditar, cu un risc de 40% pe viață. Femeile cu o mutație a genei *BRCA1* au un risc de 45% de a dezvolta cancer ovarian, iar cele cu o mutație a genei *BRCA2* au un risc de 25%. Screeningul anual cu ecografie transvaginală și testare CA-125 este recomandat pentru aceste persoane, iar ooforectomia profilactică este recomandată la vârsta de 35 de ani sau după finalizarea sarcinii, din cauza riscului ridicat al bolii. Nu s-au dovedit beneficii ale acestor studii la femeile cu una sau fără rude de gradul întâi afectate, iar riscurile asociate cu proceduri chirurgicale inutile pot depăși beneficiile la femeile cu risc scăzut.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Din păcate, majoritatea femeilor cu neoplasme ovariene benigne și maligne sunt asimptomatice sau prezintă doar simptome gastrointestinale ușoare, nespecifice sau compresie pelviană. Pacientele cu boală în stadiu incipient sunt de obicei detectate în timpul examinărilor ginecologice de rutină. Cele cu boală malignă avansată pot prezenta dureri și distensie abdominală, fiind adesea prezentă o masă abdominală palpabilă cu ascită.

B. Date de laborator

Un nivel seric ridicat de CA 125 (>35 unități) indică o probabilitate mai mare ca tumora ovariană să fie malignă. CA 125 este crescut la 80% dintre femeile cu cancer ovarian epitelial, dar numai în 50% dintre cazurile cu boală în stadiu incipient. În plus, CA 125 seric poate fi crescut la femeile premenopauzale cu afecțiuni benigne, cum ar fi endometrioza.

C. Imagistică

Ecografia transvaginală este utilă pentru detectarea femeilor cu risc crescut, dar are o sensibilitate inadecvată pentru femeile cu risc scăzut. Ecografia permite diferențierea între tumorile ovariene benigne, care se pot rezolva spontan, și cele cu potențial malign. Imagistica Doppler color poate crește specificitatea diagnosticului ecografic.

Diagnostic diferențial

Odată ce o tumoră ovariană este identificată, aceasta trebuie clasificată drept funcțională, neoplazică benignă sau malignă. - Factorii predictivi includ vârsta, dimensiunea tumorii, configurația ecografică, nivelurile CA 125, prezența simptomelor și dacă este unilaterală sau bilaterală. La o femeie premenopauză, o tumoră chistică simplă, asimptomatică, mobilă, unilaterală, <7,5 cm poate fi observată timp de patru până la șase săptămâni. Majoritatea se rezolvă spontan. Dacă tumora crește sau nu se modifică la examinări pelvine repetate și ecografii transvaginale, este necesară evaluarea chirurgicală.

Aproape toate masele ovariene la femeile postmenopauză - necesită evaluare chirurgicală. Cu toate acestea, cazurile cu un chist simplu unilateral asimptomatic <5 cm în diametru și un nivel normal de CA 125 pot fi monitorizate îndeaproape cu ecografie transvaginală. Toate celelalte necesită evaluare chirurgicală.

Laparoscopia este utilă dacă masa ovariană este suficient de mică pentru a fi îndepărtată folosind această tehnică. Dacă se suspectează cancerul pe baza constatărilor ecografiei transvaginale, inclusiv cuantificarea morfologică, evaluarea caracteristicilor vasculare folosind Doppler color și nivelul CA 125, laparotomia este preferabilă.

► Tratament

Când se suspectează o tumoră ovariană malignă, evaluarea chirurgicală este efectuată de un medic oncolog ginecolog. În cazurile de neoplasme benigne, se efectuează de obicei rezecția tumorii sau ooforectomia unilaterală. Pentru cancerul ovarian incipient, strategia standard este stadializarea chirurgicală completă, urmată de histerectomie abdominală și salpingo-ooforectomie bilaterală cu omentectomie selectivă și limfadenectomie. În cazul bolii mai avansate, excizia radicală a tuturor tumorilor vizibile îmbunătățește supraviețuirea. Cu excepția femeilor cu cancer ovarian incipient cu malignitate scăzută, este indicată chimioterapia postoperatorie (Tabelul 39-10). Mai multe scheme de chimioterapie sunt eficiente, cum ar fi combinația de cisplatină sau carboplatină cu paclitaxel, cu rate de răspuns clinic de până la 60 până la 70% (Tabelul 39-11).

► Prognoză

Din păcate, la aproape 75% dintre femeile cu cancer ovarian, diagnosticul se pune atunci când boala este deja avansată, după ce s-au dezvoltat deja metastaze regionale sau la distanță . Rata generală de supraviețuire la cinci ani este de aproximativ 17% în cazul metastazelor la distanță, 36% în cazul răspândirii locale și 89% în cazul bolii în stadiu incipient.

► Când să se facă referire

Dacă se suspectează o tumoră malignă, un medic oncolog ginecolog trebuie să efectueze o evaluare chirurgicală.

Buletinul de practică al Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie. Buletinul de practică ACOG nr. 89. Salpingo-ooforectomie electivă și cu reducere a riscurilor. Obstet Gynecol. Ianuarie 2008; 111 (1):231-41. [PMID: 18165419]

Buletinul de practică al Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie. Buletinul de practică ACOG nr. 103. Sindromul cancerului mamar și ovarian ereditar. Obstet Gynecol. 2009 apr;113(4):957-66. [PMID: 19305347]

Chobanian N și colab. Cancer ovarian. Surg Clin North Am. 2008 aprilie; 88(2): 285-99. [PMID: 18381114]

Winter-Roach BA și colab. Chimioterapie adjuvantă (postoperatorie) pentru cancerul ovarian epitelial în stadiu incipient. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD004706. [PMID: 19588360]

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Date clinice sau biochimice ale hiperandrogenismului.
- ► Oligo-ovulație sau anovulație.
- ► Ovare polichistice la ecografie.

► Generalități

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) este o tulburare endocrină

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

frecventă, de origine necunoscută, care afectează 5 până la 10% dintre femeile de vârstă reproductivă. Se caracterizează prin anovulație cronică, ovare polichistice și hiperandrogenism. Este adesea însoțită de hirsutism, obezitate (în medie, 80% dintre femeile cu SOP sunt obeze) și un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat, boli cardiovasculare și sindrom metabolic. Dacă nu este diagnosticat și netratat, SOP este un factor de risc semnificativ pentru bolile cardiovasculare.

Femeile cu sindrom Cushing, hiperplazie adrenală congenitală și tumori suprarenale secretoare de androgeni tind, de asemenea, să prezinte niveluri mult crescute de androgeni circulanți și anovulație cu ovare polichistice; aceste tulburări trebuie excluse la femeile cu posibil sindrom al ovarelor polichistice.

► Manifestări clinice

PCOS se manifestă prin hirsutism (50% din cazuri), obezitate (80%) și virilizare (20%). Până la 50% dintre paciente prezintă amenoree; 30%, sângerări uterine anormale; și 20%, menstruație normală. De asemenea, acestea prezintă rezistență la insulină și hiperinsulinemie, precum și un risc crescut de diabet zaharat de tip 2 cu debut precoce. Aceste femei sunt în general infertile, deși pot ovula ocazional. Ele prezintă un risc crescut pe termen lung de cancer mamar și endometrial din cauza secreției neopuse de estrogen.

Diagnostic diferențial

Anovulația la femeile de vârstă reproductivă poate fi cauzată și de: 1) insuficiență ovariană prematură (niveluri crescute de FSH și LH); 2) pierdere rapidă în greutate, exerciții fizice extreme (niveluri normale de FSH și LH pentru vârstă) sau obezitate; 3) întreruperea administrării contraceptivelor hormonale (anovulația durează uneori șase luni sau mai mult); 4) adenom hipofizar cu creștere a prolactinăi (galactoreea poate fi sau nu prezentă); și 5) hipertiroidism sau hipotiroidism. Pentru a exclude alte cauze la femeile suspectate de sindromul ovarelor polichistice, trebuie măsurate nivelurile serice de FSH, LH, prolactină și TSH. La cele cu semne clinice de exces de androgeni, trebuie măsurate testosteronul total și globulina care leagă hormonii sexuali sau testosteronul liber (biodisponibil), precum și 17-hidroxiprogesteron. Având în vedere riscul ridicat de rezistență la insulină și dislipidemie, este important ca toate femeile cu PCOS să își monitorizeze glicemia timp de 2 ore după o încărcătură de 75 ml de glucoză și să fie supuse unor teste de evaluare a profilului lipidic și lipoproteic. La cei cu stigmate ale sindromului Cushing, se efectuează un test de cortizol liber în urină pe 24 de ore și un test de supresie cu dexametazonă în doze mici.

► Tratament

La femeile obeze cu sindromul ovarelor polichistice (SOP), pierderea în greutate și exercițiile fizice sunt de obicei eficiente în inversarea efectelor metabolice și inducerea ovulației. Metforminul poate fi util la cele care nu se ameliorează cu ambele măsuri. La femeile care încearcă să conceapă, dar care rămân anovulatorii, se poate utiliza clomifen sau alte medicamente pentru a stimula - ovulația (vezi Infertilitate). Adăugarea a 0,5 mg de dexametazonă administrată la culcare la regimul de clomifen poate crește probabilitatea ovulației prin suprimarea ACTH și a oricăror androgeni suprarenali circulanți. La femeile care nu răspund la clomifen, probabilitatea ovulației este uneori îmbunătățită prin adăugarea de metformin, un agent hipoglicemiant oral, într-o doză de 500 mg de trei ori pe zi; medicamentele menționate anterior vizează reducerea hiperinsulinemiei și hiperandrogenemiei în SOP. Dacă ovulația nu este indusă cu schemele menționate anterior, trebuie luată în considerare administrarea de doze mici de gonadotropine sau crearea unor mici incizii în mucoasa ovariană prin laparoscop. Persoanele cu PCOS prezintă un risc mai mare de a concepe gemeni cu inducerea ovulației, comparativ cu femeile fără PCOS.

Dacă femeia nu dorește să rămână însărcinată, trebuie administrat oral acetat de medroxiprogesteron, 10 mg zilnic, în primele 10 zile ale fiecărei luni, pentru a asigura eliminarea regulată a endometrului și a preveni hiperplazia. Dacă femeia nu dorește să rămână însărcinată, se poate utiliza o combinație de contraceptive orale cu doze mici, o măsură utilă pentru controlul hirsutismului. În acest caz, tratamentul trebuie continuat timp de șase până la doisprezece luni pentru a observa rezultatele acestuia.

Administrarea a 0,5 mg de dexametazonă în fiecare seară este utilă pentru femeile cu secreție excesivă de androgeni suprarenali. Spironolactona, un antagonist al aldosteronului, este, de asemenea, utilă pentru hirsutism, în doză de 25 mg de trei sau patru ori pe zi. Flutamida, administrată zilnic, în doză de 125 până la 250 mg, și finasterida, administrată oral, în doză de 5 mg zilnic, sunt, de asemenea, eficiente pentru tratarea creșterii excesive a părului. Toate aceste trei medicamente pot fi teratogene și, prin urmare, trebuie - utilizate numai cu contracepție fiabilă. Crema cu eflornitină aplicată pe față de două ori pe zi, timp de șase luni, poate fi utilă pentru majoritatea femeilor. Hirsutismul este, de asemenea, tratat cu creme depilatoare, electroliză și laser. Combinația dintre laser și eflornitină topică este deosebit de eficientă.

Pierderea în greutate, exercițiile fizice și tratamentul afecțiunilor metabolice nerezolvate sunt factori importanți în prevenirea bolilor cardiovasculare. Femeile cu PCOS ar trebui să primească un tratament intensiv și să li se monitorizeze periodic nivelurile lipidelor și glucozei. Măsurătorile grosimii intima-media a arterei carotide ar trebui efectuate începând cu vârsta de 30 de ani, iar scorul calciului în artera coronară ar trebui efectuat începând cu vârsta de 45 de ani.

► Când să se facă referire

- Dacă pentru diagnosticare este necesară expertiza unui specialist .
- Dacă pacientul este steril.

► Generalități

Disfuncția sexuală feminină este o problemă frecventă. În funcție de întrebarea pusă, sondajele arată că între 35 și 98% dintre femei raportează îngrijorări legate de viața sexuală. Întrebările despre funcția sexuală ar trebui să facă parte din istoricul medical de rutină. Trei întrebări utile sunt: „Sunteți activă sexual în prezent?”, „Cu bărbați, femei sau ambii?” și „Aveți îngrijorări sau dureri legate de activitatea sexuală?”. Dacă pacienta nu este activă sexual în prezent, aceasta trebuie întrebată dacă are vreo îngrijorare care contribuie la lipsa activității sale sexuale. Dacă se obține un istoric de disfuncție

Alexander CJ și colab. Sindromul ovarelor polichistice: un factor major de risc cardiovascular nerecunoscut la femei. Rev Cardiovasc Med. 2009 Spring;10(2):83-90. [PMID: 19593320]
Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie. Buletinul de practică ACOG nr. 108. Sindromul ovarelor polichistice. Obstet Gynecol. Octombrie 2009;114(4):936-49. [PMID: 19888063]
Nestler JE. Metformin pentru tratamentul sindromului ovarelor polichistice . N Engl J Med. 3 ianuarie 2008;358(1):47-54. [PMID: 18172174]

DISFUNCȚIA SEXUALĂ FEMININĂ

sexuală, trebuie realizat un istoric detaliat cu privire la factorii care ar putea afecta funcția sexuală. Acești factori includ istoricul reproductiv (inclusiv sarcinile și tipul de naștere), infertilitatea, infecțiile cu transmitere sexuală, violul, tulburările ginecologice sau urologice, anomaliile endocrine (cum ar fi diabetul zaharat sau bolile tiroidiene), problemele neurologice, bolile cardiovasculare sau psihiatrice și utilizarea actuală a medicamentelor eliberate pe bază de rețetă sau fără prescripție medicală. Este necesar un istoric detaliat privind disfuncția sexuală specifică, iar examenul ginecologic ar trebui să se concentreze pe constatările care ar putea contribui la disconfortul sexual.
Alte femei nu experimentează nici un răspuns subiectiv, nici fiziologic la stimulii sexuali din cauza atrofiei vaginale.

C. Tulburări orgasmice

În ciuda excitării subiective și obiective, femeile pot experimenta o întârziere semnificativă a orgasmului, o senzație diminuată de orgasm sau anorgasmie. Etiologia este complexă și aproape întotdeauna multifactorială, dar tulburarea este în general tratabilă.

D. Dispareunie

Dispareunia, sau durerea în timpul actului sexual, poate fi cauzată de vulvovaginită; boli ale vulvei, inclusiv lichen planus, sclerosus sau simplex chronicus; boli inflamatorii pelvine, cum ar fi endometrioza sau boala inflamatorie pelvină cronică (BIP); vulvodinie; atrofie vaginală; sau vaginism. Vulvodinia este cea mai frecventă cauză de dispareunie la femeile premenopauzale. Se caracterizează printr-o senzație de arsură, alături de alte simptome, inclusiv durere, prurit, mâncărime, iritație și o senzație de excoriație. Disconfortul poate fi constant sau intermitent, focal sau difuz și poate fi resimțit ca profund sau superficial. De obicei, nu există manifestări fizice, cu excepția eritemului minim, care, la un subgrup de paciente cu vulvodinie, este asociat cu vestibulita vulvară. Aceasta din urmă este de obicei asimptomatică, dar durerea este prezentă la contactul sau presiunea asupra vestibulului, cum ar fi în timpul penetrării vaginale sau a inserării tamponului. Durerea resimțită în timpul penetrării profunde în timpul actului sexual este aproape întotdeauna cauzată de infecții acute sau cronice ale colului uterin, uterului sau anexelor; endometrioză; tumori anexiale; sau aderențe secundare unei boli pelvine anterioare sau unei intervenții chirurgicale. Vaginismul este contracția voluntară sau involuntară a mușchilor din jurul deschiderii vaginale. Apare din cauza fricii, durerii, traumei sexuale sau a unei atitudini negative față de sex, adesea învățată în copilărie.

Etiologie

A. Tulburări de dorință sexuală

Dorința sexuală la femei este un fenomen complex și puțin înțeles. Emoția este un factor cheie în dorința sexuală. Furia față de un partener, frica sau anxietatea care decurg din aventurile sexuale anterioare sau un istoric de abuz sexual pot juca un rol. Factorii fizici, cum ar fi bolile cronice, oboseala, depresia și anumite afecțiuni medicale (cum ar fi diabetul zaharat, bolile tiroidiene sau insuficiența suprarenală), pot contribui la lipsa dorinței. Atitudinile față de îmbătrânire și menopauză sunt, de asemenea, importante. În plus, dorința sexuală poate fi influențată de alte disfuncții sexuale, cum ar fi tulburările de excitare, dispareunia sau anorgasmia.

B. Tulburări de excitație sexuală

Tulburările de excitație sexuală pot fi subiective și obiective. În condiții normale, stimularea sexuală induce vasoconstricție și lubrifiere genitală. Unele femei au un răspuns fiziologic la stimulii sexuali, dar nu experimentează excitație subiectivă din cauza unor factori precum distrageri, așteptări negative, anxietate, oboseală, depresie sau medicamente, cum ar fi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).

► Tratament

A. Tulburări de dorință sexuală

În absența unor afecțiuni medicale specifice, a tulburărilor de excitație sau orgasme sau a dispareuniei, tratamentul primar este psihologic. Terapia cognitiv-comportamentală, terapia sexuală și terapia conjugală joacă un rol important în rezolvarea problemei. Există rapoarte despre tratamente farmacologice de succes, în special cu utilizarea agoniștilor dopaminergici sau a testosteronului cu estrogen, dar există o lipsă de date din studii clinice extinse, pe termen lung.

B. Tulburări de excitație sexuală

Ca și în cazul tulburărilor de dorință sexuală, tulburările de excitație pot răspunde la terapia psihologică. Nu există un tratament medicamentos specific. Utilizarea inhibitorilor de fosfodiesterază, care sunt utilizați la bărbați, nu pare să fie benefică pentru majoritatea femeilor cu tulburări de excitație sexuală. Cu toate acestea, există unele dovezi care sugerează utilitatea sildenafilului la femeile cu disfuncție sexuală cauzată de scleroză multiplă, diabet zaharat de tip 1, leziuni ale măduvei spinării și medicamente antidepresive, dacă alte strategii mai bine stabilite sunt ineficiente.

C. Tulburări orgasmice

Pentru multe femei, consilierea sexuală scurtă, împreună cu citirea unor cărți educaționale (cum ar fi * *For Yourself** de Lonnie Barbach), poate fi o terapie adecvată. În plus, FDA a aprobat un dispozitiv vacuum disponibil comercial, care crește creșterea clitorisului și probabilitatea de a ajunge la orgasm .

D. Dispareunie

Afecțiunile medicale specifice, cum ar fi endometrioza, vulvovaginita sau atrofia vaginală, trebuie tratate așa cum este descris în alte secțiuni ale acestui capitol. Lichenul plan și lichenul simplex cronic sunt discutate în capitolul despre afecțiuni dermatologice. Lichenul scleros, subțierea și paloarea epiteliului vulvar, se tratează cu unguent cu propionat de clobetasol 0,05%, aplicat de două ori pe zi, timp de două până la trei luni.

Vaginismul poate fi tratat inițial prin consiliere sexuală și educație despre anatomia și funcția sexuală. Pacienta poate fi instruită în autodilatație folosind un deget lubrifiat sau eprubete gradate. Înainte de a încerca actul sexual (cu lubrifiere adecvată), pacienta și apoi partenerul ei ar trebui să poată introduce ușor și fără durere două degete în vagin. Penetrarea nu trebuie niciodată forțată, iar femeia trebuie să controleze întotdeauna adâncimea de inserție în timpul dilatării sau al actului sexual. Injecțiile cu toxină botulinică au fost utilizate cu succes în cazurile care nu răspund la aceste metode.

Întrucât cauza vulvodiniei este necunoscută, tratamentul acesteia este dificil. Puține strategii terapeutice au fost supuse unor studii metodologice riguroase. A fost utilizată o mare varietate de medicamente topice, deși doar anestezicele topice (de exemplu, cremă cu estrogen și un amestec topic de amitriptilină 2% și

baclofen 2% într-o bază apoasă lavabilă) au ajutat la ameliorarea vulvodiniei. Medicamentele orale utile includ antidepresivele triciclice, cum ar fi amitriptilina, în doze crescând treptat de la 10 la 75-100 mg/zi; diverși inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei; și anticonvulsivante, cum ar fi gabapentina, cu o doză inițială de 300 mg la fiecare 8 ore, crescând la 1200 mg la fiecare 8 ore. Biofeedback-ul și interacțiunea cu un fizioterapeut cu experiență în tratamentul durerii vulvare s-au dovedit promițătoare. Intervenția chirurgicală, aproape întotdeauna vestibulectomia, a fost utilă la femeile cu dispareunie la nivelul introitusului.

► Când să se facă referire

- Când simptomele persistă în ciuda tratamentului de primă linie .
- Când este necesară experiență în proceduri chirurgicale .

Brown DA și colab. Evaluarea eficacității clinice a sildenafilului pentru tratamentul disfuncției sexuale feminine. Ann Pharmacother. Iulie 2009; 43(7):1275-85. [PMID: 19509350]

Frank JE și colab. Diagnosticul și tratamentul disfuncției sexuale feminine. Am Fam Physician. 1 martie 2008;77(5):635-42. [PMID: 18350761]

Kammerer-Doak D și colab. Funcția și disfuncția sexuală feminină. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008 iunie; 35(2): 169-83. [PMID: 18486835]

Steege JF și colab. Evaluarea și tratamentul dispareuniei. Obstet Gynecol. Mai 2009;113(5):1124-36. [PMID: 19384129]

STERILITATE

Un cuplu este considerat infertil atunci când sarcina nu a avut loc după un an de activitate sexuală regulată, neprotejată . Aproximativ 25% dintre cupluri se confruntă cu infertilitate la un moment dat în viața lor reproductivă, incidența crescând odată cu vârsta. Partenerul masculin contribuie la aproximativ 40% din cazurile de infertilitate, iar o combinație de factori este frecventă.

A. Evaluare inițială

În timpul interviului inițial, medicul poate explica pe scurt infertilitatea și poate discuta un plan de tratament. Apoi, sunt programate consultații private pentru a permite o evaluare discretă a adaptării psihosexuale. Trebuie explorate detaliile relevante (de exemplu, infecții cu transmitere sexuală sau sarcini anterioare). Trebuie discutate efectele nocive ale țigărilor, alcoolului și altor droguri recreaționale asupra fertilității masculine. De asemenea, trebuie revizuite medicamentele prescrise care afectează potența masculină. Istoricul ginecologic trebuie să includă caracteristicile menstruale, utilizarea și tipul de contraceptive, spălările vaginale, dorința sexuală, tehnicile sexuale, frecvența și finalizarea cu succes a actului sexual și corelația acestora cu data ovulației. Istoricul familial trebuie să includă avorturi spontane recurente și utilizarea maternă de dietilstilbestrol (DES).

La femei, se efectuează un examen fizic general și genital, inclusiv o ecografie pelvină și o histerosalpingografie atunci când există antecedente de probleme pelvine. Studiile de laborator de bază includ o hemoleucogramă completă, analiza urinei, cultura din tampon cervical pentru *Chlamydia,* testarea anticorpilor antirubeolici și testele funcției tiroidiene. Screeningul pentru boala Tay-Sachs trebuie oferit atunci când ambii părinți sunt evrei aşkenazi, precum și în cazul cuplurilor franco-canadiene sau Cajun; screeningul pentru anemie falciformă trebuie luat în considerare dacă ambii părinți sunt de culoare.

Dacă o femeie are menstruații regulate, este foarte probabil să aibă cicluri ovulatorii. Un nivel de progesteron în faza luteală mai mare de 3 ng/ml confirmă ovulația. Cuplurile trebuie informate că actul sexual care duce la concepție are loc în timpul ferestrei de șase zile care se termină în ziua ovulației . Testele de urină efectuate de pacientă pentru a detecta debutul creșterii nivelului de LH la mijlocul ciclului, în jurul ovulației, pot îmbunătăți monitorizarea temperaturii bazale corporale. Se recomandă analiza spermei; partenerul masculin este instruit să aducă un ejaculat complet pentru analiză. Bărbații trebuie să se abțină de la activitatea sexuală timp de cel puțin trei zile înainte de a colecta sperma. Este de preferat ca aceasta să fie păstrată într-un recipient curat, uscat, cu gură largă. Sperma trebuie examinată în primele 2 ore de la colectare; este considerată normală cu următoarele valori minime: volum, 2,0 ml; concentrație, 20 de milioane de spermatozoizi per ml; motilitate, avans anterograd >50%, avans rapid >25%; forme normale, 30%. Dacă numărul de spermatozoizi este anormal, evaluarea ulterioară include un examen fizic al bărbatului și o căutare a expunerii la toxine de mediu și ocupaționale, alcoolism sau dependență de droguri.

B. Teste suplimentare

1. Anomaliile macroscopice ale spermatozoizilor (număr , motilitate sau aspect) necesită analize repetate. Sunt disponibile teste de penetrare a ovocitelor fără zonă pellucidă pentru a evalua capacitatea de fertilizare a spermatozoizilor.
2. Obstrucția obscură a trompelor uterine necesită evaluare prin microchirurgie sau *fertilizare in vitro.*
3. Absența ovulației sau apariția rară a acesteia necesită teste de laborator suplimentare. Nivelurile ridicate de FSH și LH indică insuficiența ovariană ca o cauză a menopauzei premature. Nivelurile ridicate de LH în prezența unui FSH normal confirmă prezența ovarelor polichistice. Prolactina serică (PRL) crescută sugerează prezența unui microadenom hipofizar.
4. Monitorizarea ecografică a foliculogenezei poate releva prezența foliculilor luteinizați nerupți.
5. Dacă se suspectează anomalii structurale, se efectuează histerosalpingografie cu un substanță de contrast pe bază de ulei în decurs de trei zile de la menstruație. Acest studiu radiografic relevă anomalii uterine (septuri, polipi, fibroame submucoase) și obstrucție tubară. O radiografie repetată la 24 de ore mai târziu confirmă permeabilitatea tubară dacă se observă o dispersie pelvină largă a substanței de contrast. Acest test este asociat cu o rată de sarcină mai mare dacă se utilizează un mediu de contrast pe bază de ulei, mai degrabă decât unul solubil în apă. Dacă pacienta are antecedente de boală inflamatorie pelvină, se administrează doxiciclină 100 mg pe cale orală de două ori pe zi, chiar înainte și timp de șapte zile după studiul radiografic.
6. Laparoscopia este indicată dacă histerosalpingografia sau istoricul pacientei sugerează anomalii tubare, iar fertilizarea *in vitro* (FIV) este recomandată ca opțiune de tratament principală. În cazurile de infertilitate inexplicabilă, aproximativ 25% dintre femeile cu rezultate normale la evaluarea de bază prezintă constatări laparoscopice anormale care explică infertilitatea (de exemplu, aderențe peritubale, implanturi endometriotice).

► Tratament

A. Măsuri medicale

Fertilitatea este restabilită atunci când anomaliile endocrine, în special hipotiroidismul sau hipertiroidismul, sunt corectate. De asemenea, se recomandă tratamentul cervicitei cu antibiotice . Femeile care desfășoară o activitate fizică intensă au adesea niveluri mai scăzute de hormoni sexuali, iar fertilitatea se îmbunătățește dacă

reduc exercițiile fizice și iau în greutate.

B. Măsuri chirurgicale

Excizia tumorilor ovariene sau a focarelor ovariene de endometrioză îmbunătățește fertilitatea. Ameliorarea microchirurgicală a obstrucției tubare cauzate de salpingită sau ligatura tubară restabilește fertilitatea într-un număr mare de cazuri, dar când problema este severă sau obstrucția este proximală, se preferă fertilizarea *in vitro* . Aderențele peritubale sau implanturile endometriotice pot fi adesea tratate laparoscopic.

La un bărbat cu varicocel, caracteristicile spermatozoizilor se îmbunătățesc de obicei după tratamentul chirurgical.

C. Inducerea ovulației

1. Citrat de clomifen. Acesta stimulează secreția de gonadotropine, în special LH. În consecință, cresc și nivelurile plasmatice de estronă (E1) și estradiol (E2) , reflectând maturarea folicululuiovarian. Dacă E2 crește suficient, are loc o creștere bruscă a nivelului de LH care declanșează ovulația.

După o menstruație normală sau inducerea sângerării de întrerupere cu progestative, se administrează oral 50 mg de clomifen zilnic, timp de cinci zile. Dacă ovulația nu are loc, doza se crește la 100 mg oral zilnic, timp de cinci zile. Dacă ovulația tot nu are loc, ciclul se repetă cu 150 mg zilnic, urmat de 200 mg zilnic, timp de cinci zile, cu adăugarea de gonadotropină corionică umană (hCG), 10.000 de unități intramuscular, la șapte zile după tratamentul cu clomifen.

Rata ovulației după acest tratament este de 90% în absența altor factori de infertilitate. Rata sarcinilor este ridicată. Sarcinile gemelare apar la 5% dintre paciente, iar tripleții sunt întâlniți în cazuri rare (mai puțin de 0,5%).

În prezența unei producție crescute de androgeni (DHEA-S >200 pg/100 ml), adăugarea a 0,5 mg de dexametazonă administrată oral sau a 5 mg de prednison la culcare îmbunătățește răspunsul la clomifen. Administrarea dexametazonei trebuie întreruptă dacă se confirmă sarcina.

2. Letrozol. Letrozolul, un inhibitor de aromatază, pare a fi la fel de eficient ca clomifenul în inducerea ovulației la femeile cu sindromul ovarelor polichistice. Acesta prezintă un risc mai mic de sarcină multiplă, nu are efecte antiestrogenice și necesită monitorizare ecografică mai puțin frecventă. Doza este de 5 până la 7,5 mg zilnic, începând cu a treia zi a ciclului menstrual.

3. Bromocriptină. Se utilizează numai dacă există o creștere a nivelului de prolactină și nu există sângerări de întrerupere după administrarea de progesteron (altfel, se utilizează clomifen). Doza inițială este de 2,5 mg administrată o dată pe zi, care se crește la două până la trei ori pe zi, în trepte de 1,5 mg. Odată ce femeia rămâne însărcinată, administrarea medicamentului se întrerupe.

4. Gonadotropinele menopauzale umane (hMG) sau hormonul foliculostimulant (FSH) modificat prin inginerie genetică sunt indicate în cazurile de hipogonadotropism și multe alte tipuri de anovulație rezistente la tratamentul cu clomifen. Aceste paciente trebuie tratate de un specialist în infertilitate din cauza complexității afecțiunii, a necesității testelor de laborator și a costurilor asociate tratamentului.

D. Tratamentul endometriozei

Vezi secțiunile anterioare.

E. Inseminare artificială în prezența azoospermiei

Dacă este prezentă azoospermia, inseminarea artificială cu un donator permite de obicei sarcina atunci când funcția feminină este normală . În prezent, sperma congelată este preferată celei proaspete, deoarece prima este utilizată pe baza rezultatelor culturilor și testelor hematologice pentru infecțiile cu transmitere sexuală, inclusiv HIV.

F. Tehnologii de reproducere asistată (ART)

Cuplurile care nu răspund la tratamentele convenționale de fertilitate, inclusiv cele cu boli tubare, endometrioză severă, oligospermie și infertilitate imună sau inexplicabilă, pot beneficia de fertilizare *in vitro* (FIV) și transfer intrafalopian de gameți (GIFT) și transfer intrafalopian de zigoți (ZIFT). Aceste tehnici sunt complexe și necesită o echipă de specialiști bine organizată. Toate procedurile implică stimularea ovariană pentru a produce mai multe ovocite, recuperarea prin aspirație cu ac ghidată transvaginală ecografică și manipularea gameților în afara corpului. În FIV, ovocitele sunt fertilizate *in vitro* , iar embrionii sunt transferați în fundul uterin. Injecția intracitoplasmatică de spermatozoizi (ICSI) permite fertilizarea cu un singur spermatozoid. Inițial destinată cuplurilor cu infertilitate masculină, ICSI este utilizată acum în aproape jumătate din toate procedurile de FIV din Statele Unite.

GIFT implică plasarea spermatozoizilor și ovulelor în trompele uterine prin laparoscopie sau minilaparotomie. În cazul ZIFT, fertilizarea are loc *in vitro* , iar dezvoltarea timpurie a embrionului are loc în trompele uterine după transferul prin laparoscopie sau minilaparotomie. Ultimele două proceduri sunt rareori utilizate.

► Prognoză

Prognosticul pentru concepție și o sarcină normală este bun dacă pot fi identificate și tratate tulburări minore (chiar și multiple). Este slab dacă cauzele infertilității sunt severe, netratabile sau de durată prelungită (mai mult de trei ani).

Este important să ne amintim că, în absența unor cauze identificabile ale infertilității, 60% dintre cupluri obțin o sarcină în termen de trei ani. Cuplurile cu infertilitate inexplicabilă care nu obțin o sarcină în termen de trei ani ar trebui să fie supuse inducției ovulației sau tehnicilor de reproducere asistată. Informațiile adecvate și la timp despre adopție sunt, de asemenea, considerate parte a unui plan complet de tratament al infertilității.

► Când să se facă referire

Dacă este indicată tehnologia de reproducere asistată, consultați un endocrinolog specializat în probleme de reproducere.

Casper RF. Letrozol versus citrat de clomifen: care este mai bun pentru inducerea ovulației? Fertil Steril. 2009 sept.;92(3):858-9. [PMID: 17588568] Devroey P și colab. Grupul de lucru Evian Annual Reproduction (EVAR) 2008. Abordări pentru îmbunătățirea diagnosticului și gestionării infertilității. Hum Reprod Update. 2009 iul.-aug.;15(4):391-408. [PMID: 19380415]
Pauli SA și colab. Stadiul actual al abordării reproducerii asistate. Pediatr Clin North Am. 2009 iunie;56(3):467-88. [PMID: 19501687] Sunderam S și colab. Supravegherea tehnologiilor de reproducere asistată - Statele Unite, 2006. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). MMWR Surveill Summ. 2009 iunie 12;58(5):1-25. [PMID: 19521336]

ANTICONCEPȚIE

Controlul voluntar al procreării este benefic pentru femei, bărbați și

copiii acestora. Toate femeile și toți bărbații de vârstă reproductivă ar trebui să aibă acces la contracepție. Îndrumările privind accesul la contracepție sunt deosebit de importante pentru adolescentele active sexual și pentru femeile care urmează nașterii sau avortului.

1. Contraceptive orale

A. Contraceptive orale combinate

1. Eficacitate și metode de utilizare. Contraceptivele orale au o rată de eșec de 0,3% în cazul utilizării perfecte și de 8% în cazul utilizării normale. Principalul lor mecanism de acțiune este suprimarea ovulației. Pilulele pot fi începute în prima zi a ciclului menstrual, în prima duminică după începerea ciclului sau în orice altă zi. Dacă se începe în orice altă zi decât prima zi a unui ciclu, trebuie utilizată o metodă de rezervă. Există, de asemenea, pilule disponibile într-o formulă care trebuie administrată continuu timp de 84 de zile, urmată de șapte zile de placebo. Dacă se omite o pilulă activă în orice moment și nu a existat niciun act sexual în ultimele cinci zile, trebuie luate imediat două pilule și trebuie utilizată o metodă de rezervă timp de o săptămână. Dacă a avut loc actul sexual în ultimele cinci zile, trebuie utilizată imediat contracepția de urgență, iar pilulele trebuie reluate a doua zi. Se utilizează o metodă de rezervă timp de cinci zile.

2. Beneficiile contraceptivelor orale. Pe lângă prevenirea - sarcinilor nedorite, beneficiile contraceptivelor orale includ menstruații mai ușoare, un risc redus de anemie și ameliorarea dismenoreei la majoritatea femeilor. Chisturile ovariene funcționale sunt mai puțin probabile în cazul utilizării contraceptivelor orale. Riscul de cancer ovarian și endometrial scade, la fel ca și riscul de salpingită și sarcină ectopică. Acneea se ameliorează aproape întotdeauna. Incidența fibroamelor este mai mică la femeile care utilizează contraceptive orale pe termen lung (mai mult de patru ani). Există un efect favorabil asupra masei osoase.

3. Alegerea unui contraceptiv oral. Oricare dintre - contraceptivele orale combinate care conțin 35 pg sau mai puțin de estrogen este potrivit pentru majoritatea femeilor. Există unele variații în ceea ce privește potența diferitelor progestative din pilule, dar, în esență, nu se observă diferențe semnificative clinic pentru majoritatea femeilor în rândul progestativelor cu doze mici din pilule. Pacientele cu acnee sau hirsutism pot beneficia de utilizarea pilulelor care conțin progestative de a treia generație, cum ar fi desogestrel, drospirenonă sau norgestimat, deoarece acestea sunt cele mai puțin androgenice. Este disponibil un regim combinat cu 84 de pilule active și șapte inactive, rezultând doar patru menstruații pe an. Există, de asemenea, un regim combinat care se administrează continuu, fără menstruație regulată. La sfârșitul unui an de utilizare, 58% dintre femei au avut amenoree, iar aproximativ 80% au raportat că nu au prezentat sângerări care să necesite intervenție medicală. Tabelul 18-3 enumeră contraceptivele orale cu doze mici utilizate în mod obișnuit în Statele Unite.

4. Interacțiuni medicamentoase. Mai multe medicamente interacționează cu contraceptivele orale și le scad eficacitatea prin inducerea enzimelor microsomale hepatice și prin alte mecanisme. Câteva medicamente prescrise frecvent în această categorie includ fenitoina, fenobarbitalul (și alte barbiturice), primidona, topiramatul, carbamazepina, rifampicina și sunătoarea. Femeile care iau aceste medicamente ar trebui să utilizeze o altă metodă contraceptivă pentru siguranță maximă.

Medicamentele antiretrovirale, și în special inhibitorii de protează stimulați de ritonavir, pot reduce semnificativ eficacitatea contraceptivelor orale combinate, iar utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate exacerba efectele toxice ale antiretroviralelor. Inhibitorii non-nucleozidici ai transcriptazei inverse au efecte minore asupra eficacității contraceptivelor orale, în timp ce inhibitorii nucleozidici ai transcriptazei inverse par să nu aibă niciun efect.

Tabelul 18-3. Contraceptive orale cu doze mici utilizate în mod obișnuit.

Nume	Progestogen	Estrogen (etinilestradiol)
COMBINAȚIE		
Alesse [1,2]	0,1 mg de levonorgestrel	20 de lighe
Loestrin 1/20 [1]	1 mg de acetat de noretindronă	20 de lighe
Mircette [1]	0,15 mg desogestrel	20 L g
Vară	3 mg de drospirenonă	20 L g
Loestrin 1.5/30 [1]	1,5 mg de acetat de noretindronă	30 L g
Lo-Ovral [1]	0,3 mg de norgestrel	30 L g
Nivelul [1]	0,15 mg de levonorgestrel	30 L g
Ortho-Cept [1] Desogen [1]	0,15 mg desogestrel	30 L g
Yasmin	3 mg de drospirenonă	30 L g
Brevicon [1] Modicon [1]	0,5 mg de noretindronă	35 L g
Demulen 1/35 [1]	1 mg de diacetat de etinodiol	35 L g
Ortho-Novum 1/35 [1]	1 mg de noretindronă	35 L g
Ortho-Cyclen [1]	0,25 mg norgestimat	35 L g
Ovcon 35 [1]	0,4 mg de noretindronă	35 L g
COMBINAȚIE: CICLU EXTINS		
Sezonier	0,15 mg de levonorgestrel	30 L g
Sezonier	0,15 mg levonorgestrel (zilele 1 până la 84)/ 0 mg levonorgestrel (zilele 85 până la 91)	30 Lig (84 zile)/10 Lig (7 zile)
LoSeasonique	0,10 mg levonorgestrel (zilele 1 până la 84)/ 0 mg levonorgestrel (zilele 85 până la 91)	20 L g (84 zile)/10 L g (7 zile)
Lybrel	90 pg de levonorgestrel	20 L g
TRIFAZAT		
Estrostep	1,0 mg de acetat de noretindronă (zilele 1 până la 5) 1,0 mg de acetat de noretindronă (zilele 6 până la 12) 1,0 mg acetat de noretindronă (zilele 13 până la 21)	20 L g 30 L g 35 L g
Cyclessa [1]	0,1 mg desogestrel (zilele 1 până la 7) 0,125 mg desogestrel (zilele 8 până la 14) 0,15 mg desogestrel (zilele 15-21)	25 L g
Ortho-Tri-Cyclen Lo	norgestimate 0,18 mg (zilele 1-7) norgestimate 0,21 mg (zilele 8-14) norgestimate 0,25 mg (zilele 15-21)	25 L g
Triphasyl [1,2]	levonorgestrel 0,05 mg (zilele 1-6) levonorgestrel 0,075 mg (zilele 7-11) 0,125 mg levonorgestrel (zilele 12-21)	30 L g 40 L g 30 L g
Ortho-Novum 7/7/7 [1,2]	0,5 mg noretindronă (zilele 1 până la 7) 0,75 mg noretindronă (zilele 8 până la 14) 1 mg noretindronă (zilele 15 până la 21)	35 Lg
Ortho-Tri-Cyclen [1,2]	0,18 mg norgestimat (zilele 1 până la 7) 0,215 mg norgestimat (zilele 8 până la 14) 0,25 mg norgestimat (zilele 15 până la 21)	35 Lg
Tri-Norinil [1,2]	0,5 mg noretindronă (zilele 1 până la 7) 1 mg de noretindronă (zilele 8 până la 16) 0,5 mg de noretindronă (zilele 17 până la 21)	35 Lg
MINIPÍLDORA SOLO CU PROGESTÁGENO		
Ortho Micronor [1,2]	0,35 mg noretindronă continuă	Nici unul

[1] generic disponibil.
[2] Multe alte mărci disponibile.

Tabelul 18-4. Contraindicații pentru utilizarea contraceptivelor orale.

Contraindicații absolute
Sarcina
Tromboflebită sau tulburări tromboembolice (trecute sau prezente)
Boală coronariană sau accident vascular cerebral (anterior sau prezent)
Cancer la sân (diagnosticat sau suspectat)
Sângerări vaginale anormale nediagnosticate
Cancer estrogen-dependent (cunoscut sau suspectat)
Tumoră hepatică malignă sau benignă (anterioră sau actuală)
Hipertensiune arterială necontrolată
Diabetul zaharat cu vasculopatie
Vârstă peste 35 de ani și fumat (mai mult de 15 țigări pe zi) Trombofilie cunoscută
Migrenă cu aură
Hepatită activă
Intervenție chirurgicală sau leziuni ortopedice care necesită imobilizare prelungită
Contraindicații relative
Migrenă fără aură
Hipertensiune arterială
Boli de inimă sau boli de rinichi
Diabetul zaharat
Colecistopatie
Colestaza în timpul sarcinii
Anemia falciformă (tipuri S/S sau S/C)
Lactație

5. Contraindicații și efecte secundare. Contraceptivele orale au fost asociate cu numeroase efecte adverse; acestea sunt contraindicate în anumite circumstanțe și trebuie utilizate cu precauție în altele (Tabelul 18-4).

A. INFARCT MIOCARDIC. Riscul de infarct miocardic este mai mare în cazul utilizării contraceptivelor orale, în special a pilulelor care conțin 50 pg de estrogen sau mai mult. Acest risc este crescut și mai mult de fumat, obezitate, hipertensiune arterială, diabet sau hipercolesterolemie. Femeile tinere care nu fumează prezintă un risc minim crescut. Fumătoarele cu vârsta peste 35 de ani și cele cu alți factori de risc cardiovascular ar trebui să utilizeze metode alternative de contracepție.

B. BOALĂ TROMBOEMBOLICĂ. O rată crescută de tromboembolism venos se observă la utilizatoarele de contraceptive orale, în special dacă doza de estrogen este de 50 pg sau mai mare. Deși riscul general este foarte scăzut (15 la 100.000 de femei-an), mai multe studii au raportat o dublare a riscului la femeile care utilizează contraceptive orale care conțin progestative precum gestoden (nu este disponibil în Statele Unite) sau desogestrel, comparativ cu cele care utilizează contraceptive orale care conțin levonorgestrel și noretindronă. Femeile care dezvoltă tromboflebită trebuie să întrerupă utilizarea acestei metode, la fel ca și persoanele cu risc de tromboflebită din cauza intervențiilor chirurgicale, fracturilor, leziunilor grave sau imobilizării. Femeile cu trombofilie cunoscută nu trebuie să utilizeze contraceptive orale.

C. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL. În general, s-a recunoscut un risc ușor crescut de accident vascular cerebral hemoragic și hemoragie subarahnoidiană și un risc ceva mai mare de accident vascular cerebral trombotic; fumatul, hipertensiunea arterială și vârsta peste 35 de ani sunt asociate cu un risc crescut. Femeile ar trebui să întrerupă utilizarea contraceptivelor dacă prezintă simptome de avertizare, cum ar fi dureri de cap severe, vedere încețoșată sau amauroză sau alte tulburări neurologice tranzitorii.

D. CARCINOM. Mai multe studii au observat o relație între utilizarea pe termen lung a contraceptivelor orale (trei până la patru ani) și dezvoltarea displaziei cervicale și a cancerului. Un studiu din 2002 nu a arătat un risc crescut de cancer mamar la femeile cu vârsta cuprinsă între 35 și 64 de ani care utilizează în prezent sau au utilizat anterior contraceptive orale. Pacientele cu antecedente familiale de cancer mamar sau cele care au început să utilizeze contraceptive orale la o vârstă fragedă nu prezintă un risc crescut. Contraceptivele orale combinate reduc riscul de carcinom endometrial cu 40% după doi ani de utilizare și cu 60% după patru sau mai mulți ani. Riscul de cancer ovarian scade cu 30% în cazul utilizării pilulelor timp de mai puțin de patru ani, cu 60% în cazul utilizării timp de cinci până la 11 ani și cu 80% după 12 sau mai mulți ani. În cazuri foarte rare, contraceptivele orale au fost asociate cu dezvoltarea de tumori hepatice benigne sau maligne, care pot provoca ruptură hepatică, hemoragie și deces. Riscul crește odată cu doze mai mari, durata mai lungă de utilizare și vârsta.

E. HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ. Contraceptivele orale pot provoca hipertensiune arterială la unele femei; riscul crește odată cu utilizarea mai îndelungată și cu vârsta înaintată. Femeile care dezvoltă hipertensiune arterială în timp ce utilizează contraceptive orale ar trebui să utilizeze alte metode contraceptive. Cu toate acestea, prin monitorizarea regulată a tensiunii arteriale, femeile sub 40 de ani care nu fumează și au hipertensiune arterială ușoară bine controlată pot utiliza contraceptive orale.

F. DURERE DE CAP. Migrenele sau alte dureri de cap vasculare sunt posibile la persoanele care utilizează pilule contraceptive. Dacă apar dureri de cap severe sau frecvente în timpul utilizării acestei metode, aceasta trebuie întreruptă. Femeile cu migrenă cu aură nu trebuie să utilizeze contraceptive orale.

G. ALĂPTAREA. Contraceptivele orale combinate pot modifica cantitatea și calitatea laptelui matern. Deși este de preferat să se evite utilizarea contraceptivelor orale combinate în timpul alăptării, efectele acestora asupra calității laptelui sunt mici și nu sunt legate de anomalii de dezvoltare la sugari. Contraceptivele orale combinate trebuie începute cel mai devreme la șase săptămâni după naștere pentru a permite instalarea alăptării. Pilulele numai cu progestative, implanturile cu levonorgestrel și acetatul de medroxiprogesteron depot sunt alternative fără efecte adverse asupra calității laptelui.

H. ALTE TULBURĂRI. Depresia poate apărea sau se poate agrava odată cu utilizarea contraceptivelor orale. Poate apărea retenție de lichide. Pacientele care au avut icter colestatic în timpul sarcinii o pot prezenta atunci când iau pilule contraceptive.

6. Reacții adverse minore. În primele luni de utilizare a pilulei sunt posibile greața și amețelile. O creștere în greutate de 900 până la 2.500 g este frecventă. Pot apărea sângerări parțiale sau spotting, mai ales dacă se omite sau se administrează cu întârziere o pilulă; acest lucru poate fi evitat prin trecerea la o pilulă puțin mai puternică (vezi secțiunea C de mai sus). Pot apărea întreruperi ale menstruației, în special în cazul pilulelor cu doze mici. Trebuie efectuat un test de sarcină dacă se omit unele pilule sau dacă se omit două sau mai multe menstruații. Depresia, oboseala și scăderea libidoului sunt, de asemenea, posibile. Cloasma, similară sarcinii, poate apărea și se poate agrava odată cu expunerea la lumina soarelui.

B. Minipilulă numai cu progesteron

1. Eficacitate și metode de utilizare. În Statele Unite sunt disponibile formulări care conțin 0,35 mg de noretindronă. Eficacitatea lor este similară cu cea a contraceptivelor orale combinate. Se crede că minipilula previne concepția prin îngroșarea mucusului cervical, făcându-l ostil spermatozoizilor , prin modificarea transportului de ovocite (ceea ce ar putea contribui la rata mai mare de sarcini ectopice cu aceste pilule) și prin inhibarea implantării. Ovulația este suprimată neregulat cu această metodă. Minipilula se începe în prima zi a ciclului menstrual și se administrează continuu ulterior, atât timp cât se dorește contracepția.

2. Avantaje. Doza mică și absența estrogenului fac ca minipilula să fie sigură în timpul alăptării; poate crește fluxul de lapte. Este adesea utilizată de femeile care doresc doze minime de hormoni și de pacientele cu vârsta peste 35 de ani. Nu prezintă efectele secundare cardiovasculare ale pilulelor combinate. Minipilula poate fi utilizată în siguranță la femeile cu anemie falciformă (S/S sau S/C).

3. Complicații și contraindicații. Femeile care utilizează minipilula prezintă frecvent nereguli menstruale (de exemplu, flux prelungit, spotting sau amenoree); aceste femei pot necesita teste de sarcină regulate. Sarcinile ectopice sunt mai frecvente, iar orice manifestare a durerii abdominale trebuie investigată ținând cont de acest lucru. Contraindicațiile absolute și multe dintre contraindicațiile relative enumerate în Tabelul 18-4 se aplică minipilulei. Reacțiile adverse minore ale contraceptivelor orale combinate, cum ar fi creșterea în greutate și durerile de cap ușoare, apar și în cazul minipilulei.

Kiley J și colab. Contraceptive orale combinate: o analiză cuprinzătoare. Clin Obstet Gynecol. Decembrie 2007;50(4):868-77. [PMID: 17982329]
Lin K și colab. Justificarea clinică pentru contracepția fără menstruație. J Womens Health (Larchmt). Octombrie 2007;16(8):1171-80. [PMID: 17937570]
Organizația Mondială a Sănătății. Criterii de eligibilitate medicală pentru utilizarea contraceptivelor, ediția a 4-a, 2009. Ovulația poate fi întârziată după ultima injecție. Contraindicațiile sale sunt similare cu cele ale minipilulei.

În Statele Unite, este aprobat un singur implant subdermic cu progesteron. Este un cilindru de 40 mm pe 2 mm care conține 68 mg de progesteron etonogestrel și se introduce în partea interioară a brațului non-dominant. Introducerea și îndepărtarea sunt mult mai simple și mai rapide în comparație cu alte mărci disponibile pe piață. Nivelurile hormonale scad rapid după îndepărtare și nu există nicio întârziere în revenirea fertilității. În studiile clinice, rata de sarcină a fost de 0,0% după trei ani de utilizare. Profilul efectelor adverse este similar cu cel al unor minipilule. Cel mai frecvent motiv pentru întreruperea utilizării a fost sângerarea neregulată.

Haider S și colab. Contracepție injectabilă. Clin Obstet Gynecol. Decembrie 2007; 50(4)898-906. [PMID: 17982332]

Isley MM și colab. Implanturi contraceptive: o prezentare generală și actualizare. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007 Mar;34(1):73-90. [PMID: 17472866]

3. Alte metode hormonale

Este disponibil un plasture contraceptiv transdermic care conține 150 pg de norelgestromină și 20 pg de etinilestradiol. Acesta măsoară 20 cm [54]și se aplică pe abdomenul inferior, trunchiul superior sau fese o dată pe săptămână, timp de trei săptămâni consecutive, urmată de o pauză de o săptămână. Concentrația medie constantă de etinilestradiol cu plasture pare a fi cu aproape 60% mai mare decât cea a pilulei de 35 pg. Cu toate acestea, în prezent nu există dovezi ale unei incidențe mai mari a efectelor secundare legate de estrogen. Mecanismul de acțiune, efectele adverse și eficacitatea sunt similare cu cele ale contraceptivelor orale, deși aderența poate fi mai bună.

Este disponibil un inel vaginal contraceptiv care eliberează zilnic 120 pg de etonogestrel și 15 pg de etinilestradiol. Este moale și flexibil și se introduce în partea superioară a vaginului timp de trei săptămâni , apoi se îndepărtează și se pune la loc o săptămână mai târziu. Eficacitatea, mecanismul de acțiune și efectele adverse sistemice sunt similare cu cele asociate cu contraceptivele orale. În plus, utilizatoarele pot prezenta o incidență crescută a secrețiilor vaginale.

4. Dispozitive intrauterine

DIU disponibile în Statele Unite includ unul care eliberează levonorgestrel și unul care conține cupru. Se crede că mecanismul de acțiune al DIU implică efecte spermicide sau inhibarea capacității și transportului spermatozoizilor. DIU nu sunt abortivi.

Primul este valabil timp de cinci ani, iar al doilea timp de 10. Steriletele hormonale au avantajul de a reduce crampele și fluxul menstrual.

DIU este o metodă contraceptivă excelentă pentru majoritatea femeilor. Aceste dispozitive sunt extrem de eficiente, cu rate de eșec similare cu cele ale sterilizării chirurgicale. Nuliparitatea nu este o contraindicație pentru utilizarea DIU. Femeile care nu se află în relații monogame ar trebui să utilizeze prezervative pentru protecția împotriva infecțiilor cu transmitere sexuală. Dispozitivul cu eliberare de levonorgestrel poate avea un efect protector împotriva infecțiilor tractului urinar superior, similar cu cel al contraceptivelor orale.

A. Inserare

Inserarea poate fi efectuată în timpul sau după menstruație, la mijlocul ciclului pentru a preveni implantarea sau mai târziu dacă pacienta nu a rămas însărcinată. Majoritatea medicilor așteaptă șase până la opt săptămâni postpartum înainte de a insera DIU. Inserarea în timpul alăptării prezintă un risc mai mare de perforație uterină sau de încorporare a DIU. Inserarea imediat după un avort este acceptabilă dacă nu există sepsis și nu poate fi efectuată o lună mai târziu în timpul unei vizite de urmărire; în caz contrar, este de preferat să se aștepte patru săptămâni după avort.

---

54 Injecții și implanturi contraceptive (progestative cu acțiune prelungită)

Acetatul de medroxiprogesteron (DMPA) este aprobat pentru utilizare ca și contraceptiv în Statele Unite. Există o vastă experiență cu această metodă la nivel mondial în ultimele trei decenii. Medicamentul se administrează prin injecție intramusculară profundă de 150 mg la fiecare trei luni și are o eficacitate contraceptivă de 99,7%. În Statele Unite este disponibil un preparat subcutanat care conține 104 mg de DMPA. Reacțiile adverse frecvente includ sângerări neregulate, amenoree, creștere în greutate și dureri de cap. Este asociată cu pierderea minerală osoasă, care este de obicei reversibilă după întreruperea metodei. Utilizatoarele prezintă de obicei sângerări neregulate.

B. Contraindicații și complicații

Tabelul 18-5 enumeră contraindicațiile pentru utilizarea DIU.

1. Sarcina. Un sterilet de cupru poate fi inserat în termen de cinci zile de la actul sexual neprotejat la mijlocul ciclului, ca contracepție postcoitală. Această tehnică nu trebuie utilizată în cazul unei sarcini uterine. Dacă sarcina apare ca urmare a eșecului steriletului, există un risc mai mare de avort spontan dacă steriletul este lăsat la locul său (50%) decât dacă este îndepărtat (25%). Avortul spontan cu un sterilet montat este asociat cu un risc ridicat de sepsis sever, iar decesul poate surveni rapid. Femeilor care utilizează un sterilet și care rămân însărcinate trebuie să li se îndepărteze acesta dacă firele sunt vizibile. Acesta poate fi îndepărtat în momentul avortului, dacă se dorește. Când firele nu sunt vizibile și pacienta dorește să continue sarcina, aceasta trebuie informată despre riscul grav de sepsis și, ocazional, de deces în astfel de circumstanțe. Ea trebuie sfătuită că orice simptome asemănătoare gripei, cum ar fi febră, dureri musculare, dureri de cap sau greață, necesită asistență medicală imediată pentru un posibil avort septic.

Deoarece raportul dintre sarcinile ectopice și cele intrauterine - crește la utilizatoarele de DIU, medicii ar trebui să caute mase anexiale la începutul sarcinii și să examineze întotdeauna produsele de concepție pentru țesut placentar după un avort.

2. Infecție pelvină. Există un risc crescut de infecție pelvină în prima lună după inserarea DIU. Riscurile ulterioare de infecție pelvină sunt asociate în principal cu dobândirea de infecții cu transmitere sexuală. Ratele de infertilitate nu par să crească la femeile care au utilizat DIU disponibile în prezent. În momentul inserării, femeile cu risc crescut de infecții cu transmitere sexuală trebuie să fie examinate pentru gonoree și *chlamydia.* Persoanele cu antecedente de infecție pelvină recentă sau recurentă nu sunt eligibile pentru utilizarea DIU.

3. Menoragie sau dismenoree severă. Steriletul din cupru poate provoca menstruații abundente, sângerări intermenstruale și crampe menstruale abundente, așa că, în general, nu este potrivit pentru femeile care se confruntă deja cu aceste probleme. Cu toate acestea, se pot încerca steriletele hormonale în astfel de cazuri, deoarece acestea reduc adesea sângerările menstruale și crampele. AINS ajută, de asemenea, la ameliorarea sângerărilor și a durerii la utilizatoarele de sterilete.

4. Expulzarea completă sau parțială. Expulzarea spontană a DIU are loc în 10 până la 20% din cazuri în primul an de utilizare. Orice DIU trebuie îndepărtat dacă poate fi văzut sau detectat la intrarea în colul uterin.

5. Firurile DIU nu sunt vizibile. Dacă firul transcervical nu poate fi văzut, acest lucru se poate datora unei expulzii accidentale, unei perforații uterine cu migrarea abdominală a DIU sau pur și simplu unei retracții spre intrarea în colul uterin sau uter din cauza mișcării DIU sau a creșterii uterine din sarcină . Odată ce sarcina este exclusă, după administrarea unui bloc paracervical trebuie efectuată sondarea sterilă a cavității uterine sau introducerea unui forceps special pentru extragere. Dacă DIU nu poate fi identificat, o ecografie pelvină îl poate vizualiza dacă este localizat în uter. Alternativ, se pot obține radiografii pelvine anteroposterior și lateral, cu un alt DIU sau o sondă în interiorul uterului ca markeri, pentru a confirma prezența unui DIU extrauterin. Dacă DIU este localizat în cavitatea abdominală, acesta trebuie aproape întotdeauna îndepărtat laparoscopic sau prin laparotomie. Perforațiile uterine sunt mai puțin probabile dacă inserarea se efectuează lent și instrucțiunile pentru fiecare tip de dispozitiv sunt urmate cu atenție.

Grupul de lucru ESHRE Capri. Dispozitive intrauterine și sisteme intrauterine. Actualizare Hum Reprod. Mai-Iunie 2008;14(3):197-208. [PMID: 18400840]
Thonneau PF și colab. Eficacitatea contraceptivă a dispozitivelor intrauterine. Am J Obstet Gynecol. Martie 2008;198(3):248-53. [PMID: 18221924]

Tabelul 18-5. Contraindicații pentru utilizarea DIU.

Contraindicații absolute
Sarcina
Boală inflamatorie pelvină acută sau subacută sau cervicită purulentă
Anomalie anatomică semnificativă a uterului
Sângerare uterină inexplicabilă
Boală hepatică activă (doar medicamente cu eliberare de levonorgestrel)
Contraindicații relative
Istoric de boală inflamatorie pelvină de la ultima sarcină
Nu este disponibil niciun suport ulterioar fiabil
Sângerări menstruale severe sau dismenoree (DIU de cupru)
Neoplazie cervicală sau uterină

DIU, dispozitiv intrauterin.

5. Diafragma și capota cervicală

Diafragma (cu gel contraceptiv) este o metodă contraceptivă sigură și eficientă, cu caracteristici care o fac acceptabilă pentru unele femei și nu pentru altele. Ratele de eșec variază între 6 și 16%, în funcție de motivația femeii și de grija cu care este utilizată diafragma.

Avantajele acestei metode sunt absența efectelor secundare sistemice și protecția notabilă împotriva infecțiilor pelvine, displaziei cervicale și sarcinii. Dezavantajele sale sunt necesitatea inserției aproape de momentul actului sexual și predispoziția la cistită postcoitală secundară compresiei marginii vaginale la unele femei.

Capa cervicală (cu gel contraceptiv) este similară diafragmei, dar se potrivește perfect doar peste colul uterin (diafragma se întinde de sub colul uterin până în spatele simfizei pubiene). Capa cervicală este mai dificil de introdus și de îndepărtat decât diafragma. Un avantaj este că poate fi utilizată de femeile la care diafragma nu poate fi montată din cauza relaxării peretelui vaginal anterior sau de cele care prezintă disconfort sau infecții recurente ale vezicii urinare din cauza utilizării acesteia. Cu toate acestea, ratele de eșec sunt de 16% (utilizare normală) și 9% (utilizare perfectă) la femeile nulipare și de 32% (utilizare normală) și 26% (utilizare perfectă) la femeile care au născut.

Din cauza unui risc mic de sindrom de șoc toxic, o cufă cervicală sau diafragmă nu trebuie lăsate în vagin mai mult de 12 până la 18 ore și nici utilizate în timpul menstruației.

6. Spumă, cremă, film, burete, jeleu și supozitor contraceptiv

Aceste produse sunt vândute fără prescripție medicală, sunt ușor de utilizat și sunt destul de eficiente, cu rate de eșec comune de 10 până la 22%. Toate conțin spermicidul nonoxinol-9, care are, de

asemenea, o anumită activitate virucidă și bactericidă. Nonoxinol-9 nu pare să afecteze negativ colonizarea vaginală de către lactobacilii producători de peroxid de hidrogen. Un studiu din 2002 sugerează că nonoxinol-9 nu protejează împotriva infecției cu HIV, în special la femeile care au relații sexuale frecvente. FDA solicită acum ca produsele care conțin nonoxinol-9 să includă un avertisment că nu protejează împotriva HIV sau a altor infecții cu transmitere sexuală și că utilizarea acestor produse poate irita vaginul și rectul, precum și poate crește riscul de a contracta HIV de la un partener infectat. Date recente sugerează că femeile cu risc scăzut care utilizează un produs nonoxinol-9 și au activitate sexuală de două sau trei ori pe săptămână nu prezintă un risc mai mare de leziuni epiteliale decât cuplurile care utilizează doar prezervative.

Harwood B și colab. Leziuni ale colposcopiei cervicovaginale asociate cu 5 formulări de spermicide cu nonoxinol-9. Am J Obstet Gynecol. Ianuarie 2008; 198(1):32.e1-7. [PMID: 18166301]

7. Prezervativ

Prezervativul masculin, fie el fabricat din latex sau din membrană animală, oferă o bună protecție împotriva sarcinii, echivalentă cu cea a unei diafragme cu spermicid în gel. Prezervativele din latex (dar nu cele fabricate din membrană animală) oferă, de asemenea, protecție împotriva multor infecții cu transmitere sexuală, inclusiv HIV. Atunci când se utilizează spermicide, cum ar fi spuma vaginală, împreună cu prezervativul, rata de eșec este comparabilă cu cea a contraceptivelor orale. Dezavantajele prezervativelor includ sensibilitatea scăzută și scurgerile de spermă din cauza alunecării, ruperii sau detumescenței peniene.

În Statele Unite, sunt distribuite două tipuri de prezervative pentru femei: unul fabricat din poliuretan și celălalt din nitril sintetic. Ratele de ineficacitate publicate variază între 5 și 21%, similare cu cele obținute cu diafragma. Sunt singura metodă controlată de femei care oferă o protecție semnificativă împotriva sarcinii și a infecțiilor cu transmitere sexuală.

8. Contracepție bazată pe monitorizarea perioadelor fertile

Aceste metode sunt cele mai eficiente atunci când cuplurile își limitează actul sexual la faza postovulatorie a ciclului sau utilizează o metodă de barieră în alte momente. Cuplurile bine informate și motivate pot obține rate scăzute de sarcină cu ajutorul metodelor de conștientizare a fertilității. Cu toate acestea, nu există studii clinice randomizate efectuate corespunzător care să compare eficacitatea majorității acestor metode cu cea a altora.

A. Planificarea familială naturală "simpto-termic"

Baza acestei strategii constă în creșterea mucusului cervical clar și elastic observată de pacientă, disconfortul abdominal ușor la mijlocul ciclului („ *mittelschmerz”)* și o creștere susținută a temperaturii bazale a corpului la două săptămâni după începerea menstruației. Actul sexual neprotejat se evită de la scurt timp după menstruație, când se identifică pentru prima dată mucusul compatibil cu fertilitatea, până la 48 de ore după ovulație, identificat printr-o creștere susținută a temperaturii și dispariția mucusului clar și elastic.

B. Metoda calendarului

După observarea duratei ciclului menstrual timp de cel puțin opt luni, se fac următoarele calcule: 1) prima zi de fertilitate se determină scăzând 18 zile din cel mai scurt ciclu și 2) ultima zi de fertilitate se calculează scăzând 11 zile din cel mai lung ciclu. De exemplu, dacă ciclurile observate sunt de 24 până la 28 de zile, perioada fertilă s-ar extinde de la a șasea zi (24 - 18) până la a șaptesprezecea zi (28 - 11). Prima zi a ciclului este prima zi a menstruației.

C. Metoda temperaturii bazale corporale

Această metodă indică perioada sigură pentru actul sexual după ovulație. Temperatura trebuie măsurată imediat după trezire, înainte de orice activitate. O ușoară scădere a temperaturii se observă adesea cu 12 până la 24 de ore înainte de ovulație, urmată de o creștere de aproximativ 0,4°C una sau două zile mai târziu. Temperatura ridicată continuă pentru restul ciclului. Datele sugerează că riscul de sarcină crește începând cu cinci zile înainte de ovulație, atinge un vârf la ovulație și apoi scade rapid până la zero la o zi după ovulație.

D. Metoda zilelor standard

Această metodă de monitorizare a fertilității necesită utilizarea unui set de mărgele care reamintesc cuplului să evite actul sexual (sau să utilizeze o metodă contraceptivă de tip barieră) în zilele 8-19 ale ciclului menstrual. Mărgelele sunt aranjate în cerc și au un cod de culori pentru a indica zilele în care o femeie are cele mai mari șanse să rămână însărcinată și cele considerate „sigure” în timpul ciclului. Un inel mobil este plasat pe o mărgele nouă în fiecare zi, începând cu prima zi a menstruației. Într-un studiu multicentric de mici dimensiuni, rata de eșec cu utilizare perfectă a fost de 5%, iar cu utilizare normală, a fost de 12%. Metoda este aplicabilă femeilor cu un istoric de cicluri menstruale de 29 până la 32 de zile.

E. Metoda de două zile

Această metodă necesită ca femeile să poată identifica secrețiile cervicale prin observare sau atingere, pe lenjerie intimă sau hârtie igienică, prin manipulare genitală sau prin senzația de umezeală în zona genitală sau pe lenjerie intimă. Femeia folosește apoi un algoritm cu două întrebări pentru a determina fertilitatea. Ea se întreabă: 1) Am observat vreo secreție astăzi? și 2) Am observat vreo secreție ieri? Dacă răspunsul la oricare dintre întrebări este „da”, ea ar trebui considerată fertilă. Într-un studiu multicentric efectuat pe 450 de femei, eficacitatea metodei cu utilizare perfectă a fost de 96,5%, iar cu utilizare normală, de 76,3%.

Pallone SR și colab. Metode bazate pe conștientizarea fertilității: o altă opțiune pentru planificarea familială. J Am Board Fam Med. 2009 Mar-Apr;22(2):147-57. [PMID: 19264938]

9. Contracepție de urgență

Dacă are loc un act sexual neprotejat la mijlocul ciclului și femeia este sigură că nu a rămas însărcinată accidental mai devreme în ciclul respectiv, următoarele metode sunt eficiente în prevenirea implantării. Aceste metode trebuie inițiate cât mai curând posibil și în termen de 120 de ore de la actul sexual neprotejat. 1) Levonorgestrel , o singură doză orală de 1,5 mg (disponibil în Statele Unite ambalat sub denumirea de Plan B, dar vândut și fără prescripție medicală femeilor de 17 ani și peste), are o rată de eșec de 1% dacă este administrat în primele 72 de ore. Rămâne eficient până la 120 de ore după actul sexual, dar puțin mai puțin decât dacă este administrat mai devreme. 2) Când regimul cu levonorgestrel nu

este disponibil, se poate utiliza un contraceptiv oral combinat care conține etinilestradiol și levonorgestrel. Acesta se administrează ca o doză inițială de două până la șase comprimate, urmată de două până la șase comprimate 12 ore mai târziu. Cel puțin 20 de mărci de pilule contraceptive pot fi utilizate în acest mod. Pentru instrucțiuni specifice pentru fiecare marcă de pilulă, consultați www.not-2-late.com . Dacă se administrează în primele 72 de ore, rata de eșec a acestor scheme de tratament este de aproximativ 3%, iar medicația anti-greață este adesea necesară. 3) S-a demonstrat că mifepristona, 10 mg oral, în doză unică, are aceeași rată de eșec ca și schema de tratament cu levonorgestrel. Acest medicament nu este disponibil în prezent la această doză în Statele Unite. 4) Inserarea unui sterilet în decurs de cinci zile de la un act sexual neprotejat la mijlocul ciclului previne, de asemenea, sarcina, iar steriletele din cupru au fost testate în acest scop.

Informații despre clinicile sau medicii care oferă contracepție de urgență în Statele Unite pot fi obținute sunând la numărul 1-888-668-2528.

Allen RH și colab. Contracepția de urgență: o analiză clinică. Clin Obstet Gynecol. Decembrie 2007;50(4):927-36. [PMID: 17982335]

10. Avort

De la legalizarea avortului în Statele Unite în 1973, rata mortalității materne a scăzut semnificativ, deoarece avorturile autoprovocate și ilegale au fost înlocuite cu proceduri medicale mai sigure. Avorturile din primul trimestru de sarcină sunt efectuate prin aspirație vacuum, cu anestezie locală sau prin intervenții medicale. Dilatarea și evacuarea (D&E) , o variantă a aspirației vacuum, este utilizată în general în al doilea trimestru. Tehnicile care implică injectarea intra-amniotică de soluție salină hipertonică sau diverse scheme de administrare a prostaglandinelor, în combinație cu dilatatoare medicale sau osmotice, sunt uneori utilizate după 18 săptămâni. Mai multe scheme de avort care utilizează mifepristonă și doze multiple de misoprostol au fost raportate ca fiind eficiente în timpul celui de-al doilea trimestru. În general, avortul legal în Statele Unite are o rată a mortalității mai mică de 1 la 100.000. Ratele de morbiditate și mortalitate cresc odată cu vârsta gestațională. În prezent, în Statele Unite, 88% din avorturi sunt efectuate înainte de a 13-a săptămână de gestație și doar 1,3% după a 20-a săptămână. Dacă se decide efectuarea unui avort, trebuie depuse toate eforturile pentru a încuraja pacienta să solicite o procedură cât mai curând posibil. Deși au fost adoptate numeroase legi statale care restricționează accesul la avort, iar o lege federală interzice o variantă de dilatare și evacuare rar utilizată, avortul rămâne legal și disponibil până la și inclusiv viabilitatea fetală, în conformitate cu principiile stabilite în cazul Roe v. Wade.

Complicațiile care urmează unui avort includ retenția produselor de concepție (adesea asociată cu infecții și sângerări severe) și o sarcină ectopică nedetectată. Examinarea imediată a țesutului îndepărtat pentru a depista țesutul placentar poate exclude sau confirma diagnosticul de sarcină ectopică. Femeile cu febră, sângerări sau dureri abdominale după un avort trebuie evaluate; antibioticele cu spectru larg și reaspirația uterină sunt frecvent necesare. Spitalizarea este recomandabilă dacă salpingita acută necesită antibiotice intravenoase. Complicațiile care urmează unui avort ilegal necesită adesea îngrijiri de urgență pentru hemoragie, șoc septic sau perforație uterină.

Imunoglobulina Rh trebuie administrată tuturor femeilor Rh-negativ după un avort. Sunt indicate antibiotice profilactice; de exemplu, o singură doză de doxiciclină, 200 mg, administrată oral, cu 1 oră înainte de procedură. Mulți medici prescriu tetraciclină, 500 mg la fiecare 6 ore, timp de cinci zile după procedură, pentru a trata o presupusă infecție cu Chlamydia .

Mifepristona (RU 486) este aprobată de FDA ca abortiv oral; doza este de 600 mg în prima zi, urmată de 400 mcg de misoprostol oral în a treia zi. Această combinație are un succes de 95% în întreruperea sarcinilor până la nouă săptămâni de gestație, cu complicații minime. Un regim administrat mai frecvent, bazat pe dovezi, constă în mifepristonă, 200 mg pe cale orală în prima zi, urmată de 800 mcg de misoprostol vaginal, fie imediat, fie în decurs de 6 până la 8 ore. Deși nu este aprobată de FDA pentru această indicație, o combinație de metotrexat intramuscular, 50 mg/m² de suprafață corporală, urmată trei până la șapte zile mai târziu de 800 mcg de misoprostol vaginal, are un succes de 98% în întreruperea sarcinilor la opt săptămâni sau mai puțin. Reacțiile adverse minore, cum ar fi greața, vărsăturile și diareea, sunt frecvente în cazul acestor regimuri. Există o incidență de 5 până la 10% a hemoragiei sau a avortului incomplet care necesită chiuretaj uterin. Există un raport din 2005 privind patru decese care au avut loc la o săptămână după avortul medicamentos, asociate cu endometrită și
Sindromul șocului toxic cauzat de *Clostridium sordellii.* Pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni, medicii trebuie să fie conștienți de simptomele de prezentare, care includ tahicardie, hipotensiune arterială, edem, hemoconcentrație, leucocitoză severă și absența febrei.

Lièvre M și colab. Meta-analiză a 200 sau 600 mg de mifepristonă în asociere cu două prostaglandine pentru întreruperea sarcinii în stadiu incipient. Contraception. Iulie 2009;80(1):95-100. [PMID: 19501223]
Lipp A. O trecere în revistă a evoluțiilor în întreruperea medicamentoasă a sarcinii. J Clin Nurs. 2008 iunie;17(11):1411-8. [PMID: 18482139]

11. Sterilizare

În Statele Unite, aceasta este cea mai comună metodă de control al nașterilor pentru cuplurile care nu își doresc mai mulți copii. Deși sterilizarea este reversibilă, în unele cazuri intervențiile chirurgicale corespunzătoare pentru bărbați și femei sunt costisitoare, complicate și nu întotdeauna reușite. Prin urmare, pacienții ar trebui să primească consiliere atentă înainte de sterilizare și să considere procedura ca fiind permanentă.

Vasectomia este o procedură sigură și simplă în care canalul deferens este secționat și sigilat printr-o incizie scrotală sub anestezie locală. Studiile de urmărire pe termen lung la bărbații care au suferit vasectomie nu au arătat un risc crescut de boli cardiovasculare. Mai multe studii au relevat o posibilă legătură cu cancerul de prostată, dar dovezile sunt slabe și contradictorii.

Procedurile de sterilizare feminină includ electrocoagularea bipolară laparoscopică, plasarea de inele de plastic în trompele uterine sau minilaparotomia cu rezecție tubară Pomeroy. Avantajele laparoscopiei sunt durerea postoperatorie minimă, inciziile mici și recuperarea rapidă. Minilaparotomia poate fi efectuată cu instrumente chirurgicale standard sub anestezie locală sau generală. Cu toate acestea, este asociată cu dureri postoperatorii mai mari și o perioadă de recuperare mai lungă. Rata cumulativă de eșec la 10 ani pentru toate metodele combinate este de 1,85%, variind de la 0,75% pentru salpingectomia parțială postpartum și coagularea unipolară laparoscopică până la 3,65% pentru clemele cu arc; acest aspect trebuie discutat cu femeile preoperator. Unele studii au observat un risc crescut de neregularități menstruale ca o complicație pe termen lung a ligaturii tubare, dar rezultatele nu au fost consistente. FDA a

aprobat o nouă metodă de sterilizare transcervicală care implică plasarea unei microbucle de titan expansive în porțiunea proximală a trompelor uterine sub ghidaj histeroscopic. Rata sa de eficacitate este de 99,8% după un an.

► Când să se facă referire

Consultați medici cu experiență pentru inserarea implantului subdermic sau a altui sistem subcutanat, pentru inserarea unui sterilet, ocluzia sau ligatura trompelor uterine, vasectomie sau avort terapeutic.

Ogburn T și colab. Sterilizarea transcervicală: trecut, prezent și viitor. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007 Mar;34(1):57-72. [PMID: 17472865]
Peterson HB. Sterilizare. Obstet Gynecol. Ianuarie 2008;111(1):189-203. [PMID: 18165410]

VIOL

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Femeile nu își doresc în secret să fie violate și nici nu se așteaptă la viol, nu îl provoacă și nici nu se bucură de el.

► Violul este întotdeauna o experiență terifiantă în care majoritatea victimelor se tem pentru viața lor.

► De cele mai multe ori, violatorul este un bărbat ostil care folosește actul sexual pentru a intimida și umili o femeie.

► Informații generale

Violul sau agresiunea sexuală sunt definite legal în moduri diferite în diferite jurisdicții. Medicii și personalul departamentului de urgență care tratează victimele violurilor trebuie să fie familiarizați cu legile privind agresiunea sexuală din propriul stat. Dintr-o perspectivă medicală și psihosocială, este esențial ca cei care tratează victimele violurilor să recunoască natura neconsensuală și violentă a infracțiunii. Aproximativ 95% din cazurile de viol raportate implică femei. Penetrarea poate fi vaginală, anală sau orală; cu un penis, o mână sau un obiect străin. Absența leziunilor genitale nu implică consimțământul. Autorul poate fi un străin sau, mai des, cineva cunoscut victimei sau chiar un partener.

„Coitul ilegal" sau violul statutar reprezintă actul sexual cu o femeie înainte de vârsta majoratului, chiar și cu consimțământul acesteia.

Violul reprezintă o expresie a furiei, puterii și sexualității din partea violatorului, care este de obicei un bărbat ostil care folosește actul sexual pentru a teroriza și umili femeia. Femeile nu își doresc în secret să fie violate și nici nu se așteaptă la viol, nu îl provoacă și nu se bucură de el.

Violul provoacă vătămări fizice grave în 5 până la 10% din cazuri și este întotdeauna o experiență terifiantă în care majoritatea victimelor se tem pentru viața lor. Prin urmare, toate victimele suferă traume psihologice ulterioare. În plus, unele victime ale violului pot contracta infecții cu transmitere sexuală sau pot rămâne însărcinate.

Violul este o criză personală, iar fiecare femeie reacționează diferit, dar consecințele comune includ tulburările de anxietate și *tulburarea de stres posttraumatic (PTSD).* Sindromul traumei de viol include două faze principale: 1) imediată sau acută: o stare de șoc, plâns, agitație și neliniște care poate dura de la câteva zile la câteva săptămâni; persoana poate experimenta sentimente de furie, vinovăție sau rușine sau poate reprima aceste emoții ; reacțiile sale variază în funcție de personalitatea sa și de circumstanțele agresiunii; 2) întârziată sau cronică: problemele legate de agresiune pot apărea săptămâni sau luni mai târziu; stilul de viață și modelele de muncă ale persoanei se pot schimba; adesea se dezvoltă tulburări de somn sau fobii. Foarte rar, pierderea stimei de sine duce la sinucidere.

Medicii și personalul departamentelor de urgență care tratează victimele violurilor ar trebui să colaboreze cu centrele comunitare de criză pentru victimele violurilor sau cu alte instituții pentru a oferi sprijin și consiliere continuă.

ministrados durante seis meses, suprimen la ovulación. Los efectos adversos de síntomas vasomotores y desmineralización ósea pueden aliviarse con tratamiento adyuvante, como estrógenos equinos conjugados, 0.625 mg y noretindrona, 5 mg orales al día.

Medicul care consultă pentru prima dată o victimă suspectată de viol trebuie să fie înțelegător și sensibil. Începe cu o afirmație de genul: „Ceea ce ți s-a întâmplat este teribil. Aș vrea să te ajut.”

1. Trebuie obținut consimțământul scris al pacientei, tutorelui acesteia sau unei rude apropiate pentru orice examen ginecologic și fotografiere, atunci când este probabil să fie utilă ca probă. Dacă este necesară notificarea poliției, acest lucru trebuie făcut și se trebuie solicitat consiliere cu privire la conservarea și transportul probelor.
2. Istoricul pacientului este obținut și înregistrat cu propriile cuvinte. Trebuie inclusă succesiunea evenimentelor, adică ora, locul și circumstanțele. Trebuie notate data ultimei menstruații, dacă este sau nu însărcinată și ora celui mai recent act sexual dinaintea agresiunii sexuale. Se înregistrează detalii despre agresiune, cum ar fi penetrarea cavităților corporale, utilizarea de obiecte străine și numărul de agresori. Se notează dacă victima este calmă, agitată sau confuză (este posibil să fi fost implicate droguri sau alcool). Trebuie înregistrat dacă pacienta a mers direct la spital sau dacă s-a îmbăiat sau s-a schimbat de haine în prealabil. Constatările sunt înregistrate fără a se pune diagnostice provizorii, deoarece acestea ar fi eronate sau incomplete.
3. Persoana trebuie rugată să se dezbrace în timp ce stă în picioare pe un cearșaf alb. Părul, murdăria și frunzele, lenjeria intimă și orice haine rupte sau pătate trebuie păstrate ca probe. Materialul trebuie răzuit de sub unghii, iar părul pubian trebuie pieptănat pentru a obține dovezi; toate materialele trebuie puse în pungi sau plicuri de hârtie curate separate și etichetate cu atenție.
4. Pacientul este examinat, iar orice zone traumatizate sunt documentate și fotografiate. Corpul și organele genitale sunt examinate cu o lampă Wood pentru a identifica sperma, care are fluorescență ; în zonele pozitive, se prelevează frotiuri cu un tampon umed și se usucă la aer pentru a identifica fosfataza acidă. Colposcopia poate fi utilizată pentru a identifica zone mici de traumă cauzate de penetrarea forțată, în special la nivelul clitoridei.
5. Un examen ginecologic se efectuează cu atenție și blândețe, dar toate procedurile sunt explicate în prealabil și se obține consimțământul pacientei. Se utilizează un specul îngust, lubrifiat doar cu apă. Se recoltează material de pe pereții vaginali și de pe colul uterin folosind bețișoare sterile de bumbac, iar două frotiuri se obțin și se usucă la aer pe lame de sticlă curate. Se obțin frotiuri proaspete și uscate de secreții vaginale, care trebuie refrigerate pentru studii ulterioare de fosfatază acidă și ADN. De asemenea, se recoltează în același mod un tampon bucal (în jurul molarilor și obrajilor) și un tampon anal, dacă se consideră adecvat. Toate lamele trebuie etichetate cu atenție. Secrețiile se obțin din vagin, anus sau gură cu un tampon de bumbac pre-umezit, așezat imediat pe o lamă cu o picătură de soluție salină și acoperit cu o lamelă. Trebuie să căutați spermatozoizi mobili sau nemotili, la o mărire mare uscată, și să înregistrați procentul de forme mobile.
6. Trebuie solicitate teste de laborator adecvate, inclusiv culturi vaginale, anale sau orale (după caz) pentru *N. gonorrhoeae* și *Chlamydia.* Trebuie obținut un test Papanicolau de col uterin, un test uterin uterin pentru *Trichomonas vaginalis, un test de sarcină inițial și un test VDRL. Un* test confidențial de anticorpi HIV poate fi efectuat dacă pacienta dorește și repetat peste două până la patru luni dacă primul test este negativ. Testul de sarcină se repetă dacă următoarea menstruație nu are loc, iar testul VDRL se repetă peste șase săptămâni. Trebuie obținute probe de sânge (10 ml fără anticoagulant) și probe de urină (100 ml) dacă există antecedente de ingerare sau injectare forțată de droguri sau alcool.
7. Probele etichetate corespunzător, cum ar fi probele de laborator, sunt trimise medicului patolog clinician responsabil sau managerului tehnic al laboratorului în prezența martorilor (niciodată prin curier), astfel încât regulile de probă să nu fie încălcate.

► Tratament

Analgezicele sau sedativele trebuie administrate după cum este indicat, precum și anatoxina tetanică dacă lacerațiile profunde conțin particule de pământ sau praf.

cu Chlamydia se administrează ceftriaxonă, 125 mg intramuscular (pentru prevenirea gonoreei); metronidazol, 2 g în doză unică și azitromicină, 1 g oral, sau doxiciclină, 100 mg oral la fiecare 12 ore timp de șapte zile. Incubația sifilisului este probabil prevenită cu aceste medicamente, dar testul VDRL trebuie repetat la șase săptămâni după expunere.

Sarcina trebuie evitată prin utilizarea uneia dintre metodele de contracepție de urgență descrise anterior (în acest capitol), dacă este necesar.

Se administrează vaccinarea împotriva hepatitei B și se ia în considerare profilaxia împotriva HIV (Capitolul 31).

Femeile care sunt agresate sexual prezintă un risc mai mare de a suferi consecințe psihologice pe termen lung, cum ar fi tulburarea de stres posttraumatic și tulburările de anxietate; prin urmare, este de maximă importanță ca ele, rudele și prietenii lor să aibă acces la - îndrumare și sprijin psihologic constant.

► Când să se facă referire

Toate femeile care solicită îngrijire în urma agresiunii sexuale ar trebui trimise către o instituție cu experiență în îngrijirea victimelor agresiunii sexuale și cu autoritatea de a efectua expertize medico-legale, la cerere.

Martin SL și colab. Intervenții bazate pe asistență medicală pentru femeile care au suferit violență sexuală: o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Trauma Violence Abuse. Ianuarie 2007;8(1):3-18. [PMID: 17204597]

Vickerman KA și colab. Cercetarea rezultatelor tratamentului în caz de viol: constatări empirice și stadiul literaturii de specialitate. Clin Psychol Rev. Iulie 2009;29(5):431-48. [PMID: 19442425]

SINDROMUL MENOPAUZAL

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Încetarea menstruației din cauza îmbătrânirii sau a ooforectomiei bilaterale.

► Niveluri crescute de FSH și LH.

► Bufeuri și transpirații nocturne (la 80% dintre femei).

► Scăderea lubrifierii vaginale; subțierea mucoasei vaginale, cu sau fără dispareunie.

► Generalități

Termenul „menopauză” se referă la încetarea definitivă a menstruației, fie ca o parte normală a îmbătrânirii, fie ca urmare a îndepărtării chirurgicale a ambelor ovare. Într-un sens mai larg, așa cum este cel mai frecvent utilizat termenul, acesta denotă o perioadă de unu până la trei ani în care o femeie se adaptează la o scădere a fluxului menstrual și apoi la absența acestuia, împreună cu modificările fiziologice asociate, cum ar fi bufeurile, transpirațiile nocturne și uscăciunea vaginală.

Vârsta medie a menopauzei în societățile occidentale este în prezent de 51 de ani. Menopauza prematură este definită ca insuficiență ovariană și încetarea menstruației înainte de vârsta de 40 de ani; aceasta are adesea o bază genetică sau autoimună. Menopauza chirurgicală datorată ooforectomiei bilaterale este frecventă și poate provoca simptome mai intense din cauza scăderii rapide a hormonilor sexuali.

Nu există dovezi obiective care să ateste că încetarea funcției ovariene este asociată cu tulburări emoționale intense sau schimbări de personalitate . Cu toate acestea, în această perioadă pot apărea schimbări de dispoziție care tind spre depresie și anxietate. În plus, menopauza coincide adesea cu alte schimbări semnificative în viață, cum ar fi plecarea copiilor de acasă, o criză de identitate la vârsta mijlocie sau un divorț. Astfel de evenimente, împreună cu un sentiment de tinerețe pierdută, pot exacerba simptomele menopauzei și pot provoca suferință psihologică.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Încetarea menstruației. În general, ciclurile menstruale devin neregulate pe măsură ce se apropie menopauza. Ciclurile anovulatorii devin mai frecvente, cu durată neregulată și, ocazional, menoragie. Fluxul menstrual scade în cantitate din cauza secreției mai scăzute de estrogen, rezultând o creștere endometrială mai puțin abundentă. În cele din urmă, ciclurile se prelungesc, menstruațiile fiind fie absente, fie doar cu spotting. Dacă nu a existat sângerare timp de un an, tranziția la menopauză poate fi considerată completă. Orice sângerare după această perioadă necesită investigare prin chiuretaj endometrial sau aspirație pentru a exclude cancerul endometrial.

2. Bufeurile. Bufeurile (o senzație de căldură intensă la nivelul trunchiului și feței, însoțite de roșeață a pielii și transpirații) sunt observate la peste 50% dintre femei, ca o consecință a scăderii - nivelului hormonilor ovarieni; uneori încep înainte de încetarea menstruației, iar cauza lor este necunoscută. De obicei, persistă timp de doi sau trei ani, dar chiar și 16% dintre femeile în vârstă de 67 de ani le pot resimți. Acest disconfort este mai intens la femeile cu menopauză postoperatorie. Sunt nocturne și provoacă adesea transpirații și insomnie, ducând la oboseală în ziua următoare.

3. Atrofie vaginală. Odată cu scăderea secreției de estrogen, mucoasa vaginală se subțiază și lubrifierea scade, ceea ce poate duce la dispareunie. Deschiderea vaginală se îngustează. Examenul ginecologic relevă o mucoasă vaginală palidă și netedă, precum și un uter și un col uterin mici. Ovarele sunt rareori palpabile după menopauză. Activitatea sexuală continuă ajută la prevenirea - contracției țesuturilor.

4. Osteoporoza. Osteoporoza poate apărea ca o consecință târzie a menopauzei.

B. Date de laborator

Nivelurile serice de FSH și LH cresc. Citologia vaginală relevă un efect estrogenic scăzut, cu predominanță a celulelor parabazale, indicând o lipsă de maturare epitelială din cauza hipoestrogenismului.

► Tratament

A. Menopauza naturală

Îndrumarea și sprijinul din partea profesioniștilor din domeniul sănătății, a grupurilor de discuții pentru adulți și a materialelor de lectură ajută aproape toate femeile care au dificultăți de adaptare la menopauză. Simptomele fiziologice pot fi tratate după cum urmează.

1. Simptome vasomotorii. La femeile cu simptome vasomotorii moderate până la severe, cea mai eficientă strategie de ameliorare este reprezentată de schemele terapeutice cu estrogen sau estrogen/progesteron. Estrogenii conjugați pot fi administrați oral o dată pe zi, în doze de 0,3 mg, 0,45 mg sau 0,625 mg; 17 beta-estradiol, 0,5 sau 1 mg; sau sulfat de estronă, 0,625 mg. Estradiolul poate fi, de asemenea, aplicat transdermic sub formă de plasturi care se schimbă o dată sau de două ori pe săptămână și secretă zilnic 0,05 până la 0,1 mg de hormon. Cu excepția cazului în care uterul a fost îndepărtat, trebuie utilizat un regim terapeutic combinat de estrogen și progestativ, cum ar fi 1,5 sau 2,5 mg de metoxiprogesteron sau 0,1, 0,25 sau 0,5 mg de noretindronă, pentru a preveni hiperplazia endometrială sau cancerul.

Există, de asemenea, un plasture care conține estradiol și progesteron levonorgestrel. Hormonii orali sunt administrați în mai multe scheme diferite. Estrogenii sunt prescriși în zilele 1 până la 25 ale fiecărei luni calendaristice, iar 5 până la 10 mg de acetat de medroxiprogesteron se adaugă în zilele 14 până la 25. Hormonii sunt evitați din ziua 26 până la sfârșitul lunii, timp în care endometrul se elimină, producând menstruații ușoare, aproape întotdeauna nedureroase. O altă opțiune este administrarea de estrogeni împreună cu acetat de medroxiprogesteron, 2,5 mg oral zilnic, fără întrerupere. Această schemă produce sângerări inițiale sau spotting, dar în câteva luni, endometrul se atrofiază și sângerarea se oprește. Dacă pacienta a suferit o histerectomie, nu este necesară utilizarea unui progesteron.

studiul *Women's Health Initiative (WHI)* sugerează că femeile nu ar trebui să utilizeze terapia combinată cu estrogen și progesteron mai mult de trei sau patru ani. În acest studiu , riscul crescut de boli cardiovasculare, accident vascular cerebral și cancer de sân în cazul acestui regim a depășit beneficiile. Femeile care nu găsesc ameliorare cu tratamente alternative pot lua în considerare utilizarea continuă a terapiei combinate după ce au evaluat cu atenție riscurile și beneficiile. Alternativele la terapia hormonală pentru simptomele vasomotorii includ inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), cum ar fi paroxetina, 12,5 mg sau 25 mg administrată oral o dată pe zi, sau venlafaxina, 75 mg administrată oral o dată pe zi. Gabapentina, un anticonvulsivant, este, de asemenea, eficientă la o doză de 900 mg administrată oral o dată pe zi. În mod similar, clonidina, administrată oral sau transdermic, 100 până la 150 pg zilnic, poate reduce frecvența bufeurilor, dar utilizarea sa este limitată de efecte adverse, cum ar fi uscăciunea gurii, amețelile și hipotensiune arterială.

2. Atrofie vaginală. Un inel vaginal care conține 2 mg de estradiol, care poate fi lăsat la locul său timp de trei luni și este potrivit pentru

Utilizarea pe termen lung oferă o ameliorare eficientă a atrofiei vaginale. Absorbția sistemică minimă a estradiolului este minimă în cazul inelului, iar tratamentul cu progestativ pentru protejarea endometrului este inutil. Un inel cu doză mai mare, care conține 12,4 mg sau 24,8 mg de acetat de estradiol, eliberează o doză sistemică și nu este potrivit doar pentru tratarea atrofiei vaginale. Utilizarea pe termen scurt a cremei vaginale cu estrogen ameliorează simptomele atrofiei, dar, din cauza absorbției sale variabile, inelul vaginal sau substituția hormonală sistemică sunt preferabile. Propionatul de testosteron într-o bază de cremă cu efect de dispariție de 1% până la

2%, la o doză de 0,5 până la 1 g, poate fi utilizat în mod similar și este, de asemenea, eficient atunci când estrogenul este contraindicat. Este benefică aplicarea unui lubrifiant ușor, cum ar fi o cremă hidratantă fără parfum sau un gel solubil în apă, în momentul actului sexual.

3. Osteoporoză. (Vezi și discuția din capitolul 26.) Femeile ar trebui să consume cel puțin 800 mg de calciu zilnic, pe tot parcursul vieții. În plus, 1 g de calciu elementar trebuie administrat ca supliment zilnic în timpul și după menopauză; suplimentele de calciu trebuie administrate cu alimente pentru a îmbunătăți absorbția. Vitamina D, 800 UI/zi (unități internaționale pe zi) din alimente, lumina soarelui sau suplimente, este necesară pentru a crește absorbția calciului și a menține masa osoasă; un program zilnic de mers rapid și exerciții de întărire a brațelor și a părții superioare a corpului contribuie la menținerea masei osoase.

Femeile cu risc crescut de fracturi osteoporotice ar trebui să ia în considerare bifosfonații, raloxifenul sau terapia de substituție hormonală. Acest grup include femei caucaziene și asiatice, în special dacă au antecedente familiale de osteoporoză, sunt slabe, scunde, fumează și nu desfășoară activități fizice sau au avut un aport scăzut de calciu la vârsta adultă.

B. Riscurile terapiei hormonale

Studiile clinice randomizate, dublu-orb, controlate nu au demonstrat niciun beneficiu cardiovascular general al terapiei de substituție estrogen-progesteron la femeile aflate la postmenopauză, cu sau fără boală coronariană deja stabilită. În studiul WHI și în *Studiul privind Inima și Înlocuirea Estrogenului/Progesteronului* (HERS), riscurile generale pentru sănătate (risc crescut de evenimente coronariene, accident vascular cerebral, boală tromboembolică, cancer de sân și calculi biliari) au depășit beneficiile utilizării combinate de estrogen și progesteron. Progestinele contracarează unele, dar nu toate, efectele benefice ale estrogenului. Persoanele care au primit terapie de substituție hormonală (THS) pe termen lung numai cu estrogen și progesteron, chiar și în absența complicațiilor, trebuie sfătuite să o întrerupă, mai ales dacă nu prezintă simptome ale menopauzei. Un studiu auxiliar al WHI a arătat că THS cu estrogen și progesteron nu numai că nu a reușit să îmbunătățească funcția cognitivă, dar a crescut ușor riscul de declin cognitiv în grupul respectiv, comparativ cu cele care au primit placebo. Grupul tratat cu estrogen fără tratament de substituție în studiul WHI a demonstrat un risc scăzut de fractură de șold, o scădere mică, dar neglijabilă, a incidenței cancerului de sân și un risc crescut de accident vascular cerebral, fără dovezi de protecție împotriva bolilor coronariene. Studiul a arătat, de asemenea, o ușoară creștere a riscului combinat de afectare cognitivă ușoară și demență în cazul utilizării de estrogen, comparativ cu placebo, similar cu grupul tratat cu estrogen și progestativ. (Vezi și recenziile terapiei de substituție cu estrogen și progestativ din Capitolul 26.)

C. Menopauza chirurgicală

Declinul hormonal brusc rezultat în urma ooforectomiei provoacă, în general, simptome vasomotorii severe și apariția rapidă a dispareuniei și osteoporozei, cu excepția cazului în care se administrează tratament . Tratamentul de substituție estrogenică se inițiază, în general, imediat după intervenția chirurgicală. Estrogenii conjugați, 1,25 mg sulfat de estronă sau estradiolul, 2 mg, se administrează oral, timp de 25 de zile în fiecare lună. După vârsta de 45 până la 50 de ani, această doză poate fi redusă treptat la 0,625 mg estrogeni conjugați sau echivalentul acestora.

Comitetul de Practică al Societății Americane de Medicină Reproductivă. Terapia cu estrogen și progestativ la femeile aflate la postmenopauză. Fertile Steril. 2008 Nov;90(5 Suppl):S88-102. [PMID: 19007655]

Shen W și colab. Strategii de tratament pentru bufeuri. Expert Opinion Pharmacother. Mai 2009;10(7):1133-44. [PMID: 19405789]

Wren BG. Beneficiile estrogenului după menopauză: de ce terapia de substituție hormonală ar trebui oferită femeilor aflate la postmenopauză. Med J Aust. 16 martie 2009;190(6):321-5. [PMID: 19296814]

19 Obstetricia și tulburările obstétricos

Dr. Vanessa L. Rogers
Susan Cox, doctor în medicină

DIAGNOSTICUL DE GRAVĂ

Există avantaje în diagnosticarea sarcinii cât mai devreme posibil atunci când o femeie activă sexual are o abatere menstruală sau prezintă simptome care indică o sarcină. În cazul unei sarcini planificate, se poate oferi îngrijire prenatală la timp, prevenind administrarea de medicamente potențial dăunătoare și consumul de droguri și alcool, fumatul și expunerea la substanțe chimice la locul de muncă. În cazul unei sarcini neplanificate, se poate oferi consiliere privind adopția sau întreruperea sarcinii încă de la început.

► Teste de sarcină

Toate testele de sarcină din urină și sânge se bazează pe detectarea gonadotropinei corionice umane (hCG), care este produsă de placentă. Concentrația acesteia crește la scurt timp după implantare și aproape se dublează la fiecare 48 de ore, atingând un vârf la 50 până la 75 de zile, înainte de a scădea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Atât testele de sarcină de laborator, cât și cele efectuate la domiciliu utilizează anticorpi monoclonali specifici împotriva hCG, sunt efectuate pe ser sau urină și sunt precise din momentul în care este așteptată menstruația sau la scurt timp după aceea.

Comparativ cu sarcinile intrauterine, sarcinile ectopice pot prezenta niveluri mai scăzute de hCG, care se stabilizează sau scad prin măsurători seriale. Testele cantitative repetate de hCG la intervale de 48 de ore sunt utilizate pentru a diagnostica sarcina ectopică, precum și suspiciunea de sarcină molară, amenințarea de avort spontan și avortul spontan ratat. Compararea nivelurilor de hCG între laboratoare poate fi înșelătoare pentru o anumită pacientă, deoarece diferite standarde internaționale pot produce rezultate care variază de până la două ori. Concentrațiile de hCG prezintă uneori și provocări, deoarece trebuie măsurate serial. Cu toate acestea, nivelurile de progesteron rămân relativ stabile în primul trimestru. O singură măsurare a acestui hormon este cel mai bun indicator al viabilității sarcinii, deși există o zonă largă nedeterminată. Un nivel <5 ng/ml (16 nmol/l) sugerează o sarcină dificilă, în timp ce un nivel >25 mg/ml (80 nmol/l) indică o sarcină reușită. Nivelurile dintre aceste două intervale nu sunt definitive. Combinarea anumitor biomarkeri serici permite uneori o predicție mai bună a viabilității sarcinii.

El Bishry G și colab. Rolul măsurării unice a progesteronului seric în asociere cu beta hCG în gestionarea suspiciunii de sarcină ectopică. J Obstet Gynaecol. 2008 mai;28(4):413-7. [PMID: 18604677]

► Semne ale sarcinii

Următoarele semne și simptome sunt adesea asociate cu sarcina, dar niciunul nu este diagnostic. Evidența orei și frecvenței actului sexual este utilă pentru diagnosticarea sarcinii și determinarea datei concepției.

A. Simptome

Amenoree, greață și vărsături, sensibilitate și furnicături la sâni , urinare frecventă și urgență, „percepția loviturilor” (prima mișcare este detectată în jurul săptămânii 18) și creștere în greutate.

B. Semne (în săptămâni de la ultima menstruație)

Modificările sânilor (creștere, congestie vasculară, colostru) încep la începutul sarcinii și continuă până după naștere. În jurul celei de-a șaptea săptămâni, apare cianoza vaginului și a porțiunii cervicale, împreună cu înmuierea colului uterin. Joncțiunea cervicouterina se înmoaie până în săptămâna a opta, iar corpul colului uterin crește și se înmoaie difuz după săptămâna a opta. Momentul creșterii abdominale depinde de tipul individual de corp, dar aproape întotdeauna apare în timpul celei de-a șaisprezecea săptămâni.

Fundul uterin este palpabil deasupra simfizei pubiene la 12 până la 15 săptămâni după ultima menstruație și ajunge la ombilic la 20 până la 22 de săptămâni. Bătăile inimii fetale pot fi auzite cu ecografie Doppler între 10 și 12 săptămâni de gestație și cu un fetoscop obișnuit la 20 de săptămâni.

Diagnostic diferențial

Un uter negravidat, mărit de fibroame, poate fi confundat cu un uter gestant, dar acesta este de obicei foarte ferm și neregulat. O tumoră ovariană poate fi observată pe linia mediană, deplasând uterul negravidat într-o parte sau înapoi. Ecografia și un test de sarcină vor stabili diagnosticul precis în aceste circumstanțe.

Prima vizită prenatală trebuie să aibă loc cât mai curând posibil după diagnosticarea sarcinii și să includă următoarele: istoric medical, - examen fizic, analize de laborator, consiliere a pacientei, precum și studii și proceduri.

► Anamneză

Este foarte important să se obțină vârsta, originea etnică și ocupația pacientei . De asemenea, se investighează data ultimei menstruații și dacă aceasta a fost normală, posibilele date de concepție, prezența sângerărilor după ultima menstruație, istoricul medical, sarcinile

Se determina el método del nacimiento según el estado materno y fetal. Se prefiere el parto vaginal, puesto que genera una menor hemorragia que la cesárea y se necesitan menos factores de la coagulación. La cesárea se reserva para las indicaciones fetales habituales.

anterioare (durată, rezultat și complicații) și simptomele sarcinii actuale. De asemenea, este important să se discute obiceiurile alimentare ale pacientei, precum și consumul de cofeină, tutun, alcool sau medicamente (Tabelul 19-1). În plus, se investighează dacă există antecedente familiale de anomalii congenitale și boli ereditare, antecedente personale de varicelă în copilărie sau orice infecție cu transmitere sexuală (ITS) anterioară sau factori de risc pentru infecția cu HIV.

Examen fizic

Trebuie înregistrate înălțimea, greutatea și tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic general, inclusiv al sânilor. - Examinarea abdominală și pelviană trebuie să includă următoarele: 1) măsurarea dimensiunilor uterine sau a înălțimii fundului de sarcină; 2) evaluarea simetriei și a adecvării pelvisului osos; 3) evaluarea colului uterin pentru anatomia structurală, infecții, efaciere și dilatare; și 4) detectarea zgomotelor cardiace fetale cu un dispozitiv Doppler după săptămâna 10.

Tabelul 19-1. Medicamente utilizate în mod obișnuit care sunt teratogene sau fetotoxice. [1]

Alcool	Litiu
Androgeni	Metotrexat
Antagoniști A-II	Misoprostol
Anticonvulsivante (fenitoină, acid)	AINS (al treilea trimestru)
acid valproic, carbamazepină)	Opioide (utilizare prelungită)
Benzodiazepine	Progestine
Carbarsonă (amebicid)	Rezerpină
Ciclofosfamidă	Ribavirină
Cloramfenicol (al treilea trimestru de	ISRS
Diazoxid	Sulfonamide (al treilea trimestru de
Dietilstilbestrol	Fumat
Disulfiram	Talidomidă
Ergotamină	Tetracicline (al treilea trimestru de
Estrogeni	Trimetoprim (al treilea trimestru de
Griseofulvină	Warfarină și alte anticoagulante
Inhibitori ai ECA	cumarine
Isotretinoină	Iod radioactiv (antitiroidian)

[1] Multe alte medicamente sunt, de asemenea, contraindicate în timpul sarcinii . Necesitatea oricărui medicament trebuie evaluată în raport cu potențialele sale efecte adverse. Informații suplimentare pot fi obținute de la producător sau din diverse registre de teratogenitate din Statele Unite.

ECA, enzimă de conversie a angiotensinei; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

► Teste de laborator

Sunt indicate analiza urinei, cultura unei probe de urină din jetul mijlociu obținută prin tehnica aseptică, glicemia, hemoleucograma completă cu indici de celule roșii din sânge, testarea serologică pentru sifilis, titrul anticorpilor anti-rubeolă, istoricul imunității la varicelă, grupa sanguină și factorul Rh, detectarea anticorpilor și testarea antigenului de suprafață al hepatitei B (HBsAg). Screeningul HIV trebuie oferit tuturor femeilor însărcinate. Culturile pentru *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis* sunt în general solicitate împreună cu un test Papanicolau de col uterin. Toate femeile de culoare trebuie să fie examinate pentru anemia falciformă. Persoanele de origine africană, asiatică sau mediteraneană cu anemie sau volum corpuscular mediu (MCV) scăzut trebuie supuse electroforezei pentru a identifica anomaliile hemoglobinei (Hb S, C, F, talasemii *A* și P). Testarea cutanată pentru tuberculoză este indicată la populațiile cu risc crescut. Screeningul pentru aneuploidia fetală poate fi efectuat în primul și al doilea trimestru de sarcină, iar tuturor femeilor ar trebui să li se ofere acest serviciu, ideal înainte de a 20-a săptămână de gestație. Testele neinvazive efectuate în primul trimestru de sarcină pentru detectarea sindromului Down includ ecografia translucenței nucale și concentrațiile serice de PAPP-A (proteina plasmatică A asociată sarcinii) și subunitatea p liberă a hCG. În timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, se poate efectua un test de sânge „cvadruplu", care măsură anticorpii monoclonali serici-fetoproteina A (msAFP), hCG, estriolul neconjugat și inhibina A. Testele din primul și al doilea trimestru de sarcină au rate de detectare similare. Atunci când testele din primul și al doilea trimestru de sarcină sunt combinate (screening integrat), rata de detectare este și mai mare. În acest fel, femeilor cu risc crescut de aneuploidie li se poate oferi prelevarea de vilozități coriale sau amniocenteza genetică, în funcție de vârsta gestațională. Cuplurile de origine evreiască est-europeană (aşkenază) pot fi supuse screeningului hematologic pentru boala Tay-Sachs, sindromul Canavan și disautonomia familială. Cuplurile de origine franco-canadiană sau Cajun sunt, de asemenea, supuse screeningului pentru boala Tay-Sachs. Tuturor femeilor însărcinate li se oferă screening pentru fibroză chistică, iar celor cu risc de hepatită C li se oferă testarea anticorpilor pentru această infecție.

Femeile însărcinate care lucrează în profesii cu risc ridicat și cele care au contact acasă cu o persoană purtătoare a virusului hepatitei B sau cu un pacient aflat la hemodializă și care au un test prenatal negativ pentru HBsAg prezintă un risc ridicat de a contracta hepatita B. Acestea trebuie vaccinate în timpul sarcinii. Femeile însărcinate în timpul sezonului gripal ar trebui, de asemenea, să primească vaccinul antigripal, indiferent de vârsta gestațională.

► Consiliere pentru pacienți

A. Consultații prenatale

Îngrijirea prenatală trebuie să înceapă prompt și să se respecte un program de controale regulate: în primele 28 de săptămâni, la fiecare patru; între săptămânile 28 și 36, la fiecare două; și din săptămâna 36 încolo, săptămânal.

B. Hrănire

Consumați o dietă echilibrată care să includă principalele grupe alimentare.

1. Luați vitamine prenatale care conțin fier și acid folic. Evitați suplimentele care nu sunt special formulate pentru femeile însărcinate, deoarece acestea conțin uneori niveluri periculoase ale anumitor vitamine.
2. Așteptați-vă să luați în greutate între 9 și 18 kg. Nu țineți diete pentru a pierde în greutate în timpul sarcinii.
3. Reduceți aportul de cofeină la maximum o ceașcă de cafea, ceai sau băuturi cola cu cofeină pe zi.
4. Evitați carnea crudă sau insuficient gătită, sau peștele despre care se știe că conține niveluri ridicate de mercur.
5. Consumați fructe și legume proaspete și spălați-le înainte de a le consuma.

C. Medicamente

Nu luați niciun medicament decât dacă este prescris sau autorizat de un medic.

D. Alcoolul și alte substanțe

Abținerea de la alcool, tutun și toate drogurile recreaționale („de stradă") este esențială. Nu a fost stabilit un nivel sigur de consum de alcool în timpul sarcinii. Efectele fetale se manifestă sub forma **sindromului alcoolic fetal** , care include restricție de creștere , anomalii faciale, scheletice și cardiace, precum și disfuncții severe ale sistemului nervos central. Se crede că aceste efecte rezultă din toxicitatea directă a etanolului, precum și a metaboliților săi, cum ar fi acetaldehida.

Fumatul expune fătul la monoxid de carbon și nicotină, ceea ce duce la diverse rezultate adverse ale sarcinii. La femeile fumătoare s-a demonstrat un risc crescut de dezlipire de placentă, placentă previa și ruptură prematură a membranelor. Nașterea prematură apare cu 20% mai frecvent la femeile fumătoare, iar greutatea la naștere a copiilor lor este, în medie, cu 200 de grame mai mică decât cea a nefumătoarelor. Pacientele fumătoare ar trebui să renunțe la fumat sau cel puțin să reducă numărul de țigări pe care le fumează pe zi la cel mai mic nivel posibil. Medicii ar trebui să ofere consiliere pentru renunțarea la fumat în timpul sarcinii, deoarece femeile sunt mai motivate să se schimbe în această perioadă. De asemenea, ar trebui să evite expunerea la fumul de țigară pasiv.

Uneori, efectele adverse ale drogurilor ilicite agravează rezultatele sarcinii. Consumul de cocaină în timpul sarcinii este asociat cu un risc crescut de ruptură prematură a membranelor, naștere prematură, dezlipire de placentă, restricție de creștere intrauterină, deficite neurocomportamentale și sindrom de moarte subită a sugarului. Efecte gestaționale adverse similare sunt observate în cazul consumului de amfetamine, reflectând probabil potențialul vasoconstrictor atât al amfetaminelor, cât și al cocainei. Efectele adverse asociate cu consumul de opioide includ restricția de creștere intrauterină, prematuritatea și moartea fetală.

E. Razele X și alte expuneri nocive

Radiografiile trebuie evitate, cu excepția cazului în care este absolut necesar și aprobat de un medic. Protecția abdominală trebuie utilizată ori de câte ori este posibil. Medicul dentist și medicii trebuie informați că pacienta este însărcinată. Trebuie evitate pericolele chimice sau radiațiile, precum și căldura excesivă în băi sau saune și manipularea fecalelor sau a așternutului pisicilor. În timpul grădinăritului, trebuie purtate mănuși.

F. Odihnă și activitate

Trebuie asigurat un odihnă zilnică adecvat. Trebuie evitate muncile sau activitățile fizice solicitante, în special cele care implică - ridicarea sau transportul de greutăți mari. Exercițiile fizice trebuie practicate în mod regulat, la un nivel ușor spre moderat. De asemenea, în timpul sarcinii trebuie evitate epuizarea, exercițiile fizice periculoase și noile programe de antrenament sportiv. Ritmul cardiac trebuie menținut sub 140 de pulsații pe minut în timpul exercițiilor fizice.

G. Cursuri prenatale

Se recomandă ca cuplul să se înscrie la un curs de pregătire pentru naștere cu mult înainte de data estimată a nașterii.

► Studii și proceduri

A. În fiecare consultație

greutatea, tensiunea arterială, înălțimea fundului uterin și ritmul cardiac fetal, iar pacienta este prelevată o probă de urină pentru a determina nivelurile de proteine și glucoză. Se răspund la orice întrebări pe care le-ar putea avea cu privire la sarcină, sănătate și nutriție.

B. Șase până la 12 săptămâni

Medicul trebuie să confirme dimensiunea și creșterea uterului printr-un examen pelvin. Este important să se confirme bătăile inimii fetale (audibile între 10 și 12 săptămâni de gestație folosind ecografia Doppler). În acest moment, femeii trebuie să i se facă teste de screening în primul trimestru și discuții despre posibilitatea testării aneuploidiei (vezi Teste de laborator în paragrafele anterioare). Prelevarea de vilozități coriale se realizează în această perioadă (11 până la 13 săptămâni).

C. 16 până la 20 de săptămâni

În această perioadă, se efectuează screening cvadruplu și amniocenteza, conform indicațiilor și solicitărilor pacientei (vezi Analize de laborator). De asemenea, se efectuează o ecografie fetală pentru a stabili vârsta gestațională și a evalua anatomia fetală. O ecografie mai timpurie oferă o vârstă gestațională mai precisă, iar o ecografie ulterioară demonstrează anatomia fetală mai detaliat . Momentul optim pentru această ecografie este între 18 și 20 de săptămâni de sarcină.

D. 20 până la 24 de săptămâni

Pacienta trebuie informată despre semnele și simptomele travaliului prematur și ale rupturii membranelor. Se recomandă măsurarea lungimii colului uterin prin ecografie după 18 săptămâni dacă există antecedente de naștere prematură (>2,5 cm este normal).

E. 24 de săptămâni până la livrare

O ecografie se efectuează conform indicațiilor. Dimensiunea și creșterea fetală sunt evaluate în general atunci când înălțimea fundului de făt este cu 3 cm mai mică decât cea așteptată pentru vârsta gestațională. În cazul sarcinilor multiple, o ecografie trebuie efectuată la fiecare patru până la șase săptămâni pentru a verifica dacă există o creștere discordantă.

F. 24 până la 28 de săptămâni

Pentru detectarea diabetului gestațional, se administrează o încărcătură de glucoză de 50 g, iar glicemia se măsoară după 1 oră. Când valorile sunt anormale (>140 mg/100 ml), trebuie efectuat un test de toleranță la glucoză la 3 ore (Tabelul 19-4).

G. 28 de săptămâni

Dacă detectarea sistematică inițială a anticorpilor nu dă rezultate pozitive, testul trebuie repetat la femeile Rh-negative, dar rezultatele nu sunt necesare înainte de administrarea imunoglobulinei Rh $_{sau}$ (D) (vezi mai jos).

H. 28 până la 32 de săptămâni

O hemoleucogramă completă trebuie repetată pentru a verifica prezența anemiei în timpul sarcinii. În acest moment se efectuează adesea screening pentru sifilis și, eventual, HIV. Personalul care efectuează aceste teste trebuie să fie pe deplin familiarizat cu reglementările locale, deoarece cerințele și standardele variază.

I. 28 de săptămâni până la livrare

Elementele care trebuie evaluate sunt poziția și prezentarea fătului. Femeia va fi chestionată la fiecare vizită despre apariția semnelor sau simptomelor de travaliu prematur sau ruptură de membrane. De asemenea, la fiecare ședință, se va evalua percepția femeii asupra mișcărilor fetale. Dacă este indicat medical , se va efectua un test prenatal pentru a evalua fătul.

J. 36 de săptămâni până la livrare

Testarea pentru sifilis și infecția cu HIV va trebui repetată (conform ghidurilor locale), la fel ca și culturile cervicale pentru *N. gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis* în sarcinile cu risc crescut. Pacienta va fi informată despre semnele travaliului, spitalizare, gestionarea travaliului și a nașterii și opțiunile pentru ameliorarea durerii și anestezie. Examinările cervicale săptămânale nu sunt necesare, cu excepția cazului în care este indicat pentru a evalua o situație clinică specifică. Întreruperea sarcinii (prin inducție sau cezariană) înainte de 39 de săptămâni de gestație necesită confirmarea maturității pulmonare fetale.

Centrele *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (CDC) recomandă screeningul prenatal pe scară largă pentru colonizarea cu streptococi de grup B prin cultură în timpul sarcinii. O singură probă standard de cultură se obține din vaginul distal și anorect între 35 și 37 de săptămâni de gestație. Profilaxia nu este necesară dacă cultura este negativă. Pacientele cu culturi pozitive primesc profilaxie cu penicilină în timpul travaliului și nașterii. Cu excepția cazurilor în care se observă streptococ de grup B în urină, colonizarea asimptomatică nu este corectată înainte de travaliu. Cu toate acestea, femeile care au avut anterior un copil cu infecție sistemică cu streptococi de grup B sau care au bacteriurie de grup B în timpul acestei sarcini ar trebui să primească profilaxie în timpul travaliului, indiferent de situație, iar culturile rectovaginale nu sunt necesare. Femeile la care nu s-au obținut culturi în săptămânile 35-37 sau ale căror rezultate sunt necunoscute primesc profilaxie numai atunci când prezintă factorii de risc: temperatură în timpul travaliului mai mare de 38°C, ruptură de membrane pentru mai mult de 18 ore, naștere înainte de 37 de săptămâni de gestație.

Schema profilactică de rutină recomandată include penicilină G, 5 milioane de unități intravenoase ca doză de încărcare, urmată de 2,5 milioane de unități intravenoase la fiecare 4 ore până la naștere. Pacientele cu alergie la penicilină, dar care nu prezintă risc crescut de anafilaxie, pot primi 2 g de cefazolin intravenos ca doză inițială, urmată de 1 g intravenos la fiecare 8 ore până la naștere. La femeile cu risc crescut de anafilaxie, se administrează vancomicină 1 g intravenos la fiecare 12 ore până la naștere sau, după testarea confirmată a sensibilității pentru un streptococ izolat de grup B, clindamicină 900 mg intravenos la fiecare 8 ore sau eritromicină 500 mg intravenos la fiecare 6 ore până la naștere.

K. 41 de săptămâni

Cervixul este examinat pentru a determina probabilitatea inducerii cu succes a travaliului. Pe baza acestei examinări, travaliul poate fi indus atunci când colul uterin este favorabil (în general >2 cm sau mai mult și >50% sau mai mult efaciament, vertex la -1, col uterin moale și în poziție mediană). Dacă colul uterin este nefavorabil, se inițiază testarea fetală pre-travaliu. Inducerea se efectuează la 42 de săptămâni de gestație, indiferent de constatările examenului cervical.

Comitetul ACOG pentru Genetică. Avizul nr. 298 al Comitetului ACOG. Screening prenatal și preconcepțional pentru purtătorii de boli genetice la persoanele de origine evreiască est-europeană. Obstet Gynecol. 2004 aug.;104(2):425-28. [PMID: 15292027]

Buletinele de practică ale Comitetului ACOG. Buletinul de practică ACOG nr. 77: screening pentru anomalii cromozomiale fetale. Obstet Gynecol. Ianuarie 2007;109(1):217-27. [PMID: 17197615]

Kirkham C și colab. Îngrijire prenatală bazată pe dovezi: Partea I. Probleme generale de îngrijire și consiliere prenatală. Am Fam Physician. 1 aprilie 2005; 71(7): 1307-16. [PMID: 15832534]

NUTRICIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Nutriția în timpul sarcinii poate afecta sănătatea maternă, precum și dimensiunea și bunăstarea sugarului. Femeile însărcinate ar trebui să primească consiliere nutrițională la începutul îngrijirii prenatale și să aibă acces la programe de alimentație suplimentară, dacă este necesar. Această consiliere ar trebui să pună accentul pe abstinența de la alcool, fumat și droguri recreaționale. Cafeina și îndulcitorii artificiali ar trebui consumați doar în cantități mici. „Caloriile goale" ar trebui evitate, iar următoarele alimente ar trebui incluse în dietă: proteine animale și vegetale, lapte și produse lactate, cereale și pâine integrală, precum și fructe și legume, în special legume cu frunze verzi.

Creșterea în greutate în timpul sarcinii ar trebui să fie de 9 până la 18 kg, ceea ce include greutatea adăugată a fătului, placentei și lichidului amniotic, precum și țesuturile reproducătoare materne, fluidele , sângele, rezervele crescute de grăsime și masa musculară slabă. Rezervele de grăsime maternă furnizează resurse calorice pentru sarcină și alăptare; restricționarea greutății în timpul sarcinii pentru a preveni dezvoltarea acestor rezerve de grăsime poate afecta dezvoltarea altor țesuturi fetale și materne și nu este recomandabilă. Femeile obeze pot avea copii normali cu o creștere în greutate mai mică (7 până la 10 kg), dar acestea ar trebui încurajate să consume alimente de înaltă calitate. În condiții normale, o femeie însărcinată ia în greutate între 0,908 și 2,27 kg în primul trimestru și puțin sub 450 g/săptămână ulterior, necesitând încă 200 până la 300 kcal/zi (în funcție de consumul energetic) și 30 g/zi mai multe proteine, pentru un aport total de aproape 75 g/zi. Un aport caloric adecvat în timpul sarcinii ajută la prevenirea problemelor asociate cu greutatea mică la naștere.

Restricția strictă a aportului de sare nu este necesară. Deși - consumul de alimente foarte sărate sau procesate, cum ar fi gustările, nu este recomandabil, este permis un consum de 2 până la 3 g de sodiu pe zi. Necesarul crescut de calciu în timpul sarcinii (1200 mg pe zi) poate fi satisfăcut cu lapte, produse lactate, legume verzi, produse din soia, tortilla de porumb și suplimente de carbonat de calciu.

Nevoia crescută de fier și acid folic trebuie satisfăcută prin alimente și suplimente de vitamine și minerale. (Consultați secțiunea despre anemia în timpul sarcinii.) Aportul excesiv de vitamine nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece poate provoca - malformații congenitale sau tulburări metabolice. Cu toate acestea, un supliment prenatal echilibrat care conține 30 până la 60 mg de fier elementar, 0,5 până la 0,8 mg de folat și dozele zilnice recomandate de diverse vitamine și minerale este utilizat pe scară largă în Statele Unite și poate fi benefic pentru multe femei care nu mănâncă bine. Există dovezi că suplimentarea cu acid folic înainte și după concepție poate reduce riscul de defecte de tub neural la făt. Din acest motiv, Serviciul de Sănătate Publică din SUA recomandă un aport zilnic de 0,4 mg de acid folic pentru toate femeile

însărcinate și femeile de vârstă fertilă. Femeile cu antecedente de defect de tub neural într-o sarcină anterioară pot necesita doze suplimentare mai mari, conform celor stabilite de furnizorii lor de servicii medicale. Lacto-vegetarienii și ovo-lacto-vegetarienii au, în general, rezultate bune ale sarcinii; Totuși, vegetarienii care nu consumă ouă sau produse lactate ar trebui să își evalueze dieta pentru a se asigura că consumă suficiente calorii și proteine și ar trebui să ia suplimente orale de vitamina B12 în timpul sarcinii și alăptării.

Eichholzer M și colab. Acidul folic: o provocare pentru sănătatea publică. Lancet. 22 aprilie 2006;367(9519):1352-61. [PMID: 16631914]
Yu CK și colab. Obezitatea în timpul sarcinii. BJOG. Octombrie 2006; 113(10): 1117-25. [PMID: 16903839]

PREVENIREA BOLII HEMOLITICE A NOU-NĂSCUTULUI (eritroblastoză fetală)

Anticorpul anti-Rh(D) este cauza majorității cazurilor de boală hemolitică a nou-născutului (eritroblastoză fetală). Aproximativ 15% dintre persoanele caucaziene și o proporție mult mai mică de persoane de culoare și asiatice sunt Rh (D) negative. Când o femeie Rh (D) negativă poartă un făt Rh(D) pozitiv , ea dezvoltă anticorpi anti - Rh (D) atunci când globulele roșii fetale intră în fluxul său sanguin în timpul episoadelor minore de sângerare fetomaternă la începutul primului trimestru de sarcină sau în timpul travaliului, avortului spontan, sarcinii ectopice, dezlipirii de placentă sau altor cazuri de sângerare prematură. Odată produs, acest anticorp rămâne în circulația femeii și prezintă un risc de boală hemolitică la fetușii Rh-pozitivi ulteriori.

Imunizarea pasivă împotriva bolii hemolitice a nou-născutului se realizează cu imunoglobulină Rh(D) , un concentrat purificat de anticorpi împotriva antigenului Rh(D). Această imunoglobulină Rh(D) (un flacon intramuscular de 300 pg) se administrează mamei în primele 72 de ore după naștere (sau după avort indus sau spontan, sau sarcină ectopică). Anticorpii din imunoglobulină distrug celulele fetale Rh-pozitive, astfel încât mama să nu producă anti-Rh (D). În timpul sarcinii ulterioare Rh-pozitive, eritroblastoza este prevenită. O altă măsură de siguranță este administrarea sistematică a - imunoglobulinei în timpul celei de-a 28-a săptămâni de sarcină. Concentrația anticorpilor generați pasiv este prea mică pentru a avea vreun efect asupra fătului Rh-pozitiv. Eliminarea maternă a globulinei este lentă, astfel încât protecția persistă timp de 12 săptămâni.

Boala hemolitică de grade variabile, de la ușoară la severă, continuă să apară în asociere cu alte subgrupuri Rh (C, Co, E) sau cu factorii Kell, Kidd și alți factori. Prin urmare, prezența anticorpilor atipici trebuie depistată în timpul celui de-al treilea trimestru al tuturor sarcinilor.

Eder AF. Actualizare privind HDFN: informații noi despre controversele de lungă durată . Immunohematology. 2006;22(4):188-95. [PMID: 17430078]

LACTAȚIE

Alăptarea trebuie încurajată prin îndrumare pe tot parcursul sarcinii și al perioadei postpartum. Este important să se informeze mama despre beneficiile alăptării, cum ar fi imunitatea pentru nou-născut, satisfacția emoțională, legătura dintre mamă și copil și economiile economice. Perioada de amenoree asociată cu alăptarea frecventă și constantă oferă o oarecare protecție împotriva sarcinii (deși nu este în întregime fiabilă) până la reluarea menstruației, între șase și doisprezece luni după naștere sau până când intensitatea alăptării scade. Dacă mama trebuie să se întoarcă la muncă, chiar și o perioadă scurtă de alăptare este benefică. Transferul de imunoglobuline în colostru și laptele matern protejează sugarul împotriva numeroaselor infecții sistemice și intestinale. Macrofagele și limfocitele transferate la sugar prin laptele matern au o funcție imunoprotectoare importantă. Flora intestinală a sugarilor alăptați inhibă creșterea microorganismelor patogene. Prin urmare, sugarii alăptați suferă mai puține infecții bacteriene și virale, diaree mai puțin frecventă și mai puține probleme alergice decât sugarii hrăniți cu biberonul, iar tendința lor spre obezitate în timpul copilăriei și al vârstei adulte este mai mică.

Alăptarea frecventă la cerere crește producția de lapte și duce la rezultate mult mai reușite ale alăptării. Proaspetele mame au nevoie de sprijin și încurajare din partea medicilor, asistentelor medicale și a altor mame care alăptează. Producția de lapte crește odată cu suptul și odihna.

Mamele care alăptează ar trebui să consume mai mult de 2 litri de lichide zilnic. Aportul zilnic recomandat în Statele Unite este de 21 de grame de proteine suplimentare (pe lângă valoarea de bază de 44 de grame zilnică pentru o femeie adultă) și încă 550 kcal pe zi în primele șase luni de alăptare. Aportul de calciu ar trebui să fie de 1.200 mg pe zi. Este recomandabil să se continue administrarea de suplimente de vitamine și minerale prenatale. Vegetarienii stricti care nu consumă lapte sau ouă ar trebui să ia suplimente de vitamina B12 în timpul sarcinii și alăptării.

1. Efectele medicamentelor asupra mamei care alăptează

Unele medicamente luate de mamele care alăptează se acumulează în laptele matern și sunt transmise nou-născutului (Tabelul 19-2). Cantitatea de medicament care intră în lapte depinde de solubilitatea lipidică, de mecanismul de transport și de gradul de ionizare.

2. Suprimarea alăptării

A. Supresie mecanică

Cea mai simplă și sigură metodă de a opri alăptarea odată ce aceasta a început este să oferiți bebelușului lapte într-un biberon sau o cană.

Tabelul 19-2. Medicamente și substanțe care necesită o evaluare atentă a riscurilor înainte de prescrierea femeilor care alăptează. [1]

Categorie	Medicamente sau compuși specifici
Analgezice	Meperidină, oxicodonă
Medicamente antiartritice	Săruri de aur, metotrexat, doze mari de acid acetilsalicilic
Anticoagulante	Fenindione [2]
Antidepresive și litiu	Fluoxetină, doxepină, litiu [2]
Antiepileptice	Fenobarbital, etosuximidă, pidonă
Antimicrobiene	Cloramfenicol, tetraciclină
Agenți antineoplazici	Toate (de exemplu, ciclofosfamidă, [2] metotrexat, [2] doxorubicină [2])
Anxiolitice	Diazepam, alprazolam
Medicamente cardiovasculare și antihipertensive	Acebutolol, amiodaronă, atenolol, nadolol, sotalol
Medicamente endocrine și hormoni	Estrogeni, bromocriptină [2]
Imunosupresoare	Ciclosporină, [2] azatioprină
Medicamente pentru sistemul respirator	Teofilină
Compuși radioactivi	Toate
Droguri	Toate

Substanțe nemedicinale	Etanol, cafeină, nicotină
Diverse compuși	Ioduri și iod, ergotamină, [2] ergonovină

[1] Retipărit cu permisiunea lui Dershewitz RA, ed. *Ambulatory Pediatric Care*, LWW, 1999. Nu acoperă medicamentele pentru care nu există informații , deși este necesară evaluarea riscului înainte de prescrierea acestora.
Utilizarea acestor medicamente la femeile care alăptează este contraindicată conform Academiei Americane de Pediatrie.

Nou-născutul își reduce treptat producția de lapte pe parcursul a trei săptămâni. Cantitatea de lapte produsă scade pe măsură ce cererea scade, iar disconfortul este minim. Când este necesar să se oprească brusc alăptarea, mama trebuie să evite stimularea mamelonului, să se abțină de la exprimarea laptelui și să poarte un sutien care să susțină bine alăptarea. Compresele cu gheață și analgezicele sunt utile. Aceeași tehnică se folosește atunci când se dorește oprirea alăptării înainte de începerea acesteia. Angorjarea se rezolvă treptat în două până la trei zile.

B. Supresie hormonală

Anterior, preparatele hormonale orale și injecțiile cu acțiune prelungită au fost utilizate pentru a suprima lactația. Cu toate acestea, din cauza eficacității lor îndoielnice și, mai presus de toate, a efectelor adverse, cum ar fi evenimentele tromboembolice și creșterea excesivă a părului, utilizarea lor în acest scop a fost întreruptă. În mod similar, suprimarea lactației cu bromocriptină trebuie evitată, deoarece au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială severă, convulsii, accident vascular cerebral și infarct miocardic în cazul utilizării acestui medicament.

Britton C și colab. Sprijin pentru mamele care alăptează. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD001141. [PMID: 17253455]

CĂLĂTORII ȘI IMUNIZĂRI ÎN TIMPUL SARCINII

În timpul unei sarcini cu risc scăzut și altfel normale, călătoriile pot fi planificate cu cea mai mare siguranță între săptămânile 18 și 32. Zborurile comerciale pe aeronave presurizate nu reprezintă o amenințare pentru făt. Un loc pe culoar permite mersul frecvent pe jos. În timpul zborului trebuie consumate suficiente lichide.

Nu se recomandă călătoriile în regiuni endemice pentru febra galbenă din Africa sau America Latină; nici călătoriile în zone din Africa sau Asia unde există riscul de malarie cauzată de *P. falciparum rezistent la clorochină* , deoarece complicațiile malariei sunt mai frecvente în timpul sarcinii.

În mod ideal, toate imunizările ar trebui administrate înainte de sarcină. Produsele cu virusuri vii sunt contraindicate (rujeolă, rubeolă, febră galbenă), inclusiv vaccinul împotriva varicelei. Vaccinurile împotriva poliomieliticii inactivate (IPV) pot fi administrate subcutanat în locul vaccinului oral cu virusuri vii atenuate. Vaccinurile împotriva pneumoniei pneumococice, meningitei meningococice și hepatitei A pot fi utilizate după cum este indicat. Toate femeile însărcinate sau cele care vor rămâne însărcinate în timpul sezonului gripal vor avea nevoie de vaccinuri antigripale, inclusiv vaccinurile împotriva gripei sezoniere și H1N1. În Statele Unite, CDC include femeile însărcinate printre grupurile cu risc ridicat.

Vaccinul împotriva hepatitei A conține virus inactivat cu formaldehidă și poate fi administrat în timpul sarcinii, atunci când este necesar. Clorochina poate fi administrată pentru profilaxia malariei în timpul sarcinii, iar proguanilul este, de asemenea, sigur. Imunoglobulina mixtă pentru prevenirea hepatitei A este sigură și nu prezintă risc de transmitere a HIV.

Apa trebuie purificată prin fierbere, deoarece preparatele cu iod pot furniza o cantitate mai mare de mineral decât este sigur în timpul sarcinii.

Antibioticele profilactice sau subsalicilatul de bismut nu se utilizează în timpul sarcinii pentru prevenirea diareei. Este indicată rehidratarea cu soluții orale, iar dacă este necesar, diareea bacteriană se tratează cu eritromicină sau ampicilină.

COMPLICAȚII OBSTETRICE ALE PRIMULUI ȘI AL DOILEA TRIMESTRU DE SARCINĂ

Vărsături în timpul sarcinii (greață de sarcină) și hiperemeză gravidică (vărsături pernicioase în timpul sarcinii)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Greață și vărsături dimineața sau seara.
- Vărsături persistente de intensitate suficientă pentru a provoca pierdere în greutate, deshidratare, cetoză de înfometare, alcaloză hipocloremică și hipokaliemie.
- Poate exista o creștere tranzitorie a enzimelor hepatice .
- Se pare că este asociat cu niveluri ridicate sau în creștere de hCG seric.
- Mai frecvent în cazul sarcinii multiple sau al mola hidatiformă.

► Generalităţi

Greaţa şi vărsăturile încep de obicei la scurt timp după o întrerupere a menstruaţiei şi, de obicei, dispar până în a cincea lună de sarcină. Până la 75% dintre femei prezintă greaţă şi vărsături la începutul sarcinii, iar marea majoritate prezintă greaţă în timpul zilei. Această problemă nu are efecte adverse asupra sarcinii şi nu indică alte complicaţii.

Vărsăturile persistente şi severe în timpul sarcinii, sau hiperemeza gravidică, pot fi debilitante şi pot necesita spitalizare . Disfuncţia tiroidiană poate fi asociată cu hiperemeza gravidică, aşa că este recomandabil să se măsoare hormonul stimulator tiroidian (TSH) şi T4 liber la aceşti pacienţi.

► Tratament

A. Greaţă şi vărsături uşoare în timpul sarcinii

În majoritatea cazurilor, motivaţia şi recomandările dietetice sunt tot ce este necesar . Datorită potenţialului lor teratogen, medicamentele administrate în prima jumătate a sarcinii trebuie limitate la cele de cea mai mare importanţă pentru viaţă şi sănătate. Antiemeticele, antihistaminicele şi antispasticele sunt în general inutile pentru tratarea greţurilor şi vărsăturilor din sarcină. Vitamina B_6 (piridoxină), 50 până la 100 mg/zi, administrată oral, este netoxică şi poate fi utilă la unii pacienţi.

B. Hiperemeză gravidică

Când greaţa şi vărsăturile sunt mai severe, uneori este necesară spitalizarea. Se preferă o cameră privată cu activitate minimă. Administrarea orală se întrerupe timp de 48 de ore, iar hidratarea şi echilibrul electrolitic se menţin cu fluide parenterale şi suplimente de vitamine, după cum este necesar. Trebuie iniţiate antiemetice precum prometazina (25 mg oral, rectal sau intravenos la fiecare 4 până la 6 ore) şi metoclopramida (10 mg oral sau intravenos la fiecare 6 ore). Iniţial, antiemeticele vor trebui administrate intravenos. Nutriţia parenterală totală este rareori necesară. Cât mai curând posibil, pacienta trebuie să urmeze o dietă uscată cu şase mese mici pe zi şi lichide limpezi la 1 oră după masă. Antiemeticele se continuă pe cale orală, după cum este necesar. Odată ce pacienta este stabilă, poate rămâne acasă, deşi poate necesita fluide intravenoase pe lângă administrarea orală. Rezultatele privind utilizarea corticosteroizilor pentru controlul hiperemezei gravidice sunt contradictorii. Prin urmare, acest tratament trebuie evitat până când se epuizează alte farmacoterapii, mai larg acceptate.

► Când să se facă referire

- Pacientul nu poate tolera mâncare sau apă.
- Există îngrijorări cu privire la posibilitatea apariţiei unei alte afecţiuni (de exemplu, o mola hidatiformă).
- Pacientul trebuie internat în spital.

► Când să se spitalizeze

- Pacientul nu poate tolera mâncare sau apă.
- Problema îl împiedică pe pacient să ia medicamentele necesare.
- Pierdere în greutate.
- Prezenţa unei mola hidatiforme.

Bondok RS şi colab. Terapia cu steroizi pulsaţi este un tratament eficient pentru hiperemeza gravidică refractară. Crit Care Med. 2006 Nov;34(11): 2781-3. [PMID: 16957638]

Dodds L şi colab. Rezultatele sarcinilor complicate de hiperemeză gravidică. Obstet Gynecol. 2006 Feb;107(2 Pt 1): 285-92. [PMID: 16449113]

AVORT

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Sarcină intrauterină de mai puţin de 20 de săptămâni.
- Niveluri scăzute sau în scădere ale hCG.
- Hemoragie şi durere colică pe linia mediană.
- Orificiu cervical deschis.
- Expulzarea completă sau parţială a produselor concepţiei .

► Informaţii generale

Aproximativ 75% din avorturi spontane au loc înainte de săptămâna 16, iar dintre acestea, 75% au loc înainte de săptămâna 8. Aproximativ 20% din sarcinile detectate clinic se termină cu avort spontan.

Peste 60% din avorturi spontane sunt rezultatul unor anomalii cromozomiale datorate factorilor materni sau paterni; aproape 15% par a fi legate de traume materne, infecţii, deficienţe nutriţionale, diabet zaharat, hipotiroidism, sindrom antifosfolipidic-anticardiolipin-anticoagulant sau malformaţii anatomice. Nu există dovezi fiabile că avortul spontan poate fi indus de stimuli psihologici intensi, cum ar fi frica, durerea, furia sau anxietatea. În aproximativ 25% din cazuri, cauza avortului spontan nu poate fi determinată. Nu există dovezi că terminalele video sau terminalele care emit câmpuri electromagnetice sunt asociate cu un risc crescut de avort spontan.

Este important să se facă distincţia între femeile cu antecedente de insuficienţă cervicală şi cele cu un avort spontan precoce, mai tipic. În mod caracteristic, un col uterin incompetent suferă o dilatare „silenţioasă" (adică, cu contracţii uterine minime) în al doilea trimestru de sarcină. Femeile cu insuficienţă cervicală prezintă adesea dilatare semnificativă (2 cm sau mai mult) şi simptome minime. Când colul uterin atinge o dilatare de 4 cm sau mai mult, pot apărea contracţii uterine active sau ruptură de membrane, secundare gradului de dilatare cervicală, dar acest lucru nu schimbă diagnosticul primar. Factorii predispozanţi pentru insuficienţa cervicală includ antecedentele aceleiaşi afecţiuni într-o sarcină anterioară, conizaţia sau altă intervenţie chirurgicală a colului uterin, leziunile cervicale, expunerea la dietilstilbestrol (DES) şi anomalii anatomice ale colului uterin. Nu există metode pentru a determina înainte sau în timpul primului trimestru de sarcină dacă colul uterin va dezvolta insuficienţă în vreun moment. După săptămânile 14-16, ecografia poate fi utilizată pentru a evalua anatomia internă a segmentului uterin inferior şi a colului uterin în ceea ce priveşte scurtarea şi modificările în formă de pâlnie, anomalii care indică insuficienţa.

► Manifestări clinice

A. Semne şi simptome

1. Ameninţare de avort spontan. Apar sângerări sau crampe, dar sarcina continuă. Cervixul nu este dilatat.

2. Avort inevitabil. Cervixul este dilatat şi membranele pot fi rupte, dar tot nu există expulzarea produselor concepţiei . Sângerarea şi crampele persistă, iar expulzarea produselor este considerată inevitabilă.

3. Avort complet. Se observă expulzarea completă a produselor concepţiei ; durerea încetează, dar pot persista mici cantităţi de sângerare.

4. Avort incomplet. Cervixul este dilatat. Unele dintre produsele concepției (de obicei fragmente placentare) rămân în interiorul uterului. Femeia raportează doar crampe ușoare, dar sângerarea continuă și este adesea excesivă.

5. Avort ratat. În aceste cazuri, sarcina se încheie, dar nu există expulzarea produsului concepției. Semnele sarcinii dispar; este prezentă o secreție maronie din vagin, dar nu există sângerări semnificative. Nu există durere. Cervixul are o consistență moderat fermă și este ușor edematos; uterul devine mai mic și prezintă zone moi, neregulate; anexele sunt normale.

B. Date de laborator

Analizele de laborator arată niveluri scăzute sau în scădere ale gonadotropinei corionice umane (hCG). Dacă sângerarea este abundentă, se recomandă o hemoleucogramă completă; trebuie identificat factorul Rh, iar dacă femeia este Rh negativ, trebuie administrată imunoglobulină Rh $_{sau}$ (D). Un medic patolog trebuie să examineze tot țesutul expulzat, iar în cazuri selectate , se vor efectua teste genetice.

C. Date ultrasonografice

începând cu a cincea sau a șasea săptămână după ultima menstruație ; un pol fetal este detectat la șase săptămâni, iar activitatea cardiacă fetală poate fi observată prin ecografie transvaginală la șase până la șapte săptămâni. Observațiile seriale sunt adesea necesare pentru a evalua modificările dimensiunii embrionului. Un sac gestațional mic, neregulat, fără un pol fetal, cu date precise de menstruație și concepție, este diagnosticul unui embrion anormal.

Diagnostic diferențial

Sângerarea care apare în timpul avortului unei sarcini uterine trebuie diferențiată de sângerarea anormală a unei sarcini ectopice și de sângerarea anovulatorie la o femeie neînsărcinată . Expulzia vilozităților hidropice în timpul sângerării este diagnostică pentru o mola hidatiformă.

► Tratament

A. Măsuri generale

1. Amenințarea avortului. Repausul la pat este indicat timp de 24 până la 48 de ore, urmat de reluarea treptată a activităților normale, cu abținere de la actul sexual și spălături vaginale. Tratamentul hormonal este contraindicat. Antibioticele trebuie administrate numai dacă există semne de infecție.

2. Avort ratat. Aceasta necesită consiliere cu privire la viitorul sarcinii și planificarea întreruperii programate la un moment ales de pacientă și medic. Introducerea unei laminare pentru dilatarea colului uterin, urmată de aspirație, este metoda ideală de tratament pentru această afecțiune. O altă opțiune eficientă sunt comprimatele vaginale de prostaglandine (misoprostol, 800 mg vaginal, repetat trei zile mai târziu dacă produsele de concepție nu sunt expulzate).

B. Măsuri chirurgicale

1. Avort incomplet sau inevitabil. Îndepărtarea promptă a oricăror produse de concepție rămase în uter este necesară pentru a opri sângerarea și a preveni infecția. Se recomandă analgezie și bloc paracervical, urmate de explorare uterină cu forceps sau aspirație. Poate fi necesară anestezie regională.

2. Cerclaj și restricție de activitate. Cerclajul este tratamentul de elecție pentru insuficiența cervicală, dar este important să se confirme prezența unei sarcini intrauterine viabile înainte de plasarea acestuia.

O varietate de materiale de sutură, inclusiv o bandă din fibră de poliester de 5 mm, pot fi utilizate pentru a crea o închidere de tip șnur pungă în jurul colului uterin utilizând metoda McDonald sau Shirodkar. Cerclajul trebuie efectuat cu precauție atunci când există o dilatare cervicală avansată sau protruzie a membranelor în vagin. Ruptura membranelor și infecția sunt contraindicații specifice pentru cerclaj. Înainte de efectuarea cerclajului, trebuie obținute culturi cervicale pentru *N. gonorrhoeae , Chlamydia* și streptococ de grup B, iar tratamentul trebuie administrat.

► Când să se facă referire

- Pacientă cu antecedente de două avorturi spontane în al doilea trimestru de sarcină.
- Sângerare vaginală la o femeie însărcinată care seamănă cu menstruația unei femei neînsărcinate.
- Pacientă cu orificiu cervical deschis.
- Absența semnelor de creștere uterină în examinările seriate ale femeii însărcinate.
- Scurgere de lichid amniotic.

► Când să se spitalizeze

- Orificiu cervical deschis.
- Sângerări vaginale abundente.
- Scurgere de lichid amniotic.

Maconochie N și colab. Factori de risc pentru avortul spontan în primul trimestru - rezultate dintr-un studiu caz-control bazat pe populația din Marea Britanie. BJOG. 2007 februarie; 114(2):170-86. [PMID: 17305901]

Trinder J și colab. Managementul avortului spontan: expectantă, medicamentoasă sau chirurgicală? Rezultatele unui studiu clinic randomizat controlat (studiul de tratament al avortului spontan (MIST)). BMJ. 27 mai 2006;332(7552):1235-40. [PMID: 16707509]

este definit ca pierderea a trei sau mai multe sarcini consecutive (<500 g). Apare în aproximativ 0,4 până la 0,8% din sarcini. Anomalii similare pot fi identificate la aproape jumătate dintre aceste cupluri. Dacă o femeie a suferit anterior trei avorturi spontane inexplicabile, are încă o șansă de 70 până la 80% de a avea o sarcină reușită cu un făt viabil. Dacă a avut patru sau cinci avorturi spontane, șansa unei sarcini reușite este de 65 până la 70%.

Avortul spontan recurent este diagnosticat clinic mai degrabă decât histopatologic. Manifestările clinice sunt similare cu cele observate în alte tipuri de avort spontan (vezi secțiunile anterioare).

► Tratament

A. Tratament preconcepțional

Scopul este de a identifica factorii materni sau paterni care pot - contribui la avort spontan. Un examen general și ginecologic amănunțit este esențial. De asemenea, se solicită un test aleatoriu al glicemiei și teste ale funcției tiroidiene (inclusiv anticorpi antitiroidieni). Poate fi recomandabil screening-ul pentru lupus anticoagulant și alte anomalii hemostatice (proteinele S și C și deficitul de antitrombină, hiperhomocisteinemia, anticorpi anticardiolipină și mutații ale factorului V Leiden), precum și testarea pentru anticorpi antinucleari. În faza postovulatorie a ciclului, țesutul endometrial trebuie examinat pentru a determina adecvarea răspunsului endometrului la hormoni. De asemenea, trebuie evaluată suficiența colului uterin, iar histeroscopia sau histerografia pot fi utilizate pentru a exclude fibroamele submucoase

și anomaliile congenitale. Se poate efectua analiza cromozomială (cariotipul) ambilor soți pentru a exclude translocațiile echilibrate (care sunt detectate la 5% din cuplurile infertile).

Numeroase terapii au fost testate pentru a preveni pierderile recurente de sarcină din cauze imunologice. *Heparina cu greutate moleculară mică (HGMM),* aspirina, imunoglobulina intravenoasă și corticosteroizii au fost utilizați în acest scop, dar încă nu există un tratament definitiv. HGMM și aspirina în doze mici ar trebui luate în considerare la femeile cu anticorpi antifosfolipidici și pierderi recurente de sarcină.

Shetty S și colab. Anticorpi anti-fosfolipidici și alte cauze imunologice ale pierderii fetale recurente - o trecere în revistă a literaturii de specialitate privind diferite protocoale terapeutice. Am J Reprod Immunol. Iulie 2009;62(1):9-24. [PMID: 19527228]

B. Tratament postconcepțional

Trebuie programate îngrijiri prenatale la timp și consultații frecvente . Repausul complet la pat este justificat numai dacă există sângerare sau durere. Utilizarea empirică a terapiei cu hormoni steroizi sexuali este contraindicată.

► Prognoză

Este excelent dacă se poate corecta cauza avortului spontan.

Stephenson M și colab. Evaluarea și gestionarea pierderilor recurente de sarcină timpurii . Clin Obstet Gynecol. 2007 Mar;50(1): 132-45. [PMID: 17304030]

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Amenoree sau sângerări neregulate și spotting.
- ► Durere pelvină, de obicei din anexe.
- ► Tumora a anexei prin examen clinic sau ecografie.
- ► Nivelul seric de hCG nu se dublează la fiecare 48 de ore.
- ► Nu există sarcină intrauterină la ecografia transvaginală în prezența unui p -hCG > 2000 mU/ml.

► Generalități

Implantarea ectopică apare la aproape una din 150 de nașteri vii. Aproximativ 98% din sarcinile ectopice sunt tubare. Alte locuri de implantare ectopică includ peritoneul sau viscerele abdominale, ovarul și colul uterin. Orice circumstanță care previne sau întârzie migrarea unui ovul fertilizat în uter poate predispune la o sarcină ectopică, cum ar fi antecedentele de infertilitate, boala inflamatorie pelvină, ruptura de apendice și intervențiile chirurgicale tubare anterioare. Sarcinile intrauterine și extrauterine (heterotopice) apar rareori împreună. În Statele Unite, sarcina ectopică nediagnosticată sau nerecunoscută este în prezent cea mai frecventă cauză de deces matern în primul trimestru de sarcină.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În aproape toate cazurile, femeia însărcinată resimte dureri intense în cadranul inferior; acestea pot începe brusc , pot fi ascuțite, intermitente și nu pot iradia. Durerea de spate poate apărea în timpul atacurilor. Șocul apare în aproximativ 10% din cazuri, adesea după un examen ginecologic. Cel puțin 66% dintre paciente au antecedente de menstruație anormală, iar multe au fost infertile.

Sângele poate curge din ampula tubară timp de zile întregi, acumulându-se în peritoneu în cantități considerabile. Pacienta raportează de obicei sângerări vaginale rare, dar persistente, iar uneori este palpabilă o masă pelviană. Se observă adesea distensie abdominală și ileus paralitic ușor.

B. Date de laborator

Studiile hematologice pot indica prezența anemiei și a leucocitozei minime. Testele de sarcină serice cantitative vor arăta de obicei rezultate mai mici decât cele așteptate în sarcinile normale de aceeași durată. Dacă concentrațiile de hCG sunt măsurate în serie pe parcursul mai multor zile, poate exista o creștere lentă sau o fază stabilă, mai degrabă decât nivelul care se aproape dublează observat la fiecare 48 de ore în sarcina intrauterină normală timpurie sau concentrațiile progresiv mai mici observate în cazul avortului spontan. Nivelurile de progesteron pot fi, de asemenea, măsurate pentru a evalua viabilitatea sarcinii.

C. Imagistică

Ecografia poate evidenția în mod fiabil un sac gestațional la șase săptămâni de la ultima menstruație și un pol fetal la șapte săptămâni, dacă este localizat în uter. O cavitate uterină goală ridică suspiciunea unei sarcini ectopice, care poate fi uneori relevată prin ecografie transvaginală. Nivelurile serice specifice de hCG au fost corelate în mod fiabil cu constatările ecografice ale unei sarcini intrauterine. De exemplu, un nivel de hCG de 6.500 mUI/ml cu o cavitate uterină goală la ecografia transabdominală este practic diagnostic pentru o sarcină ectopică. În mod similar, un nivel de 2.000 mUI/ml sau mai mare poate indica o sarcină ectopică dacă nu se identifică produse de concepție în cavitatea uterină la ecografia transvaginală. Concentrațiile serice de hCG pot varia între laboratoare.

D. Explorări speciale

Odată cu apariția ecografiei transvaginale de înaltă rezoluție , culdocenteza este rareori solicitată pentru evaluarea unei posibile sarcini ectopice. Laparoscopia este procedura chirurgicală ideală pentru a confirma o sarcină ectopică și, în majoritatea cazurilor, pentru a permite îndepărtarea acesteia fără a fi nevoie de laparotomie exploratorie.

Diagnostic diferențial

Manifestările clinice și datele de laborator care sugerează sau diagnostichează sarcina disting sarcina ectopică de multe afecțiuni abdominale acute, cum ar fi apendicita acută, boala inflamatorie pelvină acută, un chist de corp galben rupt sau un folicul ovarian și calculii urinari. Creșterea uterină cu manifestări clinice similare cu cele ale sarcinii ectopice este, de asemenea, caracteristică unui avort spontan sau unei mola hidatiforme. Sarcina ectopică trebuie suspectată atunci când vilozitățile corionice nu se găsesc în analiza țesutului expulzat. Trebuie luate măsuri adecvate pentru diagnosticul imediat, inclusiv examinarea microscopică rapidă a țesuturilor, ecografia și titrarea serială a hCG la fiecare 48 de ore.

► Tratament

Este important să se informeze femeia din timp despre complicațiile unei sarcini ectopice și să se monitorizeze îndeaproape. La o pacientă stabilă, tratamentul farmacologic acceptabil pentru o sarcină ectopică incipientă este administrarea intramusculară a 50 mg/m² de metotrexat într-una sau mai multe doze. Criteriile favorabile includ ca sarcina să măsoare mai puțin de 3,5 cm la cea mai mare dimensiune și să fie intactă, fără sângerări active sau bătăi ale inimii fetale.

Dacă o femeie cu o sarcină ectopică este instabilă sau este planificat un tratament chirurgical, va trebui spitalizată. În acest caz,

i se determină grupa sanguină și se face un test de compatibilitate sanguină. În condiții optime, diagnosticul și tratamentul chirurgical trebuie efectuate înainte de ruptura evidentă a trompelor uterine și înainte ca sângerarea să se răspândească în abdomen. Utilizarea metotrexatului este absolut contraindicată la o pacientă instabilă.

Tratamentul chirurgical este definitiv. La multe femei, prima procedură chirurgicală efectuată este laparoscopia diagnostică. În funcție de dimensiunea sarcinii ectopice și de ruptura acesteia, salpingostomia cu îndepărtarea sarcinii ectopice sau salpingectomia parțială sau completă este aproape întotdeauna posibilă. Dacă condițiile clinice permit, permeabilitatea trompei uterine contralaterale se verifică prin injectarea de indigo carmin în cavitatea uterină și observarea ieșirii acesteia prin trompa contralaterală, ceea ce este confirmat vizual de către chirurg.

Suplimentarea cu fier pentru anemie este probabil necesară în timpul convalescenței. Pacienților cu Rh negativ li se administrează imunoglobulină Rh sau (D) (300 mcg).

► Prognoză

Sarcina ectopică recidivează în aproximativ 10% din cazuri, ceea ce nu trebuie considerat o contraindicație pentru o sarcină viitoare, însă pacienta necesită o observație atentă și o confirmare la timp a unei sarcini intrauterine prin ecografie.

► Când să se facă referire

- Durere abdominală severă.
- Palparea unei tumori în anexă în timpul examenului ginecologic.
- Dureri abdominale și sângerări vaginale la o femeie însărcinată.

► Când să se spitalizeze

- Dacă apar simptome sau semne de ruptură a sarcinii ectopice.

Barnhart KT. Practică clinică. Sarcină ectopică. N Engl J Med. 23 iulie 2009;361(4):379-87. [PMID: 19625718]

BOALA TROFOBLASTICĂ GESTAȚIONALĂ (mola hidatiformă și coriocarcinom)

BAZA DIAGNOSTICULUI

Molă hidatiformă

- ► Amenoree.
- ► Sângerări uterine neregulate.
- ► Subunitatea serică hCG- p > 40.000 mU/ml.
  - ► Erupția unor ciorchini asemănători strugurilor de vilozități edematoase și hipertrofice prin vagin.
  - ► Ecografie uterină cu imagine ecogenă caracteristică eterogenă și fără făt sau placentă.
  - ► Compoziția citogenetică este 46,XX (85%), de origine complet paternă.

Coriocarcinom

- ► Persistența hCG detectabil după evacuarea sarcinii molare.

► Informații generale

Boala trofoblastică gestațională cuprinde o serie de afecțiuni, inclusiv mola hidatiformă (parțială sau completă), mola invazivă (cu extensie locală la nivelul uterului sau vaginului) și coriocarcinomul (o tumoră malignă adesea complicată de metastaze la distanță). În general, mola parțială prezintă de obicei semne ale unui embrion sau sac gestațional; este triploidă, cu creștere lentă și produce mai puține simptome; manifestările clinice inițiale sunt de obicei cele ale unui avort spontan ratat. Acest tip de mola tinde să aibă o evoluție benignă, în timp ce mola completă are o tendință mai mare de a se transforma în coriocarcinoame.

Femeile asiatice au cele mai mari rate de boală trofoblastică gestațională. În Statele Unite, frecvența acesteia este de un caz la 1.500 de sarcini. Factorii de risc includ apartenența la un statut socioeconomic scăzut, antecedentele de sarcină și alți factori.

dente de una mola y tener menos de 18 años o más de 40 años. Aproximadamente 10% de las mujeres necesita tratamiento adicional después de evacuar la mola; 5% desarrolla coriocarcinoma.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Greața și vărsăturile excesive apar la 25% dintre femeile cu alunițe hidatiforme. Metroragia, care începe între 6 și 8 săptămâni, se observă în aproape toate cazurile. La unele femei, uterul este mai mare decât s-ar aștepta într-o sarcină normală de aceeași durată. Ocazional, se pot palpa ovare chistice mărite; acestea sunt o consecință a suprastimulării acestor glande de către excesul de hCG.

În al doilea trimestru al unei sarcini molare netratate, apare uneori preeclampsia/eclampsia, deși este o situație rară.

Coriocarcinomul se poate manifesta ca metroragie continuă sau recurentă după evacuarea unei sarcini molare sau după naștere, avort sau sarcină ectopică. Una dintre primele observații poate fi prezența unei tumori ulcerate în vagin, a unei mase pelvine sau a semnelor de metastaze la distanță.

B. Date de laborator

Moliile hidatiforme sunt de obicei caracterizate prin niveluri serice ridicate ale subunității P a hCG, variind de la valori normale ridicate la milioane. Concentrațiile sunt mai mari în cazul moliilor complete decât în cazul moliilor parțiale. Deși nivelurile serice excepțional de ridicate de hCG pot fi utile în confirmarea diagnosticului, acestea sunt mai utile pentru evaluarea răspunsului la tratament. De asemenea, este necesar să se măsoare nivelurile hematocritului și creatininei, să se determine grupa sanguină și să se efectueze teste ale funcției hepatice și tiroidiene. Nivelurile ridicate de hCG pot declanșa eliberarea hormonului tiroidian și, în cazuri rare, pot apărea manifestări de hipertiroidism. Femeile cu această afecțiune necesită uneori blocante ale P până când alunița a fost evacuată.

C. Imagistică

Ecografia a înlocuit practic alte metode pentru diagnosticul preoperator al mola hidatiformă. Veziculele placentare sunt ușor de detectat prin ecografie transvaginală. Înainte de operație, trebuie efectuată o radiografie toracică pentru a exclude metastazele trofoblastice la nivelul plămânilor.

► Tratament

A. Măsuri specifice (chirurgicale)

Imediat ce se diagnostichează o mola hidatiformă, uterul trebuie evacuat, de preferință prin chiuretaj și aspirație. Cel mai bine este să nu se îndepărteze chisturile ovariene sau ovarele, deoarece chisturile tecale cu luteină vor regresa spontan odată ce mola a fost îndepărtată. Produsele de concepție îndepărtate din uter trebuie trimise la un medic patolog pentru examinare. La femeile care au finalizat numărul dorit de sarcini, histerectomia este o alternativă acceptabilă, deși această procedură nu elimină necesitatea monitorizării seriale a nivelurilor de hCG.

B. Măsuri de monitorizare

Inițial, sunt necesare măsurători cantitative ale concentrațiilor de hCG. Odată ce s-a realizat evacuarea chirurgicală completă și adecvată, se observă o scădere progresivă a nivelurilor de hCG din sarcina molară. După trei teste săptămânale negative consecutive (<5 mIU/ml), intervalul de testare poate fi extins la o dată pe lună pentru încă șase luni. Monitorizarea are ca scop identificarea bolilor metastatice și nemetastatice persistente, inclusiv coriocarcinomul, care are o tendință mai mare de a se dezvolta dacă concentrația inițială de hCG a fost ridicată și uterul este mare. Dacă nivelurile de hCG rămân stabile sau încep să crească, testele de laborator, radiografiile toracice și dilatația și chiuretajul (D&C) trebuie repetate înainte de inițierea chimioterapiei. Contracepția eficientă (de preferință contraceptive orale) este esențială pentru a evita riscul și confuzia cauzate de creșterea nivelurilor de gonadotropine din cauza unei noi sarcini. Nivelurile de gonadotropine trebuie să fie negative timp de șase luni înainte ca femeia să încerce să conceapă. În sarcinile care apar după o sarcină molară, nivelul de hCG trebuie cuantificat la șase săptămâni după naștere, deoarece există un risc de 1% de sarcină molară.

C. Chimioterapie antitumorală

Dacă în timpul intervenției chirurgicale sau al supravegherii se identifică țesut canceros, se recomandă chimioterapia. Pentru femeile cu risc scăzut și prognostic favorabil, metotrexatul este considerat medicamentul de primă linie, urmat de actinomicină (Tabelul 39-10). Reacțiile adverse precum anorexia, greața și vărsăturile, stomatita, erupțiile cutanate, diareea și depresia măduvei osoase sunt de obicei reversibile în aproximativ trei săptămâni și se pot ameliora prin administrarea intramusculară de leucovorină (0,1 mg/kg). Ciclurile de metotrexat trebuie de obicei repetate la intervale de două săptămâni pentru a distruge trofoblastul și a menține nivelul gonadotropinei corionice umane la 0, așa cum este indicat de măsurarea p-hCG. Femeile cu prognostic favorabil trebuie trimise la un centru de oncologie unde este probabil să fie inițiată chimioterapia multiagent.

► Prognoză

În cel puțin 85% din cazurile de coriocarcinom, se poate aștepta o supraviețuire de cinci ani după schemele de chimioterapie, chiar și atunci când s-au observat metastaze.

► Când să se facă referire

- Dimensiunea uterului depășește ceea ce este așteptat pentru vârsta gestațională.
- Sângerări vaginale similare cu menstruația.
- Pacientă însărcinată cu antecedente de sarcină molară.

► Când să se spitalizeze

- Sarcina molară confirmată prin ecografie și date de laborator .
- Sângerare vaginală abundentă la o femeie însărcinată aflată în curs de investigare.

Berkowitz RS și colab. Practică clinică. Sarcina molară. N Engl J Med. 16 aprilie 2009;360(16):1639-45. [PMID: 19369669]
Horowitz NS și colab. Managementul neoplaziei trofoblastice gestaționale. Semin Oncol. 2009 aprilie; 36(2): 181-9. [PMID: 19332252]

COMPLICAȚII OBSTETRICE ALE TRIMESTRULUI AL DOILEA ȘI AL TREILEA

PREECLAMPSIE-ECLAMPSIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

Preeclampsie

► Tensiunea arterială sistolică > 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică > 90 mmHg după săptămâna a 20-a de gestație.

► Proteinurie > 0,3 g în 24 de ore.

Preeclampsie severă

► Tensiunea arterială sistolică > 160 mmHg sau cea diastolică > 110 mmHg.

- Proteinurie > 5 g în 24 de ore 4+ pe banda de reactivi.
- Trombocitopenie.
- Hemoliză, valori crescute ale enzimelor hepatice, trombocitopenie (HELLP).
- Edem pulmonar.
- Restricția creșterii fetale.

Eclampsie

- Convulsii la o pacientă cu semne de preeclampsie .

Informații generale

Preeclampsia este definită prin creșterea tensiunii arteriale și proteinurie în timpul sarcinii. Eclampsia este diagnosticată atunci când apar convulsii la o pacientă cu preeclampsie. În mod tradițional, trei elemente erau necesare pentru diagnosticul de preeclampsie-eclampsie: hipertensiune arterială, proteinurie și edem. Edemul, care este dificil de cuantificat obiectiv, nu mai este considerat un element esențial.

Preeclampsia-eclampsia poate apărea oricând după săptămâna a 20-a de gestație și până la șase săptămâni postpartum. Este o afecțiune specifică sarcinii al cărei singur leac este nașterea fătului și a placentei. Apare la aproximativ 7% dintre femeile însărcinate din Statele Unite. Mamele pentru prima dată sunt afectate mai frecvent; cu toate acestea , incidența afecțiunii crește în cazurile de sarcini multiple, hipertensiune arterială cronică, diabet, boli de rinichi, tulburări vasculare de colagen și autoimune, precum și boală trofoblastică gestațională. Până la 5% dintre femeile cu preeclampsie progresează spre eclampsie, care, dacă nu este tratată, este o cauză principală de deces matern.

Cauza principală a acestei afecțiuni este necunoscută. Studiile epidemiologice sugerează o origine imună a preeclampsiei , deoarece apare în principal la femeile care au avut o expunere minimă la spermă (datorită utilizării contracepției de barieră) sau care au parteneri noi, la femeile primipare și la pacientele ai căror părinți au ambii antigeni HLA similari. Preeclampsia este o tulburare endotelială rezultată din perfuzia placentară deficitară, în care se eliberează un factor care deteriorează endoteliul și provoacă activarea coagulării și creșterea sensibilității la substanțele presoare. Înainte ca acest sindrom să devină evident clinic în a doua jumătate a sarcinii, apare vasospasmul în mai multe paturi vasculare mici, contribuind la modificări histopatologice ale organelor materne și ale placentei, cu efecte secundare asupra fătului. Recent, unii cercetători au sugerat că factorii angiogenici circulanți joacă un rol în dezvoltarea preeclampsiei, pe baza studiilor efectuate pe un model animal și la femei cu preeclampsie.

Manifestări clinice

Clinic, severitatea preeclampsiei-eclampsiei poate fi determinată în raport cu cele șase situsuri principale în care își exercită efectele: sistemul nervos central, rinichii, ficatul, sistemele hematologic și vascular și unitatea fetoplacentară. Prezența preeclampsiei-eclampsiei în fiecare dintre aceste regiuni trebuie evaluată pentru a determina gradul de afectare și a formula un plan terapeutic adecvat care să echilibreze severitatea bolii cu vârsta gestațională (Tabelul 19-3).

A. Preeclampsie

1. Ușoară. În cazul preeclampsiei ușoare, pacientele prezintă de obicei câteva simptome, iar tensiunea arterială diastolică este <110 mmHg. Uneori este prezentă edemul. Numărul de trombocite este >100.000/μL, testele fetale antepartum sunt încurajatoare, - iritabilitatea sistemului nervos central este minimă și nu există durere epigastrică sau enzime hepatice crescute.

2. Severă. Simptomele sunt mai pronunțate și persistente. Unii pacienți prezintă dureri de cap și modificări ale vederii. Tensiunea arterială este de obicei foarte mare, ajungând la 160/110 mmHg sau mai mare . Poate fi prezentă trombocitopenie (număr de trombocite <100.000 trombocite/μL), care progresează spre coagulare intravasculară diseminată. Uneori, se dezvoltă durere epigastrică intensă din cauza sângerării sub capsula hepatică, cu distensie semnificativă sau ruptură a acestei structuri. O formă de preeclampsie severă este sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute și trombocitopenie).

B. Eclampsie

Apariția convulsiilor este un semn definitoriu al eclampsiei și este o manifestare a unui atac sever asupra sistemului nervos central. Se observă și alte semne de preeclampsie.

Diagnostic diferențial

Tabloul clinic al preeclampsiei/eclampsiei poate imita și fi confundat cu alte boli, cum ar fi hipertensiunea cronică, boala renală cronică, tulburările convulsive primare, bolile vezicii biliare și pancreatice, trombocitopenia imună, purpura trombocitopenică trombotică și sindromul hemolitic-uremic. Medicii ar trebui să ia întotdeauna în considerare această posibilitate la orice femeie însărcinată după 20 de săptămâni de gestație. Diagnosticarea acestor două afecțiuni este deosebit de dificilă atunci când o tulburare precum hipertensiunea arterială a fost prezentă anterior. În astfel de situații, nivelurile de acid uric sunt utile deoarece hiperuricemia este rară în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor de gută, boală renală sau preeclampsie/eclampsie.

► Tratament

Cuadro 19-3. Indicadores de preeclampsia-eclampsia leve a grave.

Sitio	Indicador	Leve a moderada	Grave
Sistema nervioso central	Signos y síntomas	Hiperreflexia	Crisis convulsivas Visión borrosa Escotomas Cefalea Clonus Irritabilidad
Riñón	Proteinuria Ácido úrico Gasto urinario	0.3 a 5 g/24 h T >4.5 mg/100 ml >30 ml/h	>5 g/24 h o 4+ de proteínas en orina obtenida por sondeo TT >4.5 mg/100 ml <30 ml/h
Hígado	AST, ALT, LDH	Normal	LFT elevadas Dolor epigástrico Rotura de hígado
Sistema hematológico	Plaquetas Hemoglobina	>100000/ul Intervalo normal	>100 000/ul Elevada
Sistema vascular	Presión arterial Retina	<160/110 mmHg Espasmo arteriolar	>160/110 mmHg Hemorragias retinianas
Unidad fetoplacentaria	Restricción del crecimiento Oligohidramnios Sufrimiento fetal	Ausente Ausente Ausente	Presente Presente Presente

AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; LDH, lactato deshidrogenasa; LFT, pruebas de función hepática.

Studiile clinice nu au confirmat utilitatea diureticelor , restricțiilor sau fortificării dietei, restricției de sodiu, administrării de acid acetilsalicilic sau suplimentelor de vitamine și minerale, cum ar fi calciul sau vitaminele C și E. Singurul leac este expulzarea fătului în cel mai potrivit moment posibil, astfel încât acesta să supraviețuiască.

A. Preeclampsie

Depistarea precoce este esențială pentru tratament și necesită o atenție deosebită detaliilor îngrijirii prenatale, în special - modificărilor subtile ale tensiunii arteriale și greutății. Obiectivele sunt prelungirea sarcinii, dacă este posibil, și permiterea maturării pulmonare fetale, prevenind în același timp progresia către boală severă și eclampsie. Factorii cruciali sunt vârsta gestațională a fătului, maturitatea pulmonară a acestuia și severitatea afecțiunii materne. Preeclampsia-eclampsia în sarcina la termen se rezolvă prin naștere. Înainte de termen, preeclampsia-eclampsia severă necesită întreruperea sarcinii, cu foarte puține excepții. Prezența durerii epigastrice, variațiile mari ale tensiunii arteriale, trombocitopenia și tulburările de vedere sunt indicații importante pentru accelerarea nașterii. Boala severă cauzată exclusiv de dezechilibre proteice poate fi gestionată mai conservator.

Pentru preeclampsia ușoară, repausul la pat este pilonul principal al tratamentului, deoarece crește fluxul sanguin central către rinichi , inimă, creier, ficat și placentă și poate stabiliza sau chiar îmbunătăți gradul de preeclampsie pentru o perioadă.

Repausul la pat poate fi încercat acasă sau în spital. Înainte de a lua o decizie, medicul trebuie să evalueze cele șase situsuri afectate enumerate în Tabelul 19-3 și severitatea bolii.

1. Tratament la domiciliu. Repausul la pat poate fi încercat pentru femeile cu preeclampsie ușoară și un mediu domiciliar stabil. Sunt necesare îngrijire la domiciliu, acces prompt la spital și o pacientă de încredere, precum și posibilitatea de a obține măsurători frecvente ale tensiunii arteriale. O asistentă medicală poate efectua vizite și evaluări frecvente la domiciliu.

2. Îngrijire spitalicească. Spitalizarea este necesară pentru femeile cu preeclampsie severă sau cele cu circumstanțe de viață nesigure la domiciliu. Evaluarea periodică a tensiunii arteriale, reflexelor, proteinelor urinare, ritmului cardiac fetal și activității fetale este esențială. O hemoleucogramă completă cu numărătoarea trombocitelor și nivelurile de electroliți, inclusiv enzimele hepatice, trebuie efectuată la fiecare una sau două zile. La internarea în spital se recoltează urină din 24 de ore pentru clearance-ul creatininei și proteinele totale și se repetă după cum este indicat. Sulfatul de magneziu nu se utilizează până când nu se confirmă diagnosticul de preeclampsie severă și nu se fac planuri pentru nașterea fătului (vezi Eclampsia, mai jos).

Evaluarea fetală trebuie efectuată ca parte a evaluării. Dacă pacienta este internată în spital, trebuie solicitată testarea stării fetale în aceeași zi pentru a asigura siguranța fetală. Acest lucru se poate realiza prin monitorizarea ritmului cardiac fetal cu și fără stres sau prin efectuarea unui profil biofizic. Ulterior, trebuie urmată o monitorizare fetală regulată. Pacienta poate înregistra numărul de mișcări fetale zilnic. Amniocenteza trebuie luată în considerare pentru a evalua maturitatea pulmonară fetală dacă spitalizarea are loc între 30 și 37 de săptămâni de gestație. Dacă este prezentă imaturitatea, mamei i se pot administra corticosteroizi (betametazonă, 12 mg intramuscular la fiecare 24 de ore pentru două doze sau dexametazonă, 6 mg intramuscular la fiecare 12 ore pentru patru doze). Feții între 26 și 30 de săptămâni de gestație pot fi considerați imaturi și, în consecință, trebuie administrați corticosteroizi.

B. Eclampsie

1. Îngrijiri de urgență. Dacă pacienta prezintă convulsii, aceasta este plasată în decubit lateral pentru a preveni aspirația și a îmbunătăți fluxul sanguin placentar. Lichidele sau alimentele sunt aspirate din glotă sau trahee. Convulsia poate fi întreruptă prin administrarea unei doze intravenoase bruște de sulfat de magneziu, 4 până la 6 g, sau lorazepam, 2 până la 4 mg, pe parcursul a 4 minute

Se determina el método del nacimiento según el estado materno y fetal. Se prefiere el parto vaginal, puesto que genera una menor hemorragia que la cesárea y se necesitan menos factores de la coagulación. La cesárea se reserva para las indicaciones fetales habituales.

sau până când convulsia se oprește. Sulfatul de magneziu este medicamentul preferat, iar celelalte opțiuni sunt utilizate numai atunci când acesta nu este disponibil. Administrarea intravenoasă continuă de soluție de sulfat de magneziu este apoi inițiată cu o rată de 2 până la 3 g/oră, cu excepția cazului în care pacienta are funcția renală semnificativ afectată. Nivelurile de magneziu din sânge sunt apoi determinate la fiecare 4 până la 6 ore, iar rata de administrare a soluției este ajustată pentru a menține o concentrație terapeutică (4 până la 6 mEq/L) în sânge. Debitul urinar este monitorizat în fiecare oră și se evaluează apariția semnelor de posibilă toxicitate a magneziului, cum ar fi pierderea reflexelor tendinoase profunde sau scăderea ratei și profunzimii respirației, care pot fi inversate cu gluconat de calciu, 1 g IV pe parcursul a 2 minute.

2. Îngrijiri generale. Administrarea intravenoasă de sulfat de magneziu este necesară, cu o doză de încărcare de 4 până la 6 g, urmată de o doză de întreținere de 2 până la 3 g/oră pentru profilaxia convulsiilor la femeile cu preeclampsie severă. Apariția eclampsiei necesită nașterea fătului odată ce femeia este stabilizată. Cu toate acestea, este crucial să se evalueze mai întâi starea atât a mamei, cât și a fătului. Este necesară monitorizarea fetală continuă, iar determinarea grupei sanguine și a testelor de compatibilitate trebuie efectuate foarte curând după naștere. Se introduce un cateter în vezica urinară pentru a măsura seriat debitul urinar și se obțin hemoleucograme complete, numărătoarea trombocitelor, nivelurile enzimelor hepatice, acidul uric, creatinina și electroliții. Dacă se dezvoltă hipertensiune arterială cu tensiune arterială sistolică >160 mmHg sau tensiune arterială diastolică >110 mmHg, trebuie administrate medicamente antihipertensive pentru a reduce tensiunea arterială la 140-150/90-100 mmHg. Tensiunile arteriale mai mici decât aceste niveluri pot induce insuficiență placentară prin reducerea fluxului sanguin. Hidralazina este adesea utilizată pentru scăderea tensiunii arteriale, în trepte de 5 până la 10 mg intravenos la fiecare 20 de minute. Labetalolul poate fi, de asemenea, utilizat într-o doză de 10 până la 20 mg intravenos la fiecare 20 de minute, după cum este necesar.

3. Nașterea fătului. Nașterea sau extracția fătului este obligatorie odată ce s-a dezvoltat eclampsia. Se preferă nașterea vaginală. Viteza cu care se realizează nașterea sau extracția depinde de starea fătului și a mamei după convulsie și de disponibilitatea datelor de laborator ale pacientei. Oxitocina intravenoasă poate fi utilizată pentru a induce sau a accelera travaliul, iar doza va fi ajustată până când se obțin contracții adecvate; acest hormon trebuie administrat numai de către un medic special instruit în utilizarea sa. Analgezia regională sau anestezia generală sunt acceptabile. Operația cezariană se efectuează pentru indicații obstetricale standard.

4. Perioada postpartum. Administrarea de soluție de sulfat de magneziu (2 până la 3 g/oră) trebuie continuată până când preeclampsia-eclampsia începe să se rezolve (ceea ce poate dura una până la șapte zile), dar în orice caz timp de cel puțin 24 de ore. Cel mai fiabil indicator al rezolvării este apariția diurezei și un debit urinar >100 până la 200 ml/oră. Când se întâmplă acest lucru, administrarea de sulfat de magneziu poate fi întreruptă. Ocazional, preeclampsia-eclampsia cu debut tardiv se dezvoltă în perioada postpartum și se manifestă de obicei sub formă de hipertensiune arterială sau convulsii. Tratamentul este același ca înainte de naștere, adică hidralazină și sulfat de magneziu.

► Când să se facă referire

- Hipertensiune arterială și proteinurie de nouă apariție la o femeie cu o sarcină mai mare de 20 de săptămâni.
- Activitate convulsivă de nouă apariție la o femeie însărcinată.
- Simptome de preeclampsie severă la o femeie însărcinată cu hipertensiune arterială.

► Când să se spitalizeze

- Date despre preeclampsie severă sau eclampsie.
- Evaluarea preeclampsiei atunci când se suspectează că este severă.
- Evaluarea preeclampsiei la o pacientă cu un mediu familial instabil.

Leeman L și colab. Tulburări hipertensive ale sarcinii. Am Fam Physician. 1 iulie 2008;78(1):93-100. [PMID: 18649616]
Sibai BM. Tulburări hipertensive ale sarcinii: perspectiva Statelor Unite . Curr Opin Obstet Gynecol. 2008 Apr;20(2):102-6. [PMID: 18388806]

Steatoza hepatică acută de sarcină

Steatoza hepatică acută de sarcină este o afecțiune limitată la sarcină. Apare în al treilea trimestru de sarcină și implică insuficiență hepatică acută. Cu un diagnostic îmbunătățit și o naștere promptă, rata mortalității actuale este de 7 până la 23%. Această afecțiune este observată de obicei după săptămâna 35 de sarcină și este mai frecventă la femeile primipare și la sarcinile gemelare. Frecvența sa este de aproximativ una din 14.000 de nașteri.

Cauza steatozei hepatice acute de sarcină este necunoscută . Cu toate acestea, până la 20% din cazuri se datorează unui deficit fetal homozigot de coenzimă A cu lanț lung 3-hidroxiacil dehidrogenază (LCHAD) la o mamă heterozigotă.

► Manifestări clinice

Caracteristicile patologice sunt specifice acestei afecțiuni , caracterizate prin congestie adipoasă a hepatocitelor. Debutul clinic este gradual, cu simptome asemănătoare gripei care progresează spre dureri abdominale, icter, encefalopatie, coagulare intravasculară diseminată și deces. Examenul fizic relevă semne de insuficiență hepatică.

Datele de laborator sunt caracterizate printr-o creștere marcată a fosfatazei alcaline, dar doar creșteri moderate ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST). Timpul de protrombină și bilirubina sunt, de asemenea, crescute. Numărul de leucocite crește, iar numărul de trombocite scade. În unele cazuri, hipoglicemia este severă.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial include hepatita fulminantă. Cu toate acestea, aminotransferazele hepatice în hepatita fulminantă sunt mai mari (>1.000 unități/ml) decât cele din steatoza hepatică acută de sarcină (în general 500 până la 1.000 U/ml). De asemenea, este important să se revizuiască istoricul medical și să se efectueze studii adecvate pentru toxinele care cauzează insuficiență hepatică. În unele cazuri, preeclampsia afectează ficatul, dar de obicei nu produce icter. Creșterile observate în testele funcționale hepatice la femeile cu preeclampsie nu sunt de obicei la fel de mari ca cele observate la pacientele cu steatoză hepatică acută de sarcină.

► Tratament

Un diagnostic de steatoză steatosis acută în timpul sarcinii necesită accelerarea nașterii. Măsurile de susținere în timpul travaliului includ administrarea de glucoză, trombocite și plasmă proaspătă congelată, după cum este necesar. Se preferă administrarea pe cale vaginală . Encefalopatia se vindecă în câteva zile și este necesară o dietă hipoproteică.

► Prognoză

Rata de recurență a acestei boli hepatice este necunoscută, dar poate fi mai mare în familiile cu deficit confirmat de LCHAD. Majoritatea experților recomandă evitarea sarcinilor viitoare, dar au existat raportări de rezultate pozitive în sarcinile ulterioare.

Există JE. Boală hepatică în sarcină. Hepatologie. Martie 2008; 47(3):1067-76. [PMID: 18265410]

TRAVALUI PREMAT

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Contracții regulate și ritmice la fiecare 5 minute.

► Contracții dureroase care provoacă modificări la nivelul - colului uterin.

► Ștergere cervicală.

► Informații generale

Travaliul prematur este definit ca travaliul care începe înainte de săptămâna a 37-a de gestație. Acesta reprezintă 85% din morbiditatea și mortalitatea neonatală. Factorii de risc includ antecedente de travaliu prematur, ruptură prematură a membranelor, infecții ale tractului urinar, expunerea la infecții ale pielii dendritice și/sau uterine (DES), gestație multiplă și intervenții chirurgicale abdominale sau cervicale. La femeile cu risc crescut (naștere prematură anterioară), măsurarea lungimii colului uterin (<25 mm) prin ecografie în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină poate ajuta, de asemenea, la identificarea acestui risc. Mai multe studii prospective, randomizate, controlate nu au reușit să demonstreze că monitorizarea activității uterine la domiciliu ajută la prevenirea travaliului prematur.

► Manifestări clinice

Măsurarea fibronectinei fetale în probele cervicovaginale ajută la distingerea travaliului fals la o pacientă cu antecedente de nașteri premature. Absența acesteia (<50 ng/ml) în contextul contracțiilor uterine la o pacientă cu o naștere prematură anterioară are o valoare predictivă negativă de 93 până la 97% pentru nașterea în următoarele șapte până la 14 zile.

► Tratament

Este important să fie învățate aceste femei să identifice contracțiile uterine regulate și frecvente, astfel încât acestea să poată fi evaluate cât mai curând posibil și, dacă este necesar, să se poată începe tratamentul.

Numeroase medicamente au fost utilizate pentru a opri travaliul prematur. **Sulfatul de magneziu este adesea utilizat** și poate proteja, de asemenea, împotriva paraliziei cerebrale. Se administrează intravenos sub formă de bolus de 4 până la 6 g, urmat de o perfuzie continuă de 2 până la 3 g/oră. Rata este crescută cu 1 g/oră la fiecare 30 de minute până la 2 ore, până când contracțiile încetează sau se atinge o concentrație maximă de magneziu în sânge de 6 până la 8 mg/100 ml. Nivelurile de magneziu sunt monitorizate la fiecare 4 până la 6 ore. Odată ce contracțiile au încetat timp de 12 până la 24 de ore, administrarea de magneziu este întreruptă și situația este reevaluată.

Au fost utilizați și **agoniști P2-adrenergici, cum ar fi terbutalina** . Terbutalina se administrează în perfuzie intravenoasă, începând cu 2,5 mcg/min și crescând cu 2,5 mcg/min la fiecare 20 de minute, până când contracțiile încetează sau se atinge o doză maximă de 20 mcg/min. Terbutalina poate fi administrată și sub formă de injecții subcutanate de 250 pg la fiecare 30 de minute, până la 1 mg la fiecare 4 ore. Terbutalina orală este adesea aleasă după tratamentul parenteral și constă în administrarea a 2,5 până la 5 mg la fiecare 4 până la 6 ore. O creștere a frecvenței cardiace dependentă de doză de 20 până la 40 de bătăi pe minut (bpm) poate apărea în cazul administrării terbutalinei. De asemenea, este probabil ca tensiunea arterială sistolică să crească cu până la 10 mmHg, iar tensiunea arterială diastolică poate scădea cu 10 până la 15 mmHg în timpul perfuziei. O creștere tranzitorie a glicemiei, a insulinei și a acizilor grași, împreună cu o mică reducere a potasiului seric, a fost raportată și în cazul agoniștilor beta-adrenergici. Poate apărea tahicardie fetală ușoară, dar nu întotdeauna. Nu au fost raportate cazuri de deces perinatal în cazul administrării de beta-agoniști. Reacțiile adverse la mamă care necesită limitarea dozei includ tahicardie (>120 respirații pe minut), palpitații și nervozitate. Aportul de lichide este limitat la 2.500 ml/24 h. Reacțiile adverse grave (edem pulmonar, durere toracică cu sau fără modificări electrocardiografice) sunt de obicei idiosincratice, independente de doză și necesită întreruperea tratamentului.

De asemenea, au fost administrate nifedipină, 20 mg oral la fiecare 6 ore, și indometacină, 50 mg oral în doză unică, urmată de 25 mg oral la fiecare 6 ore, timp de până la 48 de ore, deși cu puține rezultate satisfăcătoare. Administrarea concomitentă a nifedipinei cu sulfat de magneziu nu este recomandată. Alte tocolitice au fost utilizate simultan pentru a opri travaliul prematur.

Înainte de a încerca prevenirea travaliului cu medicamente , pacienta trebuie evaluată pentru orice probleme subiacente care ar putea provoca travaliu prematur iatrogen. Preeclampsia severă, anumite anomalii fetale, dezlipirea de placentă și infecția intrauterină sunt indicații pentru inducerea travaliului prematur. În aceste cazuri, amânarea nașterii cu tocolitice nu ar fi recomandabilă.

În sarcinile între 24 și 34 de săptămâni de gestație, unde se anticipează nașterea prematură, se administrează intramuscular fie 12 mg de betametazonă, repetată o dată la 24 de ore, fie se administrează intramuscular 6 mg de dexametazonă, repetată la fiecare 12 ore, timp de patru doze, pentru a accelera maturarea

pulmonară fetală. Repetarea acestor scheme de tratament nu este recomandată.

Într-un studiu clinic prospectiv, randomizat, comparativ, injecțiile săptămânale de caproat de 17a-hidroxiprogesteron între săptămânile 16 și 36 de sarcină la femeile cu antecedente de naștere prematură au redus frecvența recurențelor.

► Când să se facă referire

- Contracții la fiecare 5 minute timp de mai mult de 2 ore.
- Ruptura membranelor.
- Sângerare vaginală.

► Când să se spitalizeze

- Dilatație cervicală >2 cm înainte de săptămâna 34 de gestație.
- Contracții care provoacă modificări la nivelul colului uterin.
- Ruptura membranelor.

Rouse DJ și colab. Eunice Kennedy Shriver NICHD Rețeaua de Unități de Medicină Materno-Fetală. Un studiu randomizat, controlat, privind sulfatul de magneziu pentru prevenirea paraliziei cerebrale. N Engl J Med. 28 august 2008;359(9): 895-905. [PMID: 18753646]

Spong CY. Predicția și prevenirea nașterii premature spontane recurente. Obstet Gynecol. 2007 Aug;110(2 Pt 1):405-15. [PMID: 17666618]

SÂNGERI ÎN TRIMESTRUL AL TREILEA

Până la 5 până la 10% dintre femei prezintă sângerări vaginale la sfârșitul sarcinii. Medicul trebuie să facă distincția între cauzele placentare (placenta previa, dezlipirea de placentă, vasa previa) și cauzele non-placentare (infecție , afecțiuni ale tractului genital inferior, boli sistemice). Managementul sângerărilor la sfârșitul sarcinii trebuie să fie conservator și expectativ, cu excepția cazului în care există suferință fetală sau sângerări materne excesive.

► Tratament

A. Măsuri generale

Pacienta trebuie spitalizată și plasată în repaus strict la pat, cu monitorizare fetală continuă pentru a identifica orice suferință fetală. Se solicită o hemoleucogramă completă (inclusiv trombocite), o determinare a grupei sanguine și o testare încrucișată a două până la patru unități de sânge. Studiile de coagulare trebuie solicitate după cum este indicat clinic. Se efectuează o ecografie pentru a determina localizarea placentei. De asemenea, se efectuează examinări ginecologice prin tușeu, dar numai după ce ecografia a exclus placenta praevia.

B. Placenta previa

Placenta previa apare atunci când placenta crește peste deschiderea internă a colului uterin. Prezența sa la termen este o indicație pentru o cezariană. Când o pacientă prezintă sângerări înainte de 36 de săptămâni de gestație, aceasta trebuie spitalizată cu repaus la pat, în special în primele șapte până la zece zile. Dacă pacienta locuiește în apropierea spitalului, poate merge imediat acolo, se poate odihni la pat, iar odată ce sângerarea și contracțiile uterine s-au remis complet, poate rămâne acasă. Trebuie informată și consiliată cu privire la riscuri. Femeile cu sângerări vaginale înainte de 36 de săptămâni de gestație ar trebui, de asemenea, luate în considerare pentru amniocenteză pentru a evalua maturitatea pulmonară fetală. Tratamentul cu corticosteroizi este indicat dacă maturitatea pulmonară fetală nu este prezentă.

C. Dezlipirea prematură a unei placente implantate normal

Deși contracțiile uterine, durerea spontană sau durerea la palparea uterului indică adesea dezlipirea placentei, un studiu ecografic care nu detectează un cheag retroplacentar nu exclude această posibilitate. În multe cazuri, dezlipirea placentară este o indicație - pentru nașterea imediată din cauza riscului grav de deces fetal. Hipertensiunea arterială este un factor de risc cunoscut pentru dezlipirea placentară și este esențială evaluarea femeii însărcinate având în vedere acest lucru. Alți factori de risc includ multiparitatea, consumul de cocaină și tutun, dezlipirea placentară anterioară și trombofiliile.

Sakornbut E și colab. Sângerare în ultima parte a sarcinii. Am Fam Physician. 15 aprilie 2007;75(8):1199-206. [PMID: 17477103]

COMPLICAȚII OBSTETRICE ÎNAINTE ȘI DUPĂ NAȘTERE

Mastita puerperală (vezi și capitolul 17)

Mastita puerperală apare sporadic la mamele care alăptează la scurt timp după întoarcerea acasă sau în focare în spital. Microorganismul cauzator este de obicei *Staphylococcus aureus.* Inflamația este de obicei unilaterală și este mai frecventă la mamele care nasc pentru prima dată. În cazuri foarte rare, carcinomul mamar inflamator este confundat cu mastita puerperală.

Mastita începe de obicei în primele trei luni postpartum și este uneori însoțită de un ulcer sau o fisură mamelonară. Celulita este evidentă într-o zonă a țesutului mamar, cu roșeață, sensibilitate, căldură locală și febră. Tratamentul constă în administrarea de antibiotice eficiente împotriva stafilococilor rezistenți la penicilină (500 mg de dicloxacilină sau o cefalosporină, administrate oral la fiecare 6 ore, timp de cinci până la șapte zile) și golirea regulată a sânului prin alăptare, urmată de exprimarea manuală sau mecanică a laptelui rămas. Dacă pacienta nu răspunde la antibiotice în primele trei zile sau dacă apare un abces, trebuie luat în considerare *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) .

Dacă mama începe tratamentul cu antibiotice înainte de începerea drenajului, infecția este controlată în 24 de ore. În schimb, dacă tratamentul este amânat, se poate forma un abces mamar. În acest caz, sunt necesare incizia și drenajul. În ciuda mastitei puerperale, nou-născutul se dezvoltă normal fără terapie antibiotică profilactică.

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Febră care nu poate fi atribuită altei cauze.
- Hipersensibilitate uterină.
- Secreții vaginale cu miros urât.
- Tahicardie la mamă, făt sau ambele.

Generalități

Infecția uterină este o problemă frecventă în timpul travaliului și al perioadei postpartum. Când infecția apare în timp ce femeia este încă însărcinată, se numește corioamnionită deoarece afectează corionul. După naștere, infecția se numește endometrită, endomiometrită sau metrită. Este o infecție polimicrobiană cauzată de obicei de agenți patogeni ai tractului urogenital (vezi Infecția cu streptococi de grup B mai jos). Factorii de risc includ nașterea prin cezariană, travaliul prelungit, utilizarea monitoarelor interne, examinările vaginale frecvente, ruptura prelungită a membranelor și infecțiile din zona genitală inferioară.

Manifestări clinice

Corioamniotita și endometrita sunt diagnosticate prin prezența - febrei (>38°C) în absența unei alte cauze și a unuia sau mai multor dintre următoarele semne: tahicardie maternă, tahicardie fetală, lohii cu miros urât și sensibilitate uterină. Nu se efectuează culturi cervicale din cauza naturii polimicrobiene a infecției.

Tratament

Tratamentul constă în antibiotice cu spectru larg, cu protecție împotriva microorganismelor gram-pozitive și gram-negative dacă femeia este încă însărcinată și împotriva bacteriilor gram-negative și anaerobelor dacă este în perioada postpartum. Un regim comun pentru corioamnionită este 2 g de ampicilină intravenoasă la fiecare 6 ore și gentamicină, o doză de încărcare de 2 mg/kg intravenos, urmată de 1,5 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore. Un regim comun de tratament pentru metrită este gentamicina, o doză de încărcare de 2 mg/kg intravenos, urmată de 1,5 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore și clindamicina, 900 mg intravenos la fiecare 8 ore. Antibioticele sunt întrerupte când pacienta a fost afebrilă timp de 24 de ore. Nu se administrează antibiotice orale. Unele paciente cu metrită care nu răspund în primele 24 până la 48 de ore au infecție enterococică, caz în care ampicilina trebuie adăugată la regim.

TULBURĂRI MEDICALE CARE COMPLICĂ SARCINA

ANEMIE

Volumul plasmatic crește cu 50% în timpul sarcinii, cu o creștere de 25% a volumului globulelor roșii, ceea ce duce la o scădere a nivelului de hemoglobină și hematocrit, care ating un vârf în jurul săptămânii 24 până la 28. Anemia în timpul sarcinii este adesea definită ca un nivel de hemoglobină <10 g/dl sau un hematocrit <30%. Anemia este foarte frecventă în timpul sarcinii și provoacă oboseală, pierderea poftei de mâncare, dificultăți de respirație și edeme. Este recomandabil să o preveniți printr-o nutriție optimă și suplimentarea cu fier și acid folic.

A. Anemia cu deficit de fier

Multe femei încep sarcina cu rezerve scăzute de fier, rezultate din menstruații abundente, sarcini anterioare, alăptare sau malnutriție. Este dificil să se acopere necesarul crescut de fier doar prin dietă, iar anemia se dezvoltă adesea dacă nu se administrează suplimente de fier. Globulele roșii pot să nu devină hipocrome și microcitare până când hematocritul nu scade semnificativ. Când se întâmplă acest lucru, un nivel seric de fier <40 µg/100 ml și o saturație a transferinei <10% indică o anemia feriprivă (Capitolul 13). Tratamentul constă într-o dietă bogată în alimente bogate în fier și 60 mg de fier elementar administrat oral (de exemplu, 300 mg de sulfat feros) la fiecare 8 ore în timpul meselor. Fierul este mai bine absorbit atunci când este administrat cu o sursă de vitamina C (fructe și legume crude, legume ușor gătite). Toate femeile însărcinate ar trebui să ia zilnic suplimente de fier.

B. Anemia prin deficit de acid folic

Anemia cauzată de deficitul de acid folic este principala cauză a anemiei macrocitare în timpul sarcinii, deoarece deficitul de vitamina B12 este rar în anii de reproducere. Necesarul zilnic de acid folic se dublează, de la 0,4 la 0,8 mg, în timpul sarcinii. Sarcinile gemelare, infecțiile, malabsorbția și utilizarea medicamentelor anticonvulsivante, cum ar fi fenitoina, pot precipita deficitul de acid folic. Anemia poate apărea pentru prima dată în perioada postpartum din cauza necesarului crescut de folat în timpul alăptării.

Diagnosticul se stabilește prin descoperirea eritrocitelor macrocitare și a neutrofilelor hipersegmentate pe un frotiu de sânge (Capitolul 13). Cu toate acestea, frotiurile de sânge la femeile însărcinate pot fi dificil de interpretat, deoarece prezintă adesea și modificări datorate deficitului de fier. Deoarece deficitul de folat este dificil de diagnosticat, iar aportul de folat este insuficient în unele grupuri socioeconomice, se administrează 0,8 până la 1 mg de acid folic oral ca supliment în timpul sarcinii; doza în cazurile de deficit stabilit este de 1 până la 5 mg/zi.

Printre sursele alimentare bune de folat se numără legumele cu frunze verzi, sucul de portocale, arahidele și fasolea. Gătitul și depozitarea alimentelor distrug acidul folic. Vegetarienii stricti care nu consumă ouă sau produse lactate ar trebui să ia suplimente de vitamina B12 în timpul sarcinii și alăptării.

C. Anemia falciformă

Femeile cu anemie falciformă sunt supuse complicațiilor grave în timpul sarcinii. Anemia devine mai severă, iar crizele pot apărea mai frecvent. Complicațiile includ infecții, dureri osoase, infarct pulmonar, insuficiență cardiacă congestivă și preeclampsie. Există o rată mai mare de avort spontan, precum și mortalitate maternă și perinatală. Tratamentul medical intensiv poate îmbunătăți rezultatele atât pentru mamă, cât și pentru făt. Transfuziile frecvente de concentrat de globule roșii sau de globule roșii spălate cu număr scăzut de leucocite sunt utilizate pentru a gestiona anemia.

Se determina el método del nacimiento según el estado materno y fetal. Se prefiere el parto vaginal, puesto que genera una menor hemorragia que la cesárea y se necesitan menos factores de la coagulación. La cesárea se reserva para las indicaciones fetales habituales.

Consilierea genetică ar trebui oferită pacientelor cu această afecțiune sau cu anemie falciformă. Recoltarea de vilozități coriale în primul trimestru de sarcină sau amniocenteza în al doilea este uneori recomandabilă pentru a determina dacă anomalia a fost transmisă fătului. Dispozitivele intrauterine și contraceptivele orale sunt contraindicate într-o oarecare măsură, dar se pot utiliza contraceptive numai cu progesteron. Femeile cu anemie falciformă izolată au, în general, sarcini fără complicații, cu excepția unui risc crescut de infecții ale tractului urinar. Anemia falciformă cu hemoglobină C în timpul sarcinii este similară cu anemia falciformă și este tratată similar.

Comitetul ACOG pentru Obstetrică. Buletinul de practică ACOG nr. 78: Hemoglobinopatii în sarcină. Obstet Gynecol. Ianuarie 2007;109(1):229-37. [PMID: 17197616]

SINDROMUL DE ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI-ANTICARDIOLIPINĂ-ANTICOAGULANT LUPIC

Prezența anticorpilor antifosfolipidici și o varietate de simptome clinice, inclusiv tromboză vasculară, trombocitopenie și pierderi recurente de sarcină, caracterizează sindromul antifosfolipid-anticardiolipină-anticoagulant lupic. Multe dintre aceste paciente au simptome similare cu cele ale lupusului eritematos sistemic, dar nu îndeplinesc criteriile de diagnostic specifice pentru această boală. Anticorpii anticoagulant lupici și anticardiolipină pot fi prezenți la aceste femei și ambii provoacă tromboză arterială și venoasă. Detectarea acestor anticorpi antifosfolipidici poate necesita o combinație de teste de laborator. Anticoagulantul lupic prelungește timpul parțial de tromboplastină și timpul de venin Russell; acesta din urmă este un predictor mai sensibil al bolii. Aceste paciente trebuie examinate pentru prezența factorului V Leiden. Anticorpii anticardiolipină pot fi detectați utilizând testul imunosorbent legat de enzime (ELISA). Oricare dintre anticorpi poate provoca teste serologice fals pozitive pentru sifilis.

Acest sindrom necesită uneori tratament cu anticoagulante . La un număr mic de femei cu pierderi recurente de sarcină și diagnostic de sindrom anticoagulant lupic, s-au raportat rezultate îmbunătățite în urma terapiei anticoagulante cu heparină (8.000 până la 20.000 de unități în două sau trei doze zilnice) sau heparină cu greutate moleculară mică (1 mg/kg la fiecare 12 ore subcutanat) și inițierea tratamentului cu aspirină în doze mici (81 mg) înainte sau la începutul sarcinii, continuând până în perioada postpartum. Adăugarea de perfuzii intravenoase lunare cu imunoglobuline la acest regim nu îmbunătățește rezultatele la aceste paciente.

Petri M și colab. Managementul sindromului antifosfolipidic în sarcină . Rheum Dis Clin North Am. 2006 august; 32(3): 591-607. [PMID: 16880086]

Tincani A și colab. Sarcina, lupusul și sindromul antifosfolipidic (sindromul Hughes). Lupus. 2006;15(3):156-60. [PMID: 16634369]

BOLI TIROIDE

Tireotoxicoza în timpul sarcinii poate provoca anomalii fetale, avort spontan târziu sau naștere prematură **și** hipertiroidism fetal cu gușă. Furtuna tiroidiană în sarcina târzie sau în timpul travaliului este o urgență care pune viața în pericol.

Terapia cu izotopi radioactivi nu trebuie administrată niciodată în timpul sarcinii. Inhibitorul tiroidian de elecție este propiltiouracilul, care acționează pentru a preveni formarea de T4 prin blocarea iodării tirozinei. Nivelurile hormonale încep să scadă două până la trei săptămâni mai târziu. Doza inițială de propiltiouracil este de 100 până la 150 mg administrată oral la fiecare 8 ore; această doză este redusă odată ce se atinge o stare eutiroidiană. În timpul sarcinii, este recomandabil să se mențină nivelurile de T4 liber în limitele superioare ale normale. O doză de întreținere de 100 mg pe zi minimizează probabilitatea hipotiroidismului fetal și a gușei. În timp ce propiltiouracilul își face efectul, simptomele pacientei sunt gestionate cu un beta-blocant.

Tiroidita puerperală recurentă apare de obicei la trei până la șase luni după naștere. După o perioadă de hipertiroidism care durează una până la trei luni, se dezvoltă hipotiroidismul, care este uneori confundat cu depresia. Este însoțit de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene și a tireoglobulinei. Recuperarea spontană are loc în peste 90% din cazuri în decurs de trei până la șase luni.

Hipotiroidismul matern are consecințe adverse asupra dezvoltării neuropsihologice a nou-născutului. La mamele cu hipotiroidism cunoscut sau suspectat, nivelurile de TSH și T4 liber trebuie măsurate la prima vizită prenatală. Nu se știe dacă tratamentul hipotiroidismului subclinic oferă vreun beneficiu. La femeile cu hipotiroidism manifest, terapia de substituție cu levotiroxină trebuie ajustată pentru a menține nivelurile de TSH în intervalul normal. Aceste niveluri sunt verificate la fiecare șase până la opt săptămâni. La femeile însărcinate, volumul de distribuție crește, așadar poate fi necesară o doză mai mare de levotiroxină decât dacă femeia nu ar fi însărcinată.

Casey BM și colab. Boli tiroidiene în timpul sarcinii. Obstet Gynecol. 2006 Nov;108(5):1283-92. [PMID: 17077257]

DIABETUL ZELARAT

Sarcina este asociată cu o rezistență tisulară crescută la insulină, rezultând niveluri mai ridicate ale acestui hormon , precum și valori crescute ale glicemiei și trigliceridelor. Aceste modificări se datorează lactogenului placentar și creșterii nivelului circulant de estrogen și progesteron. Deși sarcina nu pare să modifice consecințele pe termen lung ale diabetului, retinopatia și nefropatia pot apărea pentru prima dată sau se pot agrava în timpul gestației. Există încă controverse cu privire la faptul dacă femeile cu diabet gestațional au intoleranță la glucoză exclusiv din cauza sarcinii, comparativ cu starea non-gravidă. Pe de altă parte, sarcina poate dezvălui o predispoziție subiacentă la intoleranță la glucoză, care devine evidentă chiar și în afara sarcinii la un moment dat, dacă nu chiar în perioada imediat postpartum. De fapt, 50% dintre femeile cu diabet gestațional sunt diagnosticate cu diabet la un moment dat în viață. Cu toate acestea, obiectivele controlului glicemiei în timpul sarcinii sunt aceleași, indiferent dacă diagnosticul este stabilit înainte sau în timpul sarcinii.

Consilierea și evaluarea pre-sarcină a femeilor cu diabet zaharat trebuie să includă un test complet de chimie sanguină, determinarea HbA1c , clearance-ul total al proteinelor și al creatininei într-o recoltare de urină din 24 de ore, examenul fundului de uter și electrocardiograma (ECG). Orice afecțiuni medicale subiacente trebuie tratate, iar nivelurile de HbA1c de 6% trebuie atinse înainte de sarcină. Euglicemia trebuie stabilită înainte de concepție și menținută pe tot parcursul sarcinii prin monitorizare zilnică la domiciliu de către pacientă. O componentă cheie este un plan alimentar adecvat, cu un aport de 1.800 până la 2.200 kcal/zi, împărțit în trei mese și trei gustări. Insulina subcutanată se administrează utilizând un regim în doze divizate, cu ajustări frecvente. Persoanele care iau anumiți agenți hipoglicemianți orali înainte de sarcină ar trebui să treacă la insulină. Cu toate acestea, date limitate sugerează că medicamente precum gliburida pot fi sigure și eficiente în timpul sarcinii. Terapia cu insulină cu pompare

continuă s-a dovedit a fi foarte utilă în timpul sarcinii la femeile cu diabet zaharat de tip 1.

Anomaliile congenitale datorate hiperglicemiei sunt observate în primele patru până la opt săptămâni de sarcină și apar la 4% până la 10% dintre femeile însărcinate cu diabet (de două până la trei ori mai mult decât în sarcinile pacientelor fără diabet). Această rată este chiar mai mare la femeile cu HbA1c excesiv de ridicat . Euglicemia în primele săptămâni de sarcină, când are loc organogeneza , reduce rata anomaliilor la niveluri aproape normale. Cu toate acestea, deoarece puține femei cu diabet încep un program riguros pentru a atinge euglicemia decât mult după ce au rămas însărcinate, anomaliile congenitale sunt principala cauză a decesului fetal perinatal la această populație. Toate persoanele cu diabet ar trebui să beneficieze de consiliere în timpul sarcinii, iar atunci când a fost luată decizia de a întemeia o familie, acestea ar trebui să primească îngrijiri preconcepționale de la furnizori de servicii medicale cu experiență în sarcinile pacientelor diabetice.

Nivelurile de glucoză à jeun și preprandiale sunt mai scăzute în timpul sarcinii, indiferent dacă femeia are sau nu diabet. Euglicemia este considerată a fi între 60 și 90 mg/dl à jeun și cu 30 până la 45 de minute înainte de mese și <120 mg/dl la 2 ore după mese. Acestea sunt nivelurile țintă pentru un control bun al diabetului în timpul sarcinii. Nivelurile de hemoglobină glicată (HbA1c) ajută la determinarea calității controlului glicemiei înainte și în timpul sarcinii.

În timp ce problemele perinatale atât pentru mamă, cât și pentru copil scad odată cu controlul strict al diabetului, incidența polihidramniosului, preeclampsiei-eclampsiei, infecțiilor și prematurității crește chiar și la femeile însărcinate cu diabet zaharat gestionat cu atenție. Această boală este inerent instabilă și caracterizată prin fluctuații ale nivelului de glucoză din sânge, în special în stadiile avansate ale sarcinii. Riscul de naștere a unui copil mort în al treilea trimestru și de deces neonatal crește odată cu gradul de hiperglicemie. În consecință, toate femeile însărcinate cu diabet zaharat ar trebui să fie supuse unei monitorizări fetale prenatale regulate (teste de stimulare fără oxitocină și profil biofizic) în al treilea trimestru. Data nașterii depinde de caracteristicile controlului diabetului zaharat, de prezența sau absența complicațiilor medicale și de starea fătului. Scopul este ca sarcina să atingă 39 de săptămâni (38 de săptămâni complete) înainte de a continua nașterea. Numai dacă sarcina nu...

Tabelul 19-4. Criterii de detectare și diagnostic pentru diabetul zaharat gestațional.

Depistarea diabetului zaharat gestațional
1. O doză orală de glucoză de 50 g se administrează între săptămânile 24 și 28, indiferent de ora zilei sau de ultima masă. Monitorizarea sistematică a glicemiei este indicată pentru pacientele de origine hispanică, afro-americană, amerindiană, sud-est asiatică, din insulele Pacificului sau indigenă australiană. Alte paciente fără antecedente familiale de diabet zaharat la rude de gradul întâi, cu vârsta sub 25 de ani, cu o greutate normală înainte de sarcină și fără antecedente de metabolism anormal al glucozei sau rezultate obstetricale adverse nu necesită monitorizare sistematică.
2. Glucoza plasmatică venoasă se determină 1 oră mai târziu.
3. O valoare de 140 mg/100 ml (7,2 mmol/L) sau mai mare în plasma venoasă indică necesitatea unui test complet de toleranță la glucoză pentru diagnostic.
Diagnosticul diabetului zaharat gestațional
1. Încărcare orală de glucoză de 100 g administrată în dimineața după un post alimentar peste noapte de cel puțin 8 ore, dar nu mai mult de 14 ore și după cel puțin trei zile de dietă nelimitată (> 150 g de carbohidrați) și activitate fizică.
2. Glicemia venoasă se determină în repaus alimentar și la 1, 2 și 3 ore mai târziu . Pacientul trebuie să rămână așezat și să nu fumeze în timpul testului.
3. două sau mai multe dintre următoarele concentrații plasmatice venoase: à jeun, 95 mg/100 ml (5,3 mmol/L); la o oră, 180 mg/100 ml (10 mmol/L); la 2 ore, 155 mg/100 ml (8,6 mmol/L); la 3 ore, 140 mg/100 ml (7,8 mmol/L).

Se datorează restricției de creștere intrauterină. Uneori este dificil de stabilit dacă hipertensiunea arterială la o femeie însărcinată precede sau este rezultatul sarcinii dacă aceasta nu este examinată decât după săptămâna a 20-a. Acidul uric seric ajută la realizarea acestei distincții, deoarece crește odată cu preeclampsia și este de obicei normal în hipertensiunea arterială cronică, cu excepția cazului în care pacienta primește diuretice. Când hipertensiunea arterială persistă timp de șase până la opt săptămâni postpartum, este probabil să fie vorba de hipertensiune arterială esențială.

Femeile însărcinate cu hipertensiune arterială cronică necesită medicație numai dacă tensiunea arterială rămâne peste 150/100 mmHg. Metildopa are cel mai lung istoric de siguranță pentru

La 39 de săptămâni, vor fi necesare teste suplimentare pentru a confirma maturitatea pulmonară fetală. Se efectuează o cezariană din motive obstetricale.

Se știe că 15% dintre femeile cu diabet gestațional necesită - insulină în timpul sarcinii și, din acest motiv, sugarii acestor femei prezintă unele riscuri similare cu cele cu care se confruntă sugarii mamelor diabetice (în special macrosomie). Prin urmare, s-a recomandat screening-ul sistematic pentru intoleranța la glucoză între săptămânile 24 și 28 de gestație (Tabelul 19-4). Toate femeile cu diabet gestațional vor fi evaluate la 6 până la 12 săptămâni postpartum și, în acest scop, se va efectua un test oral de toleranță la glucoză (încărcare de glucoză de 75 g) la 2 ore după naștere.

Comitetul ACOG pentru Practică Obstetrică. Avizul Comitetului ACOG nr. 435: screening postpartum pentru toleranță anormală la glucoză la femeile cu diabet zaharat gestațional. Obstet Gynecol. 2009 iunie;113(6):1419-21. [PMID: 19461459]

Mathiesen ER și colab. Tratamentul cu insulină în sarcina diabetică. Diabetes Metab Res Rev. 2008 mai-iunie;24(Supliment 2):S3-20. [PMID: 18429332]
Nicholson W și colab. Beneficiile și riscurile agenților orali pentru diabet comparativ cu insulina la femeile cu diabet gestațional: o revizuire sistematică. Obstet Gynecol. 2009 ianuarie; 113(1):193-205. [PMID: 19104375]

Boala hipertensivă

Boala hipertensivă la femeile de vârstă reproductivă este aproape întotdeauna hipertensiune arterială esențială, dar trebuie excluse câteva cauze secundare: coarctația de aortă, feocromocitomul, hiperaldosteronismul și hipertensiunea renovasculară și renală.

În 20% din sarcinile la femeile cu hipertensiune arterială, preeclampsia este suprapusă, apărând mai devreme, fiind mai severă și însoțind de obicei...

inițierea tratamentului, cu o doză inițială de 250 mg administrată oral la fiecare 12 ore. Blocantele P sau blocantele canalelor de calciu sunt, de asemenea, acceptabile (Tabelele 11-7 și 11-9). Scopul este de a menține tensiunea arterială diastolică între 130 și 150 mmHg și tensiunea arterială sistolică între 80 și 100 mmHg.

Când o femeie cu hipertensiune arterială este bine controlată - medicamentos în momentul în care solicită îngrijiri prenatale, trebuie să continue același tratament. Diureticele nu trebuie inițiate în timpul sarcinii, dar pot fi continuate dacă pacienta le lua deja. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei trebuie înlocuiți cu un alt tip de medicament, deoarece s-a raportat insuficiență renală fetală și neonatală în cazul utilizării acestor medicamente.

Utilizarea medicamentelor antihipertensive în preeclampsie rămâne controversată. Acestea se administrează doar în cazuri de prematuritate fetală semnificativă, când nu există probleme fetale și dacă pacienta este monitorizată îndeaproape de un specialist în medicină materno-fetală.

În cazurile de hipertensiune arterială severă în timpul sarcinii, se poate lua în considerare un avort terapeutic . Dacă sarcina este permisă să continue, riscul pentru făt trebuie evaluat periodic în anticiparea unei nașteri premature. O ecografie din primul trimestru va confirma vârsta gestațională, iar studiile seriate după 26 de săptămâni vor detecta restricția de creștere intrauterină.

Yoder SR și colab. Hipertensiune arterială la femeile însărcinate și la vârsta fertilă. Am J Med. Octombrie 2009;122(10):890-5. [PMID: 19786154]

BOLI DE INIMĂ

În total, 5% din decesele materne sunt cauzate de boli de inimă; dintre acestea, în Statele Unite, aproape toate cele care complică sarcina sunt congenitale. Sarcina normală provoacă o creștere a ritmului cardiac, o creștere a debitului cardiac cu peste 30% și o creștere a volumului plasmatic mai mare decât masa globulelor roșii, cu hemodiluție relativă. Capacitatea vitală și consumul de oxigen cresc doar ușor.

În scopuri practice, funcția cardiacă este cel mai bun parametru individual al stării cardiopulmonare (vezi rechemarea , Evaluarea funcțională cardiacă). În general, pacientele cu dizabilitate funcțională clasa I sau II (80% dintre femeile însărcinate cu boli de inimă) au un prognostic obstetrical bun, iar 80% din decesele materne cauzate de boli de inimă apar la cele cu dizabilitate clasa III sau IV. Insuficiența cardiacă congestivă este cauza obișnuită a decesului, iar aproape toate acestea apar la începutul sarcinii.

EVALUARE CARDIACĂ FUNCȚIONALĂ

Clasa I Activitatea fizică obișnuită nu provoacă disconfort (rata mortalității perinatale apropiată de 5%).

Clasa a II-a Activitatea obișnuită provoacă disconfort și dizabilitate ușoară (rata mortalității perinatale de 10 până la 15%).

Clasa III Activitatea sub medie produce disconfort sau dizabilitate; pacientul este abia compensat (rata mortalității perinatale de aproape 35%).

rata mortalității perinatale mai mare de 50%).

Puerperium. Sarcina este contraindicată în prezența complexului Eisenmenger, a hipertensiunii pulmonare primare și a sindromului Marfan, în care aorta este predispusă la disecție și ruptură. În plus, sarcina este prost tolerată la persoanele cu stenoză și coarctație aortică, tetralogie Fallot și cardită reumatică activă.

Avortul terapeutic și sterilizarea planificată trebuie luate în considerare la pacientele cu boli cardiace semnificative. Operația cezariană se efectuează numai pentru indicații obstetricale. Profilaxia împotriva endocarditei infecțioase nu este recomandată pentru nașterea vaginală sau cezariană dacă nu există infecție, dar dacă infecția este prezentă, ca în cazul corioamniotinei, această măsură preventivă trebuie întreprinsă doar la femeile cu afecțiuni cardiace care prezintă cel mai mare risc de rezultate adverse (Tabelul 33-3). Profilaxia trebuie administrată intravenos (Tabelul 33-5).

Femeile care doresc să își ducă sarcinile la termen trebuie monitorizate în coordonare cu un cardiolog. Primele 24 de ore postpartum, în special, sunt esențiale pentru gestionarea fluidelor, iar aceste paciente trebuie ținute sub observație atentă.

Comitetul ACOG pentru Practică Obstetrică. Avizul Comitetului ACOG nr. 421, noiembrie 2008: profilaxie antibiotică pentru endocardita infecțioasă. Obstet Gynecol. 2008 noiembrie;112(5):1193-4. [PMID: 18978128]

Drenthen W și colab. Rezultatul sarcinii la femeile cu cardiopatii congenitale: o analiză a literaturii de specialitate. J Am Coll Cardiol. 19 iunie 2007;49(24): 2303-11. [PMID: 17572244]

ASMA

Efectul sarcinii asupra astmului este imprevizibil, deoarece - simptomele se ameliorează la unele femei, în timp ce la altele se agravează. Femeile cu astm mai sever sunt mai predispuse la exacerbări, necesitând adesea spitalizare. Tratamentul astmului acut și cronic în timpul sarcinii nu diferă semnificativ de cel utilizat la femeile care nu sunt însărcinate. Medicația utilizată în mod obișnuit la femeile care nu sunt însărcinate este acceptabilă la femeile însărcinate și niciuna nu este absolut contraindicată. Albuterolul și budesonida inhalatorii sunt preferate deoarece siguranța lor a fost stabilită de mult timp. Scopul este ca mama să mențină o $PaO_2 > 80$ mmHg pentru a asigura o oxigenare fetală adecvată (Capitolul 9).

Dombrowski MP și colab. Comitetul ACO G pentru Buletine de Practică - Obstetrică. Buletinul de practică ACOG: ghiduri de management clinic pentru obstetricieni -ginecologi numărul 90, februarie 2008: astm în sarcină. Obstet Gynecol. 2008 Feb;111(2 Pt 1):457-64. [PMID: 18238988]

TULBURĂRI CONVULSIVE

Femeile cu epilepsie care planifică o sarcină și nu au avut convulsii timp de cinci ani ar trebui să ia în considerare un studiu pre-sarcină pentru a întrerupe tratamentul. Pacientele cu epilepsie recurentă ar trebui să utilizeze un singur medicament, cu monitorizarea concentrațiilor sanguine. Cele mai frecvente medicamente antiepileptice au efecte teratogene cunoscute. Selecția medicamentelor trebuie să țină cont de tipul de convulsii și de riscurile asociate cu fiecare medicament. Fenitoina și levetiracetamul sunt utilizate frecvent. Există informații încurajatoare, dar limitate, privind siguranța medicamentelor antiepileptice mai noi (de exemplu, lamotrigina), iar acestea trebuie utilizate cu precauție.

Concentrațiile serice sunt măsurate după cum este necesar, inclusiv în cazurile în care activitatea convulsivă persistă sau când se suspectează nerespectarea tratamentului. Femeile însărcinate care iau fenobarbital și fenitoină trebuie să primească suplimente de vitamine, cum ar fi acid folic și vitamina D, pe tot parcursul sarcinii. Vitamina K orală se administrează în ultima lună de sarcină. Sugarii trebuie să primească o injecție subcutanată de vitamina K1 imediat după naștere, iar studiile de coagulare se efectuează 2 până la 4 ore mai târziu. Alăptarea nu este contraindicată la sugarii mamelor care primesc medicamente anticonvulsivante.

Harden CL și colab. Actualizare a parametrilor de practică: probleme de gestionare pentru femeile cu epilepsie - accent pe sarcină (o analiză bazată pe dovezi): teratogeneză și rezultate perinatale: raport al Subcomitetului pentru Standarde de Calitate și al Subcomitetului pentru Evaluarea Terapeuticii și Tehnologiei din cadrul Academiei Americane de Neurologie și al Societății Americane de Epilepsie. Neurology. 14 iulie 2009;73(2): 133-41. [PMID:

19398681]

INFECCIONES QUE COMPLICAN EL EMBARAZO

INFECȚIA CĂILOR URINARE

Tractul urinar este deosebit de vulnerabil la infecții în timpul sarcinii din cauza secrețiilor alterate de hormoni sexuali steroizi și a presiunii exercitate de uterul gravid asupra ureterelor și vezicii urinare, ceea ce provoacă hipotonie și congestie, predispunând la stază urinară. Travaliul și nașterea cu retenție urinară postpartum pot, de asemenea, iniția sau exacerba infecția. Microorganismul cauzal este *Escherichia coli* în două treimi din cazuri.

Între 2 și 8% dintre femeile însărcinate prezintă bacteriurie asimptomatică, care pare a fi asociată cu un risc mai mare de naștere prematură , potrivit unor autori. Se estimează că, fără tratament, pielonefrita se dezvoltă la 20 până la 40% dintre aceste femei.

Screeningul pentru bacteriurie asimptomatică este recomandat la prima vizită prenatală pentru toate femeile însărcinate. Dacă rezultatele uroculturii sunt pozitive, trebuie inițiat tratamentul. Medicamentele acceptabile timp de trei până la șapte zile includ nitrofurantoina (100 mg oral de două ori pe zi), ampicilina (250 mg oral de patru ori pe zi) și cefalexina (250 mg oral de patru ori pe zi). Sulfonamidele trebuie evitate în al treilea trimestru de sarcină, deoarece pot interfera cu legarea bilirubinei, crescând astfel riscul de hiperbilirubinemie și kernicter la nou-născut. Fluorochinolonele sunt, de asemenea, contraindicate din cauza potențialelor lor efecte teratogene asupra cartilajului și oaselor fetale. Pacientele cu bacteriurie recurentă trebuie să primească medicație supresoare (o doză zilnică din antibioticul adecvat) pentru restul sarcinii. Pielonefrita acută necesită spitalizare pentru administrare intravenoasă de antibiotice și cristaloide până când pacienta devine afebrilă, urmată de un tratament complet de antibiotice orale.

Smaill F și colab. Antibiotice pentru bacteriuria asimptomatică în sarcină. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 aprilie;(2):CD000490. [PMID: 17443502]

INFECȚIE STREPTOCOCICĂ DIN GRUPA B

Streptococii de grup B colonizează frecvent porțiunea inferioară a tractului genital feminin, cu o rată de purtători asimptomatici în timpul sarcinii de 5% până la 30%, în funcție de vârsta maternă, numărul de sarcini și locația geografică. Statusul de purtător vaginal este asimptomatic și intermitent, cu eliminare spontană în aproximativ 30% și recolonizare în aproape 10% din cazuri. Rezultatele perinatale adverse asociate cu colonizarea cu streptococi de grup B includ infecția tractului urinar, infecția intrauterină, ruptura prematură a membranelor, nașterea prematură și endometrita postpartum.

Femeile cu endometrită postpartum secundară infecției cu streptococ de grup B, în special după cezariană, prezintă febră, tahicardie și distensie abdominală, cel mai adesea în primele 24 de ore după naștere. Aproximativ 35% dintre aceste femei dezvoltă bacteriemie.

Infecția cu streptococi de grup B este o cauză frecventă a sepsisului neonatal. Ratele de transmitere sunt mari, însă, în mod surprinzător, incidența sepsisului neonatal este scăzută, mai mică de 4 la 1.000 de nou-născuți vii. Din păcate, rata mortalității asociată cu boala cu debut precoce poate ajunge până la 50% la sugarii prematuri și ajunge la 25% chiar și la sugarii născuți la termen. În plus, astfel de infecții pot contribui semnificativ la morbiditatea cronică, inclusiv la dizabilități intelectuale și deficiențe neurologice. Boala cu debut tardiv apare prin contactul cu personalul medical din spital. Până la 45% dintre lucrătorii din domeniul sănătății poartă bacteria pe piele și transmit infecția nou-născuților.

Recomandările CDC pentru screening-ul și profilaxia colonizării cu streptococi de grup B sunt incluse în secțiunea Elemente esențiale ale îngrijirii prenatale, de pe paginile anterioare.

Akker-van Marle ME și colab. Eficiența costurilor diferitelor strategii de tratament cu profilaxie antibiotică intrapartum pentru prevenirea bolii streptococice de grup B cu debut precoce. BJOG. Iunie 2005;112(6):820-6. [PMID: 15924544]

VARICELĂ

Adesea numită infecție cu virusul varicelo-zosterian (VZV), care provoacă virusul varicelo-zosterian (VZV), este în general ușoară în copilărie, dar poate provoca boli grave la adulți, în special în timpul sarcinii. Infecția conferă imunitate pe tot parcursul vieții. Aproximativ 95% dintre femeile născute în Statele Unite au anticorpi împotriva VZV până la vârsta reproductivă. Incidența raportată a infecției cu VZV în timpul sarcinii este de 7 la 10.000.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Perioada de incubație a infecției este de 10 până la 20 de zile. Aceasta este urmată de faza primară, caracterizată printr-un sindrom asemănător gripei, cu stare generală de rău, febră și apariția unei erupții maculopapulare pruriginoase pe trunchi, care devine veziculară și apoi se formează o crustă. Femeile însărcinate sunt susceptibile la dezvoltarea pneumoniei VZV, adesea o infecție fulminantă care necesită asistență respiratorie. După infecția primară, virusul devine latent și urcă la ganglionii rădăcinii dorsale. Poate apărea o reactivare ulterioară sub formă de herpes zoster, adesea în circumstanțe de slăbire a răspunsului imunitar, deși acest lucru este rar în timpul sarcinii.

Au fost documentate două tipuri de infecții fetale. Primul corespunde unui sindrom congenital VZV care apare de obicei la 0,4 până la 2% dintre fetușii expuși la infecția primară cu VZV în primul trimestru de sarcină și include anomalii ale membrelor și degetelor, microftalmie și microcefalie.

Infecția în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină este mai puțin severă. IgG matern traversează placenta și protejează fătul. Singurii sugari cu risc de infecție severă sunt cei născuți după viremia maternă, dar înainte de apariția anticorpilor protectori. Infecția maternă care apare cu cinci zile înainte sau după naștere constituie o perioadă de risc maxim de transmitere la făt, determinată arbitrar.

B. Date de laborator

Diagnosticul se pune de obicei clinic. Confirmarea de laborator a unei infecții recente se realizează cel mai adesea folosind tehnici de detectare a anticorpilor, inclusiv ELISA, anticorpi fluorescenți și inhibarea hemaglutinării. Serul obținut prin cordocenteză poate fi -testat pentru IgM împotriva VZV pentru a documenta infecția fetală.

► Tratament

Imunoglobulina varicelo-zosteriană (VZIG) s-a dovedit a preveni sau modifica simptomele infecției varicelo-zosteriane la unele femei, dar nu mai este la fel de ușor disponibilă. Succesul tratamentului depinde de identificarea persoanelor sensibile la

expunere sau la scurt timp după aceasta. Femeile cu antecedente discutabile sau negative de varicelă ar trebui să fie supuse unui test de anticorpi, deoarece majoritatea au avut o expunere anterioară. Dacă testul de anticorpi este negativ, trebuie administrat VZIG (625 unități intramuscular) în decurs de 96 de ore de la expunere. Nu se cunosc efecte adverse ale administrării VZIG în timpul sarcinii. Sugarii născuți în decurs de cinci zile de la debutul infecției materne ar trebui să primească, de asemenea, VZIG (125 unități).

Femeile însărcinate infectate cu VZV trebuie monitorizate atent și spitalizate la primele semne de afectare pulmonară. Pentru tratamentul pneumoniei cu VZV se recomandă administrarea intravenoasă de aciclovir (10 mg/kg la fiecare 8 ore, timp de șapte până la 10 zile).

Smith CK și colab. Varicela la făt și nou-născut. Semin Fetal Neonatal Med. 2009 august;14(4):209-17. [PMID: 19097954]

TUBERCULOZĂ

Diagnosticul tuberculozei în timpul sarcinii se stabilește prin istoricul medical, examenul fizic și testele cutanate , acordându-se o atenție specială femeilor din grupurile cu risc crescut. Printre aceste femei se numără cele din zonele endemice, cele infectate cu HIV, consumatorii de droguri intravenoase, lucrătorii din domeniul sănătății și cele care se află în contact strâns cu persoane cu tuberculoză. Radiografiile toracice nu ar trebui efectuate în mod curent în timpul sarcinii; acestea sunt rezervate pacientelor cu un test cutanat pozitiv sau cu constatări sugestive în istoricul medical și examenul fizic. În aceste cazuri, utilizarea unui protector abdominal este esențială.

Tratamentul depinde de caracterul activ al bolii sau de riscul de a progresa spre tuberculoză activă. Femeile cu un test PPD pozitiv, dar fără un risc ridicat de progresie a bolii, pot primi tratament după naștere, iar acesta nu împiedică alăptarea. Concentrația medicamentului în laptele matern nu este nici dăunătoare, nici suficientă pentru tratarea nou-născutului. Tratamentul constă în izoniazidă și etambutol sau izoniazidă și rifampicină (capitolele 9 și 33). Izoniazida provoacă uneori deficit de vitamina B12 , așa că se administrează concomitent un supliment zilnic de 50 mg de vitamina B6 . Izoniazida, în special la femeile însărcinate, provoacă uneori hepatită. Prin urmare, trebuie efectuate teste funcționale hepatice la femeile însărcinate care primesc acest tratament. Streptomicina, etionamida și majoritatea celorlalte medicamente antituberculoase trebuie evitate în timpul sarcinii. Dacă este tratată corespunzător, tuberculoza în timpul sarcinii are un prognostic excelent.

SIDA ÎN TIMPUL SARCINII

Transmiterea heterosexuală și consumul de droguri injectabile sunt principalele căi identificate de infecție cu HIV la femei . Infecția asimptomatică este asociată cu o rată normală a sarcinilor, fără risc de rezultate adverse. Nu există dovezi că sarcina duce la progresia SIDA.

Anterior, două treimi dintre nou-născuții seropozitivi au contractat infecția în apropierea sau în timpul nașterii. Screeningul sistematic HIV în timpul sarcinii, inclusiv utilizarea testelor rapide HIV în unitățile de travaliu și naștere, și utilizarea terapiei antiretrovirale extrem de active (HAART) au redus considerabil acest risc de transmitere. Administrarea de zidovudină singură (500 mg/zi oral) mamei prenatal, începând cu 14 săptămâni de gestație, și în timpul travaliului (1 mg/kg/oră intravenos), și apoi sugarului (2 mg/kg oral de patru ori pe zi) în primele șase săptămâni de viață, reduce rata de transmitere de la 25% la 8%. HAART a redus în continuare riscul la aproximativ 2% și reprezintă standardul de îngrijire. Dacă o femeie însărcinată seropozitivă are niveluri detectabile ale virusului, se va efectua un număr de celule CD4, concentrații plasmatice de ARN și testarea rezistenței. Este necesar să se revizuiască utilizarea anterioară sau actuală a antiretroviralelor de către femeie. O femeie care a primit un regim HAART acceptabil nu trebuie să îl întrerupă în primul trimestru de sarcină. De asemenea, este necesar screeningul pentru hepatita C, toxoplasmoză și citomegalovirus.

La femeile care nu primesc tratament, trebuie luată în considerare posibilitatea HAART cu trei medicamente (de obicei, doi analogi nucleozidici și un inhibitor de protează, de preferință zidovudină) după furnizarea de informații privind impactul potențial al medicamentelor asupra mamei și fătului. HAART trebuie întotdeauna luat în considerare, indiferent de încărcătura virală și de numărul de celule CD4, și trebuie inițiat în al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazului în care există o indicație maternă de a începe mai devreme. Majoritatea medicamentelor utilizate până în prezent pentru tratarea HIV/SIDA s-au dovedit a fi sigure în timpul sarcinii și au un raport risc/beneficiu acceptabil. Efavirenzul a fost puternic legat de malformații congenitale (mielomeningocel) și este cel mai bine să se evite administrarea în timpul sarcinii, în special în primul trimestru.

Cezariană programată profilactică înainte de începerea travaliului sau de ruptura membranelor, pentru a preveni transmiterea HIV de la mamă la copil, s-a dovedit a reduce rata de transmitere. Există informații limitate cu privire la efectul cezarienei programate asupra ratelor de transmitere la sugarii mamelor care urmează tratament antiretroviral cu acțiune haotică (HAART) sau cu încărcături virale sub 1.000 de copii/ml. Cu toate acestea, în cazul HAART și a încărcăturilor virale nedetectabile (<50 de copii/ml), riscul estimat de transmitere este de 1% sau mai puțin și nu există niciun beneficiu suplimentar al cezarienei. Femeile cu o încărcătură virală sub 1.000 de copii/ml care urmează tratament haart pot naște vaginal. Nu trebuie efectuată amniotomia și trebuie evitată monitorizarea internă, în special utilizarea electrozilor la nivelul scalpului fetal. Femeile cu HIV nu trebuie să alăpteze.

Grupul *operativ de sănătate publică* a creat un set de ghiduri pentru tratamentul HIV/SIDA în timpul sarcinii, care sunt actualizate periodic și sunt disponibile la http://www.aidsinfo.nih.gov/ .

Anderson BL și colab. Sarcina și îngrijirea optimă a pacienților infectați cu HIV. Clin Infect Dis. 15 februarie 2009;48(4):449-55. [PMID: 19133799]

Grupul de lucru privind ghidurile perinatale privind HIV. Recomandările Grupului operativ al Serviciului de Sănătate Publică privind utilizarea medicamentelor antiretrovirale la femeile însărcinate infectate cu HIV pentru sănătatea maternă și intervenții pentru reducerea transmiterii perinatale a HIV în Statele Unite. 29 aprilie 2009: 1-90. Disponibil la: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf .

STAREA DE PURTATOR DE HEPATITĂ BYC MATERNA

Se estimează că există 200 de milioane de purtători cronici ai **virusului hepatitei B** (VHB) la nivel mondial, cu o incidență tot mai mare a hepatitei cronice active, cirozei și carcinomului hepatocelular. Frecvența statutului de purtător de hepatită B variază de la 1% în Statele Unite și Europa de Vest la 35% în unele părți ale Africii și Asiei. Toate femeile însărcinate trebuie testate pentru HBsAg. Transmiterea virusului la făt după naștere este posibilă dacă antigenele e și de suprafață sunt pozitive. Transmiterea verticală

poate fi prevenită prin administrarea imediată postpartum a 0,5 ml de imunoglobulină împotriva hepatitei B și a vaccinului corespunzător intramuscular la nou-născut. Doza de vaccinare se repetă la vârsta de una și șase luni. Au existat raportări de experiență limitată, dar satisfăcătoare, cu lamivudină în trimestrul al treilea de sarcină pentru a preveni transmiterea verticală a hepatitei B la femeile cu o încărcătură virală ridicată cu VHB.

Infecția **cu virusul hepatitei C** este cea mai frecventă infecție cronică a sângelui în Statele Unite. Factorii de risc pentru transmitere includ transfuzia de sânge, consumul de droguri injectabile, lucrul într-un laborator clinic sau îngrijirea pacienților, expunerea la un partener sexual sau un membru al familiei cu antecedente de hepatită, expunerea la mai mulți parteneri sexuali și statutul socioeconomic scăzut. Rata medie de infecție cu virusul hepatitei C (VHC) la sugarii mamelor HCV-pozitive și HIV-negative este de 5 până la 6%. Cu toate acestea, rata medie de infecție crește la 14% atunci când mamele sunt coinfectate cu VHC și HIV. Factorul principal asociat cu transmiterea este prezența ARN-ului VHC la mamă la naștere.

Xu W.M. și colab. Lamivudină în ultima parte a sarcinii pentru prevenirea transmiterii perinatale a infecției cu virusul hepatitei B: un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Viral Hepat. 2009 Feb;16(2):94-103. [PMID: 19175878]

HERPES GENITAL

Infecția tractului genital inferior cu virusul herpes simplex tip 2 (HSV-2) (vezi și Capitolul 6) este o infecție cu transmitere sexuală frecventă, cu consecințe potențial grave atât pentru femeia însărcinată, cât și pentru copilul acesteia. Deși până la 20% dintre femeile din practica obstetrică pot avea anticorpi împotriva HSV-2, un istoric de infecție este nesigur, iar incidența infecției neonatale este scăzută (1:20.000 până la 1:3.000 de nașteri vii). Aproape toți nou-născuții infectați sunt născuți de femei fără semne, simptome sau antecedente de infecție.

Femeile cu infecție *primară* cu virusul herpes simplex în ultima parte a sarcinii prezintă un risc ridicat de descuamare în timpul nașterii. Unii autori sugerează utilizarea profilactică a aciclovirului, 400 mg administrat oral la fiecare 12 ore, pentru a reduce probabilitatea apariției leziunilor active în timpul travaliului și al nașterii.

Femeile cu antecedente de herpes genital *recurent* au o rată de focare neonatală de <5% și trebuie monitorizate prin observație clinică și cultură a oricăror leziuni suspecte. Deoarece răspândirea asimptomatică a virusului nu este previzibilă cu culturile antepartum, culturile de rutină nu sunt recomandate în prezent persoanelor cu antecedente de herpes, dar fără boală activă. Cu toate acestea, trebuie efectuat un examen vulvar și cervical la începerea travaliului. Nașterea prin cezariană este indicată în momentul nașterii, atunci când sunt prezente simptome prodromale, leziuni genitale active sau o cultură cervicală pozitivă obținută în săptămâna precedentă.

Vezi tratamentul în capitolul 32. Aciclovirul poate fi administrat în timpul sarcinii, iar profilaxia inițiată până în săptămâna 36 de gestație s-a dovedit a reduce numărul de cezariene efectuate pentru boală activă.

Andrews WW și colab. Terapia cu valaciclovir pentru reducerea herpesului genital recurent la femeile însărcinate. Am J Obstet Gynecol. 2006 Mar;194(3):774-81. [PMID: 16522412]

Anzivino E și colab. Infecția cu virusul herpes simplex în timpul sarcinii și la nou-născut: stadiul actual al epidemiologiei, diagnosticului, terapiei și prevenirii . Virol J. 2009 aprilie 6;6:40. [PMID: 19348670]

INFECȚIE *CU CHLAMYDIA TRACHOMATIS* (vezi și capitolele 33 și 34)

Aceste BTS au consecințe semnificative atât pentru mamă, cât și pentru copil. Sifilisul netratat în timpul sarcinii duce la avort spontan tardiv, naștere de copil mort, infecție transplacentară și sifilis congenital. Gonoreea provoacă artrită a articulațiilor mari prin diseminare hematogenă, precum și oftalmie neonatală. Infecțiile materne *cu chlamydia* sunt în mare parte asimptomatice, dar se manifestă la nou-născut ca conjunctivită de incluziune și între două și patru luni ca pneumonie. Diagnosticul fiecăreia se stabilește prin teste de laborator adecvate . Toate femeile sunt testate pentru sifilis ca parte a îngrijirii prenatale de rutină. Femeile cu risc sunt, de asemenea, testate pentru gonoree și chlamydia. Este important să se identifice partenerii sexuali ai femeilor cu infecții cu transmitere sexuală și să se trateze ori de câte ori este posibil; serviciile de sănătate locale pot fi de ajutor.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală 2006. MMWR Recomm Rep. 2006 4 august;55(RR-11):1-94. [PMID: 16888612] Intervenția chirurgicală este, în general, eficientă în toate etapele sarcinii. Dacă intervenția chirurgicală este amânată, pot apărea necroză și perforație a vezicii biliare, pancreatită și peritonită. Colangita cauzată de un calcul biliar în canalul biliar necesită îndepărtarea calculului și restabilirea - drenajului biliar prin intervenție chirurgicală. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) și sfincterotomia retrogradă endoscopică (ERS) pot fi efectuate în siguranță la femeile însărcinate, cu condiția să se ia măsuri de precauție pentru a reduce expunerea la radiații. Colecistectomia laparoscopică poate fi efectuată la începutul și mijlocul celui de-al doilea trimestru de sarcină, cu morbiditate maternă și mortalitate fetală minime.

Colestaza idiopatică a sarcinii se datorează unei tulburări metabolice (hepatice) ereditare, exacerbată de nivelurile ridicate de estrogen din timpul sarcinii. Aceasta provoacă obstrucție biliară intrahepatică de diferite grade. Creșterea acizilor biliari este suficientă în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină pentru a provoca prurit intens, refractar, generalizat și uneori icter clinic. Pot exista creșteri ușoare ale bilirubinei și fosfatazei alcaline din sânge. De asemenea, fătul este amenințat de această afecțiune. A fost raportată o incidență crescută a nașterii premature, precum și a morții fetale intrauterine inexplicabile. Din acest motiv, monitorizarea prenatală a fătului este esențială la persoanele cu acest diagnostic. Rășinile, cum ar fi colestiramina (4 g oral la fiecare 8 ore), absorb acizii biliari în intestinul gros și ameliorează pruritul, dar sunt dificil de administrat și pot provoca constipație. Utilizarea sa necesită suplimentarea cu vitamina K. Au fost raportate rezultate bune cu acid ursodeoxicolic, 8 până la 10 mg/kg/zi. Tulburarea se rezolvă după sarcină, dar reapare în sarcinile ulterioare și uneori odată cu utilizarea contraceptivelor orale.

COMPLICAȚII CHIRURGICALE ÎN TIMPUL SARCINII

Intervențiile chirurgicale majore programate trebuie evitate în timpul sarcinii. O sarcină normală, fără complicații, nu modifică riscul chirurgical, dar poate împiedica diagnosticarea afecțiunilor abdominale și poate crește dificultățile tehnice ale procedurilor intra-abdominale. Avortul spontan nu reprezintă un risc grav după intervenția chirurgicală, cu excepția cazului în care există o infecție

peritoneală sau alte complicații semnificative. În teorie, anomaliile congenitale pot fi induse la fătul în curs de dezvoltare în primul trimestru de sarcină prin hipoxie. Prin urmare, al doilea trimestru este de obicei momentul optim pentru procedurile chirurgicale.

Coledocolitiaza, colecistita și colestază idiopatică în timpul sarcinii

Coledocolitiaza severă și colecistita nu sunt neobișnuite în timpul sarcinii. Atunci când apar, sunt aproape întotdeauna identificate în stadiile ulterioare ale gestației sau postpartum. Până la 90% dintre pacientele cu colecistită au calculi biliari; 90% dintre acești calculi pot fi vizualizați prin ecografie. Ameliorarea simptomatică poate fi tot ce este necesar.

Când este indicată, la femeile însărcinate trebuie efectuată o intervenție chirurgicală convențională a vezicii biliare prin laparotomie sau laparoscopie . Intervenția chirurgicală este în general considerată mai sigură în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, dar a fost efectuată și în alte etape.

APENDICITĂ

Apendicita apare la aproape una din 1.500 de sarcini. Diagnosticul poate fi dificil deoarece apendicele se deplasează adesea în sus și spre dreapta, departe de punctul McBurney, pe măsură ce uterul crește, iar localizarea durerii nu este întotdeauna evidentă. Greața, vărsăturile, febra și leucocitoza sunt frecvente. Orice durere abdominală în partea dreaptă asociată cu aceste simptome ar trebui să ridice suspiciuni. La cel puțin 20% dintre pacientele obstetricale, diagnosticul de apendicită nu se pune până când nu apare ruptura și peritonita. O astfel de întârziere poate duce la travaliu prematur sau avort spontan. Cu un diagnostic și o apendicectomie efectuate la timp, prognosticul este bun atât pentru mamă, cât și pentru copil.

Parangi S și colab. Tulburări gastrointestinale chirurgicale în timpul sarcinii. Am J Surg. 2007 Feb;193(2):223-32. [PMID: 17236852]

CANCERUL DE SÂN

Cancerul de sân (vezi și Capitolul 17) este diagnosticat cu o rată aproximativă de una din 3.500 de sarcini. Sarcina poate accelera proliferarea acestui neoplasm, iar întârzierile în diagnosticare afectează rezultatele tratamentului. Carcinomul inflamator este un tip excepțional de agresiv de cancer de sân și apare cel mai adesea în timpul alăptării. Este important să se îndemne toate femeile cu vârsta peste 35 de ani care iau în considerare să rămână însărcinate să facă o mamografie înainte de concepție.

Mărirea sânilor în timpul sarcinii poate masca masele din țesutul mamar, iar hiperplazia țesutului mamar reduce acuratețea mamografiei. Este important să se evalueze orice masă bine definită prin aspirație pentru a confirma structura sa chistică și prin biopsie aspirativă cu ac fin pentru a extrage material dacă acesta este solid. Pentru un diagnostic definitiv, uneori sunt necesare excizia și biopsia, efectuate sub anestezie locală. Dacă biopsia mamară confirmă diagnosticul de cancer, se va efectua o intervenție chirurgicală indiferent de stadiul sarcinii. Dacă cancerul s-a răspândit la ganglionii limfatici regionali, se va lua în considerare radioterapia sau chimioterapia.

În circumstanțele menționate, celelalte posibilități sunt întreruperea sarcinii într-un stadiu incipient sau amânarea tratamentului până la atingerea maturității fetale.

TUMORI OVARIENE

Cea mai frecventă tumoră anexială la începutul sarcinii este corpul luteal, care poate deveni chistic și poate crește până la un diametru de până la 6 cm. Orice masă persistentă mai mare de această valoare trebuie evaluată ecografic. Chisturile uniloculare pot corespunde corpului luteal, în timp ce tumorile septate sau semisolide pot fi neoplasme. Incidența cancerului în tumorile ovariene cu diametrul mai mare de 6 cm este de 2,5%. Tumorile ovariene se pot prezenta cu torsiune și pot provoca dureri abdominale, greață și vărsături și trebuie diferențiate de apendicită, alte boli intestinale și sarcină ectopică. Pacientele cu suspiciune de cancer ovarian trebuie trimise la un centru perinatal terțiar pentru a determina dacă sarcina poate progresa spre viabilitate fetală sau dacă tratamentul trebuie inițiat fără întârziere. Există informații limitate privind îndepărtarea maselor anexiale în timpul sarcinii. Cu siguranță trebuie luată în considerare atunci când se suspectează o malignitate. Dacă se ia decizia de a îndepărta o tumoră anexială, cel mai bun moment este în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină. Îndepărtarea unui chist mare al corpului luteal în primul trimestru necesită administrarea de progesteron suplimentar, ceea ce trebuie evitat.

Giuntoli RL și colab. Evaluarea și gestionarea maselor anexiale în timpul sarcinii. Clin Obstet Gynecol. 2006 sept.;49(3):492-505. [PMID: 16885656]

Tulburări musculo-scheletice și imune

20

David B. Hellmann, medic, MACP
John B. Imboden Jr., MD

Diagnostic și evaluare

A. Examinarea pacientului

La pacienții cu artrită, cele mai utile două indicii clinice pentru diagnostic sunt tiparul articular și prezența sau absența manifestărilor non-articulare. Acest tipar este definit de răspunsurile la trei întrebări: 1) Există inflamație? 2) Câte articulații sunt afectate? și 3) Care articulații sunt afectate? Inflamația articulară se manifestă prin eritem, creșterea temperaturii, edem și redoare matinală care durează cel puțin 30 de minute. Numărul articulațiilor afectate și localizarea lor specifică modifică diagnosticul diferențial (Tabelul 20-1). Unele boli (de exemplu, guta) sunt caracteristic monoarticulare, în timp ce altele, cum ar fi artrita reumatoidă, sunt de obicei poliarticulare. Localizarea afectării articulare poate fi, de asemenea, distinctivă. Doar două boli provoacă de obicei afectarea marcată a *articulațiilor interfalangiene distale (IPD):* osteoartrita și artrita psoriazică. Manifestările extraarticulare, cum ar fi febra (de exemplu, gută, boala Still, endocardită), erupțiile cutanate (de exemplu, lupus eritematos sistemic, artrita psoriazică, boala Still), nodulii (de exemplu, artrita reumatoidă, gută) sau neuropatia (de exemplu, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener), restrâng și mai mult diagnosticul diferențial.

B. Artrocenteză și analiza fluidului articular

Dacă diagnosticul este incert, lichidul sinovial trebuie examinat ori de câte ori este posibil (Tabelul 20-2). Articulațiile mari sunt ușor de aspirat, iar contraindicațiile pentru artrocenteză sunt puține. Acul de aspirație nu trebuie niciodată trecut printr-o zonă cu celulită sau o placă psoriazică din cauza riscului de introducere a infecției. Pentru pacienții care primesc anticoagulare pe termen lung cu warfarină, articulațiile pot fi aspirate cu un ac de calibru mic (de exemplu, 22 Fr) dacă raportul internațional normalizat (INR) este <3,0.

1. Tipuri de studii

A. EXAMINARE MACROSCOPICĂ. Claritatea este un indicator aproximativ al gradului de inflamație. Lichidul neinflamator este limpede , în timp ce inflamația ușoară produce lichid translucid, iar efuziunile purulente sunt opace. Cele mai frecvente cauze ale revărsatului sanguinolent sunt tulburările de sângerare, traumatismele și punctiile traumatice.

B. NUMĂRAREA CELULELOR. Numărul de leucocite din lichidul sinovial permite diferențierea între revărsatele articulare **neinflamatorii** (<2.000 leucocite/ml), **revărsatele inflamatorii** (2.000 până la 75.000 leucocite) și **revărsatele purulente** (>100.000 leucocite/ml).
Concentrațiile de glucoză și proteine din lichidul sinovial adaugă puține informații și nu ar trebui solicitate.

C. STUDIU MICROSCOPIC. Microscopia de polarizare și compensare identifică și distinge cristalele de urat monosodic (gută, birefringență negativă) și cristalele de pirofosfat de calciu (pseudogută, birefringență pozitivă). Colorația Gram are specificitate, dar sensibilitate limitată (50%) pentru artrita bacteriană.

D. CULTURĂ. Dacă se consideră necesar, se solicită culturi bacteriene și studii speciale pentru gonococi, bacil tuberculos sau fungi.

2. Interpretare. Analiza lichidului sinovial este diagnostică în artrita bacteriană sau microcristalină. Severitatea inflamației din lichidul sinovial poate fi similară în mai multe boli, dar numărul de leucocite din acest lichid este un ghid foarte util pentru diagnostic (Tabelul 20-3).

ARTRITA DEGENERATIVĂ ȘI INDUSĂ DE CRISTALE

ARTROPATIE DEGENERATIVĂ (osteoartrită)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tulburare degenerativă fără manifestări sistemice.
- Aproape întotdeauna este secundară unei alte boli articulare.
- Durerea este ameliorată prin odihnă; redoare matinală este scurtă; umflarea articulațiilor este minimă.
- Date radiografice: spațiu articular diminuat, prezența - osteofitelor, densitate osoasă subcondrală crescută, chisturi osoase.

Tabelul 20-1. Utilitatea diagnostică a modelului articular.

Caracteristică	Stat	Boală reprezentativă
Inflamație	Prezent	Artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, guta
	Absent	Osteoartrită
Numărul de articulații afectate	Monoarticulară	Gută, traumatisme, artrită septică, borrelioză Lyme, osteoartrita
	Oligoarticular (2-4 articulații)	Artrită reactivă, artrită psoriazică, boală inflamatorie intestinală
	Multiarticulară (> 5 articulații)	Artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic
Locuri de implicare comună	Articulația interfalangiană distală	Osteoartrită, artrită psoriazică (nu artrită reumatoidă)
	Metacarpofalangian, la nivelul încheieturilor mâinilor	Artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic (nu osteoartrita)
		Gută, osteoartrita

► Informații generale

Osteoartrita este cea mai frecventă formă de boală articulară și este în primul rând o boală asociată îmbătrânirii. Până la 90% dintre persoanele în vârstă de 40 de ani prezintă dovezi radiografice de osteoartrită la nivelul articulațiilor portante. Severitatea bolii crește, de asemenea, odată cu vârsta.

Această artropatie este caracterizată prin degenerarea cartilajului și hipertrofie osoasă la marginile articulare. Inflamația este de obicei minimă. Factorii ereditari și mecanici pot juca un rol în patogeneză.

Obezitatea este un factor de risc pentru osteoartrita genunchiului și, eventual, a șoldului. Alergarea ca activitate recreativă nu crește incidența osteoartritei, dar participarea la sporturi de contact competitive o face. Activitățile care necesită aplecări frecvente și ridicarea greutății cresc riscul de osteoartrita genunchiului.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Boala articulară degenerativă este împărțită în două tipuri: 1) primară, care afectează cel mai frecvent toate sau unele dintre următoarele articulații: *articulațiile interfalangiene proximale (IPP) și interfalangiene proximale (IPP),* articulațiile degetelor, articulația metacarpofalangiană a policelui, șoldului, genunchiului , articulația metatarsofalangiană (MTF) , articulația primului deget de la picior și coloana cervicală și lombară; și 2) secundară, care poate apărea în orice articulație ca o consecință a unei leziuni articulare din cauze intraarticulare (inclusiv artrita reumatoidă) sau extraarticulare. Leziunea poate fi acută, ca în cazurile de fractură, sau cronică, din cauza suprasolicitării articulației din cauza ocupației, tulburărilor metabolice (de exemplu, hiperparatiroidism, hemocromatoză, ocronoză) sau tulburărilor neurologice (tabes dorsalis; vezi mai jos).

Debutul este insidios. Inițial, există o rigiditate articulară, rareori durând mai mult de 15 minute; ulterior, durerea se dezvoltă la mișcarea articulației afectate, agravându-se odată cu activitatea sau purtarea greutății și ameliorându-se prin repaus. Excrescențe osoase la nivelul articulațiilor DIP (ganglionii Heberden) și PIP (ganglionii Bouchard) pot fi proeminente, iar contractura în flexie sau deformarea în varus a genunchiului nu sunt neobișnuite (Fig. 20-1). Anchiloza este absentă, dar mobilitatea limitată a articulației (articulațiilor) afectate este frecventă. Crepitația articulară poate fi adesea resimțită. Revărsatul articular și alte semne de inflamație locală sunt ușoare. Nu există manifestări sistemice.

B. Date de laborator

Osteoartrita nu provoacă o creștere a *ratei de sedimentare a eritrocitelor (VSH)* sau alte semne de inflamație în testele de laborator.

Cuadro 20-2. Examen del líquido articular.

Medición	(Normal)	Grupo I (no inflamatorios)	Grupo II (inflamatorio)	Grupo III (purulento)
Volumen (ml) (rodilla)	<3.5	A menudo >3.5	A menudo >3.5	A menudo >3.5
Claridad	Transparente	Transparente	Translúcido a opaco	Opaco
Color	Claro	Amarillento	Amarillento a opalescente	Amarillento a verdoso
Leucocitos (por ul)	<200	200-300	2 000-75 0001	>100 0002
Leucocitos polimorfonucleares	<25%	<25%	50% o más	75% o más
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Por lo general positivo[2]

[1]En trastornos como gota, artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, los recuentos de leucocitos en líquido sinovial son algunas veces >75 000/p.l, pero rara vez >100 000/pl.
[2]La mayor parte de los derrames articulares purulentos se debe a artritis bacteriana. No obstante, esta artritis puede manifestarse con características de líquido sinovial de grupo II, en particular si la infección es secundaria a microorganismos con baja virulencia (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae)* o si se ha iniciado el tratamiento con antibióticos.

Cuadro 20-3. Diagnóstico diferencial con base en los grupos de líquido articular.

Grupo I (no inflamatorio) (<2 000 leucocitos/pl)	Grupo II (inflamatorio) (2 000-75 000 leucocitos/pl)	Grupo III (purulento) (>100 000 leucocitos/pl)	Hemorrágico
Enfermedad articular degenerativa	Artritis reumatoide	Infecciones bacterianas piógenas	Hemofilia u otros trastornos hemorràgicos
Traumatismo[1]	Sinovitis aguda inducida por cristales (gota y seudogota)		Traumatismo con o sin fractura
Osteocondritis disecante	Artritis reactiva		Artropatía neuropàtica
Osteocondromatosis	Espondilitis anquilosante		Sinovitis vellonodular pigmentada
Artropatía neuropàtica[1]	Fiebre reumàtica[2]		Sinovioma
Inflamación temprana o en etapa de remisión	Tuberculosis		Hemangioma y otras neoplasias benignas
Osteoartropatía hipertrófica[2]			
Sinusitis vellonodular pigmentada[1]			

[1]Puede ser hemorrágica.
[2]Grupo inflamatorio o no inflamatorio.
Reproducido con autorización de Rodnan GP (ed.). Primer on the rheumatic diseases. 7th ed. JAMA 1973;224(Suppl):662.

C. Imagistică

Radiografiile pot evidenția îngustarea spațiului articular , formarea de osteofite, precum și îngroșarea și creșterea densității osului subcondral. Pot fi prezente și chisturi osoase.

Diagnostic diferențial

Deoarece inflamația articulară este minimă și nu există semne sistemice , boala articulară degenerativă ar trebui rareori confundată cu alte tipuri de artrită. Distribuția afectării articulare la nivelul mâinilor ajută, de asemenea, la distingerea osteoartritei de artrita reumatoidă. Osteoartrita afectează în special articulațiile interfalangiene distale (IPD) și interfalangiene proximale (IPP), menajând articulațiile încheieturii mâinii și metacarpofalangiene (MCP); artrita reumatoidă lezează articulațiile încheieturii mâinii și MCP și menajează articulațiile IPD. În plus, în osteoartrită, umflarea articulației este dură și rece; în schimb, în artrita reumatoidă, este spongioasă și caldă. Simptomele scheletice cauzate de modificările degenerative ale articulațiilor, în special la nivelul coloanei vertebrale, pot masca cancerele metastatice concomitente, osteoporoza, mielomul multiplu sau alte boli osoase.

► Prevenirea

Pierderea în greutate reduce riscul de osteoartrita simptomatică a genunchiului. Menținerea nivelurilor normale de vitamina D poate reduce debutul și progresia osteoartritei și este importantă și pentru sănătatea oaselor.

▲ **Figura 20-1.** Artrosis con hipertrofia ósea de las articulaciones interfalángicas distales (DIP) (nódulos de Heberden) y de las proximales (PIP) (nódulos de Bouchard). (Cortesía de Richard P. Usatine, MD; y de Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

► Tratamiento

A. Medidas generales

En pacientes con artrosis leve a moderada en articulaciones que soportan peso, la actividad física moderada (p. ej., un programa supervisado de caminata, hidroterapia o clases de tai-chi) puede mejorar el estado funcional sin agravar el dolor articular. La pérdida de peso también mejora los síntomas.

B. Analgésicos y antiinflamatorios

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (cuadro 5-3) son más eficaces (y más tóxicos) que el paracetamol para la artrosis de rodilla o cadera. Su superioridad es más convincente en individuos con afectación grave. Los sujetos con enfermedad leve deben iniciar tratamiento con paracetamol (2.6 a 4 g/día). En pacientes que no responden al paracetamol puede considerarse el uso de AINE. (Véase la revisión de la toxicidad de los AINE en la sección de tratamiento de la artritis reumatoide.) Es innecesario utilizar dosis altas de AINE, como en los casos de artritis inflamatorias. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration*

FDA a aprobat utilizarea unui AINS, gel de diclofenac 1%, pentru tratarea osteoartritei; doza recomandată este de 4 g aplicată pe articulația afectată de 4 ori pe zi. Această formulă pare a fi mai eficientă decât un placebo în tratarea osteoartritei genunchiului și mâinii.

Incidența efectelor secundare sistemice este mai mică în cazul aplicării topice decât în cazul administrării orale. Puține studii au comparat eficacitatea AINS orale și topice. Sulfatul de condroitină și glucozamina, singure sau în combinație, nu au fost mai eficiente decât placebo în reducerea durerii la persoanele cu osteoartrita genunchiului sau șoldului.

La mulți pacienți, este posibilă, la un moment dat, reducerea dozelor de medicament sau limitarea acestora la perioadele de exacerbare. Pentru pacienții cu osteoartrită la genunchi și revărsat sinovial, injectarea intraarticulară de triamcinolonă (20 până la 40 mg) poate elimina necesitatea analgezicelor sau AINS. Utilizarea injecțiilor cu corticosteroizi de până la patru ori pe an pare a fi sigură.

Administrarea intraarticulară de hialuronat de sodiu ameliorează moderat simptomele la unii pacienți. Crema cu capsaicină (0,025% până la 0,075%) aplicată la fiecare 12 ore poate reduce, de asemenea, durerea de genunchi fără AINS.

C. Măsuri chirurgicale

Artroplastia totală de șold și genunchi oferă o ameliorare simptomatică și funcțională excelentă atunci când afectarea articulară provoacă restricții semnificative de deplasare și durere în repaus, în special noaptea. Chirurgia artroscopică este ineficientă în cazul osteoartritei genunchiului.

► Prognoză

Dizabilitatea vizibilă este mai puțin frecventă la persoanele cu osteoartrită decât la cele cu poliartrită reumatoidă, dar simptomele pot fi foarte intense și pot limita semnificativ activitatea (în special în cazul afectării șoldurilor, genunchilor și coloanei cervicale).

► Când să se facă referire

Pacientul trebuie îndrumat către un ortoped atunci când prezintă - simptome recalcitrante, afectare funcțională sau ambele, pentru a exclude posibilitatea efectuării unei intervenții chirurgicale de înlocuire a șoldului sau a genunchiului.

Altman R și colab. Terapie topică pentru osteoartrita: perspective clinice și farmacologice. Postgrad Med. Martie 2009; 121(2):139—47. [PMID: 19332972]

Kirkley A și colab. Un studiu randomizat privind chirurgia artroscopică pentru osteoartrita genunchiului. N Engl J Med. 11 septembrie 2008; 359(11):1097-107. [PMID: 18784099]

Leopold SS. Artroplastie totală de genunchi minim invazivă pentru osteoartrita. N Engl J Med. 23 aprilie 2009;360(17):1749-58. [PMID: 19387017]

Petterson SC și colab. Funcție îmbunătățită prin intervenții progresive de întărire după artroplastia totală de genunchi: un studiu clinic randomizat cu o cohortă prospectivă încorporată. Arthritis Rheum. 15 februarie 2009; 61(2):174-83. [PMID: 19177542]

Scanzello CR și colab. Era post-AINS: ce să folosim acum pentru tratamentul farmacologic al durerii și inflamației în osteoartrita. Curr Rheumatol Rep. 2008 ian;10(1):49-56. [PMID: 18457612]

ARTRITA CU DEPUNERE DE CRISTALE

1. Artrita gutoasă

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Debut acut, aproape întotdeauna nocturn și monoarticular, afectând de obicei prima articulație MTP.

► Afectarea poliarticulară este mai frecventă la pacienții cu boală prelungită.

► Identificarea cristalelor de urați în lichidul articular sau tofi este diagnostică.

► Răspuns terapeutic spectaculos la AINS.

► În cronicizare, există depozite de urați în țesutul subcutanat , oase, cartilaj, articulații și alte țesuturi.

► Informații generale

Guta este o boală metabolică eterogenă, adesea familială, asociată cu niveluri anormale de urați în organism. În stadiile incipiente, se caracterizează prin artrită acută recurentă, cel mai adesea monoarticulară, iar ulterior prin artrită cronică deformantă. Hiperuricemia asociată rezultă din supraproducția sau subexcreția de acid uric (uneori ambele). Boala este deosebit de frecventă în rândul locuitorilor insulelor din Pacific, cum ar fi Filipine și Samoa. Guta primară are o componentă ereditară, iar cercetările genomice au asociat riscul de a dezvolta gută cu mai multe gene ale căror produse reglează controlul renal al uraților. Guta secundară, care poate avea o componentă ereditară, este legată de cauze dobândite ale hiperuricemiei, cum ar fi utilizarea de medicamente (în special diuretice, ciclosporină, aspirină în doze mici și niacină), tulburări mieloproliferative, mielom multiplu, hemoglobinopatii, boli renale cronice, hipotiroidism, psoriazis, sarcoidoză și intoxicație cu plumb (Tabelul 20-4). Consumul de alcool promovează hiperuricemia prin creșterea producției de urați și scăderea excreției renale de acid uric. În cele din urmă, pacienții spitalizați prezintă adesea atacuri de gută din cauza modificărilor dietei, aportului de lichide sau utilizării medicamentelor, care duc la o scădere sau o creștere rapidă a concentrației serice de urat.

Aproape 90% dintre pacienții cu gută primară sunt bărbați, de obicei cu vârsta peste 30 de ani. La femei, debutul apare de obicei în perioada postmenopauză. Leziunea caracteristică este tofusul, un depozit nodular de cristale de urat monosodic monohidrat, cu o - reacție la corp străin asociată. Acesta se găsește în cartilaj, țesuturi subcutanate și periarticulare, tendoane, oase, rinichi și alte părți ale corpului. Urații au fost găsiți în țesuturile sinoviale (și, de asemenea, în lichid) în timpul artritei acute; de fapt, se crede că inflamația acută în gută este declanșată de fagocitoza cristalelor de urat de către celulele polimorfonucleare, cu eliberarea ulterioară de factori chemotactici și alte substanțe capabile să medieze inflamația de către neutrofile. Relația precisă dintre hiperuricemie și artrita gutoasă nu a fost încă definită, deoarece hiperuricemia cronică se găsește la persoane care nu au avut niciodată gută.

Tabelul 20-4. Originea hiperuricemiei.

Hiperuricemie primară

A. Creșterea producției de purine
   1. Idiopatică
   2. Din cauza unor defecte enzimatice specifice (de exemplu, sindromul Lesch-Nyhan, bolile de stocare a glicogenului)

B. Scăderea clearance-ului renal al acidului uric (idiopatică)

Hiperuricemie secundară

A. Creșterea catabolismului și a turnover-ului purinelor
   1. Tulburări mieloproliferative
   2. Tulburări limfoproliferative
   3. Carcinom și sarcom (diseminat)
   4. Anemii hemolitice cronice
   5. Medicamente citotoxice
   6. Psoriazis

B. Scăderea clearance-ului renal al acidului uric
   1. Nefropatie intrinsecă
   2. Alterarea funcțională a transportului tubular
      a. Induse de medicamente (de exemplu, tiazide, acid acetilsalicilic în doze mici)
      b. Acidemie hiperlactică (de exemplu, acidoză lactică, alcoolism)
      c. Hipercetoacidemie (de exemplu, cetoacidoză diabetică, înfometare)
      d. Diabet insipid (rezistent la vasopresină)
      e. Sindromul Bartter

Modificat cu permisiunea lui Rodnan GR. Gută și alte forme cristaline de artrită. Postgrad Med. 1975 oct;58(5):6-14.

Pot fi prezenți calculi cu gută sau acid uric. Fluctuațiile rapide ale concentrațiilor serice de urați (fie creșteri, fie scăderi) sunt factori importanți în precipitarea unui atac de gută. Mecanismul stadiului cronic al artritei gutoase este mai bine înțeles și este caracterizat histopatologic prin invazia țesuturilor articulare și periarticulare de către tofi, cu tulburări structurale și degenerare secundară (osteoartrită).

Calculii renali cu acid uric apar la 5 până la 10% dintre pacienții cu artrită gutoasă. Hiperuricemia este puternic corelată cu probabilitatea dezvoltării calculilor, riscul ajungând la 50% la persoanele cu niveluri de urați >13 mg/100 ml. Nefropatia cronică cu urați rezultă din depunerea cristalelor de urați monosodici în medulara și piramidele renale. Deși insuficiența renală progresivă apare la un procent substanțial de pacienți cu gută cronică, rolul hiperuricemiei ca și cauză este controversat, deoarece multe persoane cu gută au numeroși factori care induc insuficiență renală (de exemplu, hipertensiune arterială, consumul de alcool, expunerea la plumb și alți factori de risc pentru vasculopatie).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Artrita gutoasă acută are un debut brusc; este adesea nocturnă , fără o cauză precipitantă aparentă sau apare după fluctuații rapide ale nivelului seric de urat. Factorii precipitanți comuni includ consumul excesiv de alcool (în special bere), modificările medicamentelor care afectează metabolismul uratului și, la pacienții spitalizați, postul înainte de procedurile medicale. Articulația metatarsofalangiană (MTP) a degetului mare de la picior („podagra") este cea mai susceptibilă, deși alte articulații sunt frecvent afectate.

▲ **Figura 20-2.** Artrită gutoasă acută suprapusă peste gută tofacee. (Prin amabilitatea Western Journal of Medicine și JM Geiderman, MD; și Usatine RR Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Atacurile de gută afectează frecvent articulațiile picioarelor, gleznelor și genunchilor. Ele pot apărea și în țesuturile moi periarticulare, cum ar fi bolta piciorului. Șoldurile și umerii sunt rareori afectate. Ocazional, în timpul aceluiași atac sunt implicate mai multe articulații, caz în care distribuția artritei este de obicei asimetrică. Pe măsură ce atacul progresează, durerea devine intensă, articulațiile afectate se umflă și devin sensibile, iar pielea supraiacentă este întinsă, fierbinte și roșu închis. Febra este frecventă și poate ajunge la 39°C. Descuamarea locală și mâncărimea în timpul recuperării după artrita acută sunt caracteristice gutei, dar nu sunt întotdeauna prezente. Tofii pot fi găsiți în urechea externă, mâini, picioare, olecran și bursele prepatelare (Fig. 20-2), apărând adesea la ani de zile după atacul inițial de gută.

Există perioade asimptomatice care durează luni sau ani și care sunt frecvente după atacul acut inițial. După câțiva ani de atacuri severe de monoartrită a extremităților inferioare și hiperuricemie netratată, guta se poate dezvolta într-o poliartrită cronică deformantă a extremităților toracice și pelvine, care imită artrita reumatoidă.

B. Date de laborator

Acidul uric seric este crescut (>7,5 mg/100 ml) la 95% dintre pacienții la care se fac măsurători seriale în timpul unui atac. Cu toate acestea, o singură măsurare a acidului uric este normală în până la 25% din cazuri, așa că nu trebuie exclusă guta, în special la persoanele care iau medicamente uricopenice. În timpul unui atac acut, rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și numărul de leucocite sunt aproape întotdeauna crescute. Identificarea cristalelor de urat de sodiu în lichidul sinovial sau în materialul aspirat dintr-un tofus stabilește diagnosticul. Cristalele pot fi găsite în spațiul extracelular sau în interiorul neutrofilelor; au formă de ac și prezintă birefringență negativă atunci când sunt examinate la microscopul polarizans.

C. Imagistică

În stadiile incipiente ale bolii, radiografiile nu arată modificări. Ulterior, apar eroziuni proeminente, cu o margine înconjurătoare de os cortical („mușcătură de șobolan"), care determină diagnosticul de gută atunci când sunt adiacente unui tofus de țesut moale.

Diagnostic diferențial

Guta acută este adesea confundată cu celulita. Studiile bacteriologice exclud artrita piogenă acută. Pseudoguta se distinge prin identificarea cristalelor de pirofosfat de calciu (birefringență pozitivă) în lichidul sinovial, niveluri normale de acid uric seric și apariția condrocalcinozei pe radiografii.

Artrita tofacee cronică poate imita artrita reumatoidă cronică. Guta este suspectată pe baza unui istoric de monoartrită și este stabilită prin demonstrarea cristalelor de urat într-un tofus suspect. În mod similar, guta tofacee aproape niciodată nu afectează șoldurile și umerii. Poate fi necesară o biopsie pentru a distinge tofii de nodulii reumatici. Un aspect radiografic similar cu cel al gutei poate fi găsit în artrita reumatoidă, sarcoidoză, mielom multiplu, hiperparatiroidism sau boala Hand-Schüller-Christian. Intoxicația cronică cu plumb poate provoca atacuri de artrită gutoasă (gută saturnină), dureri abdominale, neuropatie periferică, insuficiență renală și punctare bazofilă a eritrocitelor, care sunt diagnostice.

► Tratament

A. Hiperuricemie asimptomatică

Hiperuricemia asimptomatică nu trebuie tratată. Tratamentul cu medicamente pentru scăderea acidului uric nu trebuie inițiat până când nu sunt evidente artrita, calculii renali sau tofii.

B. Criză acută

Artrita este tratată mai întâi, iar hiperuricemia săptămâni sau luni mai târziu, dacă este tratată deloc. O scădere bruscă a acidului uric seric declanșează adesea alte atacuri de artrită gutoasă.

1. AINS. Aceste medicamente (Tabelul 5-3) reprezintă tratamentul preferat pentru guta acută. Indometacinul a fost în general cel mai frecvent utilizat medicament, dar probabil toate AINS recente au o eficacitate echivalentă. Indometacinul se inițiază cu o doză de 25 până la 50 mg pe cale orală la fiecare 8 ore și se continuă până la dispariția simptomelor (de obicei în cinci până la 10 zile). Contraindicațiile includ ulcerul peptic activ, insuficiența renală și antecedentele de reacție alergică la AINS. La pacienții cu risc crescut de sângerare gastrointestinală superioară, un inhibitor de ciclooxigenază-2 (COX-2) este o opțiune potrivită pentru tratarea

de 0.6 mg por vía oral dos veces al día es más eficaz para la profilaxis que para las crisis agudas. La aspiración de la articulación inflamada y la inyección intraarticular de triamcinolona, 10 a 40 mg, según el tamaño, también son útiles en casos resistentes.

unui atac acut de gută. Utilizarea pe termen lung a inhibitorilor COX-2 nu este recomandată din cauza asocierii lor cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, ceea ce a dus la retragerea unora dintre aceste medicamente de pe piața americană (de exemplu, rofecoxib și valdecoxib).

2. Colchicină. Utilizarea colchicinei (oral sau intravenos) pentru tratamentul acut al atacurilor de gută nu mai este recomandată. Se studiază utilizarea acesteia în perioadele dintre atacuri pentru a preveni alte atacuri.

3. Corticosteroizi. Aceștia oferă adesea o ameliorare simptomatică marcată în atacurile acute de gută și controlează aproape toate puseele de gută. Sunt cei mai utili la pacienții pentru care AINS sunt contraindicate. Dacă guta este monoarticulară, administrarea intraarticulară este cea mai eficientă (de exemplu, triamcinolonă, 10 până la 40 mg, în funcție de dimensiunea articulației). Pentru guta poliarticulară, se pot prescrie glucocorticoizi intravenoși (de exemplu, metilprednisolon, 40 mg/zi, redus treptat pe parcursul a șapte zile) sau glucocorticoizi orali (de exemplu, prednison, 40 până la 60 mg/zi, redus treptat pe parcursul a șapte zile). Artrita gutoasă și cea bacteriană pot coexista, dar numai rar. Prin urmare, înainte de administrarea glucocorticoizilor trebuie efectuată aspirația de lichid articular și colorația Gram cu cultură.

C. Tratament între crize

Tratamentul în perioadele asimptomatice vizează minimizarea depunerii de urați în țesuturi (care provoacă artrita tofacee cronică) și reducerea frecvenței și intensității recurențelor .

1. Dietă. Cauzele potențial reversibile ale hiperuricemiei includ o dietă bogată în purine, obezitatea, consumul de alcool și utilizarea anumitor medicamente (vezi informațiile de mai jos). Consumul de bere pare să prezinte un risc mai mare de gută decât cel de whisky sau vin. Consumul mai mare de carne și fructe de mare este asociat cu un risc crescut de gută, în timp ce consumul mai mare de produse lactate este asociat cu un risc mai mic. Deși purinele alimentare contribuie de obicei cu doar 1 mg/100 ml la concentrația serică de acid uric, este recomandabilă moderarea consumului de alimente bogate în acești compuși (Tabelul 20-5). Aportul ridicat de lichide și (mai important) un debit zilnic de urină de doi litri sau mai mult promovează excreția de urati și minimizează precipitarea acestuia în tractul urinar.

2. Evitarea medicamentelor care provoacă hiperuricemie. Tiazidele și diureticele de ansă inhibă excreția renală a acidului uric și trebuie evitate la pacienții cu gută. În mod similar, dozele mici de aspirină agravează hiperuricemia, la fel ca și niacina.

3. Colchicină. Pacienții cu un singur atac de gută care pierd în greutate și renunță la consumul de alcool prezintă un risc scăzut de a suferi un alt atac și este puțin probabil să beneficieze de tratamentul medicamentos cronic. În schimb, persoanele în vârstă cu boală renală cronică ușoară care necesită diuretice sau au antecedente de atacuri multiple de gută beneficiază cel mai mult de tratamentul medicamentos. În general, cu cât concentrația de acid uric și frecvența atacurilor sunt mai mari, cu atât este mai probabil ca pacientul să beneficieze de tratamentul medicamentos.

Tabelul 20-5. Conținutul de purine din alimente.[55]

Alimente cu conținut scăzut de purine
Cereale și produse rafinate ale acestora, fulgi de porumb, pâine albă, paste făinoase, făină, maranta, sago, tapioca, prăjituri
Lapte, produse lactate și ouă
Zahăr, dulciuri și gelatină
Unt, margarină polinesaturată și toate celelalte grăsimi
Fructe, nuci și unt de arahide
Salată verde, roșii și legume verzi (cu excepția celor enumerate mai jos)
Supe cremă preparate cu legume cu conținut scăzut de purine, dar fără carne sau produse din carne.
Apă, sucuri de fructe, lichioruri și băuturi carbogazoase
Alimente bogate în purine
Toate tipurile de carne, inclusiv organe și fructe de mare
Extracte de carne și sosuri
Drojdii și extractele lor, bere și alte băuturi alcoolice
Fasole, mazăre, linte, fulgi de ovăz, spanac, sparanghel, conopidă și ciuperci

A. **MEDICAMENTELE URICOZURICE** previn reabsorbția tubulară a

[55]Conținutul de purine din alimente reflectă conținutul și rata de rotație a acestora în nucleoproteine. Alimentele cu multe nucleoproteine (de exemplu, ficatul) sunt bogate în purine , la fel ca și alimentele cu creștere rapidă, cum ar fi sparanghelul. Consumul unor cantități mari de alimente cu o concentrație scăzută de purine poate duce la o încărcătură mai mare de purine decât consumul unor cantități mici de alimente cu o concentrație ridicată de purine.
Reprodus cu permisiunea Emmerson BT. Managementul gutei. N Engl J Med. 15 februarie 1996;334(7):445-51.

Cu cât crizele sunt mai frecvente, cu atât este mai mare probabilitatea ca tratamentul cronic pentru dependența de droguri să ofere un beneficiu.

Există două indicații pentru administrarea zilnică a colchicinei. În primul rând, aceasta trebuie utilizată pentru a preveni viitoarele atacuri. Profilaxia cronică cu colchicină este tot ce este necesar pentru o persoană cu hiperuricemie ușoară și atacuri ocazionale de artrită gutoasă. Doza uzuală este de 0,6 mg o dată sau de două ori pe zi. Persoanele cu boli renale moderate sau insuficiență cardiacă trebuie să ia colchicină o singură dată pe zi pentru a evita neuromiopatia periferică, care poate apărea la doze mai mari. În al doilea rând, colchicina poate fi utilizată și cu medicamente uricozurice sau atunci când se inițiază tratamentul cu alopurinol (vezi mai jos) pentru a suprima atacurile precipitate de modificări bruște ale concentrației serice de acid uric.

4. Reducerea acidului uric seric. Indicațiile pentru inițierea măsurilor de reducere a concentrațiilor de urați includ episoade frecvente de artrită acută care nu sunt controlate cu terapia profilactică cu colchicină, depozite tofacee sau insuficiență renală. Hiperuricemia cu atacuri de artrită rare poate să nu necesite tratament. Dacă se instituie tratament farmacologic, scopul acestuia ar trebui să fie menținerea acidului uric seric la 5 mg/100 ml sau mai puțin, prevenind astfel cristalizarea uraților.

Două clase de medicamente pot fi utilizate pentru scăderea acidului uric seric: uricozurice și alopurinol (niciunul nu este util pentru tratarea gutei acute). Alegerea depinde de rezultatele concentrațiilor de acid uric din urină pe 24 de ore. Un nivel sub 800 mg/zi indică o secreție insuficientă de acid uric și este tratabil cu uricozurice dacă funcția renală este menținută sau cu alopurinol dacă funcția renală este afectată. Pacienții cu >800 mg de acid uric în urină pe 24 de ore sunt supraproducători și necesită alopurinol.

de 0.6 mg por vía oral dos veces al día es más eficaz para la profilaxis que para las crisis agudas. La aspiración de la articulación inflamada y la inyección intraarticular de triamcinolona, 10 a 40 mg, según el tamaño, también son útiles en casos resistentes.

uratului filtrat; reducând astfel rezerva metabolică a substanței și prevenind formarea de noi tofi, reducând în același timp dimensiunea celor existenți. Administrate concomitent cu colchicina, acestea pot reduce frecvența atacurilor acute de gută. Indicația pentru inițierea tratamentului uricozuric este creșterea frecvenței sau severității atacurilor acute. Medicamentele uricozurice sunt ineficiente la persoanele cu insuficiență renală și creatinină serică >2 mg/100 ml.

Se pot utiliza următorii agenți uricozurici: 1) probenecid, inițial 0,5 g oral zilnic, cu o creștere treptată la 1 până la 2 g pe zi, sau 2) sulfinpirazonă, inițial 50 până la 100 mg oral la fiecare 12 ore, cu o creștere treptată la 200 până la 400 mg la fiecare 12 ore. Hipersensibilitatea la oricare dintre aceste medicamente se dezvoltă în 5% din cazuri, cu febră și erupții cutanate; manifestările gastrointestinale apar în 10%. Probenecidul inhibă, de asemenea, excreția de penicilină, indometacin, dapsonă și acetazolamidă.

Precauțiile **legate de administrarea de uricozurice** includ menținerea unui debit urinar zilnic de 2.000 ml sau mai mult pentru a minimiza precipitarea acidului uric în tractul urinar. Această acțiune preventivă poate fi intensificată prin administrarea de agenți alcalinizanți (cum ar fi 30 până la 80 mEq de citrat de potasiu, administrați oral pe zi) pentru a menține un pH urinar >6,0. Uricozuricele nu trebuie utilizate la persoanele cu antecedente de nefrolitiază urică. Dozele moderate de acid acetilsalicilic antagonizează acțiunea uricozuricelor, o situație care nu a fost observată în cazul dozelor mici (325 mg sau mai puțin pe zi). Dozele >3 g zilnic de acid acetilsalicilic sunt ele însele uricozurice.

B. Inhibitori ai xantinoxidazei. Medicamentele din această categorie scad rapid concentrațiile de acid uric din plasmă și urină și facilitează mobilizarea tofilor. Aceste medicamente sunt utile în special la persoanele care produc acid uric excesiv; în cazurile de gută tofacee; la persoanele care nu răspund la terapia uricozurică; și la pacienții cu gută cu calculi renali cu acid uric. Hiperuricemia asimptomatică este cel mai bine lăsată netratată. Doi inhibitori de xantinoxidază aprobați de FDA sunt disponibili pentru tratarea gutei cronice: alopurinolul și febuxostat, iar medicul trebuie să aleagă unul sau altul și să nu le utilizeze împreună. Cel mai frecvent efect advers al oricăruia dintre medicamente este precipitarea unui atac acut de gută. Hipersensibilitatea la alopurinol apare în 2% din cazuri și poate fi fatală. Cel mai frecvent semn al acestei probleme este o erupție cutanată pruriginoasă care progresează spre necroliză epidermică toxică, în special dacă se continuă tratamentul cu alopurinol. Alte manifestări includ vasculita și hepatita. Febuxostat, aprobat în Statele Unite de FDA în februarie 2009, se pare că nu provoacă reacțiile de hipersensibilitate observate în cazul alopurinolului și poate fi administrat fără ajustarea dozei la persoanele cu boli renale ușoare sau moderate. Cu toate acestea, poate crește rezultatele testelor funcționale hepatice la 2 până la 3% dintre pacienți. În plus, un studiu clinic a indicat că acest medicament a fost asociat cu o rată ușor mai mare de evenimente cardiovasculare acute fatale și non-fatale în comparație cu alopurinolul (0,97 față de 0,58 la 100 de pacienți-ani).

Doza zilnică inițială de alopurinol este de 300 mg/zi pentru persoanele cu funcție renală normală care primesc colchicină profilactic; dacă aceasta din urmă nu este administrată,

de 0.6 mg por vía oral dos veces al día es más eficaz para la profilaxis que para las crisis agudas. La aspiración de la articulación inflamada y la inyección intraarticular de triamcinolona, 10 a 40 mg, según el tamaño, también son útiles en casos resistentes.

Doza inițială trebuie să fie de 100 mg/zi, administrată oral, putând fi crescută pe parcursul unei săptămâni, dacă este necesar, pentru a atinge nivelul dorit de acid uric de <5,0 mg/100 ml. Pentru rezultate optime ale tratamentului, sunt necesare de obicei 300 până la 400 mg de alopurinol zilnic. Doza maximă zilnică este de 800 mg. Acest medicament poate fi utilizat în boala renală cronică, dar doza trebuie redusă pentru a minimiza riscul de reacții adverse.

Alopurinolul interacționează cu alte medicamente. Combinația de alopurinol și ampicilină provoacă erupții cutanate medicamentoase la 20% dintre pacienți. Alopurinolul prelungește timpul de înjumătățire al probenecidului, în timp ce probenecid crește excreția de alopurinol. Astfel, o persoană care primește ambele medicamente poate necesita o creștere mai mare a dozei obișnuite de alopurinol și o scădere a dozei de probenecid. Doza inițială de febuxostat este de 40 mg/zi, administrată oral. Dacă nivelul seric țintă al acidului uric nu este atins în decurs de două săptămâni, doza de febuxostat poate fi crescută până la maximum 80 mg/zi.

D. Artrita tofacee cronică

Dacă pacientul respectă cu strictețe instrucțiunile medicale, alopurinolul sau febuxostatul pot reduce dimensiunea tofilor, iar aceștia dispar în cele din urmă. Resorbția tofilor extensivi necesită menținerea nivelurilor serice de acid uric sub 5 mg/100 ml. Îndepărtarea chirurgicală a tofilor mari oferă o ameliorare mecanică în cazul unor deformități foarte selectate.

E. Guta la pacientul transplantat

Hiperuricemia și guta apar adesea la pacienții cu transplant, deoarece aceștia prezintă o funcție renală scăzută și necesită medicamente care inhibă excreția de acid uric (în special ciclosporină și diuretice). Tratarea acestor pacienți este foarte dificilă: AINS sunt în general contraindicate din cauza insuficienței renale subiacente; colchicina intravenoasă este cel mai bine evitată din cauza indicelui său terapeutic îngust (în special în cazurile de disfuncție renală) și dacă au fost deja utilizați corticosteroizi. Adesea, cea mai bună strategie pentru guta monoarticulară (după excluderea infecției) este injectarea intraarticulară de corticosteroizi (vezi paragrafele anterioare). Dacă guta este poliarticulară, creșterea dozei de corticosteroizi sistemici poate fi singura opțiune. Pacientii cu transplant prezintă adesea atacuri multiple de gută, motiv pentru care ameliorarea pe termen lung necesită scăderea nivelului seric de acid uric cu alopurinol sau febuxostat (disfuncția renală observată la mulți pacienți cu transplant face ca agenții uricozurici să fie ineficienți). Este important să se inițieze tratamentul cu alopurinol la persoanele cu disfuncție renală în doze mici și apoi să se ajusteze doza în funcție de efectul său asupra nivelului seric de acid uric. Alopurinolul și febuxostatul potențează considerabil efectele azatioprinei și trebuie evitate la persoanele care necesită azatioprină.

► Prognoză

Fără tratament, un atac acut poate dura de la câteva zile la câteva săptămâni. Intervalele dintre atacurile acute variază de la câteva zile la câțiva ani, dar perioadele asimptomatice se scurtează adesea pe măsură ce boala progresează. Artrita gutoasă cronică se dezvoltă după atacuri acute repetate, dar numai ca urmare a unui tratament inadecvat. Cu cât individul este mai tânăr la debutul bolii, cu atât este mai mare tendința de progresie a bolii. Artropatia distructivă este rareori observată la persoanele al căror prim atac apare după vârsta de 50 de ani.

Pacienții cu gută au aproape întotdeauna o incidență mai mare de hipertensiune arterială, nefropatie (de exemplu, nefroscleroză, nefrită interstițială , pielonefrită), diabet zaharat, hipertrigliceridemie și ateroscleroză.

Dehghan A și colab. Asocierea a trei loci genetici cu concentrația de acid uric și riscul de gută: un studiu de asociere la nivelul întregului genom. Lancet. 6 decembrie 2008;372(9654):1953-61. [PMID: 18834626]

Janssens HJ și colab. Utilizarea prednisolonului sau naproxenului oral pentru tratamentul artritei gutoase: un studiu de echivalență randomizat, dublu-orb. Lancet. 31 mai 2008;371(9627):1854-60. [PMID: 18514729]

Schumacher HR Jr și colab. Efectele febuxostatului versus alopurinolul și placebo în reducerea ureei serice la subiecții cu hiperuricemie și gută: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, de fază III, cu durata de 28 de săptămâni. Arthritis Rheum. 15 noiembrie 2008; 59(11):1540-8. [PMID: 18975369]

2. Condrocalcinoză și seudogotă

Condrocalcinoza reprezintă prezența sărurilor de calciu în cartilajul articular. Diagnosticul se stabilește radiologic; poate fi o boală familială și este asociată cu o mare varietate de tulburări metabolice (inclusiv hemocromatoză, hiperparatiroidism, ocronoză, diabet zaharat, hipotiroidism, boala Wilson și gută). Pseudoguta (numită și *boala cu depunere de pirofosfat dihidrat de calciu [CPPD])* este cel mai adesea observată la persoanele cu vârsta de 60 de ani sau peste; este caracterizată prin artrită acută recurentă, rareori cronică, care afectează articulațiile mari (în special genunchii și încheieturile mâinilor) și este de obicei însoțită de condrocalcinoză a articulațiilor afectate. Alte articulații frecvent afectate includ articulațiile metacarpofalangiene (MCP), șoldurile, umerii, coatele și gleznele. Implicarea articulațiilor interfalangiene distale (DIP) și interfalangiene proximale (PIP) nu este mai frecventă în boala cu depunere de CPPD decât la grupul de control de aceeași vârstă. Pseudoguta, la fel ca guta, apare la 24 până la 48 de ore după o intervenție chirurgicală majoră. Identificarea cristalelor de pirofosfat de calciu în aspiratul articular este diagnostică pentru pseudogută. La microscop, cristalele romboide diferă de cristalele aciculare ale gutei. Un compensator roșu este utilizat pentru identificarea pozitivă, deoarece cristalele de pseudogută apar albastre atunci când sunt paralele cu compensatorul și galbene când sunt perpendiculare pe acesta. Cristalele de urați prezintă modelul opus. Studiile cu raze X arată nu numai calcificarea (aproape întotdeauna simetrică) a structurilor cartilaginoase, ci și semne de boală articulară degenerativă (osteoartrită). Spre deosebire de gută, pseudoguta este de obicei asociată cu niveluri serice normale de urați.

Tratamentul condrocalcinozei se concentrează pe boala subiacentă, atunci când este prezentă. AINS (salicilați, indometacin, naproxen și altele) sunt utile pentru tratarea atacurilor acute. Pacienții cu risc crescut de sângerare gastrointestinală superioară pot utiliza un inhibitor COX-2 pentru a trata atacurile acute de pseudogută. Utilizarea pe termen lung a inhibitorilor COX-2 nu este recomandată din cauza asocierii lor cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare. Colchicină în doze

Announ N și colab. Tratarea bolilor dificile cauzate de depozitele de cristal pirofosfat dihidrat . Curr Rheumatol Rep. Iulie 2008; 10(3):228-34. [PMID: 18638432]

Richette P și colab. O actualizare privind epidemiologia bolii prin depunere de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat. Rheumatology (Oxford). Iulie 2009; 48(7):711-5. [PMID: 19398486]

SINDROMURI DURERII

DURERI DE GÂT

de 0.6 mg por vía oral dos veces al día es más eficaz para la profilaxis que para las crisis agudas. La aspiración de la articulación inflamada y la inyección intraarticular de triamcinolona, 10 a 40 mg, según el tamaño, también son útiles en casos resistentes.

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Aproape toate durerile cronice de gât sunt un produs al artropatiei degenerative și se ameliorează prin tratament conservator.

► Leziunea de tip whiplash este cea mai frecventă leziune traumatică a gâtului.

► În artrita reumatoidă și uneori în spondilita anchilozantă se observă o boală erozivă intensă a articulațiilor cervicale, care poate duce la complicații neurologice; în aceste afecțiuni, articulația atlantoaxială (C1-C2) este de obicei afectată.

► Generalități

În orice moment al vieții lor, aproape 15% dintre adulți se confruntă cu dureri cervicale, prevalența acestora atingând un vârf în jurul vârstei de 50 de ani și apărând mai frecvent la femei decât la bărbați. O gamă largă de afecțiuni articulare și extraarticulare sunt caracterizate de durere care poate afecta simultan gâtul, articulația umărului și extremitatea superioară (făcând dificilă diferențierea diagnostică). Unii pacienți prezintă afecțiuni primare ale regiunii cervicobrahiale; alții, cu manifestări locale ale unei boli sistemice. Adesea, nu se poate stabili un diagnostic specific.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Durerea cervicală poate fi limitată la regiunea posterioară sau, în funcție de nivelul articulației afectate, poate iradia segmentar în occiput, partea anterioară a toracelui, articulația umărului, braț, antebraț și mână. Poate fi exacerbată de mișcările pasive sau active ale gâtului. Distribuția generală a durerii și a parestezilor corespunde, în general, dermatomului afectat de la nivelul extremității superioare. Durerea radială la nivelul extremității superioare este adesea intensificată de hiperextensia gâtului și devierea capului spre partea afectată. Mișcarea limitată a gâtului este cea mai frecventă constatare obiectivă. Semnele neurologice depind de gradul de compresie a rădăcinilor nervoase sau a măduvei spinării. Aceasta din urmă poate provoca parapareză sau paraplegie.

B. Imagistică

Constatările radiografice depind de cauza durerii; multe radiografii simple sunt complet normale la pacienții care au suferit o întindere cervicală acută. Pierderea lordozei cervicale este adesea observată, dar este nespecifică. O constatare frecventă în osteoartrita este o scădere comparativă a înălțimii spațiului discal afectat. Constatările radiografice ulterioare sunt formarea de osteofite anterioare adiacente discului; alte anomalii cronice apar în jurul crestăturilor articulare apofizare, în special în partea inferioară a coloanei cervicale.

Utilizarea tehnicilor imagistice avansate este indicată la pacienții cu durere severă de cauză necunoscută care nu răspunde la tratamentul conservator sau la cei cu dovezi de mielopatie. RMN-ul este mai sensibil decât CT-ul pentru detectarea afectării discului, a compresiei extradurale și a leziunilor intramedulare. CT-ul este preferabil pentru demonstrarea fracturilor.

Diagnostic diferențial și tratament

Cauzele durerii cervicale includ entorsele sau luxațiile cervicale acute și cronice, hernia de nucleu pulpos, osteoartrita, spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă, fibromialgia, osteomielita, neoplasmele, polimialgia reumatică, fracturile prin compresie, durerea referită de la o structură viscerală (de exemplu, angina pectorală) și tulburările funcționale.

A. Durere cervicală nespecifică

În absența unor traume sau a unor dovezi de infecție, cancer, - tulburări neurologice sau inflamație sistemică, pacientul poate fi tratat conservator, inclusiv repaus, analgezice sau fizioterapie.

B. Întindere musculotendinoasă cervicală acută

În general, întinderea cervicală este observată din cauza tulburărilor posturale mecanice, a suprasolicitarii sau a leziunilor (de exemplu, traumatisme cervicale). Episoadele acute sunt asociate cu durere, scăderea mobilității coloanei cervicale și spasme musculare paravertebrale, rezultând rigiditate a gâtului și pierderea mișcării. Punctele declanșatoare pot fi adesea identificate în mușchi. În urma leziunilor de traumatisme cervicale, pacienții prezintă frecvent dureri de gât, disconfort la nivelul brâului scapular și dureri de cap. Tratamentul include medicamente pentru durere. Se recomandă adesea gulere cervicale moi, dar dovezile sugerează că acestea pot întârzia recuperarea. Acupunctura, manipularea sau terapia fizică pot ajuta unii pacienți, dar eficacitatea lor precisă nu este bine stabilită. Injecțiile cu corticosteroizi în articulațiile fațetare sunt ineficiente. Se recomandă o revenire treptată la activitatea completă.

C. Hernie de nucleu pulpos

Ruptura sau prolapsul nucleului pulpos al discurilor intervertebrale cervicale în canalul spinal provoacă durere care iradiază până la nivelul C6-7. Când presiunea intraabdominală crește din cauza tusei, strănutului sau altor mișcări, simptomele se agravează și pot apărea spasme musculare cervicale.

Anomaliile neurologice includ scăderea reflexelor tendinoase profunde ale bicepsului și tricepsului, precum și scăderea senzației și atrofie musculară sau slăbiciune la nivelul antebrațului sau mâinii. Tracțiunea cervicală, repausul la pat și alte măsuri conservatoare au aproape întotdeauna succes. Simptomele radiculare răspund la tratamentul conservator, care include AINS, modificarea activității, tracțiunea cervicală intermitentă și imobilizarea gâtului. Injecțiile epidurale cervicale cu glucocorticoizi pot ajuta pacienții la care tratamentul conservator eșuează. Intervenția chirurgicală este indicată pentru durerea refractară și slăbiciunea progresivă în ciuda tratamentului conservator complet și atunci când o anomalie care poate fi corectată chirurgical este identificată prin RMN sau mielografie CT. Decompresia chirurgicală obține rezultate excelente în 70 până la 80% din aceste cazuri.

D. Tulburări artritice

Termenul de spondiloză cervicală (artrită degenerativă) cuprinde un grup de modificări degenerative care apar la nivelul articulațiilor fațetare și al discurilor intervertebrale, cu sau fără semne neurologice. Osteoartrita articulațiilor fațetare se caracterizează prin subțierea progresivă a cartilajului, osteoporoză subcondrală și proliferarea osteofitelor în apropierea marginilor articulare. Degenerarea discurilor și articulațiilor cervicale poate apărea la adolescenți, dar este mai frecventă după vârsta de 40 de ani. Degenerarea este progresivă și se caracterizează prin îngustarea treptată a spațiului discal, demonstrată de radiografii. Există o proliferare osteocartilaginoasă la marginea corpului vertebral, rezultând punți osteofitice; acestea se pot proiecta în foramenele intervertebrale și măduva spinării, cu compresia ulterioară a conținutului neurovascular.

Osteoartrita coloanei cervicale este adesea asimptomatică, dar poate provoca dureri difuze la nivelul gâtului. Câțiva pacienți cu dureri cervicale prezintă, de asemenea, dureri radiculare sau mielopatie. Mielopatia se dezvoltă insidios și se manifestă ca - disfuncție senzorială și stângăcie la nivelul mâinilor. Unele persoane raportează, de asemenea, instabilitate a mersului, frecvență și urgență urinară sau parestezii cu flexia sau extensia gâtului (semnul Lhermitte). Sub nivelul compresiei măduvei spinării, pot apărea slăbiciune, pierderea senzorială și spasticitate cu hiperreflexie. Scleroza laterală amiotrofică, scleroza multiplă, siringomielia, tumorile măduvei spinării și pareza spastică tropicală cauzată de infecția cu HTLV-1 pot imita mielopatia cauzată de artrita cervicală. Pilonul principal al tratamentului conservator este imobilizarea coloanei cervicale cu un guler cervical. Tratamentul chirurgical este indicat în prezența simptomelor neurologice moderate până la severe.

Subluxația atlantoaxială poate apărea la persoanele cu poliartrită reumatoidă sau spondilită anchilozantă. Inflamația structurilor sinoviale, rezultată din eroziunea și laxitatea ligamentului transversal, poate duce la semne neurologice de compresie a măduvei spinării. Tratamentul poate varia de la purtarea unui guler cervical până la utilizarea unei orteze mai rigide și intervenție chirurgicală, în funcție de gradul de subluxație și de progresia neurologică. Stabilizarea chirurgicală a coloanei cervicale este ultima soluție.

E. Alte tulburări

Osteomielita și neoplasmele sunt discutate mai târziu. Osteoporoza este descrisă în Capitolul 26.

Sherman KJ și colab. Studiu randomizat privind masajul terapeutic pentru durerea cronică de gât. Clin J Pain. 2009 Mar-Apr;25(3):233-8. [PMID: 19333174]

SINDROMURI TORACICE SPECIFICE

Sindroamele de outlet toracic rezultă din compresia structurilor neurovasculare de la nivelul extremității superioare . Semnele și simptomele apar din compresia intermitentă sau continuă a elementelor plexului brahial (>90% din cazuri) sau a vaselor subclaviculare sau axilare (vene sau artere) de către diverse structuri anatomice din regiunea articulației glenohumerale. Fasciculul neurovascular poate fi comprimat între mușchii scaleni anteriori sau medii și o primă coastă toracică normală sau cervicală. Mai des, obstrucția outletului toracic rezultă din curbura centurii scapulare din cauza vârstei, obezității sau prezenței sânilor pendulari. Postura deficitară, riscurile profesionale sau hipertrofia mușchilor toracici din cauza activității fizice (de exemplu, ridicarea de greutăți, aruncarea de baseball) pot fi alți factori predispozanți.

Obstrucția cailor de ieșire toracice este prezentă la majoritatea pacienților, cu o combinație de patru simptome care afectează extremitatea superioară: în principal durere, amorțeală, slăbiciune și edem. Simptomele predominante depind de tipul specific de structuri (neuroase sau vasculare) afectate de obstrucție. Debutul simptomelor este de obicei gradual, dar poate fi și brusc. Unele persoane prezintă o agravare spontană a simptomelor cu anumite poziții ale brațelor. Durerea radiază de la punctul de compresie la baza gâtului, axilă, regiunea articulației glenohumerale, braț, antebraț și mână. Parestezиile sunt frecvente și sunt distribuite pe fața anterioară a degetelor al patrulea și al cincilea. Simptomele senzoriale se pot agrava noaptea sau la utilizarea prelungită a extremității. Slăbiciunea musculară și atrofia sunt principalele anomalii motorii. Simptomele vasculare includ cele caracteristice ischemiei: paloare a degetelor atunci când membrul este ridicat, hipersensibilitate la frig și, rareori, gangrena degetelor sau obstrucția venoasă, care se manifestă prin edem, cianoză și angorjare.

În 90% din cazuri, simptomele obstrucției caii toracice pot fi induse în decurs de 60 de secunde prin solicitarea pacientului să ridice brațele în poziția „cu mâinile sus” (adică abducție la 90° cu rotație externă). Reflexele sunt de obicei neafectate. Obliterarea pulsului radial cu anumite manevre ale brațului sau gâtului (considerată anterior un semn foarte sensibil al obstrucției caii toracice) nu apare în majoritatea cazurilor.

Radiografiile toracice identifică persoanele cu compresie costală cervicală (deși majoritatea persoanelor afectate sunt asimptomatice). RMN-ul brațelor în diferite poziții este util pentru identificarea - locurilor cu flux sanguin afectat. Obstrucția intra-arterială sau venoasă este confirmată prin angiografie. Măsurarea vitezei de conducere a nervului ulnar și a altor nervi periferici ai extremității superioare poate ajuta la localizarea locului de compresie.

Este necesară diferențierea sindromului de ieșire toracică superioară de osteoartrita coloanei cervicale, tumorile fisurii pulmonare superioare, măduva spinării cervicale sau rădăcinile nervoase și periartrita umărului.

Tratamentul are ca scop ameliorarea compresiei fasciculului neurovascular. Peste 95% dintre persoane pot fi tratate eficient prin metode conservatoare, prin fizioterapie și evitarea posturilor sau activităților care comprimă fasciculul neurovascular. Unele femei beneficiază de purtarea unui sutien cu susținere. Tratamentul chirurgical este necesar la mai puțin de 5% dintre paciente; este foarte probabil să amelioreze componenta neurologică înaintea componentei vasculare care provoacă simptomele.

Sadat U și colab. Sindromul de ieșire toracică: o prezentare generală. Br J Hosp Med (Londra). Mai 2008;69(5):260-3. [PMID: 18557546]

DURERI DE SPATE LOMBARE

Până la 80% din populație suferă de dureri lombare la un moment dat. Diagnosticul diferențial este amplu și include întinderea musculară, afectarea spinală primară (de exemplu, hernie de disc, artrită degenerativă), boli sistemice (de exemplu, cancer metastatic) și boli regionale (de exemplu, anevrismul aortic). În majoritatea cazurilor nu se poate stabili un diagnostic precis. Chiar și atunci când se constată defecte anatomice, cum ar fi osteofitele vertebrale sau stenoza spațiului discal, cauza nu poate fi presupusă, deoarece astfel de defecte sunt frecvente la persoanele asimptomatice. Aproape toți pacienții se ameliorează în decurs de una până la patru săptămâni și nu necesită nicio evaluare suplimentară dincolo de istoricul inițial și examenul fizic. Provocarea diagnostică constă în identificarea pacienților care necesită o evaluare mai extinsă sau urgentă. În practică, aceasta înseamnă recunoașterea persoanelor cu durere datorată: 1) infecției; 2) cancerului; 3) bolilor inflamatorii ale spatelui (cum ar fi spondilita anchilozantă) sau 4) durerilor referite, provenite din boli abdominale sau pelvine, cum ar fi ulcerul peptic penetrant sau anevrismul aortic expansiv. Deficitele neurologice semnificative sau progresive necesită, de asemenea, identificare. Dacă aceste probleme lipsesc, este indicat un tratament conservator.

1. Diagnostic clinic

Interviu general și examen fizic

Durerea lombară este un criteriu de evaluare comun al multor procese; de exemplu, durerea osteomielitei vertebrale nu este foarte diferită ca tip și intensitate de cea observată în cazul durerii lombare de tip „borcan cu bani de weekend". Factorii importanți includ fumatul, pierderea în greutate, vârsta peste 50 de ani și cancerul, factori care implică un risc de metastaze la nivelul corpurilor vertebrale. Osteomielita apare cel mai frecvent la adulții cu antecedente de infecții recurente ale tractului urinar; este frecventă la diabetici și la utilizatorii de droguri injectabile. Un istoric de suflu cardiac duce la suspiciunea unei probabile endocardite, deși durerea lombară nu este o manifestare foarte frecventă. Un istoric de pietre la rinichi sugerează o altă cauză a durerii care iradiază în regiunea lombară.

► Anamneză în cazurile de dureri lombare

Anumite caracteristici ale durerii pot indica un diagnostic specific. Durerea lombară care iradiază spre fesă și sub genunchi sugerează o hernie de disc care provoacă iritația unei rădăcini nervoase. Alte afecțiuni, cum ar fi sacroileita, artrita fațetară degenerativă, stenoza spinală sau iritația nervului sciatic, induc, de asemenea, acest tipar.

Examenul fizic (vezi mai jos) sugerează diagnosticul de hernie de disc, care se confirmă prin tehnici imagistice. Hernia de disc poate fi asimptomatică, deci prezența sa nu este invariabil legată de simptome.

Durerea lombară nocturnă, care nu este ameliorată prin repaus sau prin decubit dorsal, indică posibilitatea metastazelor de la cancerul corpului vertebral (în special în cazul unei tumori primare la nivelul prostatei, sânului, plămânului, mielomului multiplu sau limfomului) sau al sindromului cauda equina. Dureri similare pot apărea și din cauza fracturilor prin compresie (cauzate de osteoporoză sau mielom).

Simptomele deficitelor neurologice semnificative sau cu progresie rapidă identifică persoanele care necesită o evaluare urgentă pentru o posibilă tumoră a caudae equina, un abces epidural sau, rareori, o hernie de disc masivă. Atunci când o hernie de disc atinge o rădăcină nervoasă, durerea este cel mai proeminent simptom; simptomele raportate mai puțin frecvent includ amorțeală și slăbiciune, care sunt compatibile cu compresia unei singure rădăcini nervoase, atunci când este prezentă. În consecință, simptomele de slăbiciune bilaterală a membrelor inferioare (datorată compresiei mai multor rădăcini nervoase lombare), anestezie în șa, incontinență urinară sau intestinală sau impotență (indicând compresia mai multor rădăcini nervoase sacrale) indică o afecțiune care afectează caudae equina.

Durerea lombară care se agravează în repaus și se ameliorează în timpul activității este caracteristică spondilitei anchilozante sau altor spondiloartropatii seronegative, în special atunci când debutul este insidios și apare înainte de vârsta de 40 de ani. Aproape toate bolile toracice degenerative produc modelul opus, cu ameliorare în repaus și agravare a durerii în timpul activității. Durerea lombară însoțită de agitație și schimbări frecvente de poziție apare în colica renală, dar poate indica și un anevrism rupt. Durerea asociată cu pseudoclaudicația datorată stenozei spinale lombare este discutată mai târziu.

Examinarea fizică a regiunii lombare

Ar trebui căutate mai multe date fizice care să ajute la identificarea câtorva pacienți care necesită mai mult decât un tratament conservator.

Examenul neurologic al extremităților inferioare detectează deficite mici, cauzate de discopatii, și deficite mari, care relevă afecțiuni precum tumorile cauda equina. Prezența durerii în timpul testului de ridicare a piciorului în extensie indică iritația rădăcinii nervoase. Medicul care efectuează examenul efectuează testul cu pacientul în decubit dorsal și ridicând pasiv piciorul ipsilateral. Testul este pozitiv dacă durerea radiculară apare cu piciorul ridicat la 60° sau mai puțin. Are o specificitate de 40%, dar și o sensibilitate de 95% la persoanele cu hernie la nivelul L4-5 sau L5-S1 (locuri unde apar 95% din herniile de disc). Pot apărea rezultate fals negative, în special la subiecții cu hernie peste nivelul L4-5. Semnul piciorului încrucișat în extensie este pozitiv atunci când ridicarea piciorului contralateral provoacă durere asemănătoare sciaticii. Are o sensibilitate de 25%, cu o specificitate de 90% pentru hernia de disc.

Examinarea detaliată a rădăcinilor nervoase sacrale și lombare, în special a L5 și S1, este esențială pentru detectarea deficitelor neurologice asociate cu durerea lombară. O hernie de disc produce deficitele previzibile la locul leziunii (Tabelul 20-6). Deficitele care implică mai multe rădăcini nervoase sugerează o tumoră a coccisului.

Tabelul 20-6. Teste neurologice pentru afecțiunile nervului lombosacral.

Rădăcina nervoasă	Mișcare	Reflecție	Regiunea senzorială
L4	Dorsiflexia piciorului	Rotuliano	Porțiunea interioară a gambei
L5	Dorsiflexia degetului mare de la picior	Nici unul	Porțiunea interioară a antepiciorului
S1	Eversia piciorului	De la glezna	Porțiunea exterioară a piciorului

abces la cal sau abces epidural, ambele necesitând evaluare și tratament urgent.

Măsurarea mobilității coloanei vertebrale la pacienții cu durere acută este rareori utilă din punct de vedere diagnostic și, de obicei,

confirmă doar faptul că durerea limitează mișcarea. O excepție este reducerea amplitudinii de mișcare în mai multe regiuni ale coloanei vertebrale (cervicală, toracică și lombară) în cazul bolilor difuze ale coloanei vertebrale (cum ar fi spondilita anchilozantă). Cu toate acestea, până în momentul în care pacientul prezintă astfel de limitări, diagnosticul este simplu.

Dacă durerea lombară nu este severă și nu limitează mișcarea de la sine , testul Schober de mobilitate lombară este util pentru diagnosticarea precoce a spondilitei anchilozante. Pentru efectuarea acestui test, se fac două repere cu pacientul în picioare: unul la 10 cm deasupra fosetelor sacrale și celălalt la 5 cm mai jos. Pacientul se apleacă apoi în față cât mai mult posibil, iar distanța dintre cele două repere se măsoară. În condiții normale, această distanță crește de la 15 cm la cel puțin 20 cm. O măsurătoare mai mică indică o mobilitate lombară redusă.

Palparea coloanei vertebrale, în general, nu oferă informații diagnostice. Sensibilitatea la palparea unui punct de pe corpul vertebral a fost sugerată ca indicator al osteomielitei, dar o astfel de legătură este rară. Observarea unei devieri între procesele spinoase ale corpurilor vertebrale adiacente poate indica spondilolisteză, dar sensibilitatea acestei constatări este extrem de scăzută. Sensibilitatea la palparea țesuturilor moi care acoperă trohanterul mare din șold este o manifestare a bursitei trohanteriene.

Inspecția coloanei vertebrale nu este utilă pentru identificarea cauzelor grave ale durerilor lombare. Postura tipică în spondilita anchilozantă este o constatare tardivă. Scolioza ușoară nu este asociată cu un risc crescut de boală lombară clinică. Neurofibroamele cutanate pot identifica cazuri rare de pacienți cu compresie a rădăcinii nervoase.

Examinarea șoldului ar trebui să facă parte dintr-un examen fizic complet. Deși artrita șoldului provoacă frecvent dureri inghinale, unele persoane resimt dureri la nivelul feselor sau în partea inferioară a spatelui.

Explorări suplimentare

Dacă anamneza și examenul fizic nu sugerează infecție, cancer, boală lombară inflamatorie, deficite neurologice majore sau durere referită la afectarea abdominală sau pelviană, evaluarea suplimentară poate fi omisă sau amânată în timp ce se încearcă tratamentul conservator. Marea majoritate a pacienților se ameliorează prin măsuri conservatoare în decurs de una până la patru săptămâni.

Tabelul 20-7. Ghiduri AHRQ pentru obținerea radiografiilor lombare la pacienții cu durere lombară acută.

Posibilă fractură
Traumatisme majore
Traumatisme minore la pacienții cu vârsta peste 50 de ani
Utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor
Osteoporoză
Vârsta peste 70 de ani
Posibilă tumoră sau infecție
Vârstă > 50 de ani
Vârstă < 20 de ani
Istoricul cancerului
Simptome constituționale
Infecție bacteriană recentă
Utilizarea drogurilor injectabile
Imunosupresie
Durere în decubit dorsal
Durere nocturnă

AHRQ, *Agenția pentru Cercetare și Calitate în Domeniul Sănătății*. Reprodus cu permisiunea lui Suarez-Almazor și colab. JAMA 1997;277:1782-6.

Radiografiile de rutină ale coloanei lombosacrale expun pacientul la o cantitate de radiații de 20 de ori mai mare decât radiografiile toracice și oferă informații limitate, deși relevante. Radiografiile oblice dublează doza de radiații și nu sunt de obicei necesare. Radiografiile pot oferi informații despre osteomielita corpurilor vertebrale, cancer, fracturi sau spondilita anchilozantă. Modificările degenerative ale coloanei lombare sunt frecvente la pacienții cu vârsta peste 40 de ani și nu demonstrează boală clinică. Radiografiile simple au o sensibilitate sau specificitate foarte scăzută pentru discopatii. În consecință, radiografiile simple sunt obligatorii la persoanele cu suspiciune de infecție, cancer sau fracturi; alți pacienți selectați care nu prezintă ameliorări după două până la patru săptămâni de tratament conservator sunt, de asemenea, eligibili. Tabelul 20-7 rezumă ghidurile emise de Agenția *pentru Cercetare și Calitate în Domeniul Sănătății* pentru obținerea radiografiilor lombare.

RMN-ul oferă detalii anatomice subtile, dar este rezervat persoanelor pentru care s-a luat în considerare intervenția chirurgicală sau care prezintă dovezi de boală sistemică. De exemplu, RMN-ul este necesar urgent la orice pacient cu suspiciune de tumoră epidurală sau cauda equina, dar nu la unul cu suspiciune de hernie de disc comună, deoarece majoritatea se ameliorează în patru până la șase săptămâni de tratament conservator. CT-ul fără substanță de contrast nu oferă imagini ale tumorilor cauda equina sau ale altor leziuni din dura mater; dacă este utilizat în locul RMN-ului, acesta trebuie să includă contrast intratecal.

Scintigrafia osoasă are o utilitate limitată, dar este importantă pentru detectarea precoce a osteomielitei corpurilor vertebrale sau a metastazelor osteoblastice. Studiul poate fi normal în mielomul multiplu, deoarece leziunile litice nu captează izotopul.

2. Tratament

Deși orice plan de tratament ar trebui individualizat, elementele cheie ale aproape tuturor tratamentelor conservatoare pentru durerile lombare includ ameliorarea durerii și instrucțiuni. Ameliorarea durerii poate fi de obicei asigurată cu AINS (Tabelul 5-3), dar durerea severă poate necesita opioide (Tabelul 5-4). Nevoia de opioide rareori depășește una până la două săptămâni.

Diazepamul, ciclobenzaprina, carisoprodolul și metocarbamolul au fost prescrise ca relaxante musculare, deși efectele lor sedative le pot limita utilitatea. Acestea ar trebui rezervate persoanelor care nu răspund la AINS și, de asemenea, limitate la cure de una până la două săptămâni, ceea ce reduce probabilitatea dependenței. Utilizarea lor trebuie evitată la persoanele în vârstă, care prezintă risc de căderi. Toată lumea ar trebui instruită cu privire la modul de protejare a spatelui în timpul activităților zilnice (de exemplu, nu ridicarea de obiecte grele, utilizarea picioarelor în loc de spate la ridicare, utilizarea unui scaun cu cotiere și ridicarea din pat rostogolindu-se mai întâi pe o parte și apoi folosind brațele pentru a se ridica în poziție verticală). Manipularea spatelui pentru durerea lombară mecanică benignă pare a fi sigură și la fel de eficientă ca tratamentele medicale.

Odihna și exercițiile pentru spate, considerate cândva piatra de temelie a tratamentului conservator, sunt ineficiente în cazul durerilor lombare acute. Recomandarea repausului la pat este mai puțin eficientă decât sugerarea ca pacientul să rămână activ. A nu sta în pat și a continua activitățile obișnuite, așa cum sunt tolerate, este mai bine decât două zile de repaus la pat, șapte zile de repaus la pat și exerciții de mobilizare a coloanei lombare. În mod similar, tratarea durerilor lombare acute cu exerciții fizice este ineficientă. Utilitatea ortezelor sau a tracțiunii este discutabilă. Injecțiile epidurale cu

glucocorticoizi pot oferi o ameliorare pe termen scurt a sciaticii, dar nu îmbunătățesc starea funcțională și nu reduc necesitatea intervenției chirurgicale. În studiile dublu-orb, injecțiile repetate nu au fost mai eficiente decât o singură injecție. Pentru durerile lombare cronice, yoga este la fel de eficientă ca un program de exerciții pentru spate și mai eficientă decât o carte de auto-îngrijire. Injecțiile cu corticosteroizi în articulațiile fațetare sunt ineficiente pentru durerile lombare cronice.

Consultația chirurgicală urgentă este necesară pentru orice pacient cu afectare neurologică majoră sau progresivă. Studiile clinice randomizate controlate arată că, în cazul sciaticii cauzate de hernia de disc, tratamentul conservator și intervenția chirurgicală obțin rezultate similare la un an. Cu toate acestea, ameliorarea durerii și recuperarea percepută sunt mai rapide în cazul intervenției chirurgicale. Chirurgia tinde să reducă durerea la nivelul picioarelor mai rapid și mai complet în comparație cu durerile de spate.

Manifestările fără date obiective sugerează o componentă psihologică la originea simptomelor. Tratamentul include liniștirea pacientului și administrarea de analgezice non-opioide.

► Când să se facă referire

- Suspiciunea de cancer.
- Durere inflamatorie în partea inferioară a spatelui.

► Când să se spitalizeze

- Semne neurologice indicative ale sindromului de la cola de caballo.
- Osteomielită vertebrală.

Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Sciatică. JAMA. 8 iulie 2009; 302(2): 216. [PMID: 19584353]

Peul WC și colab. Chirurgie versus tratament conservator prelungit pentru sciatică . N Engl J Med. 31 mai 2007;356(22):2245-56. [PMID: 17538084] Pradhan BB. Managementul durerii lombare cronice bazat pe dovezi cu așteptare atentă. Spine J. 2008 ian.-feb.;8(1): 253-7. [PMID: 18164473]

Staal JB și colab. Terapia injectabilă pentru durerea lombară subacută și cronică: o analiză Cochrane actualizată. Spine (Phila Pa 1976). 1 ianuarie 2009;34(1):49-59. [PMID: 19127161]

Weinstein JN și colab. Tratament chirurgical comparativ cu tratamentul nonoperator pentru spondilolisteza degenerativă lombară: rezultate pe patru ani în cadrul cohortelor randomizate și observaționale din studiul Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). J Bone Joint Surg Am. 2009 iunie;91(6):1295-304. [PMID: 19487505]

STENOZA SPINALĂ LOMBARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Aproape toți pacienții au peste 60 de ani.

► Simptomul de prezentare este de obicei durerea în partea inferioară a spatelui care iradiază spre fese și coapse.

► Durerea îngreunează mersul, se agravează odată cu extensia lombară și se ameliorează odată cu flexia lombară.

► Durerile de spate și de picioare sunt legate de amorțeală și parestezii.

► Păstrarea pulsurilor pedale ajută la excluderea claudicației de origine vasculară.

► Diagnosticul se confirmă cel mai bine prin RMN.

► Generalități

Stenoza spinală lombară este definită ca o îngustare a canalului spinal cu compresia rădăcinilor nervoase și poate fi congenitală sau (mai des) dobândită. De obicei, se datorează prezenței osteofitelor în creștere pe articulațiile fațetare, hipertrofiei ligamentului galben și proeminenței discurilor intervertebrale. Stenoza spinală lombară poate provoca simptome prin comprimarea directă a rădăcinilor nervoase sau a arteriolelor nutritive care le iriga.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Vârsta este principalul factor de risc pentru modificările degenerative ale coloanei vertebrale, iar majoritatea pacienților cu stenoză spinală lombară au 60 de ani. De obicei, aceștia prezintă dureri la nivelul picioarelor sau dificultăți la mers. Durerea poate proveni din zona lombară, dar în aproape 90% din cazuri radiază sub fesă și în coapsă. La aproximativ 50% dintre persoane, durerea se extinde la genunchi și este aproape întotdeauna o combinație de parestezii și durere surdă, care de obicei se agravează odată cu mersul. Poate apărea și durere din statul în picioare prelungit. Simptomele sunt frecvent bilaterale. Multe persoane raportează probleme de echilibru, instabilitate a mersului sau slăbiciune la un picior care apare în timpul mersului. Unii descriu aceste simptome de neuroclaudicație ca fiind „slăbiciune a picioarelor” sau „mers instabil”. Deoarece volumul canalului spinal lombar crește odată cu dorsiflexia și scade odată cu extensia, unele persoane raportează o scădere a simptomelor la mersul în sus, comparativ cu mersul în jos. Examinarea coloanei vertebrale lombare și a extremităților pelvine la persoanele cu stenoză spinală lombară nu oferă adesea informații utile. Mai puțin de 10% dintre pacienții cu stenoză spinală lombară au antecedente de stenoză spinală.

te dolor con la elevación de la pierna, 25% tiene disminución de los reflejos osteotendinosos profundos y 60% presenta debilidad proximal leve. Caminar con el paciente puede revelar inestabilidad, aunque la mayoría de las veces su percepción de la alteración de la marcha es mayor que la de un observador.

B. Imagistică

Diagnosticul de stenoză spinală la un subiect cu simptome se confirmă cel mai bine prin RMN.

Diagnostic diferențial

Debutul simptomelor la ridicarea în picioare, localizarea disconfortului maxim la nivelul coapselor și păstrarea pulsului pedal ajută la distingerea „pseudoclaudicației" datorate stenozei spinale de claudicația reală datorată insuficienței vasculare. Diferențierea dintre stenoza spinală și o hernie de disc poate fi dificilă, deoarece ambele produc durere care radiază în partea din spate a piciorului. Caracteristicile distinctive ale stenozei spinale sunt debutul treptat al simptomelor, exacerbarea marcată la mers și ameliorarea în poziție așezată sau în flexia lombară. Manifestările durerii surde bilaterale la nivelul feselor, asociate cu rigiditate, pot determina unii clinicieni să ia în considerare un diagnostic de polimialgie reumatică; cu toate acestea, persoanele cu stenoză spinală lombară nu prezintă simptomele la nivelul umărului sau gâtului caracteristice polimialgiei reumatice.

► Tratament

Pierderea în greutate și exercițiile care vizează reducerea lordozei lombare (care exacerbează simptomele stenozei spinale) pot fi utile. Injecțiile epidurale lombare cu corticosteroizi oferă o ameliorare imediată la aproape 50% dintre pacienți și o ameliorare mai susținută la aproape 25%. Când simptomele invalidante persistă, tratamentul chirurgical reduce substanțial durerea și îmbunătățește funcția la aproximativ 75% dintre pacienți, după unul sau doi ani. Doar aproximativ 25% dintre cei tratați conservator obțin o ameliorare similară.

Weinstein JN și colab. Tratament chirurgical comparativ cu tratamentul nonoperator pentru spondilolisteza degenerativă lombară: rezultate pe patru ani în cadrul cohortelor randomizate și observaționale din studiul Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). J Bone Joint Surg Am. 2009 iunie;91(6):1295-304. [PMID: 19487505]

Zeller JL și colab. Pagina pacientului JAMA. Stenoză spinală. JAMA. 27 februarie 2008; 299(8):980. [PMID: 18314441]

FIBROMIALGIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Mai frecvent la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani.
- ► Sindrom de durere musculo-scheletică cronică diseminată cu multiple puncte sensibile.
- ► Oboseala, durerile de cap și amorțeala sunt frecvente.
- ► Nu există semne obiective de inflamație; studiile de laborator sunt normale.
- ► Răspuns parțial la exerciții fizice și antidepresive triciclice.

► Generalități

Fibromialgia este unul dintre cele mai frecvente sindroame reumatice observate în medicina generală, afectând 3 până la 10% din populație. Aceasta prezintă mai multe caracteristici comune sindromului oboselii cronice, în special o prevalență mai mare la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani și o lipsă de date obiective și rezultate pozitive în testele de laborator. Mai multe manifestări clinice ale ambelor afecțiuni se suprapun; cu toate acestea, durerea musculo-scheletică predomină în fibromialgie, în timp ce slăbiciunea musculară este mai pronunțată în sindromul oboselii cronice.

Cauza este necunoscută, dar au fost propuse cazuri de percepție aberantă a stimulilor dureroși, tulburări de somn, probleme de presiune și infecții virale. Fibromialgia poate fi o complicație rară a hipotiroidismului, artritei reumatoide sau, la bărbați, a apneei în somn.

► Manifestări clinice

Pacientul suferă de durere cronică, surdă și rigiditate, care afectează de obicei întregul corp, dar sunt cele mai intense în zona din jurul gâtului, umerilor, zonei lombare și șoldurilor. Oboseala, tulburările de somn, amorțeala subiectivă, durerile de cap cronice și simptomele sindromului de intestin iritabil sunt frecvente. Chiar și exercițiile fizice minore agravează durerea și cresc oboseala. Examenul fizic este normal, cu excepția punctelor sensibile la palpare în diferite zone, cum ar fi mușchiul trapez, epicondilul medial al genunchiului și epicondilul lateral al cotului.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul de fibromialgie se stabilește prin excludere. Un istoric medical amănunțit și un examen fizic repetat pot evita testele de laborator extinse. Artrita reumatoidă și lupusul *eritematos sistemic (LES)* se prezintă cu constatări fizice obiective sau anomalii la testele de rutină, inclusiv VSH și proteina C reactivă. Testele funcției tiroidiene sunt utile, deoarece hipotiroidismul poate duce la sindromul fibromialgiei secundare. Polimiozita produce slăbiciune, nu atât de multă durere. Diagnosticul de fibromialgie ar trebui pus cu precauție la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și nu ar trebui niciodată pus pentru a explica febra, pierderea în greutate sau orice alte semne obiective. Polimialgia reumatică provoacă dureri la nivelul umărului și centurii pelvine, este asociată cu anemie și VSH crescut și se prezintă după vârsta de 50 de ani. Stările hipofosfatemice, cum ar fi osteomalacia oncogenă, ar trebui, de asemenea, incluse în diagnosticul diferențial al durerii musculo-scheletice care nu este legată de constatările examenului fizic. Spre deosebire de fibromialgie, osteomalacia oncogenă produce de obicei durere doar în câteva zone și este asociată cu niveluri scăzute de fosfat seric.

► Tratament

O abordare multidisciplinară este cea mai eficientă. Educația pacientului este esențială, iar pacienții pot fi asigurați că au un sindrom diagnosticabil și tratabil, accesibil prin tratamente specifice, deși imperfecte, și că progresia acestuia nu este graduală. Terapia cognitiv-comportamentală, inclusiv programele care pun accentul pe meditația transcendentă (Capitolul 41), este adesea utilă. Rezultate modeste se obțin cu amitriptilină, fluoxetină, duloxetină, milnacipran, clorpromazină, ciclobenzaprină, pregabalin sau gabapentin. Amitriptilina se inițiază cu o doză orală de 10 mg la culcare, care este crescută treptat la 40 până la 50 mg, în funcție de eficacitate și efectele toxice. Mai puțin de 50% dintre pacienți prezintă o îmbunătățire susținută. Programele de exerciții fizice sunt, de asemenea, benefice. AINS sunt în general ineficiente. Combinațiile de tramadol și paracetamol au oferit o ameliorare redusă a simptomelor în studiile pe termen scurt. Opioidele și corticosteroizii au o utilizare limitată și nu ar trebui prescrise pentru fibromialgie. Acupunctura este ineficientă.

► Prognoză

Toți pacienții au simptome cronice. Cu tratament, mulți își reiau un nivel crescut de activitate. Nu există date progresive sau obiective.

Abeles M și colab. Actualizare privind terapia fibromialgiei. Am J Med. Iulie 2008; 121(7):555-61. [PMID: 18589048]
Häuser W și colab. Eficacitatea tratamentului multicomponent în sindromul fibromialgiei: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. Arthritis Rheum. 15 februarie 2009;61(2):216-24. [PMID: 19177530]

SINDROMUL DE TUNEL CARPIAN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Începe ca durere, arsură și furnicături în zona nervului median.
- ► Inițial, simptomele sunt mai supărătoare noaptea.
- ► Ulterior, apare slăbiciune sau atrofie, în special la nivelul eminenței tenare.
- ► Este frecventă în ocupațiile care necesită mișcări repetitive ale încheieturii mâinii, precum și în sarcină, diabet și artrită reumatoidă.

► Informații generale

Sindromul de tunel carpian (o neuropatie de captare) este o afecțiune dureroasă cauzată de compresia nervului median între ligamentul carpian și alte structuri din canalul său. Conținutul acestui canal poate fi comprimat de sinovita tecilor tendinoase sau a articulațiilor carpiene, fracturi recente sau prost vindecate, tumori și, ocazional, anomalii congenitale. Deși nu există nicio leziune anatomică aparentă, se poate observa aplatizarea sau chiar constricția circumferențială a nervului median în timpul secționării chirurgicale a ligamentului. Afecțiunea poate apărea în timpul sarcinii și la persoanele cu antecedente de utilizare repetitivă a mâinii; este adesea secundară leziunilor la încheietura mâinii. Există un tip familial de sindrom de tunel carpian în care nu se poate identifica niciun factor etiologic.

Sindromul de tunel carpian poate fi, de asemenea, o manifestare a diferitelor boli sistemice: artrita reumatoidă și alte afecțiuni reumatice (tenosinovita inflamatorie), mixedem, amiloidoză localizată în insuficiența renală, sarcoidoză și leucemie (infiltrare tisulară), acromegalie și hiperparatiroidism.

► Manifestări clinice

Simptomele inițiale sunt durere, arsură și parestezie în distribuția nervului median (suprafața palmară a degetelor mare, arătător și mijlociu și jumătatea radială a degetului inelar). O durere surdă poate iradia proximal în antebraț și ocazional în umăr și peste gât și piept. Durerea este exacerbată de activitatea manuală, în special flexia palmară sau dorsiflexia încheieturii mâinii. Este cel mai deranjantă noaptea. Tulburările senzoriale în distribuția nervului median pot fi sau nu demonstrabile. O disparitate subtilă între senzația de pe partea afectată și cea contralaterală poate fi demonstrată cu testul de discriminare în două puncte sau prin solicitarea pacientului să frece diverse țesături între vârfurile degetului mare și arătător pentru a le identifica texturile. Semnele Tinel sau Phalen pot fi pozitive (semnul Tinel este prezența parestezieiei la percuția feței palmare a încheieturii mâinii; semnul Phalen este prezența durerii sau parestezieiei în distribuția nervului median atunci când pacientul flectează ambele încheieturi la 90° cu fața dorsală a mâinilor în apoziție timp de 60 de secunde). Testul de tunel carpian, în care parestezia și furnicăturile sunt induse prin presiune directă asupra tunelului carpian, poate fi mai sensibil și mai specific decât testele Tinel sau Phalen. Slăbiciunea musculară sau atrofia, în special a eminenței tenare, apare după tulburările senzoriale. Examinările specifice includ electromiografia, precum și măsurarea întârzierii conducerii senzoriale și motorii; întârzierea conducerii senzoriale apare înainte de întârzierea motorie corespunzătoare.

Diagnostic diferențial

Acest sindrom trebuie diferențiat de altele care provoacă durere cervicobrahială, tulburări de compresie a nervului median la nivelul antebrațului sau brațului și mononeurite multiple. Când afectează partea stângă, poate fi confundat cu angina pectorală.

► Tratament

Tratamentul se concentrează pe ameliorarea compresiei nervului median. Atunci când se descoperă o leziune subiacentă, aceasta este tratată corespunzător. În caz contrar, pacienții suspectați de sindrom de tunel carpian ar trebui să își modifice activitățile manuale și să poarte o chingă la încheietura mâinii afectată timp de două până la șase săptămâni; se pot adăuga și AINS. Persoanele afectate trebuie trimise la un specialist pentru injectarea de corticosteroizi în tunelul carpian; intervenția chirurgicală este indicată atunci când nu există nicio ameliorare sau dacă se dezvoltă atrofie sau slăbiciune tenară. Forța musculară revine treptat, dar nu ar trebui să se aștepte recuperarea completă atunci când atrofia este semnificativă.

► Când să se facă referire

- Dacă simptomele persistă în ciuda atelelor pentru încheietura mâinii, trebuie să fiți îndrumat către un chirurg de mână.
- În caz de slăbiciune sau atrofie tenară, este necesară consultarea unui chirurg de mână.

Scholten RJ și colab. Opțiuni de tratament chirurgical pentru sindromul de tunel carpian. Cochrane Database Syst Rev. 17 octombrie 2007;(4): CD003905. [PMID: 17943805]

Contractura Dupuytren

Fasceita palmară este o afecțiune foarte frecventă, caracterizată prin hiperplazia aponevrozei palmare și a structurilor conexe, cu formarea de noduli și contractura aponevrozei palmare. Cauza acestei afecțiuni este necunoscută, dar implică o predispoziție genetică și apare în principal la bărbații albi cu vârsta peste 50 de ani. Incidența este cea mai mare la alcoolici și la cei cu afecțiuni sistemice cronice (în special ciroză). De asemenea, este asociată cu sindromul de fibroză sistemică, care include boala Peyronie, fibroza mediastinală și retroperitoneală și gușa Riedel. Debutul poate fi acut, dar o formă cronică, cu progresie lentă, este mai frecventă.

Contractura Dupuytren se manifestă ca o îngroșare nodulară sau asemănătoare unui cordon a uneia sau ambelor mâini, afectând cel mai frecvent degetele patru și cinci. Pacientul poate prezenta rigiditate la nivelul degetelor afectate, cu incapacitatea de a le extinde în mod satisfăcător și, uneori, hipersensibilitate. Problemele cosmetice rezultate pot fi inestetice, dar contractura este în general bine tolerată, deoarece exagerează poziția funcțională normală a mâinii. Fasciita care afectează alte zone ale corpului poate induce fibromatoză plantară (10% dintre pacienți) sau boala Peyronie (1

până la 2%).

Dacă nodulul palmar crește rapid, injecțiile cu triamcinolonă sau colagenază în nodul pot fi utile. Intervenția chirurgicală este indicată la persoanele cu contracturi semnificative în flexie, în funcție de localizarea acestora, dar recurențele sunt frecvente.

Hurst LC și colab. Colagenază injectabilă *Clostridium histolyticum* pentru contractura Dupuytren. N Engl J Med. 3 septembrie 2009;361(10):968-79. [PMID: 19726771]

SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

Sindromul durerii regionale complexe (cunoscut anterior sub numele de distrofie simpatică reflexă) este o afecțiune rară a membrelor, caracterizată prin instabilitate autonomă și vasomotorie. Cele mai importante semne și simptome sunt durerea difuză (caracteristic localizată la nivelul brațului sau mâinii, piciorului sau labei piciorului), umflarea membrului afectat, modificări ale culorii și temperaturii membrului afectat, modificări distrofice ale pielii și unghiilor subiacente și amplitudine limitată a mișcărilor. În mod special, aceste manifestări nu se limitează la distribuția unui singur nerv periferic. În multe cazuri, există un istoric de traume fizice directe, adesea minore, la nivelul țesuturilor moi, oaselor sau nervilor. Mobilizarea precoce după leziuni sau intervenții chirurgicale scade probabilitatea dezvoltării sindromului. Aportul de vitamina C la o doză de 500 mg/zi este eficient în reducerea riscului de sindrom al durerii regionale complexe în urma unei fracturi a încheieturii mâinii. Tulburarea poate afecta orice membru, dar apare cel mai frecvent la mână și este însoțită de restricția ipsilaterală a mișcării umărului (sindromul umăr-mână). Sindromul progresează prin mai multe faze: manifestările precoce includ durere, umflare și modificări ale culorii și temperaturii pielii, care, dacă nu sunt tratate, culminează cu atrofie și distrofie. Umflarea în cadrul sindromului este difuză („mâna de prinzător") și nu se limitează la articulații. Durerea este de obicei arzătoare, intensă și adesea se agravează semnificativ la stimuli minimi, cum ar fi atingerea ușoară. Varianta umăr-mână a afecțiunii complică uneori infarctul miocardic sau leziunile gâtului sau umărului. Sindromul durerii regionale complexe poate apărea după o leziune la genunchi sau o intervenție chirurgicală artroscopică a articulației genunchiului. Nu se dezvoltă simptome sistemice. În stadiile incipiente, scintigrafiile osoase sunt sensibile și arată o absorbție difuză crescută a izotopului radioactiv în membrul afectat. În cele din urmă, radiografiile vor arăta osteopenie generalizată severă. În varianta posttraumatică, aceasta este cunoscută sub numele de atrofie Sudeck. În unele cazuri, semnele și constatările sunt bilaterale. Este important să se diferențieze acest sindrom de altele, cum ar fi durerea cervicobrahială, artrita reumatoidă, obstrucția căilor respiratorii toracice și sclerodermia, printre altele.

Tratamentul precoce și la timp permite cel mai bun prognostic de recuperare. În cazurile ușoare, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi 250 până la 500 mg de naproxen de două ori pe zi, pe cale orală, pot fi eficiente. În cazurile mai severe, în care este prezent și edemul, prednisonul 30 până la 60 mg zilnic timp de două săptămâni poate fi eficient, doza fiind redusă treptat în următoarele două săptămâni. Gestionarea durerii este importantă și facilitează terapia fizică, care joacă un rol crucial în restabilirea funcției. Unii pacienți pot beneficia, de asemenea, de antidepresive (cum ar fi nortriptilina, începând cu 10 mg administrată la culcare, crescând treptat la 40 până la 75 mg, tot la culcare) sau anticonvulsivante (cum ar fi gabapentina, 300 mg de trei ori pe zi, pe cale orală). De asemenea, a fost demonstrată utilitatea bifosfonaților, calcitoninei, blocurilor nervoase regionale și stimulării coloanei vertebrale toracice. Persoanele cu mișcare limitată a umărului pot beneficia de tratamentul descris pentru periartrita scapulohumerală. Prognosticul depinde parțial de stadiul leziunilor și de extinderea și severitatea oricărei afecțiuni organice însoțitoare.

Albazaz R și colab. Sindromul durerii regionale complexe: o analiză. Ann Vasc Surg. 2008 Mar;22(2):297-306. [PMID: 18346583]

Cacchio A și colab. Terapia oglindă pentru sindromul durerii regionale complexe cronice de tip 1 și accidentul vascular cerebral. N Engl J Med. 2009 6 august;361(6):634-6. [PMID: 19657134]

BURSITĂ

Inflamația burselor (o membrană celulară asemănătoare sinovialei care căptușește proeminențele osoase) poate fi secundară traumatismelor, infecțiilor sau afecțiunilor artritice, cum ar fi guta, artrita reumatoidă sau osteoartrita. Cele mai frecvente localizări sunt bursa subdeltoidiană, olecraniana, ischială, trohanteriană, semimembranos-gastrocnemian (chistul Baker) și bursa prepatelară.

Există mai multe modalități de a distinge bursita de artrită. Bursita produce sensibilitate localizată și umflare mai frecvent decât artrita, dar afectează mai rar amplitudinea mișcărilor articulației adiacente. De exemplu, bursita olecranului produce un edem oval (sau, atunci când este cronică, bombat) la vârful cotului, care nu afectează mobilitatea articulară, în timp ce inflamația cotului produce un edem mai difuz și reduce amplitudinea mișcărilor. În mod similar, un pacient cu bursită prepatelară prezintă o mică zonă edematoasă deasupra genunchiului, fără distensie a articulației în sine și își menține mișcarea genunchiului. O persoană cu bursită trohanterică experimentează sensibilitate la nivelul trohanterului mare, cu rotație internă normală a șoldului; la un subiect cu artrită de șold, rotația internă este aproape întotdeauna scăzută. Bursita cauzată de traumă răspunde la căldură locală, repaus, AINS și injecții locale cu corticosteroizi.

Bursita poate fi rezultatul unei infecții. Cele două localizări cele mai frecvente sunt olecranul și bursa prepatelară. Edemul acut și eritemul oricăruia dintre aceste localizări necesită aspirație pentru a exclude infecția. Absența febrei nu exclude un proces infecțios, iar 33% din cazurile de bursită olecraniană infecțioasă nu se prezintă cu acest simptom. Un număr de leucocite în lichidul bursei >1.000/μL indică inflamație cauzată de infecție, artrită reumatoidă sau gută. În bursita infecțioasă, numărul mediu de leucocite este de 50.000/μL. În majoritatea cazurilor, este cauzată de *Staphylococcus aureus;* colorația Gram este pozitivă în 66% din cazuri. Tratamentul include antibiotice și aspirație repetată pentru efuziunile tensionate.

Edemul stabil, cronic al bursei olecraniene, neînsoțit de eritem sau alte semne de inflamație, nu sugerează infecție și nu necesită aspirație (Fig. 20-3). Aspirația bursei olecraniene în artrita reumatoidă și gută prezintă riscul de a crea o fistulă cronică, risc care poate fi redus prin utilizarea unui model în zig-zag cu un ac de calibru mic (25, dacă este posibil) și aplicarea unei tracțiuni pe pielea de deasupra bursei înainte de inserție. Aplicarea unui bandaj compresiv poate, de asemenea, preveni o fistulă cronică. Este indicată excizia chirurgicală.

▲ **Figura 20-3.** Bursită aseptică a olecranului, rezultată în urma unor traumatisme repetitive. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.) Aceasta este valabilă doar pentru cazurile în care apar infecții repetate. Traumatismele minore repetitive ale bursei olecrane trebuie eliminate prin evitarea sprijinirii cotului pe o suprafață dură sau prin utilizarea unei comprese.

Simptomele pot apărea și în urma unei rupturi de sac, în special a unui chist Baker, a cărui ruptură provoacă de obicei dureri și umflare la nivelul gambei, asemănătoare tromboflebitei . Chisturile Baker rupte sunt ușor de vizualizat prin ecografie sau RMN. În majoritatea cazurilor, imagistica nu este necesară, deoarece chistul și revărsatul patelar asociat se găsesc la examenul fizic. Poate fi important să se excludă tromboza venoasă profundă, care poate imita un chist Baker rupt. Tratamentul pentru un chist rupt include repaus, ridicarea piciorului și o injecție de triamcinolonă, 20 până la 40 mg, în partea anterioară a genunchiului (compartimentul genunchiului care comunică cu chistul). Rareori, un chist Baker poate conține structuri vasculare și poate provoca umflarea piciorului și tromboflebită reală.

Segal NA și colab. Sindromul durerii trohanteriene mari: epidemiologie și factori asociați. Arch Phys Med Rehabil. 2007 august; 88(8):988-92. [PMID: 17678660]

Wittich CM și colab. Injecție musculo-scheletică. Mayo Clin Proc. 2009 septembrie;

84(9):831-6. [PMID: 19720781]

ACCIDENTĂRI ÎN MEDICINA SPORTIVĂ

Problemele musculo-scheletice apar de obicei ca urmare a antrenamentelor sportive intense și a activităților zilnice . În majoritatea acestor tulburări, diagnosticul se stabilește ușor. Kinetoterapia este un adjuvant din ce în ce mai important în tratamentul acestor afecțiuni.

1. Tulburări ale coafei rotatorilor

Afecțiunile coafei rotatorilor, cum ar fi tendinita, bursita subacromială și rupturile parțiale sau complete, constituie - majoritatea problemelor umărului. Tendoanele coafei rotatorilor formează o unitate musculo-scheletică în apropierea inserțiilor lor pe humerusul proximal. Anii de iritație acumulată pot slăbi aceste tendoane, în special supraspinosul. Diferențierea între diferitele afecțiuni care cauzează dureri de umăr este dificilă, deoarece acestea provoacă frecvent simptome similare și apar adesea simultan. Diferențierea precisă este de obicei de mică importanță în scopuri diagnostice.

► Manifestări clinice

Pacienții prezintă dureri nespecifice la nivelul umărului, adesea agravate noaptea când stau întinși pe partea afectată. Amplitudinea redusă a mișcărilor este evidentă odată cu mișcarea umărului, în special în abducție. Din cauza inervației comune, simptomele sunt de obicei localizate la fața laterală proximală a brațului. În prezența rupturilor de coafă rotatorie, pacientul poate fi incapabil să abducă sau să flecteze umărul, în funcție de locul leziunii.

Coafa rotatorilor poate fi palpată lateral față de capul acromionului. Un punct de sensibilitate maximă se găsește aproape întotdeauna deasupra inserției mușchiului supraspinos. De asemenea, poate fi prezentă sensibilitate la palparea articulației.

Laceraţia articulaţiei acromioclaviculare poate fi prezentă dacă există artrită degenerativă concomitentă în această zonă. Se pot observa crepitaţii proeminente. Durerea în timpul amplitudinii de mişcare este cea mai pronunţată între 60 şi 120° de abducţie, acesta fiind locul celei mai mari compresii a ţesuturilor coafei rotatorilor între humerus şi arcul coracoacromial.

La persoanele cu rupturi parţiale ale tendonului coafei rotatorilor, manifestările sunt identice cu cele ale tendinitei cronice şi bursitei. Persoanele cu rupturi parţiale prezintă adesea o uşoară slăbiciune în abducţie. În prezenţa rupturilor complete, slăbiciunea în abducţie (şi într-o măsură mai mică, slăbiciunea în flexie) este substanţială, chiar dacă o gamă completă de mişcare poate fi menţinută de muşchii rotatori accesorii ai umărului. Pacienţii cu rupturi complete prezintă semnul „braţului căzut”: o incapacitate de a abduce pasiv braţul la 90°.

► Tratament

Majoritatea afecţiunilor de coafă rotatorie se ameliorează odată cu repausul şi evitarea activităţilor declanşatoare. AINS şi căldura umedă oferă o oarecare uşurare. Injecţiile cu preparate cu corticosteroizi (de exemplu, 1 ml de triamcinolonă, 40 mg/ml) amestecate cu 2 până la 3 ml de clorhidrat de lidocaină (1 până la 2%) sunt, de asemenea, utile. Rupturile cronice parţiale sau complete ale tendonului de coafă rotatorie nu reprezintă o contraindicaţie pentru injecţia cu corticosteroizi. Majoritatea persoanelor experimentează o uşurare vizibilă după o singură injecţie, dar procedura, împreună cu repausul continuu, poate necesita repetare după două până la trei săptămâni. Kinetoterapia este utilă în cazurile rezistente la tratament: dacă persoana nu menţine o gamă normală de mişcare la nivelul umărului, se pot dezvolta rigiditate şi „umăr rigid”.

Pe lângă persoanele cu rupturi complete ale coafei rotatorilor, doar cei care nu prezintă ameliorări după luni de tratament conservator pot fi programaţi pentru intervenţii chirurgicale. Simptomele persistente pot fi un semn al unei rupturi complete, care poate fi diagnosticată prin RMN. Cu toate acestea, persoanele cu simptome continue în absenţa unei rupturi complete necesită uneori o intervenţie chirurgicală pentru a îndepărta porţiunea inferolaterală a acromionului, a elibera compresia ţesuturilor moi şi a repara rupturile parţiale ale tendoanelor. În funcţie de simptome şi de starea funcţională a individului, rupturile complete pot să nu necesite reparare chirurgicală. Pacienţii cu vârsta peste 75 de ani rareori prezintă simptome sau limitări care justifică intervenţia chirurgicală; în plus, reparaţiile chirurgicale sunt adesea mai puţin reuşite din cauza uzurii coafei rotatorilor legată de vârstă.

Burbank KM şi colab. Durere cronică de umăr: partea I. Sistem de evaluare şi diagnostic. Am Fam Physician. 15 februarie 2008;77(4):453-60. [PMID: 18326164] Burbank KM şi colab. Durere cronică de umăr: partea a II-a. Tratament. Am Fam Medic. 15 februarie 2008;77(4):493-7. [PMID: 18326169]

Szczurko O şi colab. Tratamentul naturopat al tendinitei de coafă rotatorie la lucrătorii poştali canadieni: un studiu controlat randomizat. Arthritis Rheum. 15 august 2009;61(8):1037-45. [PMID: 19644905]

2. Epicondilita externă şi internă

Aceste afecţiuni sunt cel mai bine cunoscute pentru asocierea lor cu sporturile : „cotul tenismenului” şi, respectiv, „cotul jucătorului de golf”. Epicondilita laterală este cea mai frecventă. Ambele rezultă din suprasolicitare, durerea provenind din rupturi minore ale tendoanelor muşchilor extensor şi flexor ai antebraţului.

► Manifestări clinice

Pacientul prezintă durere la locul de inserţie a tendonului . Sarcinile care necesită strângerea mâinii şi compresie, cum ar fi fluturarea sau deschiderea sticlelor, provoacă durere.

Diagnosticul este uşor de confirmat la examenul fizic prin prezenţa sensibilităţii la palparea zonei afectate. Durerea caracteristică poate fi provocată şi la extensia sau flexia încheieturii mâinii, la care se opune rezistenţă. Strângerea pumnului şi extinderea încheieturii mâinii împotriva rezistenţei palmei examinatorului reprezintă o manevră utilă pentru localizarea epicondilitei laterale. Epicondilita medială poate fi demonstrată cu aceleaşi manevre în flexie.

► Tratament

AINS şi repausul sunt eficiente în cazurile uşoare. Simptomele care persistă după două săptămâni de tratament conservator răspund, în general, la injectarea în jurul epicondilului afectat cu triamcinolonă, 10 până la 20 mg, în combinaţie cu 1 până la 2 ml de lidocaină 1% sau la fizioterapie. Rezultatele sunt observate mai rapid în cazul injectării cu corticosteroizi, dar sunt mai durabile în cazul fizioterapiei. Doar medicii cu experienţă ar trebui să administreze injecţia la nivelul epicondilului medial din cauza riscului de leziune a nervului ulnar. După ce durerea şi sensibilitatea au dispărut, persoanele pot începe un program de fizioterapie, care implică întinderea zilnică a tendoanelor flexor şi extensor.

Calfee RP şi colab. Managementul epicondilitei laterale: concepte actuale. J Am Acad Orthop Surg. Ianuarie 2008;16(1):19-29. [PMID: 18180389]

3. Sindromul patelofemural

Sindromul durerii patelofemurale este una dintre cele mai frecvente cauze ale simptomelor patelare observate în asistenţa medicală primară, în special la adolescenţi şi adulţi tineri. Sindromul provoacă adesea dureri anterioare la genunchi, acesta fiind principalul simptom al afecţiunii. O varietate de anomalii sau leziuni anatomice pot predispune la mişcări neregulate ale genunchiului, care la rândul lor contribuie la apariţia sindromului. Acestea includ dezechilibrul forţei cvadricepsului, rotula înaltă, subluxaţia patelară recurentă, traumatismul direct patelar şi rupturile de menisc; planul de tratament este similar în aproape toate aceste cazuri.

► Manifestări clinice

Pacienţii au dificultăţi în a identifica sursa disconfortului lor, dar, în general, confirmă că durerea provine din partea din faţă a genunchiului, în jurul sau sub rotulă. Factorii declanşatori specifici ai durerii pot fi utili în stabilirea diagnosticului. De exemplu, din cauza sarcinilor de flexie, persoanele au dificultăţi în urcarea sau coborârea scărilor (coborârea este adesea asociată cu o intensitate mai mare a simptomelor). Un alt simptom caracteristic este „semnul teatrului de operaţie”: după o poziţie prelungită pe scaun, pacienţii raportează un disconfort extrem la primii paşi după ridicarea în picioare. Simptomele se agravează odată cu paşii următori. În cele din urmă, persoanele cu sindrom patelofemural raportează crepitaţii, blocare articulară sau o senzaţie de instabilitate articulară, toate acestea fără explicaţii anatomice confirmate.

Examinarea fizică este mai puţin utilă decât intervievarea pacientului pentru stabilirea diagnosticului, dar un număr considerabil de pacienţi prezintă constatări fizice tipice. În special, atunci când genunchiul este ţinut în uşoară flexie, o compresie

ușoară împotriva rotulei în timp ce pacientul contractă mușchiul cvadriceps poate induce simptome. La unele persoane, cu genunchiul extins și cvadricepsul relaxat, durerea caracteristică poate fi provocată de compresia digitală sub marginea medială sau laterală a rotulei, cu mișcări laterale ale osului. Constatările inflamatorii la examinare nu sunt compatibile cu un diagnostic de sindrom dureros patelofemural și, prin urmare, sugerează alte afecțiuni.

► Tratament

Este necesar să se evite încărcările de flexie și să se întărească cvadricepsul. Trimiterea la un kinetoterapeut este utilă pentru a instrui pacientul cu privire la exercițiile pe care le poate efectua acasă. Mulți recomandă ca cel mai eficient tratament să fie mersul cu bicicleta cu șezutul suficient de sus pentru a permite extensia completă a genunchiului la fiecare rotire. Deși aceste intervenții sunt benefice pentru majoritatea persoanelor și chiar rezolvă simptomele, unele anomalii persistă ani de zile. În cele din urmă, tratamentul conservator este încă norma; intervenția chirurgicală este rareori indicată. Există doar dovezi limitate privind eficacitatea AINS în reducerea durerii pe termen scurt asociate cu sindromul durerii patelofemurale. Datele care susțin utilizarea polisulfatului de glicozaminoglican sunt controversate. Dispozitivele de susținere nu sunt mai eficiente decât un program de exerciții la domiciliu.

4. Sindroame de abuz la genunchi

Alergătorii (în special cei care se supraantrenează sau nu reușesc să atingă un nivel adecvat de condiție fizică înainte de a începe un program de alergare) pot suferi de diverse sindroame dureroase de suprasolicitare a genunchiului. Aproape toate aceste afecțiuni sunt forme de tendinită sau bursită care pot fi diagnosticate prin examinare. Cele mai frecvente includ bursita poz-anserinală, sindromul bandelei iliotibiale și tendinita popliteală și patelară.

► Manifestări clinice

Simptomele datorate tuturor acestor anomalii se agravează pe măsură ce individul continuă să participe la sport și necesită adesea încetarea activității. Bursita peso anserină provoacă durere medială și inferioară articulației genunchiului, peste fața internă a tibiei. Sindromul bandelei iliotibiale și tendinita popliteală sunt dificil de diferențiat deoarece tendonul mușchiului popliteu se inserează în condilul femural lateral sub banda iliotibială. Ambele afecțiuni provoacă durere pe fața externă a genunchiului. Tendinita patelară este o cauză a durerii pe fața anterioară a genunchiului și apare aproape întotdeauna la inserția tendonului pe rotulă, mai degrabă decât la inserția inferioară.

Toate aceste diagnostice sunt confirmate prin palparea zonelor corespunzătoare din jurul genunchiului. Niciunul nu este asociat cu prezența revărsaturilor articulare sau a altor semne de sinovită.

► Tratament

Odihna și abținerea de la activitatea fizică legată de leziune sunt esențiale pentru o perioadă de zile până la săptămâni. Odată ce durerea dispare, un program de exerciții ușoare de stretching (în special înainte de reluarea activității fizice) poate preveni recidiva. Injecțiile cu corticosteroizi și lidocaină pot fi utile atunci când există un disconfort sever, dar se recomandă prudență atunci când se injectează corticosteroizi în zona unui tendon pentru a evita ruptura.

Brushoj C și colab. Prevenirea leziunilor cauzate de suprasolicitare printr-un program de exerciții concomitente la subiecții expuși unei creșteri a încărcării antrenamentului: un studiu randomizat controlat efectuat pe 1020 de recruți din armată. Am J Sports Med. 2008 Apr;36(4):663-70. [PMID: 18337359]

5. Leziuni ale meniscului medial

Rupturile meniscului medial sunt cele mai frecvente leziuni patelare observate în asistența medicală primară. Deoarece meniscul medial acoperă tibia subiacentă ca un cort, aceste leziuni apar de 10 ori mai des decât cele ale meniscului lateral. Ambele tipuri de leziuni rezultă din forțele de rotație exercitate asupra articulației genunchiului în timp ce piciorul se află într-o poziție de susținere a greutății.

► Manifestări clinice

O senzație de ruptură sau pocnitură precede leziunea, urmată de durere intensă. Ocazional, rupturile de menisc apar în urma unor traume aparent minore. Spre deosebire de leziunile ligamentare, unde sângerarea provoacă umflare imediată, revărsatele asociate cu rupturile de menisc se acumulează pe parcursul a câteva ore și se agravează de obicei a doua zi după leziune. La câteva zile după rezolvarea parțială sau completă, pacientul poate prezenta blocarea sau instabilitatea articulației, umflare recurentă la activitate și durere. „Pseudoblocajul” cauzat de spasmul muscular este mai frecvent decât blocajul mecanic cauzat de un fragment de menisc rupt.

De obicei, este prezentă revărsatul articular. La palparea părții interne a articulației se poate observa sensibilitate și poate exista o reducere a amplitudinii de mișcare a genunchiului. La pacienții fără durere acută, un genunchi umflat cu un test McMurray pozitiv poate sugera diagnosticul. Acest test se efectuează cu pacientul în decubit dorsal, cu șoldul și genunchiul complet flexate. Examinatorul plasează o mână pe genunchiul afectat și cealaltă pe piciorul ipsilateral. Pe măsură ce piciorul este întors spre exterior, examinatorul extinde articulația genunchiului. Prezența unui „clic” (palpabil sau audibil) sugerează o ruptură de menisc medial. RMN-ul este modalitatea de imagistică preferată pentru confirmarea diagnosticului dacă radiografiile simple exclud alte afecțiuni.

► Tratament

Tratamentul inițial este conservator, implicând ridicarea articulației și aplicarea unui bandaj compresiv cu gheață. Purtarea greutății trebuie redusă la minimum în zilele imediat următoare accidentării, dar poate fi reluată la scurt timp după aceea. Pacientul trebuie să efectueze exerciții de întărire a cvadricepsului sub îndrumarea unui kinetoterapeut. Intervenția chirurgicală este rezervată persoanelor ale căror simptome reapar la reluarea activităților normale sau celor cu blocare ireductibilă din cauza problemelor mecanice.

Englund și colab. Constatări incidentale ale meniscului la RMN-ul genunchiului la persoane de vârstă mijlocie și vârstnice. N Engl J Med. 11 septembrie 2008; 359(11): 1108-15. [PMID: 18784100]

6. Entorsele de gleznă

Acestea sunt unele dintre cele mai frecvente leziuni din toate sporturile. Acestea afectează în mare parte complexul ligamentar lateral, în special ligamentul talofibular anterior. În leziunile mai severe, poate fi implicat și ligamentul calcaneofibular. Dacă ambele ligamente se rup, leziunea provoacă o instabilitate semnificativă a articulației și este clasificată drept entorsă de gradul III (severă)

(gradele I și II corespund leziunilor ușoare și, respectiv, moderate). Această secțiune discută doar entorsele de gleznă rezultate în urma leziunilor de inversie (varus), care reprezintă aproape 85% din cazuri.

► Manifestări clinice

Entorsele în varus variază în severitate, de la o ușoară pierdere a funcției până la leziuni cu umflare rapidă, durere intensă și incapacitate de a suporta greutatea. În momentul accidentării se aude adesea un pocnet sau un pocnet.

Hemoragia rezultată din ruptura ligamentului și deteriorarea tendonului mușchiului peronier poate provoca vânătăi vizibile. De obicei, există sensibilitate la locul leziunii, iar edemul asociat poate fi considerabil. Stabilitatea ligamentelor talofibulare și calcaneofibulare anterioare poate fi evaluată folosind testul sertarului anterior: cu piciorul ținut în ușoară flexie plantară, examinatorul apucă călcâiul pacientului cu o mână și tibia cu cealaltă. Apoi, se aplică o forță anterioară ușoară pe talpa piciorului. Mișcarea anterioară excesivă a piciorului este un semn pozitiv (entorsă de gradul III). Radiografiile simple exclud leziunile osoase asociate.

► Tratament

Aproape toate entorsele de gleznă, inclusiv cele de gradul III, sunt tratate identic. Acronimul RICE (odihnă, gheață , compresie, elevație) este aplicat cel mai precis entorselor de gleznă în comparație cu orice altă leziune. Aplicarea timpurie a unui bandaj compresiv este esențială pentru a controla umflarea și a oferi stabilitate articulației lezate. O orteză de gleznă poate fi mai eficientă decât un bandaj elastic de susținere. Susținerea greutății trebuie să fie minimă, fără utilizarea cârjelor. Ridicarea gleznei timp de câteva zile accelerează recuperarea funcțională prin reducerea durerii și a umflăturii; gheața este, de asemenea, utilă (30 de minute aplicată, 30 de minute oprită). Gheața trebuie aplicată peste bandajul compresiv și nu direct pe gleznă, deoarece aderența strânsă a bandajului pe piele este esențială pentru controlul umflăturii, iar aplicarea directă a gheții este inconfortabilă și poate chiar deteriora pielea. Kinetoterapia poate accelera recuperarea. Pacienții trebuie informați că simptomele entorselor laterale ale gleznei pot dura săptămâni sau luni pentru a se remite și că această perioadă este prelungită de încercările premature de a susține greutatea pe articulația lezată. Repararea chirurgicală a rupturilor de ligamente laterale oferă rezultate excelente, dar se efectuează numai în cazurile de articulații cronic instabile.

Lamb SE și colab. Suporturi mecanice pentru entorsa acută și severă a gleznei: un studiu pragmatic , multicentric, randomizat, controlat. Lancet. 14 februarie 2009;373(9663):575-81. [PMID: 19217992]

7. Fasceita plantară

Cea mai frecventă cauză a durerii de picior în medicina ambulatorie este fasciita plantară, care rezultă din întinderea constantă a fasciei plantare la inserția sa pe tuberculul medial al calcaneului . În timp ce anumite afecțiuni inflamatorii, cum ar fi spondiloartropatiile seronegative, predispun la entesopatii, majoritatea cazurilor apar la persoane fără o boală preexistentă. Aproape toate cazurile apar ca urmare a statului excesiv în picioare și a utilizării unei încălțăminte necorespunzătoare.

► Manifestări clinice

Pacienții cu fasciită plantară raportează dureri intense la nivelul tălpilor dimineața, în special în timpul primilor pași dați jos din pat, dar durerea dispare după câteva minute de mers.

Diagnosticul poate fi confirmat prin palparea inserției fasciei plantare pe fața medială a gleznei. Radiografiile nu sunt utile pentru diagnosticarea afecțiunii, deoarece pintenii calcaneeni sunt adesea prezenți la persoanele fără fasciită plantară, iar afecțiunea este absentă la aproape toți indivizii simptomatici.

► Tratament

Tratamentul constă în evitarea statului prelungit în picioare pentru câteva zile și utilizarea suporturilor pentru arcul piciorului. Aceste suporturi oferă ameliorare prin încurajarea unei susțineri mai mari pe arcurile pacientului, reducând astfel presiunea asupra entezelor plantare. AINS pot oferi o oarecare ameliorare. În cazurile severe, este util un corticosteroid cu lidocaină injectat direct în zona cea mai hipersensibilă a tălpii piciorului (un volum mic, nu mai mult de 1,5 ml în total). Cazurile care necesită eliberarea fasciei plantare din inserția sa pe calcaneu sunt rare.

Neufeld SK și colab. Fasceita plantară: evaluare și tratament. J Am Acad Orthop Surg. 2008 iunie;16(6):338-46. [PMID: 18524985]

BOLI AUTOIMUNE

ARTRITA REUMATOIDĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Debut insidios cu redoare matinală și durere la nivelul articulațiilor afectate.

► Poliartrită simetrică cu predilecție pentru articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor; deformările sunt frecvente în boala progresivă.

► Manifestări radiografice: osteoporoză juxta-articulară, eroziuni articulare și îngustarea spațiului articular.

► În 70 până la 80% din cazuri, factorul reumatoid și anticorpii împotriva peptidelor citruline ciclice (anti-CCP) sunt pozitivi.

► Manifestări extraarticulare: noduli subcutanați, revărsat pleural, pericardită, limfadenopatie, splenomegalie cu leucopenie și vasculită.

► Generalități

Artrita reumatoidă este o boală inflamatorie cronică, sistemică, de cauză necunoscută, care afectează în principal membranele sinoviale ale mai multor articulații. Are o prevalență de 1% și este mai frecventă la femei decât la bărbați (3:1). Artrita reumatoidă poate debuta la orice vârstă, dar cea mai mare incidență se observă între decadele a patra și a cincea de viață la femei și între decadele a șasea și a opta la bărbați. Cauza este necunoscută. Susceptibilitatea la artrita reumatoidă are factori genetici determinanți, cu contribuția mai multor gene. Moștenirea moleculelor HLA clasa II cu o secvență distinctă de cinci aminoacizi, cunoscută sub numele de „epitop comun”, este cel mai bine identificat factor de risc genetic. Fără tratament, artrita reumatoidă provoacă distrugerea articulațiilor, cu dizabilitate ulterioară și o scădere a speranței de viață. Standardul

actual de îngrijire este tratamentul intensiv și precoce.

Constatările histopatologice la nivelul articulației includ sinovită cronică cu formarea de pannus care erodează cartilajul, osul, ligamentele și tendoanele. În faza acută, revărsatul și alte semne de inflamație sunt frecvente. În faza târzie, acest set de modificări poate provoca anchiloză fibroasă; anchiloza osoasă adevărată este rară.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Simptome articulare. Manifestările clinice ale bolii reumatoide sunt foarte variabile, dar predomină simptomele articulare. Deși pot apărea episoade acute, debutul inflamației articulare este de obicei insidios, cu simptome prodromale de stare generală de rău, pierdere în greutate și durere sau rigiditate periarticulară vagă. Este caracteristică umflarea simetrică a mai multor articulații, cu durere spontană și palpabilă. Ocazional, se observă inițial boala monoarticulară. Rigiditatea persistă mai mult de 30 de minute (și de obicei pentru o perioadă de timp).

▲ **Figura 20-4.** Pacient cu poliartrită reumatoidă cu deviație ulnară a articulațiilor metacarpofalangiene (MCP). (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Rigiditatea poate dura câteva ore și este pronunțată dimineața. Poate recidiva după inactivitatea zilnică și poate fi mult mai intensă după o activitate intensă. Orice articulație diartroidă poate fi afectată, dar apare frecvent la articulațiile interfalangiene (IPF) ale degetelor, articulațiile interfalangiene (MCF), încheieturile mâinilor, genunchii, gleznele și articulațiile MTP (Fig. 20-4). Pot apărea chisturi sinoviale și rupturi de tendoane. Sindroamele de comprimare sunt frecvente, în special ale nervului median la nivelul tunelului carpian la încheietura mâinii. Artrita reumatoidă poate afecta gâtul, dar cruță celelalte componente ale coloanei vertebrale și nu implică articulațiile sacroiliace.

2. Noduli reumatoizi. Douăzeci la sută dintre pacienți au noduli reumatoizi subcutanați, care sunt cel mai frecvent localizați deasupra proeminențelor osoase, dar pot fi observați și în burse și teci tendinoase (Fig. 20-5). Nodulii se găsesc uneori în plămâni, sclerotică și alte țesuturi; aceștia se corelează cu prezența factorului reumatoid în ser („seropozitivitate"), la fel ca majoritatea manifestărilor extraarticulare.

3. Simptome oculare. Se observă uscăciune a ochilor, a gurii și a altor membrane mucoase în special în stadiile avansate ale bolii (sindromul Sjögren). Alte manifestări oculare includ episclerita, sclerita și scleromalacia, din cauza prezenței nodulilor în sclerotică.

4. Alte simptome. Eritemul palmar este frecvent. Ocazional, se dezvoltă vasculită a vaselor mici, manifestându-se prin infarcte hemoragice mici la nivelul pliurilor unghiale sau al vârfurilor degetelor. A fost raportată și arterita necrozantă, dar este mai puțin frecventă. Pericardita și boala pleurală, atunci când sunt prezente, sunt de obicei asimptomatice. Manifestări extraarticulare suplimentare ale artritei

▲ **Figura 20-5.** Noduli reumatoizi pe o suprafață extinsă a antebrațului. (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Artrita reumatoidă include fibroza pulmonară, infiltrarea celulelor mononucleare în mușchiul striat și perinevrul și hiperplazia ganglionilor limfatici. Un mic subgrup de pacienți cu artrită reumatoidă prezintă sindromul Felty, care se manifestă prin splenomegalie și neutropenie, de obicei asociate cu artrită distructivă severă. Sindromul Felty trebuie diferențiat de sindromul limfocitelor granulare mari, cu care are multe caracteristici comune.

Aortita este o complicație tardivă ce poate duce la insuficiență aortică sau ruptură de aortă; este de obicei asociată cu dovezi de vasculită reumatoidă oriunde în corp.

B. Date de laborator

Anticorpii anti-CCP și factorul reumatoid (un anticorp IgM îndreptat împotriva fragmentului Fc al IgG) sunt prezenți la 70 până la 80% dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă deja instalată, dar au o sensibilitate de doar 50% în stadiul incipient al bolii. Anticorpii anti-CCP sunt cel mai specific test de sânge pentru această afecțiune

(specificitate apropiată de 95%). Factorul reumatoid poate fi găsit în alte boli autoimune și infecții cronice, inclusiv hepatita C, sifilisul, endocardita bacteriană subacută și tuberculoza. Prevalența pozitivității factorului reumatoid crește, de asemenea, odată cu vârsta la persoanele sănătoase. Aproape 20% dintre pacienții cu boală reumatoidă au anticorpi antinucleari.

Concentrațiile VSH și ale proteinei C reactive cresc de obicei proporțional cu severitatea activității bolii . Anemia hipocromă normocitară moderată este frecventă. Numărul de leucocite este normal sau ușor crescut, dar poate apărea leucopenie, adesea în prezența splenomegaliei (de exemplu, sindromul Felty). Numărul de trombocite crește, de obicei, proporțional cu severitatea inflamației articulare generale. Analiza inițială a lichidului articular confirmă natura inflamatorie a artritei (Tabelul 20-2). Artrocenteza este necesară pentru a diagnostica artrita bacteriană concomitentă, care este o complicație frecventă a artritei reumatoide și trebuie luată în considerare ori de câte ori un pacient cu artrită reumatoidă prezintă o inflamație articulară disproporționată în comparație cu articulațiile rămase.

C. Imagistică

Dintre toate testele de laborator, modificările radiografice sunt cele mai specifice artritei reumatoide. Cu toate acestea, radiografiile - obținute în primele șase luni de apariție a simptomelor sunt adesea normale. Cele mai timpurii modificări apar la nivelul încheieturilor mâinilor sau picioarelor și constau în edem al țesuturilor moi și demineralizare juxta-articulară. Ulterior, apar modificări diagnostice precum îngustarea uniformă a spațiului articular și eroziune. Eroziunile sunt de obicei evidente mai întâi la nivelul procesului stiloid ulnar și al marginii juxta-articulare, unde suprafața osoasă nu este protejată de cartilaj. Modificări diagnostice se observă și la nivelul coloanei cervicale, cu subluxație C1-2, dar aceste afecțiuni se dezvoltă de obicei în ani de zile. RMN-ul și ecografia sunt mai sensibile decât radiografiile pentru detectarea modificărilor osoase și ale țesuturilor moi în artrita reumatoidă. Deși RMN-ul și ecografia sunt mai sensibile decât radiografiile pentru recunoașterea modificărilor osoase și ale țesuturilor moi în artrita reumatoidă, utilitatea lor în diagnosticul precoce în comparație cu radiografiile simple nu a fost stabilită.

Diagnostic diferențial

Uneori este dificil să se diferențieze artrita reumatoidă de alte afecțiuni, fie ele legate de articulații, fie de imunitate. Osteoartrita, spre deosebire de artrita reumatoidă, nu afectează articulațiile încheieturii mâinii și articulațiile MCP; nu este asociată cu simptome sistemice, iar durerea articulară este caracterizată prin ameliorare la repaus, spre deosebire de redoarea matinală a artritei reumatoide. Semnele inflamației articulare, proeminente în aceasta din urmă, sunt de obicei minime în boala articulară degenerativă. În timp ce artrita gutoasă este aproape întotdeauna intermitentă și monoarticulară în primii ani, în timp poate evolua într-un proces poliarticular cronic care imită artrita reumatoidă. Tofii gutei seamănă cu nodulii reumatoizi, atât prin localizarea lor obișnuită, cât și prin aspectul lor. Un istoric precoce de monoartrită intermitentă și prezența cristalelor de urat sinovial sunt caracteristici distinctive ale gutei. Boala Lyme cronică afectează de obicei o singură articulație, cel mai adesea genunchiul, și este asociată cu teste serologice pozitive (Capitolul 34). Infecția cu parvovirusul uman B19 la adulți poate imita uneori artrita reumatoidă; cu toate acestea, durerea articulară este mai pronunțată decât în artrită, iar o erupție cutanată pe obraji, trunchi sau extremități este frecventă. Sunt prezenți anticorpi IgM împotriva parvovirusului B19, iar artrita se vindecă de obicei în câteva săptămâni. Infecția cu hepatita C poate provoca poliartrită cronică neerozivă asociată cu factorul reumatoid; testele pentru anticorpii anti-CCP sunt negative.

Prezența erupției malare, a fotosensibilității, a leziunilor cutanate discoide și a alopeciei, precum și nivelurile ridicate de anticorpi anti-ADN dublu catenar, glomerulonefrita și anomaliile sistemului nervos central, indică un diagnostic de LES. Ocazional, polimialgia reumatică produce poliartralgie la persoanele cu vârsta peste 50 de ani, dar acești pacienți sunt încă negativi pentru factorul reumatoid și prezintă în principal dureri și rigiditate musculară proximală, în principal la umăr și șold. Febra reumatică este caracterizată prin natura migratoare a artritei, titruri ridicate de antistreptolizină O și un răspuns mai pronunțat și mai rapid la aspirină; cardita și eritemul marginat pot apărea la adulți, dar coreea și nodulii subcutanați sunt aproape niciodată prezenți. În cele din urmă, diverse tipuri de cancer produc sindroame paraneoplazice care includ poliartrita. O formă este osteoartropatia hipertrofică pulmonară, care se datorează frecvent carcinoamelor pulmonare și gastrointestinale și este caracterizată prin artrită asemănătoare reumatoidei, asociată cu imobilizarea degetelor, formarea periostală de os nou și un factor reumatoid negativ. Edemul difuz al mâinilor cu fasciită palmară se observă în mai multe tipuri de cancer, în special în carcinomul ovarian.

► Tratament

Principalele obiective ale tratamentului artritei reumatoide sunt reducerea inflamației și a durerii, menținerea funcției și prevenirea deformărilor. Terapia medicamentoasă eficientă este esențială pentru succes. Medicamentele antireumatice *modificatoare de boală (DMARD)* trebuie inițiate imediat ce este confirmat diagnosticul de artrită reumatoidă și ulterior ajustate pentru a suprima activitatea bolii. *Colegiul American de Reumatologie recomandă utilizarea unei* metode standardizate de notare , cum ar fi *Scorul de Activitate a Bolii 28 Articulații* (DAS28), pentru a determina răspunsul la tratament atunci când scopul este de a reduce activitatea bolii sau de a obține remisiunea. În boala avansată, intervenția chirurgicală poate ajuta la îmbunătățirea funcției articulațiilor deteriorate și la ameliorarea durerii.

A. Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS oferă o oarecare ameliorare simptomatică în artrita reumatoidă, dar nu previn eroziunile și nu modifică progresia bolii. Nu sunt potrivite pentru monoterapie și trebuie utilizate în combinație cu DMARD-uri. Este disponibil un număr mare de AINS, care par a fi echivalente din punct de vedere al eficacității (Tabelul 5-3).

Celecoxibul este un inhibitor selectiv COX-2 aprobat de FDA pentru tratamentul osteoartritei și artritei reumatoide. Comparativ cu AINS cunoscute, inhibitorii COX-2 sunt la fel de eficienți în tratarea artritei reumatoide, dar sunt mai puțin susceptibili, în anumite circumstanțe, să provoace reacții adverse gastrointestinale superioare (de exemplu, obstrucție, perforație, sângerare sau ulcerație). Utilizarea pe termen lung a inhibitorilor COX-2, în special fără utilizarea concomitentă de aspirină, a fost asociată cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare, ceea ce a dus la retragerea unora dintre aceste medicamente de pe piață și la o supraveghere intensă a tuturor medicamentelor din această clasă.

1. Reacții adverse gastrointestinale. Cele mai frecvente și grave reacții adverse gastrointestinale ale AINS cunoscute care inhibă COX-1 și COX-2 sunt ulcerul gastric, perforația și sângerarea gastrointestinală. Rata generală de sângerare în cazul utilizării AINS în populația generală este scăzută (1 la 6.000 de utilizatori sau mai

puțin), dar crește odată cu utilizarea pe termen lung, doze mai mari de AINS, utilizarea concomitentă de corticosteroizi sau anticoagulante, prezența artritei reumatoide, antecedente de ulcer peptic sau alcoolism și vârsta peste 70 de ani. Până la 25% din spitalizări și decese cauzate de ulcer peptic sunt rezultatul tratamentului regulat cu AINS. În fiecare an, 1 din 1.000 de pacienți cu poliartrită reumatoidă necesită spitalizare pentru sângerări gastrointestinale sau perforații legate de AINS. Deși toate aceste medicamente pot provoca sângerări gastrointestinale masive, riscul este probabil mai mare în cazul indometacinului și piroxicamului, posibil pentru că ambele inhibă preferențial COX-1 în stomac.

O metodă de reducere a efectelor secundare gastrointestinale ale AINS tradiționale este adăugarea unui inhibitor al pompei de protoni (de exemplu, 20 mg de omeprazol zilnic, pe cale orală). Sucralfatul, antiacidele și antagoniștii H2 (cum ar fi ranitidina) sunt fie ineficienți, fie nu funcționează la fel de bine ca inhibitorii pompei de protoni. Costul acestor inhibitori și al misoprostolului limitează utilizarea lor la pacienții cu factori de risc pentru efectele adverse gastrointestinale ale AINS (descriși mai sus). Pacienții care s-au recuperat după ulcerele hemoragice induse de AINS par să aibă un risc ridicat de recurență (aproape 5% în decurs de șase luni) atunci când tratamentul cu AINS este reluat, chiar și cu măsuri profilactice, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni. AINS pot afecta, de asemenea, tractul gastrointestinal inferior și pot provoca perforație în prezența bolii inflamatorii intestinale sau a exacerbării acesteia.

Leziunile hepatice acute cauzate de AINS sunt rare, apărând la aproximativ unul din 25.000 de utilizatori. Utilizarea concomitentă a poliartritei reumatoide sau a sulindacului poate, de asemenea, crește riscul.

2. Reacții adverse renale. Toate AINS, inclusiv aspirina și inhibitorii COX-2, pot provoca toxicitate renală, inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic, azotemie prerenală și agravarea hipertensiunii arteriale. Hiperkaliemia cauzată de hipoaldosteronism hiporeninemic poate apărea și în cazuri rare. Riscul de toxicitate renală este scăzut, dar crește după vârsta de 60 de ani, cu antecedente de nefropatie, insuficiență cardiacă congestivă, ascită și utilizare de diuretice. Inhibitorii COX-2 par să provoace la fel de multă nefrotoxicitate ca AINS comune.

3. Efecte plachetare. Toate AINS, cu excepția salicilaților neacetilați și a inhibitorilor COX-2, afectează funcția plachetară și prelungesc timpul de coagulare. Pentru toate AINS mai vechi (cu excepția aspirinei), efectul asupra timpului de coagulare dispare odată cu întreruperea administrării medicamentului. Aspirina inhibă ireversibil funcția plachetară, astfel încât timpul de coagulare se normalizează numai atunci când se formează trombocite noi. Inhibitorii COX-2, care diferă de alte AINS prin faptul că nu suprimă funcția plachetară, nu cresc riscul de sângerare în timpul procedurilor chirurgicale, spre deosebire de majoritatea medicamentelor din urmă. Din păcate, se știe acum că eșecul inhibării plachetelor implică un risc crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral, în special atunci când medicamentul este administrat în doze mari pentru perioade lungi de timp. Pacienții care necesită aspirină în doze mici și care nu respectă regimul prescris au un risc mai mare de tromboză în timp ce iau un inhibitor COX-2, comparativ cu cei care iau un AINS comun. Nu se știe dacă terapia combinată cu aspirină în doze mici și un inhibitor COX-2 menține avantajul gastrointestinal al inhibitorilor selectivi COX-2.

Deși pacienții cu poliartrită reumatoidă răspund în general similar la AINS, unele persoane pot reacționa diferit: un medicament care funcționează pentru un pacient poate să nu funcționeze pentru altul. Prin urmare, dacă primul AINS ales nu este eficient după două până la trei săptămâni de utilizare, trebuie început un altul.

B. Corticosteroizi

Corticosteroizii în doze mici (de exemplu, prednison oral, 5 până la 10 mg pe zi) produc efecte antiinflamatorii rapide în artrita reumatoidă și reduc rata de distrugere osoasă. Cu toate acestea, numeroasele lor efecte secundare limitează utilizarea lor pe termen lung.

Dozele mici de corticosteroizi sunt frecvent utilizate ca o „punte" pentru a reduce activitatea bolii până când DMARD-urile cu acțiune lungă își fac efectul sau ca terapie adjuvantă pentru boala activă care persistă în ciuda tratamentului cu DMARD. Pentru problemele articulare, nu trebuie administrate zilnic mai mult de 10 mg de prednison sau echivalentul său. Mulți pacienți se ameliorează cu 5 până la 7,5 mg/zi. (Se recomandă comprimate de 1 mg pentru a facilita administrarea a <5 mg/zi.) Dozele mai mari sunt rezervate manifestărilor extraarticulare severe (de exemplu, pericardită, sclerită necrozantă). Retragerea corticosteroizilor trebuie să fie treptată, urmând un program planificat pe durata tratamentului. Toți pacienții care primesc terapie pe termen lung cu corticosteroizi trebuie să ia măsuri pentru a preveni osteoporoza.

Corticosteroizii intraarticulari pot fi utili dacă principala sursă de dificultate este limitată la una sau două articulații . Triamcinolona intraarticulară, 10 până la 40 mg, în funcție de dimensiunea articulației care urmează a fi injectată, poate fi administrată pentru ameliorarea simptomatică, dar nu mai mult de patru ori pe an.

C. DMARD-uri sintetice

1. Metotrexat. De obicei, este primul DMARD sintetic la pacienții cu poliartrită reumatoidă. În general, este bine tolerat și produce adesea un efect benefic în decurs de două până la șase săptămâni. Doza inițială obișnuită este de 7,5 mg administrată oral, o dată pe săptămână. Dacă pacientul a tolerat metotrexatul, dar nu răspunde în decurs de o lună, doza poate fi crescută la 15 mg administrat oral, o dată pe săptămână. Doza maximă este de 20 până la 25 mg/săptămână. Cele mai frecvente efecte secundare sunt iritația gastrică și stomatita. O altă problemă potențială importantă este citopenia datorată supresiei măduvei osoase, de obicei leucopenie sau trombocitopenie, deși uneori pancitopenie. Riscul de a dezvolta pancitopenie este mult mai mare la persoanele cu creatinină serică crescută (>2 mg/100 ml). Efectele hepatotoxice cu fibroză și ciroză sunt direct proporționale cu doza cumulativă, dar sunt rare dacă testele funcției hepatice sunt monitorizate. Metotrexatul este contraindicat la pacienții cu orice tip de hepatită cronică. Consumul excesiv de alcool exacerbează efectele hepatotoxice; prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să consume alcool cu moderație extremă. Diabetul, obezitatea și bolile renale cresc, de asemenea, riscul de efecte hepatotoxice. Testele funcției hepatice trebuie repetate cel puțin la fiecare 12 săptămâni, însoțite de o hemoleucogramă completă. Doza de metotrexat este redusă atunci când nivelurile de aminotransferază cresc și se întrerupe dacă anomaliile persistă în ciuda reducerii dozei. Iritația gastrică, stomatita, citopenia și efectele hepatotoxice sunt reduse prin prescrierea săptămânală de folat (1 mg) sau leucovorin calciu (2,5 până la 5 mg cu 24 de ore înainte de doza de metotrexat). Hipersensibilitatea la metotrexat provoacă pneumonită interstițială acută sau subacută, care uneori pune viața în pericol, dar de obicei răspunde la întreruperea medicamentului și administrarea de corticosteroizi. Metotrexatul este asociat cu un risc crescut de limfoame cu celule B, dintre care unele se remită după retragerea medicamentului. Combinația de metotrexat și alți antagoniști ai folatului, cum ar fi trimetoprim-sulfametoxazol, trebuie utilizată cu

precauție, deoarece poate provoca pancitopenie. De asemenea, trebuie evitat probenecidul deoarece crește nivelurile de metotrexat și toxicitatea acestuia.

2. Sulfasalazina este un medicament de linia a doua pentru tratamentul artritei reumatoide. De obicei, se inițiază cu o doză de 0,5 g pe cale orală la fiecare 12 ore, apoi doza este crescută cu 0,5 g săptămânal până când pacientul se ameliorează sau doza zilnică ajunge la 3 g. Reacțiile adverse, în special neutropenia și trombocitopenia, apar în 10 până la 25% din cazuri și sunt severe în 2 până la 5%. Sulfasalazina provoacă, de asemenea, hemoliză la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), așa că nivelurile de G6PD trebuie cuantificate înainte de începerea tratamentului. Pacienții care iau acest medicament trebuie să efectueze o hemoleucogramă completă la fiecare două până la patru săptămâni în primele trei luni și apoi la fiecare trei luni.

3. Leflunomida este un inhibitor al sintezei pirimidinei, aprobat și de FDA pentru tratamentul artritei reumatoide; se administrează într-o doză zilnică unică de 20 mg. Cele mai frecvente reacții adverse sunt diareea, erupțiile cutanate, alopecia reversibilă și hepatotoxicitatea. Unii pacienți prezintă o pierdere semnificativă în greutate inexplicabilă. Medicamentul este cancerigen, teratogen și are un timp de înjumătățire de două săptămâni. Prin urmare, este contraindicat la femeile premenopauzale și la bărbații care doresc să aibă copii.

4. Antimalarice. Sulfatul de hidroxiclorochină este cel mai frecvent utilizat medicament antimalaric pentru artrita reumatoidă. Monoterapia cu hidroxiclorochină ar trebui rezervată persoanelor cu formă ușoară a bolii, deoarece doar un procent mic răspunde la tratament și, în unele dintre aceste cazuri, numai după trei până la șase luni de tratament. Hidroxiclorochina este adesea administrată în combinație cu alte DMARD-uri convenționale, în special metotrexat și sulfasalazină. Avantajul hidroxiclorochinei este toxicitatea sa relativ scăzută, în special la doze de 200 până la 400 mg/zi administrate oral (fără a depăși 6,5 mg/kg/zi). Cea mai importantă reacție este retinita pigmentară, care provoacă pierderea vederii, dar este rară la această doză. Examinările oftalmologice sunt necesare la fiecare 12 luni atunci când acest medicament este utilizat pentru tratament pe termen lung. Alte reacții includ neuropatii și miopatii scheletice și cardiace, care de obicei se ameliorează la întreruperea administrării medicamentului.

5. Minociclină. Este mai eficientă decât placebo pentru artrita reumatoidă și este rezervată cazurilor ușoare, în stadiu incipient, deoarece eficacitatea sa este limitată și funcționează cel mai bine în primul an de boală. Mecanismul de acțiune nu a fost complet definit, dar tetraciclinele au proprietăți antiinflamatorii care includ inhibarea enzimelor distructive, cum ar fi colagenaza. Doza de minociclină este de 200 mg zilnic. Reacțiile adverse sunt rare, cu excepția amețelilor, care apar la aproape 10% dintre pacienți.

D. DMARD-uri biologice

1. Inhibitori ai factorului de necroză tumorală. Inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF, *factor de necroză tumorală),* o citokină proinflamatorie, au îndeplinit pe deplin obiectivul terapiei „țintite" pentru artrita reumatoidă. Medicamentele din această clasă sunt adesea adăugate la tratamentul persoanelor care nu au prezentat o ameliorare adecvată cu metotrexat și au fost utilizate din ce în ce mai mult ca terapie inițială în combinație cu metotrexat la persoanele cu factori de prognostic slabi.

În prezent, se utilizează cinci inhibitori: etanercept, infliximab , adalimumab, golimumab și certolizumab pegol. Etanerceptul este o proteină de fuziune solubilă a receptorului Fc al TNF, bioinginerie administrată, de obicei sub formă de injecție subcutanată de 50 mg o dată pe săptămână. Infliximab, un anticorp monoclonal himeric, se administrează intravenos în doză de 3 până la 10 mg/kg; perfuzia se repetă după 2, 6, 10 și 14 săptămâni, urmată de un regim de opt săptămâni. Adalimumab, un anticorp monoclonal uman care se leagă de TNF, se administrează sub formă de injecție subcutanată de 40 mg la fiecare 15 zile. Golimumab, un anticorp monoclonal uman anti-TNF, se administrează sub formă de injecție subcutanată de 50 mg o dată pe lună. Certolizumab pegol este un anticorp monoclonal pegilat care inhibă TNF, iar doza sa este de 200 până la 400 mg subcutanat la fiecare 2 până la 4 săptămâni. Fiecare medicament are ca rezultat o îmbunătățire substanțială la peste 60% dintre pacienți; acestea sunt în general foarte bine tolerate. Cel mai frecvent efect advers al etanerceptului și adalimumabului este iritația minimă la locurile de injectare. Leucopenia non-recurentă apare rar la pacienți. Factorul de necroză tumorală are o funcție fiziologică în combaterea diferitelor tipuri de infecții; inhibitorii săi au fost asociați cu un risc de șapte ori mai mare de infecții bacteriene grave și o creștere semnificativă a frecvenței infecțiilor granulomatoase, în special a reactivării tuberculozei. Înainte de inițierea utilizării blocantelor TNF, este esențial screening-ul sistematic pentru tuberculoza latentă (Capitolul 9). Este prudent să se întrerupă utilizarea blocantelor dacă o persoană dezvoltă febră sau alte manifestări ale unei infecții semnificative clinic. În cazuri rare, au fost raportate complicații neurologice demielinizante asemănătoare sclerozei multiple la pacienții care primesc etanercept, dar adevărata magnitudine a acestui risc nu a fost evaluată cu exactitate (este posibil foarte mic). În ciuda datelor contradictorii privind un risc crescut de cancer, în august 2009, FDA din Statele Unite a emis o alertă de siguranță legată de cazurile raportate de cancer, inclusiv leucemie, la pacienții tratați cu inhibitori TNF. Contrar așteptărilor, acești inhibitori nu au fost eficienți în tratarea insuficienței cardiace congestive. De fapt, utilizarea infliximabului a fost asociată cu o morbiditate crescută într-un studiu privind insuficiența cardiacă congestivă. Prin urmare, acești inhibitori trebuie utilizați cu extremă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Infliximab provoacă ocazional anafilaxie și induce producerea de anticorpi împotriva ADN-ului (dar rareori se manifestă clinic lupus eritematos sistemic). O preocupare legată de inhibitorii TNF este costul lor ridicat, care depășește 10.000 de dolari pe an.

2. Abatacept. Acest medicament, o proteină bioinginărită creată prin fuzionarea unui fragment din domeniul Fc al IgG cu domeniul extracelular al receptorului inhibitor al celulelor T (CTLA4), blochează costimularea celulelor T. FDA a aprobat utilizarea sa pentru artrita reumatoidă și produce răspunsuri clinic semnificative la aproximativ jumătate dintre pacienții cu boală activă, chiar și atunci când primesc o combinație de metotrexat și un inhibitor al TNF.

3. Rituximab. Rituximab este un anticorp monoclonal murin umanizat care reduce numărul de limfocite B. A fost aprobat de FDA pentru utilizare în combinație cu metotrexat la persoanele a căror boală a fost refractară la administrarea unui inhibitor al TNF.

4. Tocilizumab. Tocilizumab este un anticorp monoclonal care blochează receptorul IL-6, o citokină proinflamatorie implicată în patogeneza artritei reumatoide. A fost aprobat în Europa pentru această boală, dar nu a primit aprobarea FDA în acest scop.

E. Combinații DMARD

Ca regulă generală, DMARD-urile sunt mai eficiente atunci când sunt administrate în combinație decât atunci când sunt utilizate

individual . Până în prezent, cele mai frecvent utilizate combinații includ metotrexatul cu un inhibitor al TNF, care este clar superior metotrexatului administrat singur. Urgența de a institui terapii combinate cu inhibitori ai TNF ca opțiune inițială pentru artrita reumatoidă a scăzut din cauza preocupărilor legate de siguranța și costul acestora. Recent, *Colegiul American de Reumatologie* a publicat o serie de recomandări detaliate pentru inițierea tratamentului cu DMARD-uri combinate.

► Evoluție și prognoză

Deformitățile se pot dezvolta după luni sau ani; cele mai frecvente sunt deviația ulnară a degetelor, „degetul butonieră" (hiperextensia articulației DIP cu flexia articulației PIP), deformarea „gât de lebădă" (flexia articulației DIP cu extensia articulației PIP), deformarea în valgus a genunchiului și subluxația palmară a articulațiilor MTP. Mortalitatea excesivă asociată cu artrita reumatoidă se datorează în mare măsură bolilor cardiovasculare, care reprezintă un factor de risc comun, dar inexplicabil și pare să rezulte din efectele nocive ale inflamației sistemice cronice asupra sistemului vascular.

► Când să se facă referire

Trimiterea timpurie la un reumatolog este esențială pentru un diagnostic corect și introducerea la timp a tratamentului farmacologic și non-farmacologic (fizioterapie și terapie ocupațională).

Emery P și colab. Compararea monoterapiei cu metotrexat cu o combinație de metotrexat și etanercept în artrita reumatoidă activă, precoce, moderată până la severă (COMET): un studiu randomizat, dublu-orb, cu tratament paralel. Lancet. 2 august 2008;372(9636):375-82. [PMID: 18635256]

Saag KG și colab. Recomandările Colegiului American de Reumatologie din 2008 privind utilizarea medicamentelor antireumatice modificatoare de boală, non-biologice și biologice, în artrita reumatoidă. Arthritis Rheum. 15 iunie 2008;59(6):762-84. [PMID: 18512708]

van Vollenhoven RF și colab. Adăugarea de infliximab comparativ cu adăugarea de sulfasalazină și hidroxiclorochină la metotrexat la pacienții cu poliartrită reumatoidă în stadiu incipient (studiul Swefot): rezultate la 1 an ale unui - studiu randomizat. Lancet. 8 august 2009;374(9688):459-66. [PMID: 19665644]

DE STILL EN EL ADULTO

Boala Still este considerată o variantă a artritei juvenile, caracterizată printr-o febră mare mult mai pronunțată, mai ales la debut. Acest sindrom apare și la adulți, de obicei la 30 sau 40 de ani; debutul după vârsta de 60 de ani este rar. Febra este pronunțată, ajungând adesea până la 40°C (104°F), însoțită de transpirații și frisoane, urmate de scăderi cu câteva grade sub normal în absența antipireticelor. Mulți pacienți prezintă inițial faringită. O erupție cutanată evanescentă, de culoarea somonului, nepruriginoasă, în principal pe piept și abdomen, este caracteristică; cu toate acestea, poate fi ușor trecută cu vederea, deoarece apare de obicei doar în timpul vârfurilor de febră. Multe persoane dezvoltă, de asemenea, limfadenopatie și revărsat pericardic. Simptomele articulare sunt ușoare sau absente inițial, dar artrita distructivă, în special la încheieturile mâinilor, se poate dezvolta luni mai târziu. Anemia și leucocitoza, uneori cu un număr care depășește 40.000 de leucocite/µL, sunt norma. Nivelurile de feritină sunt foarte ridicate (>3.000 mg/ml) în peste 70% din cazurile de boală Still cu debut la adult, din motive care rămân neclare. Un procent scăzut de feritină serică glicozilată (<20%) poate fi și mai specific pentru această tulburare. Deși diagnosticul necesită excluderea altor cauze ale febrei, modelul febril, durerile în gât și erupțiile cutanate tipice sugerează cu tărie acest lucru. Aproape jumătate dintre pacienți răspund la doze mari de aspirină (de exemplu, 1 g la fiecare 8 ore pe cale orală) sau la un alt AINS, iar jumătate necesită prednison, uneori în doze >60 mg/zi pe cale orală. Inhibitorii TNF pot fi utili la unii pacienți cu boală Still rezistentă la tratament, dar majoritatea pacienților tratați cu aceste medicamente obțin doar o remisie parțială. Răspunsuri mai complete și mai vizibile au fost obținute cu anakinra, un antagonist al receptorilor IL-1.

Lequerré T și colab. Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor interleukinei-1 (anakinra) la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică cu debut sistemic sau cu boala Still cu debut la vârsta adultă: experiență preliminară în Franța. Ann Rheum Dis. 2008 Mar;67(3):302-8. [PMID: 17947302]

LUPUS ERITEMATOZ SISTEMIC

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Apare în principal la femeile tinere.
- Erupții cutanate pe zonele expuse la soare.
- Simptome articulare la 90% dintre pacienți, afectarea mai multor sisteme.
- Anemie, leucopenie, trombocitopenie.
- Glomerulonefrita, afectarea sistemului nervos central și complicațiile cauzate de anticorpii antifosfolipidici sunt surse majore de morbiditate cauzată de boală .
- Date serologice: anticorpi antinucleari (100%), anticorpi ADN naturali (aproape 66%) și niveluri scăzute ale complementului seric (în special în timpul crizelor de boală).

LES este o tulburare inflamatorie autoimună caracterizată prin prezența autoanticorpilor împotriva antigenelor nucleare. Poate afecta mai multe organe și sisteme. Multe dintre manifestările sale clinice rezultă din captarea complexelor antigen-anticorp în capilarele structurilor viscerale sau din distrugerea celulelor gazdă mediată de autoanticorpi (de exemplu, trombocitopenie). Cursul clinic este caracterizat prin remisiuni și recidive spontane. Severitatea poate varia de la o tulburare ușoară, episodică, până la o boală rapid fulminantă, care pune viața în pericol.

Generalidades

Prevalența LES este influențată de o multitudine de factori, inclusiv sexul, rasa și moștenirea genetică. Aproape 85% dintre persoanele afectate sunt femei. Hormonii sexuali par să joace un rol; majoritatea cazurilor apar după menarhă și înainte de menopauză. La persoanele în vârstă, distribuția pe sexe este mai omogenă. Rasa este, de asemenea, un factor, deoarece LES apare la 1 din 1.000 de femei caucaziene, comparativ cu 1 din 250 de femei de culoare. Apariția familială a LES a fost demonstrată în mod repetat, iar tulburarea este concordantă la 25% până la 70% dintre gemenii identici. Dacă o mamă are LES, riscul ca fiicele ei să dezvolte boala este de 1 din 40, iar riscul ca fiii ei să o dezvolte este de 1 din 250. Adăugarea anomaliilor serologice (anticorpi antinucleari pozitivi) este observată la membrii familiei asimptomatici, în timp ce prevalența altor boli reumatice crește la rudele persoanelor afectate. Frecvența ridicată a anumitor haplotipuri HLA, în special DR2 și DR3, precum și a alelelor nule la complement, evidențiază importanța unor gene specifice în LES.

Înainte de a stabili un diagnostic de LES, este imperativ să se specifice că tulburarea nu este rezultatul unui medicament (Tabelul 20-8). Cele mai bine studiate medicamente sunt procainamida, hidralazina și izoniazida. Deși testele pentru anticorpi antinucleari

Tabelul 20-8. Medicamente asociate cu lupusul eritematos.

relația finală	
Clorpromazină	Metildopa
Hidralazină	Procainamidă
Izoniazidă	Chinidină
Relație posibilă	
blocante p	Metimazol
Captopril	Nitrofurantoină
Carbamazepină	Penicilamină
Cimetidină	Propiltiouracil
Fenitoină	Sulfasalazină
Etosuximidă	Sulfonamide
Levodopa	Trimetadionă
Litiu	
Relație improbabilă	
Alopurinol	Metisergidă
Contraceptive orale	Penicilină
Clortalidonă	Rezerpină
Streptomicină	Săruri de aur
Fenilbutazonă	Tetracicline
Griseofulvină	

Modificat și reprodus cu Autorizarea Hess EV și colab. legate de droguri lupus. Bull Rheum Dis. 1991;40(4):1-8.

de 0.6 mg por vía oral dos veces al día es más eficaz para la profilaxis que para las crisis agudas. La aspiración de la articulación inflamada y la inyección intraarticular de triamcinolona, 10 a 40 mg, según el tamaño, también son útiles en casos resistentes.

Patru caracteristici ale lupusului indus medicamentos îl diferențiază de LES adevărat: 1) raportul dintre sexe este aproape egal; 2) aproape niciodată nu există nefrită sau afectare a sistemului nervos central; 3) nu se găsesc hipocomplementemie și anticorpi împotriva ADN-ului natural; și 4) caracteristicile clinice și aproape toate anomaliile de laborator sunt inversate la întreruperea administrării medicamentului cauzal.

LES trebuie suspectat la persoanele cu boală multisistemică și serologie pozitivă (de exemplu, anticorpi antinucleari, test serologic fals pozitiv pentru sifilis). Diagnosticul diferențial include artrita reumatoidă, vasculita sistemică, sclerodermia, miopatia inflamatorie, hepatita virală, sarcoidoza, reacțiile acute la medicamente și lupusul indus de medicamente.

Diagnosticul de LES poate fi stabilit cu o probabilitate rezonabilă dacă sunt recunoscute patru dintre cele 11 criterii incluse în Tabelul 20-9. Aceste criterii, structurate ca ghiduri pentru includerea pacienților în studii de cercetare, nu înlocuiesc judecata clinică în diagnosticul de LES.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Manifestările sistemice includ febră, anorexie, stare generală de rău și pierdere în greutate. Majoritatea pacienților dezvoltă leziuni cutanate la un moment dat; erupția malară (în formă de „fluture") caracteristică apare la mai puțin de jumătate dintre pacienți. Alte manifestări—

Tabelul 20-9. Criterii pentru clasificarea LES.
(Un pacient este diagnosticat cu LES dacă îndeplinește patru sau mai multe dintre cele 11 criterii.)

1.	Erupție malară
2.	Erupție discoidă
3.	Fotosensibilitate
4.	Ulcere bucale
5.	Artrită
6.	Serosită
7.	Nefropatie
a.	Proteinurie > 0,5 g/zi sau
b.	Proteinurie > 3+ pe dipstick sau
c.	Cilindri celulari
8.	Boală neurologică
a.	Convulsii sau
b.	Psihoză (fără altă cauză)
9.	Tulburări hematologice
a.	Anemia hemolitică sau
b.	Leucopenie (< 4000/ g l) sau
c.	Limfopenie (< 1500/ g l) sau
d.	Trombocitopenie (< 100.000/ g l)
10.	Anomalii imune
a.	Preparare pozitivă a celulelor LE sau
b.	Anticorpi împotriva ADN-ului natural sau
c.	Anticorpi împotriva Sm sau
d.	Test serologic fals pozitiv pentru sifilis
11.	ANA pozitive

ANA, anticorpi antinucleari; LES, lupus eritematos sistemic.
Modificat și reprodus cu permisiunea lui Tan EM și colab. Criteriile revizuite din 1982 pentru clasificarea lupusului eritematos sistemic. Arthritis Rheum. 1982 Nov;25(11):1271-7.

Manifestările cutanate includ lupus discoid, leziuni caracteristice pe vârful degetelor, eritem periungual, infarcte ale pliului unghial și hemoragii în formă de așchii. Alopecia este frecventă. În timpul exacerbărilor, mucoasele sunt predispuse la leziuni. Fenomenul Raynaud, prezent la aproape 20% dintre pacienți, precede adesea alte manifestări ale afecțiunii.

Simptomele articulare, cu sau fără sinovită activă, apar în peste 90% din cazuri și sunt adesea cele mai timpurii manifestări. Artrita este rareori deformantă; modificările erozive nu se găsesc aproape niciodată pe radiografii, iar nodulii subcutanați sunt rari.

Manifestările oculare includ conjunctivită, fotofobie, orbire monoculară tranzitorie sau permanentă și vedere încețoșată. Petele vatăoase de pe retină (corpii citoizi) reprezintă degenerarea fibrelor nervoase din cauza ocluziei vaselor de sânge retiniene.

Pleurezia, revărsatul pleural, bronhopneumonia și pneumonita sunt frecvente. Uneori apare și boala pulmonară restrictivă. Hemoragia alveolară este rară, dar poate pune viața în pericol.

Pericardul este afectat la majoritatea pacienților. Insuficiența cardiacă se poate dezvolta ca urmare a miocarditei și hipertensiunii arteriale. Aritmiile cardiace sunt frecvente. Endocardita verucoasă atipică Libman-Sacks este de obicei asimptomatică clinic, deși uneori poate provoca insuficiență valvulară acută sau cronică și regurgitare mitrală (cea mai frecventă) și poate fi, de asemenea, o sursă de embolii.

Vasculita mezenterică apare uneori în LES, putând fi similară cu poliarterita nodoasă, inclusiv prezența anevrismelor în vasele de sânge de dimensiuni medii . Pot fi prezente și dureri abdominale (în special postprandiale), ileus, peritonită și perforație.

Complicațiile neurologice ale LES includ psihoza, sindromul cerebral organic, convulsiile, neuropatiile periferice și craniene, mielita transversă și accidentul vascular cerebral. Depresia severă și psihoza sunt uneori exacerbate de administrarea de doze mari de corticosteroizi.

Pot apărea mai multe forme de glomerulonefrită, inclusiv mezangială, proliferativă focală, proliferativă difuză și membranoasă (Capitolul 22). Unele persoane pot dezvolta, de asemenea, nefrită interstițială. Cu un tratament adecvat, rata de supraviețuire este favorabilă chiar și pentru cei cu boală renală severă (glomerulonefrită proliferativă), deși un procent substanțial de pacienți cu nefrită lupică severă necesită în continuare terapie de substituție renală.

B. Date de laborator

(Tabelele 20-10 și 20-11.) LES se caracterizează prin producerea a numeroși autoanticorpi. Testele de detectare a anticorpilor antinucleari sunt sensibile, dar nespecifice pentru LES; de exemplu, acestea sunt pozitive la aproape toți pacienții cu lupus, deși sunt pozitive și la multe persoane cu alte afecțiuni, cum ar fi artrita reumatoidă, boala tiroidiană autoimună, sclerodermia și sindromul Sjögren. Anticorpii împotriva ADN-ului bicatenar și a Sm sunt specifici pentru LES, dar nu sunt sensibili, deoarece sunt prezenți doar la 60%, respectiv 30% dintre pacienți. Scăderea complementului seric, o constatare care sugerează activitatea bolii, revine adesea la niveluri normale în timpul remisiunilor. Concentrațiile de anticorpi împotriva ADN-ului bicatenar se corelează, de asemenea, cu activitatea lupusului la unele persoane, spre deosebire de anticorpii împotriva Sm.

Există trei tipuri de anticorpi antifosfolipidici (Tabelul 20-11). În multe cazuri, „anticorpul antifosfolipidic” pare a fi îndreptat

Cuadro 20-10. Frecuencia (%) de autoanticuerpos en enfermedades reumáticas.

	ANA	Anticuerpos contra DNA natural	Factor reumatoide	Anticuerpos contra Sm	Anticuerpos contra SS-A	Anticuerpos contra SS-B	Anticuerpos contra SCL-70	Anticuerpos anticentró-mero	Anticuerpos anti Jo-1	ANCA
Artritis reumatoide	30-60	0-5	80	0	0-5	0-2	0	0	0	0
Lupus eritematoso sistémico	95-100	60	20	10-25	15-20	5-20	0	0	0	0-1
Síndrome de Sjogren	95	0	75	0	65	65	0	0	0	0
Esclerodermia difusa	80-95	0	30	0	0	0	33	1	0	0
Esclerodermia limitada (síndrome de CREST)	80-95	0	30	0	0	0	20	50	0	0
Polimiositis/ dermatomiositis	80-95	0	33	0	0	0	0	0	20-30	0
Granulomatosis de Wegener	0-15	0	50	0	0	0	0	0	0	93-961

[1]Frecuencia de enfermedad activa generalizada.
ANA, anticuerpos antinucleares; anti-Sm, anticuerpo anti-Smith; anti-SCL-70, anticuerpo antiesclerodermia; ANCA, anticuerpo citoplásmico contra neutrófilos; CREST, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia.

Primul provoacă rezultate fals pozitive la testele pentru sifilis. Al doilea este anticoagulantul lupic, care, în ciuda numelui său, este un factor de risc pentru tromboza venoasă și arterială, precum și pentru avort spontan. Cel mai adesea este identificat printr-un timp parțial de tromboplastină activat prelungit, un fenomen legat in *vitro* de reacția anticorpilor împotriva fosfolipidelor din materialele încorporate. Anticorpii anticardiolipinici constituie al treilea tip. În multe cazuri, „anticorpul antifosfolipidic” pare a fi îndreptat împotriva unui cofactor seric (P2 - glicoproteina I), mai degrabă decât împotriva unui fosfolipid. Anomaliile din sedimentul urinar - sunt aproape întotdeauna asociate cu tulburări renale. În timpul exacerbărilor bolii, revărsatele abundente de globule roșii, cu sau fără cilindri, și proteinuria (variind de la minoră la nefrotică) sunt frecvente, dar acestea se rezolvă de obicei în timpul remisiunilor.

Tabelul 20-11. Frecvența (%) a anomaliilor de laborator în lupusul eritematos sistemic.

Anemie	60%
Leucopenie	45%
Trombocitopenie	30%
Teste biologice fals pozitive pentru sifilis	25%
Anticorpi antifosfolipidici	
Anticoagulant lupic	7%
Anticorp anticardiolipină	25%
Test Coombs direct pozitiv	30%
Proteinurie	30%
Hematurie	30%
Hipocomplementemie	60%
ANN	95-100%
Anticorpi împotriva ADN-ului natural	50%
Anticorpi împotriva Sm	20%

ANA, anticorpi antinucleari; anti-Sm, anticorpi anti-Smith.
Modificat și reprodus cu permisiunea lui Hochberg MC și colab. Lupus eritematos sistemic: o analiză a caracteristicilor clinice de laborator și a compatibilităților imunologice la 150 de pacienți, cu accent pe subseturile demografice. Medicine (Baltimore). 1985 sept.;64(5):285-95.

Corticosteroizii sunt necesari pentru a controla anumite - complicații. (Aceștia nu sunt administrați sistemic aproape niciodată pentru artrită minoră, erupții cutanate, leucopenie sau anemia asociată cu boli cronice.) Glomerulonefrita, anemia hemolitică, pericardita sau miocardita, hemoragia alveolară, afectarea sistemului nervos central și purpura trombocitopenică trombotică necesită tratament cu corticosteroizi și adesea intervenții suplimentare. De obicei, este necesară o doză inițială de 40 până la 60 mg de prednison oral; cu toate acestea, trebuie administrată cea mai mică doză de corticosteroizi care controlează tulburarea.

► Tratament

Educația și sprijinul emoțional sunt deosebit de importante pentru persoanele cu lupus. Deoarece diversele manifestări ale LES idiopatic modifică prognosticul și activitatea bolii (care adesea apare și dispare), farmacoterapia (în ceea ce privește selecția medicamentelor și intensitatea acesteia) trebuie adaptată la severitatea bolii. Expunerea la soare este contraindicată la pacienții cu fotosensibilitate, care ar trebui să aplice protecție solară pe piele în timp ce sunt în aer liber. Leziunile cutanate răspund adesea la corticosteroizii topici. Simptomele articulare minore pot fi de obicei ameliorate cu odihnă și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Medicamentele antimalarice (hidroxiclorochina) sunt utile pentru urticaria lupusului sau simptomele articulare și par să reducă frecvența exacerbărilor severe ale bolii. Doza de hidroxiclorochină este de 200 sau 400 mg/zi, administrată oral, fără a depăși 6,5 mg/kg/zi; se recomandă monitorizarea anuală a modificărilor retiniene. Neuropatia și miopatia induse de medicamente pot fi atribuite în mod eronat bolii de bază. Danazolul, un corticosteroid androgenic, poate fi eficient în tratarea trombocitopeniei care nu răspunde la corticosteroizi. Dehidroepiandrosteronul (DHEA) are o utilitate terapeutică comparabilă cu medicamentele antimalarice în LES, dar efectele sale secundare (în special acneea) sunt problematice pentru unii pacienți.

Lupusul la nivelul sistemului nervos central poate necesita doze mai mari de corticosteroizi; cu toate acestea, psihoza indusă de corticosteroizi poate imita lupusul cerebritic, caz în care sunt adecvate doze mai mici. Medicamentele imunosupresoare, cum ar fi ciclofosfamida, micofenolatul de mofetil și azatioprina, sunt administrate în cazurile rezistente la corticosteroizi. Tratamentul nefritei lupice severe include o fază de inducție și o fază de întreținere. Ciclofosfamida, care îmbunătățește supraviețuirea renală, dar nu și supraviețuirea pacientului, a fost timp de mulți ani tratamentul standard pentru ambele faze ale nefritei lupice.

Micofenolatul de mofetil a devenit tratamentul preferat pentru mulți pacienți cu nefrită lupică. Este necesară o monitorizare atentă a potențialelor efecte secundare atunci când se utilizează imunosupresoare, care trebuie administrate numai de medici cu experiență în utilizarea lor. Atunci când este necesară ciclofosfamida, se pot prescrie analogi ai hormonului de eliberare a gonadotropinei pentru a proteja femeile împotriva riscului de insuficiență ovariană prematură. La persoanele cu **sindrom antifosfolipidic** (prezența anticorpilor antifosfolipidici și evenimente clinice asociate), anticoagularea este tratamentul de elecție (vezi Sindromul anticorpilor antifosfolipidici mai jos). Anticoagularea moderat intensivă cu warfarină pentru a obține un INR de 2,0 până la 3,0 este la fel de eficientă ca schemele terapeutice mai intensive. Femeile însărcinate cu pierderi fetale recurente legate de anticorpii antifosfolipidici trebuie tratate cu heparină cu greutate moleculară mică plus aspirină.

► Evoluție și prognostic

Prognosticul pentru persoanele cu lupus eritematos sistemic pare mult mai bun decât cel raportat în studii mai vechi. Ratele de supraviețuire la zece ani de peste 85% sunt frecvente atât în mediile comunitare, cât și în spitalele universitare. La majoritatea pacienților, boala urmează un curs recidivant-remisiv. Prednisonul oral, adesea necesar în doze de 40 mg/zi sau mai mult în timpul puseelor severe, poate fi aproape întotdeauna redus la doze mici (5 până la 10 mg/zi) atunci când boala este în remisie. Cu toate acestea, dacă boala progresează virulent, provocând leziuni severe structurilor vitale, cum ar fi plămânii, creierul, inima sau rinichii, procesul patologic poate duce la deces. Odată cu îmbunătățirea controlului activității lupusului și utilizarea tot mai mare a corticosteroizilor și a medicamentelor imunosupresoare, modelele de mortalitate și morbiditate s-au schimbat. Mortalitatea cauzată de LES prezintă un model bimodal: în primii ani după diagnosticare, infecțiile (în special infecțiile oportuniste) sunt principala cauză de deces, urmate de LES activ (în special din cauza afectării renale sau a sistemului nervos central); în anii următori, ateroscleroza accelerată, legată de inflamația cronică, este o cauză majoră de deces. În plus, incidența infarctului miocardic este de cinci ori mai mare la persoanele cu LES decât în populația generală; prin urmare, este esențial ca persoanele cu LES să evite fumatul și să minimizeze alți factori de risc convenționali pentru ateroscleroză (de exemplu, hipercolesterolemie, hipertensiune arterială, obezitate și inactivitate). Persoanele cu LES ar trebui să fie vaccinate anual antigripal și vaccinate antipneumococic la fiecare cinci ani. Deoarece unele rapoarte indică faptul că acești pacienți prezintă un risc crescut de cancer, recomandările preventive trebuie urmate în mod regulat. Pe măsură ce pacienții trăiesc mai mult, necroza avasculară a osului, care afectează în principal șoldurile și genunchii, s-a dovedit a fi o cauză a morbidității substanțiale. Cu toate acestea, prognosticul pentru majoritatea persoanelor cu LES a devenit din ce în ce mai favorabil.

► Când să se facă referire

- Tratamentul adecvat al LES necesită participarea activă a unui reumatolog.
- Severitatea afectării organelor este de obicei indicația pentru trimiterea la alți subspecialiști, cum ar fi nefrologul și pneumologul.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Prezența glomerulonefritei cu progresie rapidă, a hemoragiei pulmonare, a mielitei transverse și a altor manifestări periculoase ale lupusului necesită spitalizarea pacientului pentru evaluare și tratament.
- În infecțiile severe, în special când pacientul primește tratament imunosupresor, este indicată spitalizarea .

Appel GB și colab. Micofenolat de mofetil versus ciclofosfamidă pentru tratamentul de inducție al nefritei lupice. J Am Soc Nephrol. Mai 2009; 20(5):1103-12. [PMID: 19369404]

Frostegård J. Lupus eritematos sistemic și boli cardiovasculare. Lupus. 2008;17(5):364-7. [PMID: 18490408]

Kaiser R și colab. Factori de risc și de protecție pentru tromboză în lupusul eritematos sistemic: rezultate dintr-o cohortă mare, multietnică. Ann Rheum Dis. 2009 Feb;68(2):238-41. [PMID: 18782792]

Wallace DJ și colab. Un studiu de fază II, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo , cu doze variabile, privind belimumab la pacienți cu lupus eritematos sistemic activ. Arthritis Rheum. 15 septembrie 2009;61(9):1168-78. [PMID: 19714604]

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Hipercoagulabilitate cu tromboză recurentă în circulația venoasă sau arterială.

► Trombocitopenia este frecventă.

► Complicații ale sarcinii, în special pierderea sarcinii după primul trimestru.

► În prezent, anticoagularea pe tot parcursul vieții cu warfarină este recomandată persoanelor cu complicații severe ale acestui sindrom, deoarece recurențele sunt frecvente.

► Generalități

Sindromul anticorpilor *antifosfolipidici primari* (APLAS) este diagnosticat la persoanele care prezintă ocluzii venoase sau arteriale recurente , pierderi recurente de sarcină sau trombocitopenie în prezența anticorpilor antifosfolipidici, dar fără alte manifestări de lupus eritematos sistemic (LES). La mai puțin de 1% dintre pacienții cu anticorpi antifosfolipidici, se dezvoltă o afecțiune potențial devastatoare, cunoscută sub numele de sindrom antifosfolipidic catastrofal, culminând cu tromboză difuză, microangiopatie trombotică și insuficiență multiplă de organe.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Persoanele cu APLAS nu prezintă de obicei simptome până când nu prezintă o complicație trombotică a sindromului. Problemele trombotice pot apărea în circulația arterială sau venoasă. Din acest motiv, problemele clinice tipice la persoanele cu APLAS includ tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară și accidentul vascular cerebral. Se pot observa, de asemenea, sindromul Budd-Chiari, tromboza venoasă a sinusului cerebral, infarctele miocardice sau digitale și alte tulburări trombotice. Alte semne și simptome atribuite APLAS includ modificări ale stării mentale, livedo reticularis, ulcere cutanate, nefropatie microangiopatică și disfuncție valvulară cardiacă (de obicei, regurgitare mitrală care poate imita endocardita Libman-Sacks).

Livedo reticularis apare predominant în subgrupul de pacienți cu APLAS la care apar fenomene ischemice arteriale.

B. Date de laborator

Așa cum s-a menționat în analiza LES, se crede că trei tipuri de anticorpi antifosfolipidici sunt implicați în acest sindrom: 1) anticorpi anticardiolipinici; 2) „anticoagulant lupic", care prelungește anumite teste de coagulare (vezi mai jos); și 3) un anticorp legat de testele biologice fals pozitive pentru sifilis. Anticorpii anticardiolipinici sunt de obicei determinați prin test imunoenzimatic pentru IgG sau IgM. În general, anticorpii anticardiolipinici IgG sunt considerați mai patologici decât IgM. Un indicator cheie pentru detectarea anticoagulantului lupic (care poate apărea la persoanele fără LES) este un timp parțial de tromboplastină prelungit, care, paradoxal, este asociat mai degrabă cu tendința trombotică decât cu riscul hemoragic; cu toate acestea, un indicator mai sensibil este un test de coagulare specializat prelungit, cunoscut sub numele de timpul veninului de viperă Russell (RVVT). În prezența unui anticoagulant lupic, testul Russell este prelungit și nu este corectat prin studii mixte. În prezența acestui ultim tip de anticorpi antifosfolipidici, subiectul are un test rapid de reagină plasmatică pozitiv, dar teste antitreponemale specifice negative.

Diagnostic diferențial

Excluderea altor tulburări autoimune , în special a LES, este esențială, deoarece acestea pot fi asociate cu complicații suplimentare care necesită tratamente alternative. Este important să se excludă alte afecțiuni genetice sau dobândite care sunt asociate cu hipercoagulabilitatea, cum ar fi deficiențele de proteine C și S, factorul V Leiden și deficitul de antitrombină. De asemenea, este necesară diferențierea dintre trombocitopenia caracteristică APLAS și cea de origine imună. Printre multiplele afecțiuni implicate în diagnosticul diferențial al APLAS catastrofal se numără sepsisul, sindromul pulmonar-renal, vasculita sistemică, coagularea intravasculară diseminată și purpura trombocitopenică.

► Tratament

Recomandările actuale pentru utilizarea anticoagulantelor includ tratarea pacienților cu warfarină pentru a menține un INR de 2,0 până la 3,0. Persoanele care prezintă în mod repetat probleme trombotice la acest nivel de anticoagulare pot necesita un INR care depășește 3,0, dar la acest nivel, anticoagularea crește substanțial riscul de sângerare. Ghidurile prevăd că persoanele cu sindrom antifosfolipidic trebuie tratate permanent cu anticoagulante. Având în vedere efectele teratogene ale warfarinei, strategia obișnuită pentru prevenirea complicațiilor sarcinii la femeile cu APLAS este administrarea subcutanată de heparină și utilizarea aspirinei în doze pediatrice. La pacientele cu APLAS catastrofal, se urmează o strategie de terapie triplă în cazurile acute: heparină intravenoasă, corticosteroizi în doze mari și imunoglobulină intravenoasă sau plasmafereză.

Cervera R și colab. Grupul de Proiect Euro-Fosfolipide (Forumul European privind Anticorpii Antifosfolipidici). Morbiditate și mortalitate în sindromul antifosfolipidic pe o perioadă de 5 ani: un studiu prospectiv multicentric pe 1000 de pacienți. Ann Rheum Dis. 2009 sept.;68(9):1428-32. [PMID: 18801761]

Laskin CA și colab. Heparină cu greutate moleculară mică și aspirină pentru pierderea recurentă de sarcină: rezultate ale studiului randomizat, controlat HepASA. J Rheumatol. 2009 Feb;36(2):279-87. [PMID: 19208560]

Lockshin MD și colab. Noi dezvoltări în sindromul antifosfori lipidic asociat cu lupusul . Lupus. 2008;17(5):443-6. [PMID: 18490424]

FENOMENUL LUI RAYNAUD

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Palidez paroxistica bilaterală și simétrica cu cianosis, se - ghidează de rubor cutáneo în los dedos de las manos.

► Este declanșată de stres emoțional sau frig; este ameliorată de creșterea temperaturii.

► Afectează cel mai mult femeile tinere.

► Forma primară este benignă; forma secundară poate provoca ulcerații digitale sau gangrenă.

► Informații generale

Fenomenul Raynaud (PR) este un sindrom de ischemie digitală paroxistică, de obicei datorat unui răspuns exagerat al arteriolelor digitale la frig sau stres emoțional. Faza inițială a PR, constând în paloare digitală bine definită sau cianoză, este mediată de vasoconstricție excesivă; faza ulterioară (de recuperare) constă în vasodilatație, provocând hiperemie intensă și înroșirea feței. Acest fenomen afectează în principal degetele de la mâini, dar poate afecta și degetele de la picioare și alte zone distale, cum ar fi nasul și lobii urechii. PR este clasificat ca primar (boala Raynaud sau idiopatic) sau secundar. Aproape 33% din populație raportează „sensibilitate la frig", dar nu experimentează paroxismul de paloare digitală, cianoză și eritem care caracterizează PR. PR primar apare la 2% până la 6% dintre adulți, în special la femeile tinere. Este mai degrabă o afecțiune deranjantă decât un adevărat risc pentru sănătate. În schimb, RP secundară este mai puțin frecventă și este legată în mare parte de boli reumatice (în special sclerodermie); este adesea suficient de severă pentru a provoca ulcere sau gangrenă a degetelor.

► Manifestări clinice

În atacurile inițiale de rinite reumatoidă (RP), pot fi afectate doar unul sau două degete ; pe măsură ce afecțiunea progresează, toate degetele devin afectate în direcție distală-proximală. Implicarea degetului mare este rară. În timpul recuperării, pot exista înroșiri intense ale feței, furnicături, parestezii, durere și umflături ușoare. Atacurile se rezolvă de obicei spontan atunci când persoana se întoarce într-o cameră caldă sau își scufundă mâna în apă caldă. Pacientul este aproape întotdeauna asimptomatic între atacuri. Modificările senzoriale care însoțesc adesea manifestările vasomotorii includ parestezii, rigiditate, scăderea senzației și durere.

RP primară apare de obicei între 15 și 30 de ani, aproape întotdeauna la femei. Tinde să progreseze lent și, spre deosebire de RP secundară (care poate fi unilaterală și poate afecta doar unul sau două degete), implicarea simetrică a degetelor ambelor mâini este norma. Spasmele devin mai frecvente și mai prelungite. Varianta primară, spre deosebire de varianta secundară, nu provoacă ulcerații digitale sau gangrenă.

Anomaliile capilare ale pliului unghial se numără printre manifestările timpurii la persoanele cu PR secundară . Modelul capilar al pliului unghial poate fi vizualizat prin plasarea unui fragment din cuticula pacientului în ulei de imersie și observarea zonei cu un oftalmoscop setat la 20 până la 40 de dioptrii. Dilatarea anselor capilare indică faptul că pacientul are o formă secundară de PR, de obicei sclerodermie (Tabelul 20-12). Modificările capilare ale pliului unghial sunt foarte specifice pentru PR secundară, dar au o sensibilitate scăzută. Ulcerația digitală sau alte anomalii fizice (cum ar fi pielea strânsă, absența pulsului extremităților, erupția cutanată, umflarea articulațiilor) pot oferi dovezi ale PR secundară.

Diagnostic diferențial

RP primară trebuie diferențiată de numeroasele cauze ale RP secundară (Tabelul 20-12). Istoricul și examenul fizic pot sugera un diagnostic de scleroză sistemică (inclusiv varianta CREST [scleroză cutanată, fenomen Raynaud, tulburare de motilitate esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie]), LES și boli mixte ale țesutului conjunctiv; ocazional, RP este prima manifestare a acestor afecțiuni. Diagnosticul multora dintre aceste boli reumatice poate fi confirmat prin teste serologice specifice (Tabelul 20-10).

Tabelul 20-12. Cauzele fenomenului Raynaud secundar.

Boli reumatice	
	Sclerodermie
	Lupus eritematos sistemic
	Dermatomiozită/polimiozită
	Sindromul Sjögren
	Vasculită (poliarterita nodoasă, boala Takayasu, boala Buerger)
Compresii neurovasculare și ocupaționale	
	Sindromul de tunel carpian
	Obstrucția aperturii toracice superioare
	Leziuni cauzate de vibrații
Droguri	
	Agoniști ai serotoninei (sumatriptan)
	Medicamente simpatomimetice (decongestionante)
	Chimioterapie (bleomicină, vinblastină)
	Ergotamină
	Cofeină
	Nicotină
Tulburări hematologice	
	Crioglobulinemie
	Policitemie adevărată
	Paraproteinemie
	Aglutinine reci
Boli endocrine	
	Hipotiroidism
	Feocromocitom
Alte	
	Ateroscleroză
	Boala embolică
	Migrenă

Diferențierea bolii Buerger (tromboangiită obliterantă) de boala inflamatorie intestinală periferică (PIBD) este de obicei simplă, deoarece PIBBD este de obicei o boală a bărbaților, în special a fumătorilor. Pulsul periferic este adesea diminuat sau absent, iar atunci când PIBBD apare alături de PIBBD, aceasta afectează de obicei unul sau două degete.

Fenomenul Raynaud poate apărea la pacienții cu sindrom de tunel toracic. În aceste afecțiuni, afectarea este aproape întotdeauna unilaterală, iar simptomele predominante sunt legate de compresia plexului brahial. Sindromul de tunel carpian trebuie, de asemenea, luat în considerare, iar studiile de conducere nervoasă sunt efectuate în cazuri selectate.

În acrocianoză, cianoza mâinilor este permanentă și difuză; nu există o linie clară de demarcație cu paloare. Degerăturile pot duce la retinopatie cronică a prematurității (ROP). Intoxicația cu derivați de ergotamină, în special din cauza consumului prelungit sau excesiv de ergotamină, trebuie, de asemenea, luată în considerare, dar este mai puțin frecventă.

O formă deosebit de severă de retinopatie a prematurității (ROP) apare la până la 33% dintre pacienții care primesc bleomicină și vincristină în combinație , adesea pentru cancerul testicular. Tratamentul eșuează de obicei, iar problema persistă chiar și după întreruperea administrării medicamentelor.

În cele din urmă, crioglobulinemia de tip I poate provoca manifestări de retinopatie de prematuritate (ROP); în această tulburare, proteinele serice se agregă în circulația distală mai rece. Crioglobulinemia de tip I este de obicei asociată cu mielom multiplu sau cu o altă tulburare limfoproliferativă.

► Tratament

A. Măsuri generale

Baza tratamentului inițial este menținerea căldurii corpului. Purtarea de haine, paltoane și pălării care reține căldura corpului ajută la prevenirea vasospasmului excesiv care provoacă retinopatia prematură (ROP), deoarece simpla încălzire a mâinilor este insuficientă. Mâinile trebuie protejate de răni în permanență; rănile se vindecă lent, iar infecțiile ulterioare sunt dificil de controlat. Cremele și loțiunile lubrifiante sunt aplicate frecvent pentru a gestiona pielea uscată de pe mâini. Este esențial ca pacientul să renunțe la fumat și să evite utilizarea de medicamente simpatomimetice (cum ar fi decongestionante, supresoare ale apetitului și amfetamine). Pentru multe persoane cu ROP primară, măsurile generale sunt suficiente pentru a controla simptomele. Terapia medicamentoasă sau chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții cu simptome severe sau care prezintă leziuni tisulare din cauza ischemiei digitale.

B. Droguri

Medicamentele de primă linie pentru tratarea retinopatiei de prematuritate (ROP) sunt blocantele canalelor de calciu, care oferă beneficii modeste și sunt mai eficiente în ROP primară decât în ROP secundară. Nifedipina (30 până la 180 mg/zi oral), amlodipina (5 până la 20 mg/zi oral), felodipina și nisoldipina au fost larg acceptate și sunt mai eficiente decât verapamilul și diltiazemul. Alte medicamente care sunt uneori eficiente în tratarea REP includ inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, simpatolicele (cum ar fi prazosina), nitrații topici, inhibitorii fosfodiesterazei (cum ar fi sildenafilul, tadalafilul și vardenafilul), inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (fluoxetina), inhibitorii receptorilor de endotelină (cum ar fi bosentanul), prostaglandinele parenterale (E1) și orale (misoprostol).

C. Măsuri chirurgicale

Dacă atacurile au devenit frecvente și severe, afectează munca și bunăstarea și, în special, dacă s-au dezvoltat modificări trofice și măsurile medicale sunt ineficiente, se recomandă simpatectomia. Simpatectomia cervicală prezintă o eficacitate modestă împotriva PR primară, dar nu și împotriva formei secundare. Simpatectomia digitală poate ameliora PR secundară.

► Prognoză

Refluxul ribozoomatic primar este benign și provoacă în mare măsură disconfort și inconveniente persoanelor afectate expuse iernilor reci sau aerului condiționat puternic. Prognosticul pentru Reflux ribozoomatic depinde de severitatea bolii primare. Din păcate , durerile severe cauzate de ulcere și gangrenă, în special în varianta CREST, nu sunt neobișnuite în sclerodermie.

► Când să se facă referire

- Tratamentul adecvat pentru persoanele cu RP secundară necesită consultarea unui reumatolog.

► Când să se spitalizeze

- Este importantă internarea pacienților cu ischemie digitală

severă, care se manifestă prin demarcarea zonelor, în unitatea de terapie intensivă.

Choi WS și colab. Pentru a compara eficacitatea și siguranța nifedipinei cu eliberare prelungită cu extract *de Ginkgo biloba* pentru tratarea pacienților cu fenomen Raynaud primar în Coreea de Sud; Studiul Raynaud coreean (studiul KOARA). Clin Rheumatol. Mai 2009; 28(5):553-9. [PMID: 19159999]

Vinjar B și colab. Vasodilatatoare orale pentru fenomenul Raynaud primar. Cochrane Database Syst Rev. 16 aprilie 2008;(2):CD006687. [PMID: 18425964]

SCLERODERMIE (scleroză sistemică)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Boală limitată (80% dintre pacienți): îngroșare a grăsimii pielii limitată la față, gât și porțiunea distală a extremităților.
- Boală difuză (20%): îngroșare generalizată a pielii, inclusiv la nivelul trunchiului, cu zone de pigmentare crescută și zone depigmentate.
- Fenomenul Raynaud și anticorpii antinucleari sunt recunoscuți la aproape toți pacienții.
- Diverse manifestări sistemice, cum ar fi refluxul gastroesofagian, hipomotilitatea tractului digestiv, fibroza pulmonară, hipertensiunea pulmonară și afectarea renală.

A. Semne și simptome

Fenomenul Raynaud este aproape întotdeauna prima manifestare ; poate preceda alte semne și simptome cu ani în cazurile de sclerodermie limitată. Poliartralgia, pierderea în greutate și starea de rău sunt manifestări precoce frecvente ale sclerodermiei difuze, dar sunt mai puțin frecvente în sclerodermia limitată. Este frecvent (deși nu obligatoriu) ca afecțiunea cutanată să apară înainte de afectarea viscerală și se poate prezenta inițial ca un edem subcutanat ferm, însoțit de prurit. În timp, pielea se îngroașă și se întărește, cu pierderea pliurilor normale. Telangiectaziile, pigmentarea și depigmentarea sunt caracteristice. Se observă ulcerații la nivelul vârfurilor degetelor și calcificări subcutanate. Simptomele de disfagie și reflux datorate disfuncției esofagiene sunt frecvente, rezultând din anomalii de motilitate și fibroză ulterioară. Fibroza și atrofia tractului digestiv provoacă hipomotilitate. Diverticulii cu gură largă se formează în jejun, ileon și colon. Fibroza pulmonară difuză și afectarea vasculară pulmonară se reflectă în fiziologia pulmonară restrictivă și capacitatea de difuzie scăzută. Anomaliile cardiace includ pericardita, blocul cardiac, fibroza miocardică și insuficiența cardiacă dreaptă secundară hipertensiunii pulmonare. Criza renală sclerodermică, care rezultă din proliferarea intimală a arterelor renale mici și este aproape întotdeauna însoțită de hipertensiune arterială, este un marker al unui prognostic rezervat, deși în multe cazuri tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei este eficient.

B. Date de laborator

Anemia ușoară este adesea prezentă. În criza renală sclerodermică, frotiul de sânge periferic prezintă constatări compatibile cu anemia hemolitică microangiopatică (cauzată de deteriorarea mecanică a globulelor roșii din vasele mici afectate). O rată crescută de sedimentare a eritrocitelor este neobișnuită. În cazurile de insuficiență renală, sunt prezente proteinurie și cilindrurie. Testele pentru anticorpi antinucleari sunt aproape întotdeauna pozitive, adesea cu titruri ridicate (Tabelul 20-10). Anticorpul anti-sclerodermie (anti-SCL-70), îndreptat împotriva topoizomerazei III, se găsește la o treime dintre pacienții cu scleroză sistemică difuză și la 20% dintre cei cu sindrom CREST. Deși prezenți doar la un procent mic de persoane cu sclerodermie difuză, anticorpii anti-SCL-70 au un prognostic rezervat, cu o probabilitate mare de afectare a organelor interne (de exemplu, boală pulmonară interstițială). Anticorpii anti-centromer se găsesc la 50% dintre pacienții cu sindrom CREST, precum și la 1% dintre cei cu sclerodermie difuză (Tabelul 20-10). Anticorpii anti-centromer sunt foarte specifici pentru sclerodermia limitată, dar uneori sunt observați și în sindroamele suprapuse.

Informații generale

Sclerodermia (scleroza sistemică) este o boală cronică rară, recunoscută prin fibroza difuză a pielii și a organelor interne.

Simptomele apar de obicei în a treia până la a cincea decadă de viață, iar incidența este de două până la trei ori mai mare la femei decât la bărbați.

În general, sunt recunoscute două forme de sclerodermie: - limitată (80% din cazuri) și difuză (20%). În sclerodermia limitată, cunoscută și sub numele de sindrom CREST (calcinoză cutanată, fenomen Raynaud, tulburare de motilitate esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie), întărirea pielii (sclerodermie) este limitată la față și mâini. În schimb, în sclerodermia difuză, modificările pielii afectează și trunchiul și membrele proximale. Frecările tendoanelor de pe antebrațe și tibie apar doar (dar nu întotdeauna) în sclerodermia difuză. În general, pacienții cu sclerodermie limitată au un prognostic mai bun decât cei cu forma difuză, în principal pentru că insuficiența renală sau boala pulmonară interstițială se dezvoltă rareori la persoanele cu varietatea limitată. Bolile de inimă sunt, de asemenea, mai caracteristice sclerodermiei difuze. Cu toate acestea, cei cu sclerodermie limitată sunt mai susceptibili la ischemie digitală, ceea ce duce la pierderea degetelor și hipertensiune pulmonară care pune viața în pericol. Hipomotilitatea intestinului subțire și gros (care poate apărea în orice formă de sclerodermie) are ca rezultat constipație alternantă cu diaree, malabsorbție datorată suprapopulării bacteriene, pseudo-obstrucție și distensie intestinală severă cu ruptură.

Diagnostic diferențial

În stadiile incipiente, diagnosticul sclerodermiei poate fi complicat de confuzia cu alte cauze ale fenomenului Raynaud, în special lupusul eritematos sistemic (LES), bolile mixte ale țesutului conjunctiv și miopatiile inflamatorii. Sclerodermia poate fi confundată cu alte afecțiuni caracterizate prin îngroșarea pielii. Fasceita eozinofilică este o boală rară care se manifestă prin modificări ale pielii similare cu sclerodermia difuză; cu toate acestea, modificările inflamatorii sunt limitate la fascie și nu la derm sau epidermă. În plus, pacienții cu fasciită eozinofilică se disting de cei cu sclerodermie prin prezența eozinofiliei în sângele periferic, absența fenomenului Raynaud, răspunsul bun la prednison și asocierea ocazională cu paraproteinemia. Îngroșarea difuză a pielii și afectarea viscerală sunt caracteristice scleromixedemului. Prezența unei paraproteine, absența fenomenului Raynaud și caracteristicile histologice distinctive ale pielii sugerează scleromixedemul. Cheiropatia diabetică se dezvoltă aproape întotdeauna la diabeticii de lungă durată, slab controlați, și poate imita sclerodactilia. Dermopatia fibrozantă nefrogenică provoacă îngroșarea și întărirea pielii trunchiului și extremităților la pacienții cu insuficiență renală; expunerea la gadoliniu joacă uneori un rol în

► Manifestaciones clínicas

patogeneză. Morfeea și sclerodermia liniară produc modificări sclerodermice limitate la zone circumscrise ale pielii, aproape întotdeauna cu un prognostic excelent.

► Tratament

Tratamentul sclerozei sistemice este simptomatic și de susținere , concentrându-se pe organul sau sistemul principal afectat. Nicio medicație cunoscută nu modifică procesul patologic subiacent; cu toate acestea, intervențiile terapeutice pentru manifestările specifice organelor bolii s-au îmbunătățit semnificativ. Sindromul Raynaud sever răspunde uneori la blocante ale canalelor de calciu, cum ar fi nifedipina cu acțiune prelungită, 30 până la 120 mg oral; losartanul, 50 mg oral o dată pe zi; sau sildenafilul, 50 mg oral de două ori pe zi. Pacienții cu afecțiuni esofagiene trebuie să ia medicamentele sub formă lichidă sau zdrobită. Este posibil să se reducă refluxul esofagian și riscul de cicatrizare prin evitarea meselor târzii de seară și utilizarea inhibitorilor pompei de protoni (cum ar fi omeprazolul, 20 până la 40 mg/zi, oral), care realizează o inhibare aproape completă a producției de acid gastric și sunt remarcabil de eficienți împotriva esofagitei refractare. Pacienții cu golire gastrică întârziată își pot menține o greutate sănătoasă mâncând mese frecvente și mici și rămânând în poziție verticală timp de cel puțin 2 ore după masă. Utilizarea pe termen lung a octreotidei (un analog al somatostatinei), 0,1 mg subcutanat de două ori pe zi, este benefică pentru unele persoane cu supraaglomerare bacteriană și pseudo-obstrucție. Malabsorbția datorată proliferării bacteriene excesive răspunde, de asemenea, la antibiotice; de exemplu, tetraciclină, 500 mg de patru ori pe zi, pe cale orală (adesea prescrisă ciclic). Crizele hipertensive asociate cu scleroza sistemică și criza renală trebuie tratate prompt și agresiv (în spital) cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum ar fi captoprilul, inițiat cu o doză de 25 mg la fiecare 6 ore pe cale orală și titrat după cum este necesar până la maximum 100 mg la fiecare 6 ore. În afară de pacientul cu miozită, prednisonul are o utilizare redusă sau deloc în tratamentul sclerodermiei; dozele mari (>15 mg zilnic) au fost asociate cu criza renală sclerodermică. Ciclofosfamida îmbunătățește ușor dispneea și testele funcției pulmonare la pacienții cu boală pulmonară interstițială severă; acest medicament este foarte toxic și trebuie administrat numai de medici familiarizați cu utilizarea sa. Bosentan (un antagonist al receptorilor)

Inhibitorii de endotelină îmbunătățesc capacitatea de efort și hemodinamica cardiopulmonară la persoanele cu hipertensiune pulmonară și ajută la prevenirea ulcerațiilor digitale. Sildenafilul sau prostaglandinele (în soluție intravenoasă continuă sau prin inhalare intermitentă) sunt, de asemenea, utile în tratamentul hipertensiunii pulmonare. Experimental, imunoablația, cu sau fără recuperarea de celule stem, a arătat rezultate promițătoare pentru unii pacienți cu sclerodermie difuză severă, cu progresie rapidă.

Rata de supraviețuire la nouă ani pentru o persoană cu sclerodermie este de aproximativ 40%. Prognosticul tinde să se agraveze la persoanele cu forma difuză, la persoanele de culoare, la bărbați și la pacienții vârstnici. În prezent, principala cauză de deces sunt bolile pulmonare. Decesul cauzat de boală renală cronică avansată sau de insuficiență cardiacă este, de asemenea, frecvent. Pacienții fără afectare severă a organelor interne în primii trei ani au un prognostic substanțial mai bun, cu o rată de supraviețuire la nouă ani de 72%. Cancerul de sân și cel pulmonar pot fi mai frecvent la persoanele cu sclerodermie.

► Când să se facă referire

- Pentru ca tratamentul sclerodermiei să fie adecvat, este necesar să se consulte frecvent reumatologul.
- La gravedad de las lesiones de los diversos órganos dicta la referință cu alți subespecialisti, ca neumologi sau gastroenterologi.

Goldin JG și colab. Grupul de Cercetare pentru Studiul Sclerodermiei Pulmonare. Rezultate ale scanării CT de înaltă rezoluție la pacienții cu boală pulmonară interstițială asociată sclerodermiei simptomatice. Chest. 2008 Aug;134(2):358-67. [PMID: 18641099]

Hudson M și colab. Grupul Canadian de Cercetare a Sclerodermiei. Calitatea vieții legată de sănătate în scleroza sistemică: o analiză sistematică. Arthritis Rheum. 15 august 2009;61(8):1112-20. [PMID: 19644906]

Kowal-Bielecka O și colab. Recomandările EULAR pentru tratamentul sclerozei sistemice: un raport al grupului EULAR de studii și cercetare privind sclerodermia (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009 mai;68(5):620-8. [PMID: 19147617]

Tashkin DP și colab. Grupul de Cercetare pentru Studiul Sclerodermiei Pulmonare. Măsurători ale ciclofosforiei versus placebo în boala pulmonară sclerodermică. N Engl J Med. 22 iunie 2006;354(25):2655-66. [PMID: 16790698]

MIOPATII INFLAMATORII IDIOPATICE (polimiozită și dermatomiozită)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Slăbiciune musculară proximală bilaterală.

► Manifestări cutanate caracteristice în dermatomiozită (papule Gottron, erupție cutanată heliotropă).

► Teste diagnostice: creșterea creatin kinazei, biopsie musculară, electromiografie, RMN.

► Risc crescut de cancer, în special în dermatomiozită.

► Miozita cu corpi de incluziune, care poate imita polimiozita, dar are un răspuns mai scăzut la tratament.

► Generalități

Polimiozita și dermatomiozita sunt boli sistemice de cauză necunoscută, a căror manifestare principală este slăbiciunea musculară. Deși tabloul lor clinic (pe lângă prezența anumitor caracteristici cutanate în dermatomiozită, unele dintre ele patognomonice) și tratamentul sunt similare, cele două boli sunt destul de diferite din punct de vedere histopatologic. Acestea afectează persoane de toate vârstele, dar incidența lor maximă apare în deceniile a cincea și a șasea de viață; femeile sunt de două ori mai predispuse la a fi afectate decât bărbații și apar (în special polimiozita) mai des la persoanele de culoare decât la cele caucaziene. Acestea prezintă un risc crescut de cancer, în special la adulții cu dermatomiozită, iar până la unul din patru pacienți cu această afecțiune are cancer ocult. Cancerele pot fi evidente în momentul solicitării de asistență medicală pentru boala musculară, dar în câteva cazuri, acestea pot să nu fie detectate decât după câteva luni. Unele persoane cu dermatomiozită prezintă afectare a pielii fără disfuncție musculară evidentă, o afecțiune cunoscută sub numele de „dermatomiozită fără miozită”. Miozita este uneori însoțită de alte boli ale țesutului conjunctiv, în special sclerodermie, lupus, boală mixtă a țesutului conjunctiv și sindrom Sjögren.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Polimiozita poate **debuta** brusc, dar tabloul clinic al slăbiciunii musculare este gradual și progresiv, afectând în principal grupele musculare proximale din extremitățile superioare și inferioare, precum și gâtul. Slăbiciunea picioarelor (de exemplu, dificultatea de a se ridica de pe scaun sau de a urca scările) precede de obicei simptomele brațelor. Spre deosebire de miastenia gravis, polimiozita și dermatomiozita nu provoacă slăbiciune a mușchilor faciali sau oculari. Durerea și sensibilitatea în mușchii afectați apar în 25% din cazuri, dar sunt rareori principalele manifestări. Disfagia este prezentă la aproape 25% dintre pacienți. Spre deosebire de sclerodermie, care afectează mușchiul neted al esofagului inferior și poate provoca o senzație de „sfârâmare” în spatele sternului, polimiozita sau dermatomiozita afectează mușchii striați ai faringelui superior și pot îngreuna inițierea înghițirii. Atrofia musculară și contractura apar ca complicații tardive ale bolii avansate. Miocardita semnificativă clinic este rară, deși nivelurile de creatin kinază-MB sunt aproape întotdeauna crescute. Pacienții imobilizați la pat cu miozită trebuie evaluați pentru slăbiciune musculară respiratorie suficient de severă pentru a provoca retenție de CO_2 și a necesita ventilație mecanică.

Eritemul caracteristic **dermatomiozitei** este violaceu și poate avea o distribuție malară, imitând eritemul clasic al LES. Eritemul facial care se extinde dincolo de distribuția malară este, de asemenea, caracteristic dermatomiozitei. Acest semn apare în alte zone ale feței, gâtului, umerilor, părții superioare a pieptului și spatelui („semnul șalului”). Alte semne tipice includ eritemul periorbital și un halou violaceu (heliotrop) în jurul pleoapelor (Fig. 20-6). Eritemul periungual, dilatarea capilarelor din patul unghial și petele scuamoase de pe fața dorsală a articulațiilor interfalangiene interfalangiene și interfalangiene mandibulară (semnul Gottron) sunt foarte sugestive pentru această afecțiune. Afectarea scalpului—

▲ **Figura 20-6.** Eritem heliotrop (violet) în jurul ochilor la un subiect cu dermatomiozită. (Prin amabilitatea lui Richard P Usatine, MD; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul Culoare al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Boala cauzată de dermatomiozită poate imita psoriazisul. Rareori, caracteristicile cutanate ale bolii preced inflamația musculară cu săptămâni sau luni. Diagnosticarea polimiozitei la pacienții cu vârsta peste 70 de ani poate fi dificilă, deoarece slăbiciunea poate fi trecută cu vederea sau atribuită în mod eronat fragilității idiopatice. Polimiozita poate persista nediagnosticată sau poate fi confundată cu hepatita din cauza creșterii nivelurilor de alanin aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază (AST). Un subgrup de pacienți cu polimiozită și dermatomiozită prezintă „sindrom antisintetazic", care include artrită inflamatorie, fenomen Raynaud, boală pulmonară interstițială și adesea miopatie severă asociată cu anumiți autoanticorpi (de exemplu, anticorpi anti-Jo-1).

B. Date de laborator

Măsurarea concentrațiilor enzimelor musculare, în special a creatin kinazei și aldolazei, este foarte utilă în diagnosticarea și evaluarea activității bolii. Anemia este rară. VSH-ul și proteina C reactivă sunt adesea normale și nu sunt indicatori fiabili ai activității bolii. Factorul reumatoid se găsește la o minoritate de indivizi. Anticorpii antinucleari apar la mulți pacienți, în special la cei cu conjunctivită concomitentă (Tabelul 20-10). Trei anticorpi se găsesc exclusiv la pacienții cu miozită. Cel mai frecvent anticorp specific miozitei, anti-Jo-1, este observat în subgrupul de pacienți cu boală pulmonară interstițială concomitentă (Tabelul 20-10). Ceilalți autoanticorpi specifici miozitei sunt anti-Mi-2, asociat cu dermatomiozită, și anti-SRP (anti-signal recognition particle), asociat cu polimiozită severă, cu progresie rapidă. În absența sindromului antisintetazic, radiografiile toracice sunt de obicei normale. Anomaliile electromiografice, constând în potențiale polifazice, fibrilații și potențiale de acțiune de înaltă frecvență, sunt utile pentru stabilirea diagnosticului. Niciunul dintre studii nu este specific. RMN-ul permite detectarea anomaliilor musculare precoce și fragmentare, servește drept ghid pentru biopsii și poate fi mai util decât electromiografia. Cancerele cel mai frecvent asociate cu dermatomiozita sunt, în ordinea descrescătoare a frecvenței, limfomul ovarian, pulmonar, pancreatic, gastric, colorectal și non-Hodgkin. Căutarea cancerului ocult trebuie să înceapă cu un istoric medical amănunțit și un examen fizic și să fie completată cu o hemoleucogramă completă, studii biochimice complete, electroforeză a proteinelor serice și analiză de urină; aceasta trebuie să includă screening-ul pentru cancer adecvat vârstei și riscului. Având în vedere asocierea puternică dintre carcinomul ovarian și dermatomiozită, ecografia pelvină și măsurarea nivelurilor de CA-125 la femei sunt utile. Indiferent cât de răspândit este screening-ul inițial, unele tipuri de cancer rămân ascunse timp de luni de zile după diagnosticul inițial.

C. Biopsie musculară

Biopsia mușchiului afectat este singurul test de diagnostic specific. Constatările histopatologice în polimiozită și dermatomiozită sunt distincte. Deși ambele implică infiltrate inflamatorii limfoide, procesele din dermatomiozită sunt localizate în regiunile perivasculare; se observă dovezi ale distrugerii umorale și mediate de complement a microvascularizației musculare. Pe lângă orientarea sa vasculară, infiltratul inflamator în dermatomiozită este centrat pe septurile interfasciculare și în jurul fasciculelor musculare, mai degrabă decât în interiorul acestora. O caracteristică histopatologică a dermatomiozitei este atrofia perifasciculară. În schimb, histopatologia polimiozitei include în mod caracteristic infiltrarea inflamatorie a endomisiului. Cu toate acestea, din cauza distribuției anomaliilor histopatologice, uneori neuniforme, anumite biopsii dau rezultate fals negative în ambele afecțiuni.

Diagnostic diferențial

Inflamația musculară poate fi detectată ca o componentă a LES, sclerodermiei, sindromului Sjögren și sindroamelor suprapuse . În aceste cazuri, datele asociate permit diagnosticarea precisă a afecțiunii primare.

Având în vedere tendința sa de a imita polimiozita, miozita cu corpi de incluziune este o cauză frecventă a „polimiozitei refractare". Cu toate acestea, spre deosebire de caracteristicile epidemiologice ale polimiozitei, pacientul tipic cu miozită cu corpi de incluziune este caucazian, de sex masculin și cu vârsta peste 50 de ani. Miozita cu corpi de incluziune are un debut și mai insidios decât polimiozita sau dermatomiozita (de exemplu, apare pe parcursul a ani mai degrabă decât a lunilor) și implică frecvent slăbiciune motorie distală asimetrică. Creatin kinaza este doar ușor crescută în această afecțiune și este normală în 25% din cazuri. Biopsia musculară arată vacuole intracelulare caracteristice la microscopia optică, precum și incluziuni tubulare sau filamentoase în nucleu sau citoplasmă la microscopia electronică. Miozita cu corpi de incluziune este mai puțin probabil să răspundă la tratament.

Hipertiroidismul și hipotiroidismul pot fi asociate cu slăbiciune musculară proximală. Acesta din urmă este, de asemenea, asociat cu niveluri crescute de creatin kinază. Persoanele cu polimialgie reumatică au peste 50 de ani (spre deosebire de cele cu polimiozită) și prezintă durere, dar nu și slăbiciune obiectivă; nivelurile de creatin kinază sunt normale. Tulburările sistemului nervos central și periferic (de exemplu, polineuropatia inflamatorie cronică, scleroza multiplă, miastenia gravis, boala Eaton-Lambert și scleroza laterală amiotrofică) pot produce slăbiciune, deși se disting prin semnele și simptomele neurologice caracteristice și adesea prin anomalii electromiografice distincte. Diverse vasculite sistemice (poliarterita nodoasă, poliangeita microscopică, sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener și crioglobulinemia mixtă) pot provoca slăbiciune severă din cauza neuropatiei vasculitice. Cu toate acestea, slăbiciunea musculară care însoțește aceste tulburări este aproape

întotdeauna distală și asimetrică, cel puțin în stadiile incipiente.

Multe medicamente, inclusiv corticosteroizii, clofibratul, penicilamina, triptofanul și hidroxiclorochina, precum și medicamente precum alcoolul, pot provoca slăbiciune musculară proximală. Utilizarea cronică a colchicinei în doze de până la 0,6 mg de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată poate provoca miopatie-neuropatie mixtă, asemănătoare polimiozitei. Slăbiciunea și nivelurile crescute ale enzimelor musculare dispar - odată cu întreruperea administrării medicamentului. Inhibitorii HMG-CoA reductază, utilizați frecvent pentru tratarea hipercolesterolemiei, pot produce miopatie și rabdomioliză. Deși doar aproximativ 0,1% dintre subiecții care iau doar o statină dezvoltă miopatie, administrarea concomitentă a altor medicamente (în special gemfibrozil, ciclosporină, niacină, antibiotice macrolide, antifungice azolice și inhibitori de protează) crește riscul. Inflamația musculară indusă de statine dispare după întreruperea administrării statinei. Polimiozita poate apărea ca o complicație a infecției cu HIV sau HTLV-I și, de asemenea, în urma tratamentului cu zidovudină.

► Tratament

Majoritatea pacienților răspund la corticosteroizi, adesea cu o doză zilnică inițială de 40 până la 60 mg sau mai mult de prednison oral. Doza este apoi redusă în funcție de răspunsul la concentrațiile serice secvențiale ale enzimelor musculare. Utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor este aproape întotdeauna necesară, iar boala recidivează de obicei la întreruperea tratamentului. Pacienții cu o malignitate adjuvantă au un prognostic slab, deși remisia este posibilă după tratamentul tumorii; eficacitatea corticosteroizilor la acești indivizi este inconsistentă. La pacienții rezistenți sau intoleranți la aceste medicamente, un regim cu metotrexat sau azatioprină poate fi util. Imunoglobulina intravenoasă a demonstrat, de asemenea, eficacitate în dermatomiozita rezistentă la prednison. Micofenolatul de mofetil (1,0 până la 1,5 g oral la fiecare 12 ore) poate fi util în reducerea nevoii de steroizi. Leziunile cutanate ale dermatomiozitei sunt adesea fotosensibile și, prin urmare, pacienții ar trebui să își limiteze expunerea la lumina soarelui. Hidroxiclorochina (200 până la 400 mg administrată oral pe zi, fără a depăși 6,5 mg/kg) poate, de asemenea, îmbunătăți starea pielii.

► Când să se facă referire

- Pentru ca tratamentul miozitei să fie adecvat, este necesar să se consulte frecvent un reumatolog sau un neurolog.
- Când boala pulmonară este severă, trebuie consultat un pneumolog.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Semne de rabdomioliză.
- Insuficiență respiratorie cu hipoxie sau retenție de dioxid de carbon.

Gunawardena H și colab. Autoanticorpi specifici miozitei: semnificația lor clinică și patogenă în exprimarea bolii. Rheumatology (Oxford). iunie 2009; 48(6): 607-12. [PMID: 19439503]

Hengstman GJ și colab. Tratamentul miopatiilor inflamatorii: actualizare și recomandări practice. Expert Opinion Pharmacother. Mai 2009;10(7):1183-90. [PMID: 19405792]

Madan V și colab. Definirea riscului de cancer în dermatomiozită. Partea I. Clin Exp Dermatol. 2009 iunie;34(4):451-5. [PMID: 19522981]

Madan V și colab. Definirea riscului de cancer în dermatomiozită. Partea a II-a. Evaluarea utilității diagnostice a serologiei miozitei. Clin Exp Dermatol. Iulie 2009;34(5):561-5. [PMID: 19508476]

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y SÍNDROMES SUPERPUESTOS

Mulți pacienți cu semne și simptome sugestive pentru boli ale țesutului conjunctiv prezintă caracteristici compatibile cu mai mult de un tip de boală reumatică. O atenție deosebită a fost acordată pacienților cu anticorpi antinucleari care au manifestări suprapuse de LES, sclerodermie și miopatie inflamatorie, împreună cu autoanticorpi împotriva proteinei ribonucleare (RNP). Unii consideră că acești indivizi au o entitate distinctă („boală mixtă a țesutului conjunctiv"), în timp ce alții o consideră un subgrup de LES caracterizat printr-o prevalență mai mare a fenomenului Raynaud, poliartritei, miozitei și hipertensiunii pulmonare, precum și o incidență mai mică a afectării renale. Un alt grup de pacienți prezintă manifestări ale mai multor boli ale țesutului conjunctiv (de exemplu, artrită reumatoidă și LES, LES și sclerodermie) în absența anticorpilor anti-RNP, ceea ce se numește „sindroame mixte ale țesutului conjunctiv". Tratamentele sunt ghidate mai mult de distribuția și severitatea afectării sistemelor de organe decât de scheme terapeutice specifice pentru sindroamele suprapuse.

Vegh J și colab. Caracteristici clinice și imunoserologice ale bolii mixte a țesutului conjunctiv asociate cu hipertensiunea pulmonară și arterială . Scand J Immunol. Iulie 2006;64(1):69-76. [PMID: 16784493]

SINDROMUL SJÖGREN

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Până la 90% dintre pacienți sunt femei; vârsta medie este de 50 de ani.

► Uscaciunea ochilor și a gurii (componentele uscate) este cea mai frecventă caracteristică; apare singură sau în legătură cu artrita reumatoidă sau alte boli ale țesutului conjunctiv.

► Factorul reumatoid și alți autoanticorpi sunt frecvenți.

► Incidența limfomului este mai mare.

► Generalități

Sindromul Sjögren este o afecțiune autoimună sistemică al cărei tablou clinic este aproape întotdeauna dominat de uscăciune oculară și orală, cauzată de disfuncția glandelor lacrimale și salivare, mediată de mecanisme imune. Această afecțiune este observată în principal la femei, cu un raport de 9:1 comparativ cu bărbații; majoritatea cazurilor apar între 40 și 60 de ani. Sindromul Sjögren poate apărea izolat („primar") sau în asociere cu o altă boală reumatică. Este adesea legat de artrita reumatoidă, deși poate apărea și în asociere cu lupusul eritematos sistemic (LES), ciroza biliară primară, sclerodermie, polimiozită, tiroidita Hashimoto, poliarterita nodoasă și fibroza pulmonară interstițială.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Ochiul uscat (keratoconjunctivită sicca) rezultă din producția inadecvată de lacrimi din cauza infiltrării glandelor lacrimale de către limfocite și plasmocite. Simptomele oculare sunt de obicei ușoare. Arsurile, mâncărimea și senzația de corp străin sau de nisip sunt frecvente. La unii pacienți, manifestarea inițială este incapacitatea de a tolera lentilele de contact. Multe persoane cu ochi uscat mai sever observă secreții vâscoase, mai ales dimineața.

Fotofobia poate indica ulcerații corneene din cauza uscăciunii severe. La majoritatea pacienților, simptomele de gură uscată (xerostomie) sunt mai frecvente decât simptomele de ochi uscat; aceștia raportează adesea o senzație de „gură de bumbac” și dificultăți la înghițirea alimentelor, în special alimente uscate precum biscuiții, cu excepția cazului în care sunt umeziți. Gura uscată persistentă obligă adesea aceste persoane să poarte sticle de apă sau alte lichide, pe care le beau constant. Uneori, gura uscată este atât de severă încât provoacă dificultăți de vorbire. Gura uscată persistentă duce ocazional la carii dentare rampante; cariile de la linia gingiei sugerează puternic sindromul Sjögren. Unii pacienți prezintă pierderea gustului și a mirosului. Mărirea glandelor parotide, care poate fi cronică sau recurentă, este observată în 33% din cazuri. Uscăciunea poate afecta nasul, faringele, laringele, vaginul, pielea și bronhiile.

Manifestările sistemice includ disfagie, vasculită, pleurită, boală pulmonară obstructivă (în absența fumatului), disfuncție neuropsihiatrică (cel mai adesea neuropatii periferice) și pancreatită, toate acestea putând fi asociate cu bolile menționate în paragrafele anterioare. Acidoza tubulară renală (tipul I, distală) apare la 20% dintre pacienți. De asemenea, se poate observa nefrită interstițială cronică, care poate provoca afectarea funcției renale. Leziunile glomerulare apar rar, dar se dezvoltă adesea secundar crioglobulinemiei asociate.

B. Date de laborator

Constatările de laborator includ anemie ușoară, leucopenie și eozinofilie . Hipergamaglobulinemia policlonală, pozitivitatea factorului reumatoid (70%) și anticorpii antinucleari (95%) sunt frecvente. Anticorpii împotriva antigenelor citoplasmatice SS-A și SS-B (numiți și Ro și respectiv La) se găsesc frecvent în sindromul Sjögren primar și tind să se coreleze cu prezența manifestărilor extraglandulare (Tabelul 20-10). Autoimunitatea legată de tiroidă este o constatare frecventă la persoanele cu acest sindrom.

Testele oftalmologice de diagnostic includ testul Schirmer, care măsoară cantitatea de lacrimi secretate. Biopsia buzelor (o procedură simplă) relevă focare limfoide caracteristice în glandele salivare accesorii. Biopsia glandelor parotide trebuie rezervată pacienților cu prezentări atipice, cum ar fi mărirea unilaterală a glandelor, sugestivă pentru un proces neoplazic.

Diagnostic diferențial

Rapoartele izolate de xerostomie se datorează aproape întotdeauna efectelor secundare ale medicamentelor. Hepatita cronică C poate provoca simptome de xerostomie. Biopsiile glandelor salivare minore relevă infiltrate limfocitare, dar nu la fel de extinse ca în sindromul Sjögren, iar testele pentru anti-SS-A și anti-SS-B sunt negative. La pacienții cu HIV, poate exista o infiltrare difuză a celulelor T CD8, ceea ce duce la mărirea glandelor parotide. Perturbarea glandelor lacrimale, salivare sau a ambelor glande în sarcoidoză poate imita sindromul Sjögren; biopsiile relevă granuloame necazeane. Rareori, depozitele de amiloid din glandele lacrimale și salivare produc simptome de xerostomie.

► Tratament și prognostic

Tratamentul pentru sindromul de gură uscată este simptomatic și suportiv. Aplicarea regulată a picăturilor oftalmice artificiale - ameliorează simptomele oculare și previne uscăciunea ulterioară. Gura trebuie menținută bine lubrifiată. Înghițiturile frecvente de apă sau utilizarea gumei și bomboanelor fără zahăr ameliorează simptomele de gură uscată. Pilocarpina, 5 mg oral la fiecare 6 ore, și cevimelina (un derivat de acetilcolină), 30 mg oral la fiecare 8 ore, pot ameliora simptomele xerostomiei. Medicamentele asemănătoare atropinei și decongestionantele scad secrețiile salivare și trebuie evitate. Un program de igienă orală, inclusiv tratamentul cu fluor, este esențial pentru conservarea dinților. Dacă există o boală reumatică asociată, tratamentul sistemic al acesteia nu este modificat de prezența sindromului Sjögren.

Deși acest sindrom poate afecta semnificativ calitatea vieții, nu împiedică o durată de viață normală. Manifestările sistemice secundare bolilor subiacente, dezvoltarea vasculitei limfocitare, a neuropatiei periferice dureroase și a complicațiilor limfomului (la câțiva pacienți) indică un prognostic rezervat. Pacienții (3 până la 10% din populația totală cu sindrom Sjögren) cu risc crescut de a dezvolta limfoame sunt cei cu disfuncție exocrină, mărire marcată a glandelor parotide, splenomegalie, vasculită, neuropatie periferică, anemie și crioglobulinemie monoclonală mixtă.

► Când să se facă referire

- Prezența semnelor sau simptomelor generalizate.
- Semne sau simptome de xeroftalmie care nu răspund la lacrimi artificiale.

► Când trebuie spitalizat/ă

Prezența unor semne generalizate severe, cum ar fi vasculita, care nu răspund la tratamentul ambulatoriu.

Minozzi F și colab. Abordarea stomatologică a sindromului Sjögren: diagnostic , tratament și moment terapeutic. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009 mai-iunie;13(3):201-16. [PMID: 19673172]
Thanou-Stavraki A și colab. Sindromul Sjogren primar: terapii curente și viitoare. Semin Artrita Rheum. 2008 apr; 37(5):273-92. [PMID: 17714766]

RABDOMILIZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Este legată de leziuni prin strivire musculară, imobilitate prelungită, toxicitate medicamentoasă, hipotermie și alte cauze.

► Creșterile masive acute ale enzimelor musculare ating un vârf într-un timp scurt și, de obicei, se rezolvă în câteva zile, odată ce leziunea cauzatoare este identificată și îndepărtată .

► Informații generale

Strict vorbind, rabdomioliză este necroza mușchilor scheletici; poate fi întâlnită într-o mare varietate de contexte clinice, singură sau în combinație cu alte afecțiuni musculare. Atunci când termenul „rabdomioliză” este utilizat fără o definiție suplimentară, medicii se gândesc de obicei la sindromul de leziune prin strivire musculară asociat cu mioglobinurie, leziuni renale, niveluri foarte ridicate de creatin kinază și adesea insuficiență multiplă de organe, ca o consecință a altor complicații traumatice. În mioglobinurie, leziunile renale severe rezultă din leziunile tubulare datorate cantităților excesive de mioglobină filtrată (vezi secțiunea despre necroza tubulară acută din Capitolul 22). Această complicație este aproape întotdeauna asociată cu hipovolemie. Modelele experimentale de rabdomioliză severă în care atât volumul sanguin, cât și tensiunea

arterială sunt menținute aproape niciodată nu sunt asociate cu necroza tubulară acută; cu toate acestea, din punct de vedere practic, mulți subiecți cu leziuni prin strivire prezintă, de asemenea, contracție de volum și adesea insuficiență renală oligurică.

Pe lângă leziunile prin strivire, imobilizarea prelungită, în special după supradozajul de medicamente sau intoxicație, și, în general, modificările datorate expunerii la hipotermie, pot fi asociate cu rabdomioliza. Lipsa dovezilor de leziuni musculare la examinare este frecventă, în special absența mialgiei sau miopatiei. Constatările care detectează necroza musculară la persoanele afectate pot fi un test pozitiv cu bandă urinară, indicând prezența „sângelui" (de fapt, mioglobinei) fără eritrocite în sediment; această constatare pozitivă provine din mioglobinurie, care generează o citire fals pozitivă pentru hemoglobină. Anomalia în cauză poate fi clarificată prin măsurarea creatin kinazei serice, care va arăta o concentrație crescută. Alte teste care relevă o creștere a rabdomiolizei includ ALT și lactat dehidrogenaza (LDH) și, din nou, este important să se efectueze aceste teste din alte motive, cum ar fi suspiciunea de boală hepatică sau hemoliză. Dacă există o creștere extraordinară, este prudent să se verifice dacă aceasta nu provine din mușchi, iar o astfel de situație este clarificată printr-o măsurare a creatin kinazei.

Există și alte surse de rabdomioliză. Statinele, care sunt frecvent utilizate pentru tratarea hiperlipidemiei, sunt cauze frecvente (vezi mai jos). Funcția renală și hepatică afectată, prezența diabetului și a hipotiroidismului și utilizarea concomitentă a altor medicamente cresc riscul de rabdomioliză la persoanele care iau statine. Intoxicația acută cu alcool și chiar injecțiile intramusculare pot induce o oarecare creștere a creatin kinazei.

► Tratament

În stadiile incipiente se sugerează resuscitarea intensivă cu fluide (4 până la 6 l/zi, cu monitorizare atentă a supraîncărcării cu fluide), manitol (100 mg/zi) și alcalinizarea urinară, dar nu există dovezi definitive ale eficacității acestor măsuri. Ocazional, necroza tubulară oligurică poate deveni non-oligurică; deși prognosticul pentru recuperarea funcției renale și mortalitatea sunt aceleași, mulți clinicieni consideră că este mai ușor să se trateze boala non-oligurică, deoarece hiperkaliemia și edemul pulmonar sunt factori mai puțin semnificativi. Complicațiile miopatice ale utilizării statinelor se rezolvă de obicei la câteva săptămâni după întreruperea administrării medicamentului.

Bosch X și colab. Rabdomioliza și leziunile renale acute. N Engl J Med. 2009 2 iulie;361(1):62-72. [PMID: 19571284]

SINDROMURI VASCULITICE

Vasculita este un grup eterogen de afecțiuni caracterizate prin manifestări histopatologice ale inflamației în pereții vaselor de sânge afectate. Tabelul 20-13 prezintă principalele forme de vasculită sistemică primară. Primul element în clasificarea cazurilor de vasculită este dimensiunea vaselor majore afectate: mari, intermediare sau mici. Prezența semnelor și simptomelor clinice (Tabelul 20-14) ajută la distingerea celor trei grupuri. După determinarea dimensiunii vaselor majore afectate, alți factori care contribuie la clasificare sunt următorii:

- Procesul afectează arterele, venele sau ambele?
- Care sunt caracteristicile demografice ale pacientului (vârstă, sex, grup etnic, fumat)?
- Ce organe sunt afectate?
- Există date despre depunerea de complexe imune?
- Se observă inflamație granulomatoasă la biopsie?
- Sunt identificați anticorpi citoplasmatici împotriva neutrofilelor (ANCA, *anticorpi citoplasmatici antineutrofile)?*

Tabelul 20-13. Schema de clasificare a vasculitei primare în funcție de dimensiunea predominantă a vaselor de sânge afectate.

Vasculită cu predominanță a vaselor mari
Arterita Takayasu
Arterita cu celule gigante (arterita temporală)
Boala Behçet [1]
Vasculită cu predominanță a vaselor de dimensiuni medii
Poliarterita nodoasă
Boala lui Buerger
Vasculită cu predominanță a vaselor mici
Mediată de complexe imune
Angiită leucocitoclastică cutanată („vasculită de hipersensibilitate")
Purpuriu Henoch-Schönlein
Crioglobulinemie esențială [2]
Tulburări legate de ANCA [3]
Granulomatoza Wegener [2]
Poliangeită microscopică [2]
Sindromul Churg-Strauss [2]

[1] Acestea pot afecta vasele de sânge mici, medii și mari.
[2] Există o suprapunere frecventă a afectării vaselor de sânge de dimensiuni mici și medii.
[3] Nu toate formele acestor tulburări sunt legate de ANCA.
ANCA, anticorpi citoplasmatici împotriva neutrofilelor.

Pe lângă afecțiunile considerate vasculită primară , există multiple forme de vasculită care sunt asociate cu alte afecțiuni subiacente. Aceste forme „secundare" apar în contextul infecțiilor cronice (de exemplu, hepatita B sau C, endocardita bacteriană subacută), tulburărilor țesutului conjunctiv, bolilor inflamatorii intestinale, cancerelor și reacțiilor adverse la medicamente. Doar principalele forme de vasculită sunt discutate aici.

Tabelul 20-14. Manifestări clinice frecvente ale afectării vaselor mari, medii și mici prin vasculită.

Mare	Mediu	Mic
Simptome constituționale: febră, pierdere în greutate, stare generală de rău, artralgie/artrită		
Predarea unui sfat	Noduli cutanați	Violet
Tensiunea arterială asimetric	Ulcere	Leziuni veziculobulos
Absența impulsurilor	Livedo reticularis	Urticarie
Șoapte	Gangrena digitală	Glomerulonefrită
Dilatarea aortică	Mononeurită multiplu	Hemoragie alveolară
	Microaneurisme	Granuloame necrozante extravasculare cutanate
		Hemoragii prin aşchii
		Uveită
		Episclerită
		Sclerită

POLIARTERITĂ NODOASĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Arteriolele de dimensiuni medii sunt afectate în toate cazurile; arteriolele de dimensiuni mici sunt uneori afectate; plămânul este păstrat, dar există adesea leziuni renale, ceea ce provoacă - hipertensiune arterială mediată de renină.

► Datele clinice depind de arterele afectate.

► Semnele și simptomele frecvente includ febră, dureri abdominale, livedo reticularis, mononevrită multiplexă, anemia și creșterea reactanților de fază acută (VSH, proteina C reactivă sau ambele).

► Până la 10% din cazuri sunt legate de hepatita B.

► Generalități

Poliarterita nodoasă, descrisă în 1866, este recunoscută pe scară largă ca prima formă de vasculită discutată în publicațiile medicale. Timp de mulți ani, toate formele de boli vasculare inflamatorii au fost denumite „poliarterita nodoasă". În ultimele decenii, au fost recunoscute numeroase subtipuri de vasculită, reducând semnificativ varietatea a ceea ce este cunoscut în mod obișnuit sub numele de poliarterita nodoasă. În prezent, termenul este rezervat artritei necrozante a vaselor de dimensiuni medii, care are o predilecție pentru piele, nervii periferici, vasele mezenterice (inclusiv arterele renale), inimă și creier, dar poliarterita nodoasă poate afecta de fapt aproape orice organ; aceasta din urmă este relativ rară, cu o prevalență de aproximativ 30 de cazuri la un milion de persoane. În medie, 10% din cazurile de poliarterită nodoasă sunt cauzate de virusul hepatitei B, iar multe dintre aceste cazuri apar în decurs de șase luni de la debutul infecției virale.

Stone JH. Vasculita: o colecție de perle și mituri. Rheum Dis Clin North Am. 2007 noiembrie; 33(4): 691-739. [PMID: 18037113]

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul clinic este insidios, cu febră, stare generală de rău, pierdere în greutate și alte simptome care apar în decurs de săptămâni până la luni. Durerea la nivelul membrelor este frecvent evidentă și se datorează artralgiei, mialgiei (care afectează în special gambele) sau neuropatiilor. Combinația dintre mononeurita multiplă (cea mai frecventă constatare fiind piciorul căzut) și manifestările bolii sistemice constituie unul dintre cele mai timpurii indicii specifice ale prezenței vasculitei subiacente. Poliarterita nodoasă este una dintre variantele de vasculită cel mai strâns asociate cu neuropatiile vasculitice.

În poliarterita nodoasă, manifestările cutanate comune (cum ar fi livedo reticularis, nodulii subcutanați și ulcerele cutanate) reflectă afectarea vaselor de sânge mai profunde, de dimensiuni intermediare . Gangrena digitală nu este neobișnuită. Cea mai frecventă manifestare cutanată este ulcerația extremităților inferioare, care apare în apropierea maleolelor. Implicarea arterelor renale duce la hipertensiune arterială mediată de renină (mult mai puțin frecventă în vasculita care afectează vasele de sânge mici). Din motive necunoscute, poliarterita nodoasă tipică rareori (dacă este cazul) implică plămânii, cu excepția ocazională a arterelor bronșice.

Durerea abdominală este frecventă, în special durerea periombilicală difuză precipitată de ingestia de alimente, dar este adesea dificil să o atribuim vasculitei mezenterice în stadiile sale incipiente. Greața și vărsăturile sunt simptome frecvente. Infarctul afectează funcția viscerelor majore și poate duce la colecistită fără calculi sau apendicită. Unii pacienți prezintă un abdomen acut dramatic din cauza vasculitei mezenterice și a perforației intestinale sau cu hipotensiune arterială rezultată din ruptura unui microaneurism al ficatului, rinichiului sau intestinului.

Afectarea cardiacă subclinică este frecventă în poliarterita nodoasă. Ocazional, se dezvoltă disfuncție cardiacă evidentă (de exemplu, infarct miocardic secundar vasculitei coronariene sau miocarditei).

B. Date de laborator

Aproape toți indivizii cu poliarterită nodoasă prezintă anemie ușoară cu leucocitoză. Reactanții de fază acută sunt semnificativ crescuți (deși nu întotdeauna). Cu toate acestea, nu există un test serologic specific (de exemplu, un autoanticorp) disponibil pentru a stabili diagnosticul de poliarterită nodoasă. Persoanele cu poliarterită nodoasă comună sunt ANCA-negative și pot avea niveluri scăzute de factor reumatoid sau anticorpi antinucleari, ambele fiind nespecifice. La acești pacienți, trebuie efectuată o testare serologică adecvată pentru infecția activă cu hepatită B.

C. Biopsie și angiografie

Diagnosticul poliarteritei nodoase necesită confirmare prin biopsie tisulară sau angiografie. Biopsiile locurilor simptomatice, cum ar fi pielea (marginea unui ulcer sau centrul unui nodul), nervii sau mușchii, au o sensibilitate de aproximativ 70%. În principiu, ar trebui efectuate teste care implică cele mai puțin invazive proceduri , dar biopsia organelor afectate este esențială. Atunci când este efectuată de medici cu experiență, biopsia are aproape întotdeauna un raport risc-beneficiu favorabil, având în vedere importanța stabilirii diagnosticului. La pacienții la care se suspectează poliarterita nodoasă pe baza ischemiei mezenterice sau a hipertensiunii arteriale de nouă apariție în contextul unei boli sistemice, diagnosticul poate fi stabilit prin constatarea angiografică a dilatațiilor anevrismale la nivelul arterelor renale, mezenterice sau hepatice. Angiografia trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu disfuncție renală preexistentă.

► Tratament

Corticosteroizii în doze mari (până la 60 mg de prednison oral zilnic) pot controla febra și simptomele constituționale în poliarterita nodoasă, precum și pot rezolva leziunile vasculare. Metilprednisolonul intermitent (de exemplu, 1 g intravenos zilnic timp de trei zile) poate fi necesar pentru persoanele care sunt foarte bolnave când se prezintă la medic. Medicamentele imunosupresoare, în special ciclofosfamida, reduc riscul de deces și morbiditatea asociată la pacienții cu forma severă a bolii. La persoanele cu poliarterită nodoasă asociată cu hepatita B, regimul de tratament preferat include o cură scurtă de prednison, împreună cu terapie antivirală și plasmafereză (de trei ori pe săptămână, timp de până la șase săptămâni).

► Prognoză

Fără tratament, rata de supraviețuire la cinci ani pentru aceste afecțiuni este scăzută, de aproximativ 10%. Cu un tratament adecvat, remisiile sunt probabile în multe cazuri, iar rata de supraviețuire la cinci ani s-a îmbunătățit de la 60% la 90%. Factorii cu prognostic

slab includ insuficiența renală cronică cu creatinină serică >1,6 mg/100 ml, proteinurie >1 g/zi, ischemie gastrointestinală și anomalii cardiace și ale sistemului nervos central. În absența oricăruia dintre acești cinci factori, rata de supraviețuire la cinci ani este de aproximativ 90%. Supraviețuirea la cinci ani scade la 75% în cazul prezenței unui factor de prognostic slab și la aproape 50% în cazul a doi sau mai mulți factori. Morbiditatea substanțială și chiar decesul pot apărea din cauza efectelor secundare ale ciclofosfamidei și corticosteroizilor. În consecință, aceste scheme terapeutice necesită o monitorizare atentă și un tratament de specialitate. Spre deosebire de multe alte forme de vasculită sistemică, recăderile de poliarterită după inducerea cu succes a remisiunii sunt excepția, nu chiar regula, și sunt recunoscute în doar 10% din cazuri.

Ebert EC și colab. Implicarea gastrointestinală în poliarterita nodoasă. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 sept.;6(9):960-6. [PMID: 18585977]
Nakamura T și colab. Poliarterita nodoasă cutanată: o revizuire a definiției și criteriilor de diagnostic. Arch Dermatol Res. 2009 ian;301(1):117-21. [PMID: 18802715]
Segelmark M și colab. Provocarea gestionării pacienților cu poliarterită nodoasă. Curr Opin Rheumatol. Ianuarie 2007;19(1):33-8. [PMiD: 17143093]

POLIMIALGIE REUMATICĂ ȘI ARTERITĂ CU CELULE GIGANTE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Vârsta peste 50 de ani.
- Arterita cu celule gigante (temporală) este caracterizată prin cefalee, claudicație maxilarului, polimialgie reumatică , anomalii de vedere și VSH foarte crescut.
- Semnul caracteristic al polimialgiei reumatice este prezența durerii și a redorii la nivelul umerilor și șoldurilor, care durează câteva săptămâni, fără nicio altă explicație.

► Informații generale

Polimialgia reumatică și arterita cu celule gigante pot reprezenta aspecte diferite ale unei singure boli: ambele afectează aceeași populație (pacienți cu vârsta peste 50 de ani), prezintă o predilecție pentru aceleași haplotipuri HLA și au modele similare de citokine în sânge și artere. De asemenea, apar adesea concomitent. Ele diferă prin faptul că prima singură nu provoacă orbire și răspunde la tratamentul cu doze mici de prednison (10 până la 20 mg/zi, pe cale orală), în timp ce arterita cu celule gigante poate provoca orbire și complicații la nivelul arterelor mari și necesită tratament cu doze mari de prednison (40 până la 60 mg/zi).

► Manifestări clinice

A. Polimialgia reumatică

Polimialgia reumatică este un diagnostic clinic bazat pe durere și rigiditate la nivelul centurilor umerilor și pelvine, adesea asociate cu febră, stare generală de rău și pierdere în greutate. În aproape 66% din cazuri, polimialgia apare în absența arteritei cu celule gigante. Din cauza rigidității și durerii la nivelul umerilor, șoldurilor și zonei lombare, pacienții au dificultăți în a se pieptăna, a-și pune o jachetă sau a se ridica de pe scaun. Spre deosebire de polimiozită și poliarterita nodoasă, polimialgia reumatică nu provoacă slăbiciune musculară din cauza inflamației musculare primare sau secundară infarctului nervos. Unii pacienți au edem articular, în special la nivelul genunchilor, încheieturilor mâinilor și articulațiilor sternoclaviculare. Anemia și nivelurile crescute ale reactanților de fază acută (de exemplu, VSH foarte mare) sunt recunoscute în majoritatea cazurilor, dar cazurile de polimialgie reumatică care se dezvoltă cu niveluri normale ale acestor reactanți sunt bine documentate. Diagnosticul diferențial al stării de rău, anemiei și creșterilor marcate ale reactanților de fază acută include bolile reumatice, cum ar fi artrita reumatoidă, vasculita sistemică, mielomul multiplu și alte tipuri de cancer, precum și infecțiile cronice, cum ar fi endocardita și osteomielita bacteriană.

B. Arterita cu celule gigante

Arterita cu celule gigante este o poliarterită sistemică ce afectează vasele de dimensiuni medii și mari la pacienții cu vârsta peste 50 de ani. Incidența bolii crește cu fiecare deceniu de viață. Vârsta medie de debut este de aproape 72 de ani. Arterita cu celule gigante este cunoscută și sub denumirea de arterită temporală, deoarece artera temporală este cel mai frecvent afectată, la fel ca și alte ramuri extracraniene ale arterei carotide. Aproape 50% dintre persoanele cu arterită cu celule gigante au și polimialgie reumatică. Simptomele tipice care sugerează arterita includ cefalee, sensibilitate la nivelul scalpului, simptome vizuale (în special amauroză fugax sau diplopie), dureri în gât sau claudicație maxilar. Dintre aceste simptome, claudicația maxilarului are cea mai mare valoare predictivă pozitivă. Artera temporală este de obicei normală la examenul fizic, dar poate prezenta noduli, mărire, sensibilitate sau absența pulsului. Orbirea este de obicei o consecință a sindromului de neuropatie optică ischemică anterioară, secundar arteritei ocluzive a ramurii ciliare posterioare a arterei oftalmice. Neuropatia optică ischemică din arterita cu celule gigante poate să nu prezinte modificări ale fundului de ochi în primele 24 până la 48 de ore după debutul orbirii.

Asimetria pulsurilor la nivelul brațelor, un suflu de regurgitație aortică sau sunete auzite în apropierea claviculei din cauza stenozei arterei subclaviculare identifică indivizii la care arterita cu celule gigante a afectat aorta sau ramurile sale majore. Implicarea clinic evidentă a vaselor mari, caracterizată în principal prin anevrism al aortei toracice sau stenoza arterelor subclaviculare, vertebrale, carotide și bazilare, apare la aproape 25% dintre subiecții cu arterită cu celule gigante, uneori la ani de la diagnosticare. Boala subclinică a vaselor mari este norma: tomografia cu emisie de pozitroni relevă inflamație în aortă și ramurile sale majore la aproape 85% dintre pacienții netratați. Până la 40% dintre indivizii cu arterită cu celule gigante prezintă simptome nespecifice la debut, în principal respiratorii (cel mai adesea tuse seacă), mononeurită multiplă (aproape întotdeauna cu paralizie dureroasă a umărului) sau febră de origine necunoscută. Arterita cu celule gigante reprezintă 15% din cazurile de febră de origine necunoscută la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Febra poate ajunge la 40°C și este adesea asociată cu rigiditate și transpirații. Spre deosebire de pacienții cu infecție, cei cu arterită cu celule gigante și febră au un număr normal de leucocite (înainte de începerea tratamentului cu prednison). Prin urmare, la o persoană în vârstă cu febră de origine necunoscută, reactanți de fază acută semnificativ crescuți și un număr normal de leucocite, arterita cu celule gigante trebuie luată în considerare chiar și în absența unor manifestări specifice, cum ar fi cefaleea sau claudicația maxilarului. În unele cazuri, în loc să se prezinte cu simptomul binecunoscut al claudicației maxilarului, indivizii

raportează dureri vagi în alte locații, inclusiv la limbă, nas sau urechi. În plus, durerile de cap sau de gât inexplicabile la un pacient în vârstă pot indica prezența arteritei cu celule gigante.

C. Date de laborator

Aproape 90% dintre pacienții cu arterită cu celule gigante au un VSH >50 mm/h. VSH-ul în această afecțiune este de obicei >100 mm/h, dar există cazuri în care este scăzut sau chiar normal. Într-o serie de cazuri, 5% dintre pacienții cu arterită cu celule gigante confirmată prin biopsie au avut un VSH <40 mm/h. Măsurarea proteinei C reactive (CRP) este puțin mai sensibilă, dar au fost descriși și pacienți cu niveluri normale de CRP și cu arterită cu celule gigante confirmată prin biopsie. Majoritatea prezintă, de asemenea, anemie normocitară normocromă ușoară, precum și trombocitoză. Fosfataza alcalină (de origine hepatică) este crescută la 20% dintre persoanele cu arterită cu celule gigante.

► Tratament

A. Polimialgia reumatică

Pacienții cu polimialgie reumatică izolată (de exemplu, cei fără simptome deasupra gâtului: cefalee, claudicație maxilar, sensibilitate la nivelul scalpului sau tulburări de vedere) sunt tratați cu prednison, 10 până la 20 mg/zi, pe cale orală. Dacă nu se observă o îmbunătățire semnificativă în decurs de 72 de ore, diagnosticul trebuie reevaluat. De obicei, se poate încerca o reducere treptată a dozei de prednison după două până la patru săptămâni de tratament. Majoritatea persoanelor necesită prednison timp de cel puțin aproape un an; în majoritatea cazurilor, șase luni reprezintă o perioadă foarte scurtă. Exacerbările (50% sau mai mult) sunt frecvente atunci când doza de prednison este redusă. Adăugarea săptămânală de metotrexat poate crește probabilitatea reducerii cu succes a dozei de prednison la unii pacienți.

B. Arterita cu celule gigante

Urgența diagnosticării și tratamentului precoce în arterita cu celule gigante este legată de prevenirea orbirii, care este de obicei permanentă odată ce se dezvoltă. Prin urmare, atunci când un pacient prezintă semne și simptome sugestive pentru arterita temporală, tratamentul cu prednison (60 mg/zi pe cale orală) trebuie inițiat imediat și trebuie efectuată prompt o biopsie a arterei temporale. La pacienții care solicită asistență medicală pentru pierderea vederii, s-a recomandat administrarea pulsată de metilprednisolon (de exemplu, 1 g zilnic timp de trei zile); din păcate, puțini pacienți își recapătă vederea, indiferent de tratamentul inițial. Un studiu (prea mic și preliminar pentru a modifica recomandările standard de tratament menționate mai sus) a sugerat că inițierea terapiei intravenoase pulsate cu metilprednisolon poate crește șansele de remisie la subiecții cu arterită cu celule gigante și poate permite o reducere a dozei de prednison. Studiile retrospective sugerează că aspirina în doze mici (~81 mg/zi pe cale orală) poate reduce riscul de pierdere a vederii sau accident vascular cerebral la persoanele cu arterită cu celule gigante și ar trebui adăugată la prednison în schema de tratament inițială. Deși este prudent să se obțină o biopsie a arterei temporale cât mai curând posibil după inițierea tratamentului, dovezile diagnostice ale arteritei cu celule gigante pot fi încă prezente la două săptămâni (sau poate mult mai mult) după inițierea corticosteroizilor. De obicei, o biopsie pozitivă arată un infiltrat inflamator în medie și adventice, cu limfocite, histiocite, plasmocite și celule gigante. O probă de biopsie adecvată (în mod ideal, de cel puțin 2 cm lungime) este esențială, deoarece boala poate fi segmentară. Biopsiile unilaterale ale arterei temporale sunt pozitive la aproape 80 până la 85% dintre pacienți, dar biopsiile bilaterale îmbunătățesc considerabil rezultatele (10 până la 15% în unele studii, mai puțin în altele). Prednisonul trebuie continuat la o doză de 60 mg/zi timp de aproape o lună înainte de a fi redus treptat. Când sunt prezente doar simptome de polimialgie reumatică, o biopsie a arterei temporale nu este necesară.

După o lună de tratament cu doze mari de prednison, aproape toți pacienții au niveluri normale de VSH. Atunci când doza de prednison este redusă și ajustată treptat, VSH (sau proteina C reactivă) este un indicator util, dar nu absolut, al activității bolii. Este o greșeală frecventă tratarea VSH-ului în locul pacientului. Adesea, VSH-ul crește ușor pe măsură ce doza de prednison este redusă treptat, chiar și atunci când boala este controlată. Deoarece pacienții vârstnici au adesea niveluri inițiale de VSH peste intervalul normal, creșterile minore nu ar trebui să determine reluarea tratamentului cu prednison la persoanele asimptomatice. Din păcate, nu a fost identificat un regim de tratament eficient fără prednison. Metotrexatul a demonstrat o eficacitate moderată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, și a fost ineficient în altul. Regimurile anti-TNF au produs rezultate dezamăgitoare în arterita cu celule gigante. La persoanele cu această boală, anevrismele aortei toracice sunt de 17 ori mai frecvente decât la persoanele sănătoase și pot provoca insuficiență aortică, disecție sau ruptură. Anevrismele pot apărea oricând; cu toate acestea, ele apar de obicei la șapte ani de la diagnosticarea afecțiunii.

HallJK. Arterita cu celule gigantice. CurrOpinOphthalmol. 2008 Nov;19(6):454-60. [PMID: 18854689]
Kawasaki A și colab. Arterita cu celule gigante: o analiză actualizată. Acta Ophthalmol. 2009 Feb;87(1):13-32. [PMID: 18937808]
Salvarani C și colab. Polimialgia reumatică și arterita cu celule gigantice. Lancet. 2008 19 iulie;372(9634):234-45. [PMID: 18640460]

Granulomatoza Wegener

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Triada clasică a bolilor tractului respirator superior și inferior, precum și a glomerulonefritei.

► Această boală este suspectată dacă există simptome respiratorii ușoare (de exemplu, congestie nazală, sinuzită) care sunt rezistente la tratamentul obișnuit.

► Este definită prin triada vasculitei vaselor mici, inflamației granulomatoase și necrozei.

► ANCA, de obicei îndreptate împotriva proteinazei 3 (mai rar împotriva mieloperoxidazei prezente în boala medie activă severă) (90% dintre pacienți).

► Nefropatia progresează rapid fără tratament.

► Generalități

Granulomatoza Wegener, cu o incidență estimată de aproape 12 cazuri la un milion de indivizi pe an, este prototipul bolilor asociate cu anticorpii anticitoplasmatici neutrofile (ANCA). (Alte „vasculite asociate cu ANCA” includ poliangeita microscopică și sindromul Churg-Strauss.) În forma sa completă, această granulomatoză este caracterizată prin vasculita arterelor mici, arteriolelor și capilarelor;

leziuni granulomatoase necrozante ale tractului respirator superior și inferior; glomerulonefrită; și alte manifestări. Fără tratament, boala generalizată este invariabil fatală, iar majoritatea pacienților supraviețuiesc la mai puțin de un an de la diagnosticare. Apare în principal în a patra și a cincea decadă de viață și afectează bărbații și femeile cu o frecvență egală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tulburarea se dezvoltă pe parcursul a patru până la doisprezece luni, iar până la 90% dintre pacienți prezintă simptome de afectare a căilor respiratorii superioare, a căilor respiratorii inferioare sau a ambelor. Simptomele căilor respiratorii superioare pot include congestie nazală, sinuzită, otită medie, mastoidită, gingivită sau stridor din cauza stenozei subglotice. Deoarece multe dintre aceste simptome sunt frecvente, boala de bază nu este suspectată până când pacientul nu dezvoltă simptome sistemice sau problema inițială nu este rezistentă la tratament. Plămânii sunt afectați inițial la 40% dintre indivizi și, la un moment dat, la 80% dintre aceștia.

▲ **Figura 20-7.** Sclerită la un pacient cu granulomatoză Wegener. (Prin amabilitatea Dr. Everett Allen și a Dr. Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Simptomele includ tuse, dispnee și hemoptizie. Alte simptome precoce pot include oligoartrita migratoare cu predilecție pentru articulațiile mari; o varietate de simptome legate de bolile oculare (proptoză unilaterală datorată pseudotumorului orbital, ochi roșii datorate scleritei, episcleritei, uveitei anterioare sau keratitei ulcerative periferice); purpură sau alte leziuni cutanate; și disestezie datorată neuropatiei (Fig. 20-7). Afectarea renală, care apare la 75% dintre pacienți, poate fi subclinică și se poate manifesta numai atunci când nefropatia este avansată. Febra, starea de rău și pierderea în greutate sunt frecvente.

Examenul fizic poate releva congestie, cruste, ulcerații , hemoragii și chiar perforarea septului nazal. Ulterior, se dezvoltă distrugerea cartilajului nazal, rezultând o deformare a nasului în șa. Alte procese comune includ otita medie, proptoza, sclerita, episclerita și conjunctivita. Hipertensiunea arterială de nouă apariție (o manifestare comună a poliarteritei nodoase) este rară în granulomatoza Wegener. Evenimentele trombotice venoase (de exemplu, tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară) sunt acum recunoscute ca fiind frecvente în această granulomatoză datorită tendinței bolii de a afecta atât venele, cât și arterele. Deși au fost descrise forme limitate de granulomatoză Wegener în care rinichiul este inițial cruțat, boala renală se dezvoltă la majoritatea persoanelor netratate.

B. Date de laborator

1. Analiza serului și a urinei. Aproape toți pacienții prezintă anemie ușoară și leucocitoză, precum și niveluri crescute de substanțe reactive de fază acută. Dacă există afectare renală, sedimentul urinar conține invariabil eritrocite, cu sau fără leucocite, și prezintă adesea cilindri eritroidieni.

Testarea ANCA serice este utilă pentru diagnosticarea granulomatozei Wegener și a formelor înrudite de vasculită (Tabelul 20-10). Sunt recunoscute mai multe tipuri de ANCA, dar cele două subtipuri importante pentru vasculita sistemică sunt cele îndreptate împotriva proteinazei 3 (PR3) și mieloperoxidazei (MPO). Anticorpii împotriva acestor două antigene sunt denumiți „PR3-ANCA" și, respectiv, „MPO-ANCA". Modelul de imunofluorescență citoplasmatică (C-ANCA) al PR3-ANCA are o specificitate ridicată (>90%) pentru granulomatoza Wegener sau o boală strâns înrudită, poliangeita microscopică (sau, mai rar, sindromul Churg-Strauss). În contextul bolii active, în special în cazurile în care aceasta este severă și s-a răspândit la mai multe sisteme de organe, sensibilitatea PR3-ANCA este >95%. Un procent substanțial de persoane cu granulomatoză Wegener „limitată" (care nu reprezintă o amenințare imediată la adresa vieții și este de obicei limitată la tractul respirator) sunt ANCA-negative. Deși testarea ANCA poate fi foarte utilă atunci când este utilizată corespunzător, aceasta nu elimină necesitatea confirmării diagnosticului prin biopsie la majoritatea pacienților. În plus, nivelurile ANCA sunt slab corelate cu activitatea bolii, iar modificările titrurilor ANCA nu ar trebui să ducă la modificări ale tratamentului în absența datelor clinice justificative. Modelul perinuclear (P-ANCA), cauzat de MPO-ANCA, este mai probabil să fie observat în poliangeita microscopică sau sindromul Churg-Strauss, dar poate fi găsit și în granulomatoza Wegener. Aproximativ 10 până la 25% dintre pacienții cu granulomatoză Wegener prezintă MPO-ANCA. Toate testele de imunofluorescență ANCA-pozitive trebuie confirmate prin imunotest enzimatic pentru autoanticorpi specifici îndreptați împotriva PR3 sau MPO.

2. Date histologice. Manifestările histopatologice ale granulomatozei Wegener includ vasculită, inflamație granulomatoasă, necroză cu margini neregulate și inflamație acută și cronică. Întreaga gamă de modificări patologice este de obicei evidentă doar la biopsia pulmonară prin toracoscopie. Granuloamele, care sunt rareori observate în specimenele de biopsie renală, se găsesc mai frecvent în biopsiile pulmonare. Biopsiile nazale nu evidențiază vasculită, dar pot delimita inflamație cronică și alte modificări, care pot servi drept dovezi convingătoare ale diagnosticului atunci când sunt interpretate de un anatomopatolog calificat. Biopsia renală evidențiază glomerulonefrită necrozantă segmentară cu creste multiple, care este tipică, dar nu este diagnostică. Patologii clasifică leziunile renale cauzate de granulomatoza Wegener (și alte forme de „vasculită asociată cu ANCA") drept glomerulonefrită pauci-imună, datorită absenței relative (comparativ cu tulburările care implică medierea

complexelor imune) a reactanților imuni, IgG, IgM, IgA și proteinelor complementului, în glomeruli.

C. Imagistică

Tomografia computerizată toracică este mai sensibilă decât radiografia; leziunile includ infiltrate, noduli, tumori și cavități. Radiografiile ridică adesea îngrijorări cu privire la un posibil cancer pulmonar. Limfadenopatia hilară este rară în granulomatoza Wegener; atunci când este prezentă, afecțiunea este mai probabil să fie sarcoidoză, o tumoră sau o infecție. Alte anomalii radiografice frecvente includ hematuria, cilindrii eritrocitari, sinuzita extinsă și chiar eroziunea sinusurilor osoase.

Diagnostic diferențial

La majoritatea pacienților cu granulomatoză Wegener, inițial se suspectează sinuzita sau otita medie rezistente la tratament . Atunci când inflamația tractului respirator persistă și este însoțită de alte semne inflamatorii generalizate (de exemplu, hiperemie oculară cauzată de sclerită, dureri articulare și edeme), trebuie luată în considerare granulomatoza Wegener. În câteva cazuri, aceasta este confundată cu artrita reumatoidă, în special atunci când pacientul se plânge de dureri articulare. Diagnosticul corect este facilitat de faptul că artrita reumatoidă afectează de obicei articulațiile mici ale mâinii, în timp ce granulomatoza Wegener implică articulații mari, cum ar fi șoldul, genunchiul, cotul și umărul. La unii adulți cu tuse, hemoptizie și tumori pulmonare în stadiu incipient, cancerul pulmonar este primul diagnostic de exclus; cu toate acestea, dovezile de glomerulonefrită, un test ANCA pozitiv sau, în cele din urmă, rezultatele unei biopsii pulmonare stabilesc diagnosticul corect.

Granulomatoza Wegener are, împreună cu LES, sindromul Goodpasture și poliangeita microscopică, capacitatea de a provoca sindrom pulmonar și renal acut. Aproximativ 10 până la 25% dintre pacienții cu granulomatoză Wegener clasică au ANCA-MPO. Datorită afectării acelorași tipuri de vase de sânge, a tiparelor similare de afectare a organelor și a posibilității de a trece cu vederea caracteristicile granulomatoase din biopsiile tisulare din cauza erorilor de eșantionare, este adesea dificil să se facă distincția între granulomatoza Wegener și poliangeita microscopică.

Diferențele cruciale dintre cele două afecțiuni sunt tendința granulomatozei Wegener de a afecta tractul respirator superior (inclusiv urechile) și de a provoca inflamație granulomatoasă.

► Tratament

Tratamentul precoce este crucial pentru prevenirea complicațiilor devastatoare la nivelul organelor și adesea pentru păstrarea vieții. În timp ce granulomatoza Wegener poate afecta sinusurile sau plămânii timp de luni de zile, odată ce apare proteinuria sau hematuria, progresia către insuficiență renală este rapidă (în câteva săptămâni). Cel puțin remisiuni tranzitorii au fost induse la peste 90% dintre pacienții tratați cu prednison (1 mg/kg/zi) și ciclofosfamidă. Din păcate, tratamentul continuu obișnuit cu ciclofosfamidă orală timp de 12 luni după ce pacientul obține remisiunea a dus la toxicitate severă, inclusiv un risc crescut de 2,4 ori de apariție a oricărui tip de cancer și un risc crescut de 33 de ori de cancer de vezică urinară, precum și o șansă de 60% de insuficiență ovariană. În plus, recăderile apar la o proporție substanțială de pacienți care obțin remisia. La pacienții cu granulomatoză Wegener severă, ciclofosfamida și prednisonul rămân tratamentul standard pentru inducerea remisiunii. Prin urmare, ciclofosfamida este utilizată în prezent pentru tratarea cazurilor severe timp de trei până la șase luni, urmată de un regim medicamentos diferit, care este mai probabil să fie mai bine tolerat. Ciclofosfamida se administrează cel mai bine pe cale orală, o dată pe zi; dozele intravenoase mari, intermitente, sunt mai puțin eficiente. La pacienții cu remisie indusă de tratamentul cu ciclofosfamidă și corticosteroizi timp de trei până la șase luni, s-a demonstrat că azatioprina (până la 2 mg/kg/zi pe cale orală) este la fel de eficientă ca ciclofosfamida în menținerea remisiunii (timp de cel puțin 12 până la 15 luni).

Înainte de inițierea tratamentului cu azatioprină, pacienții trebuie evaluați (folosind analize de sânge disponibile comercial) pentru deficiențe ale tiopurin metiltransferazei, o enzimă esențială pentru metabolismul azatioprinei. O altă opțiune terapeutică actuală pentru menținerea remisiunii este metotrexatul, 20 până la 25 mg/săptămână (administrat oral sau intramuscular). Datorită profilului său superior de efecte secundare, acest medicament este considerat un substitut adecvat pentru ciclofosfamidă la pacienții fără disfuncție renală semnificativă (din orice cauză) sau pentru boli care nu pun viața în pericol pe termen scurt. Tratamentul cu inhibitori ai TNF, în special etanercept, nu pare a fi eficient. Mai multe studii de mică amploare, necontrolate, sugerează că rituximabul, un anticorp monoclonal care epuizează celulele B, ar putea fi eficient.

Carruthers D și colab. Managementul vasculitei ANCA bazat pe dovezi. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 iunie;23(3):367-78. [PMID: 19508944]
Moosig F și colab. Granulomatoza Wegener: perspectiva actuală. Clin Rev Allergy Immunol. Octombrie 2008;35(1-2):19-21. [PMID: 18172776]

POLIANGIITĂ MICROSCOPICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Vasculită necrozantă a arterelor și venelor de calibru mic și mediu.
- Hemoragie alveolară pulmonară și glomerulonefrită.
- Se asociază cu ANCA în 75% din cazuri, aproape întotdeauna cu anticorpi anti-mieloperoxidază (MPO-ANCA) care generează un model P-ANCA în testele de imunofluorescență. Se pot observa și ANCA îndreptate împotriva proteinazei 3 (PR3-ANCA).

► Informații generale

Poliangeita microscopică este o vasculită necrozantă pauci-imună, non-granulomatoasă, care: 1) afectează vasele de sânge mici (capilare, venule sau arteriole); 2) provoacă adesea glomerulonefrită și inflamația capilarelor pulmonare; și 3) este frecvent asociată cu ANCA în testele de imunofluorescență (îndreptate împotriva MPO, o componentă a granulelor de neutrofile). Deoarece poliangeita microscopică poate deteriora vasele de sânge de dimensiuni medii și mici și tinde să lezeze capilarele din plămâni și rinichi, variațiile sale se suprapun cu cele ale poliarteritei nodoase și granulomatozei Wegener.

În cazuri rare, medicamentele, în special propiltiouracilul, hidralazina, alopurinolul, penicilamina, minociclina și sulfasalazina, induc vasculită sistemică însoțită de titruri ridicate de anticorpi împotriva mieloperoxidazei (MPO-ANCA, *anticorpi anti-mieloperoxidază)* și semne de poliangeită microscopică .

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

O gamă largă de date sugestive pentru vasculita vaselor mici poate fi identificată în poliangeita microscopică; acestea includ purpura „palpabilă" (sau „în relief") și alte semne de vasculită cutanată (ulcere, hemoragii în așternuturi, leziuni veziculobuloase).

Poliangeita microscopică este cea mai frecventă cauză a - sindromului pulmonar-renal, fiind de câteva ori mai frecventă decât sindromul Goodpasture (afectat de membrana bazală glomerulară). Prima manifestare este fibroza pulmonară interstițială care imită pneumonia interstițială comună. Poate fi prezentă hemoragie pulmonară. Cele mai frecvente manifestări patologice pulmonare sunt cele ale vasculitei capilare.

Sunt posibile hematuria, proteinuria și cilindrii eritrocitari în urină. Leziunea renală este o glomerulonefrită necrozantă segmentară, adesea cu coagulare intravasculară localizată și trombi prezenți în glomeruli la biopsia renală.

Neuropatia vasculitică (mononeurita multiplă) este, de asemenea, frecventă în poliangeita microscopică .

B. Date de laborator

Așa cum s-a menționat anterior, 75% dintre persoanele cu - poliangeită microscopică au test pozitiv pentru ANCA. Reactanții de fază acută crescuți sunt, de asemenea, frecvenți în timpul fazei active a bolii. Examinarea atentă a sedimentului urinar este esențială pentru a exclude nefropatia activă.

Diagnostic diferențial

În unele cazuri, poate fi dificil să se facă distincția între granulomatoza Wegener și poliangeita microscopică. Aceasta din urmă nu este însoțită de tulburarea distructivă cronică a tractului respirator superior, care se observă adesea în granulomatoza Wegener.

În plus, așa cum s-a menționat, o diferență crucială între cele două este absența inflamației granulomatoase în poliangeita microscopică. Deoarece tratamentele pentru aceste boli diferă, poliangeita microscopică trebuie, de asemenea, distinsă de poliarterita nodoasă.

► Tratament

În poliangeita microscopică, pacienții vor necesita urgent prednison și ciclofosfamidă pentru a trata hemoragia pulmonară și glomerulonefrita. Ciclofosfamida poate fi administrată oral o dată pe zi sau prin pulsuri intravenoase intermitente (de obicei lunar). Ori de câte ori se utilizează ciclofosfamidă, profilaxia împotriva *Pneumocystis jiroveci* cu trimetoprim-sulfametoxazol sau dapsonă, 100 mg zilnic , este esențială . După inducerea remisiunii, azatioprina este o alternativă rezonabilă la ciclofosfamidă.

În cazurile de vasculită care însoțește ANCA-MPO induse medicamentos, este important să se întrerupă expunerea la medicamente patogene; afectarea semnificativă a organelor (cum ar fi în cazul hemoragiei pulmonare sau glomerulonefritei) necesită utilizarea imunosupresoarelor.

► Prognoză

Cheia obținerii unor rezultate bune este diagnosticul precoce . Comparativ cu pacienții cu granulomatoză Wegener, cei cu poliangeită microscopică sunt mai predispuși la fibroză semnificativă la biopsia renală din cauza diagnosticului tardiv. Rata de recurență după remisie este de aproape 33% în cazul poliangeitei microscopice.

Jayne D. Provocări în gestionarea poliangeitei microscopice: trecut, prezent și viitor. Curr Opin Rheumatol. Ianuarie 2008;20(1):3-9. [PMID: 18281850]
Jayne D. Articol de sinteză: Progresul tratamentului vascu- lititei asociate cu ANCA. Nefrologie (Carlton). 2009 februarie; 14(1): 42-8. [PMID: 19335843]
Mukhtyar C și colab. Rezultate ale studiilor privind vasculita asociată cu anticorpi anticitoplasmă neutrofilă: o analiză sistematică realizată de Grupul de Lucru pentru Vasculita Sistemică al Ligii Europene Împotriva Reumatismului. Ann Rheum Dis. Iulie 2008;67(7):1004-10. [PMID: 17911225]

CRIOGLOBULINEMIE

Crioglobulinemia poate fi însoțită de vasculită a vaselor mici mediată de complexe imune. Hepatita cronică C este cea mai frecventă boală subiacentă. Vasculita asociată cu crioglobulinemia poate apărea și în prezența altor infecții cronice, cum ar fi endocardita bacteriană subacută și osteomielita, precum și în bolile țesutului conjunctiv, în special sindromul Sjögren. Crioglobulinele asociate cu vasculita sunt complexe imune precipitate la rece, constând din factor reumatoid și IgG (factorul reumatoid este un autoanticorp împotriva regiunii constante a IgG). Componenta factorului reumatoid poate fi monoclonală (crioglobuline de tip II) sau policlonală (crioglobuline de tip III). (Crioglobulinele de tip I sunt proteine monoclonale care precipită la rece, dar nu au activitate a factorului reumatoid; pot provoca sindroame de hipervâscozitate induse de rece, nu vasculită, și sunt asociate cu boala limfoproliferativă.) Vasculita crioglobulinemică se prezintă aproape întotdeauna ca purpură palpabilă recurentă și neuropatie periferică. Poate apărea glomerulonefrită proliferativă, manifestându-se ca o glomerulonefrită cu progresie rapidă. Se observă, de asemenea, rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice, dureri abdominale și boli pulmonare. Diagnosticul se bazează pe o prezentare clinică compatibilă și teste pozitive pentru crioglobuline serice. Prezența unei concentrații anormal de scăzute de C4 poate sugera un diagnostic de crioglobulinemie. Strategia optimă pentru tratarea vasculitei crioglobulinemice asociate cu hepatita C este suprimarea virusului utilizând forme pegilate de interferon ***alfa*** și ribavirină.

Deoarece medicamentele imunosupresoare pot facilita replicarea virală, corticosteroizii, ciclofosfamida și alte intervenții (inclusiv plasmafereza) ar trebui rezervate complicațiilor care amenință organele. Reducerea celulelor B cu rituximab pare a fi o opțiune terapeutică promițătoare.

Crioglobulinemia asimptomatică este frecventă la persoanele infectate cu hepatita C, deci nu necesită tratament separat.

Antonelli A și colab. Infecția cu VHC: patogeneză, manifestări clinice și terapie. Clin Exp Rheumatol. 2008 ian.-feb.;26(1 Suppl 48):S39-47. [PMID: 18570753]
De Vita S și colab. Infecția cu virusul hepatitei C, crioglobulinemia mixtă și suprareglarea BLyS: țintirea declanșatorului infecțios, a răspunsului autoimun sau a ambelor? Autoimmun Rev. 2008 Dec;8(2):95-9. [PMID: 18589005]
Saadoun D și colab. Tratamentul vasculitei crioglobulinemiate mixte asociate cu hepatita C. Curr Opin Rheumatol. Ianuarie 2008;20(1):23-8. [PMID: 18281853]

HENOCH-SCHONLEIN VIOLET

Este cea mai frecventă vasculită sistemică la copii, deși apare și la adulți. Manifestările sale obișnuite sunt purpura palpabilă, durerea

abdominală, artrita și hematuria (Fig. 20-8). Manifestările histopatologice includ vasculita leucocitoclastică cu depunere de IgA. Cauza este necunoscută.

Leziunile echimotice sunt de obicei localizate la nivelul extremităților pelvine, dar pot apărea și pe brațe , mâini, trunchi și fese. Majoritatea pacienților prezintă simptome articulare; cele mai frecvent afectate sunt genunchii și gleznele. Durerea abdominală secundară vasculitei tractului gastrointestinal este adesea legată de sângerări gastrointestinale.

▲ **Figura 20-8.** Purpură palpabilă la o femeie cu vasculită leucocitoclastică. (Prin amabilitatea Dr. Eric Kraus; și Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine.* McGraw-Hill, 2009.) Hematuria indică prezența unei leziuni renale, care este de obicei reversibilă, deși uneori progresează spre insuficiență renală. Copiii tind să aibă vasculită gastrointestinală mai frecventă și mai severă, în timp ce adulții prezintă mai des afectare renală. Biopsia renală relevă glomerulonefrită segmentară cu proliferarea celulelor epiteliale parietale care acoperă capsula Bowman *(semilună)* și depunere mezangială de IgA.

Sursele cronice de afecțiuni cutanate persistente sau intermitente sunt mai probabile la adulți decât la copii. Utilitatea corticosteroizilor este controversată. Prednisonul (1 mg/kg/zi, administrat oral) poate fi benefic pentru copiii cu manifestări extrarenale severe și dovezi de boală renală. Utilitatea medicamentelor reducătoare de steroizi, cum ar fi azatioprina și micofenolatul de mofetil, care sunt adesea utilizate în contextul bolilor renale, este necunoscută.

Chartapisak W și colab. Intervenții pentru prevenirea și tratarea bolilor renale în purpura Henoch-Schonlein (HSP). Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD005128. [PMID: 19588365]

Diehl MP și colab. Purpuriu Henoch-Schonlein cu debut la vârstnici: o serie de cazuri și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. J Am Geriatr Soc. 2008 Nov;56(11):2157-9. [PMID: 19016958]

POLICONDRITA RECIDIVĂ

Această anomalie este caracterizată prin leziuni inflamatorii, distructive ale structurilor cartilaginoase, în principal ale urechilor, nasului, traheei și laringelui. Aproape 40% din cazuri sunt asociate cu o altă boală, în special o altă tulburare imună (cum ar fi LES, artrita reumatoidă sau tiroidita Hashimoto), cancere (de exemplu, mielom multiplu) sau tulburări hematologice (cum ar fi sindromul mielodisplazic). Boala, care este de obicei episodică, afectează bărbații și femeile în mod egal. Cartilajul devine dureros, edematos și hipersensibil în timpul unui atac, apoi atrofic, rezultând în cele din urmă o deformare permanentă. Biopsia cartilajului afectat arată inflamație și condroliză. Manifestările non-cartilaginoase ale bolii includ febră, episclerită, uveită, surditate, insuficiență aortică și, rareori, glomerulonefrită. La 85% dintre pacienți, apare artropatie migratorie asimetrică, seronegativă, care afectează articulațiile mari și mici și joncțiunile costocondrale. Diagnosticarea acestei boli rare este deosebit de dificilă deoarece semnele de inflamație cartilaginoasă (cum ar fi eritemul auriculelor sau durerea nazală) pot fi mai subtile decât febra, artrita, erupția cutanată sau alte manifestări sistemice.

Prednisonul, administrat oral în doze de 0,5 până la 1 mg/kg/zi, este de obicei eficient. Dapsona (100 până la 200 mg/zi, administrată oral) sau metotrexatul (7,5 până la 20 mg, administrat săptămânal pe cale orală) pot fi, de asemenea, eficiente, eliminând necesitatea tratamentului cronic cu doze mari de corticosteroizi. Afectarea arborelui traheobronșic, care duce la traheomalacie, poate prezenta provocări terapeutice dificile.

Ernst A și colab. Policondrită recidivantă și afectarea căilor respiratorii. Chest. Aprilie 2009;135(4):1024-30. [PMID: 19017885]

Leroux G și colab. Tratamentul policondritei recidivante cu rituximab: un studiu retrospectiv pe nouă pacienți. Arthritis Rheum. 15 mai 2009; 61(5):577-82. [PMID: 19405005]

SINDROMUL BEHÇET

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Apare mai des la persoanele de origine asiatică, turcă sau din Orientul Mijlociu, dar poate afecta persoane din orice zonă demografică.
- Ulcere aftoase dureroase recurente la nivelul gurii și organelor genitale .
- Alte semne cutanate includ leziuni similare cu cele ale eritemului nodos, exantem folicular și fenomenul de „patergie" (formarea unei pustule sterile la locul puncției acului).
- Uveită anterioară sau posterioară; uveita posterioară poate fi asimptomatică până la apariția unor leziuni semnificative ale retinei.
- Diverse leziuni neurologice pot imita scleroza multiplă, în special din cauza afectării substanței albe a trunchiului cerebral.

► Generalități

Această boală, numită după dermatologul turc care a descris-o pentru prima dată, are o cauză necunoscută. În esență, toate manifestările sale sunt variabile, deși pare a fi rezultatul vasculitei care poate afecta toate tipurile de vase de sânge: mici, medii și mari, de ambele părți ale circulației arteriale și venoase.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Semnul distinctiv al bolii Behçet este apariția ulcerelor aftoase dureroase la nivelul gurii (Fig. 8-7). Aceste leziuni, care sunt adesea multiple, pot fi găsite pe limbă, gingii și obraji. Leziunile genitale cu aspect similar sunt, de asemenea, frecvente, dar nu invariabile. Alte anomalii cutanate în boala Behçet includ papule eritematoase sensibile, asemănătoare eritemului nodos. (Cu toate acestea, biopsia arată că multe dintre aceste leziuni sunt secundare vasculitei mai degrabă decât paniculitei septale.) Leziunile asemănătoare eritemului nodos tind să se ulcereze, o diferență notabilă între leziunile bolii Behçet și cele ale eritemului nodos observate în sarcoidoză și boli inflamatorii intestinale. Erupția foliculară eritematoasă care apare adesea la extremitățile superioare poate fi o manifestare subtilă a bolii. Fenomenul de patergie este de obicei trecut cu vederea (cu excepția cazului în care pacientul este întrebat); În acest proces, la unele persoane apar pustule sterile în locurile în care au fost introduse ace în piele (de exemplu, pentru flebotomie).

Artrita non-erozivă se dezvoltă la aproape 66% dintre pacienți , afectând adesea genunchii și gleznele. Implicarea oculară poate fi una dintre cele mai devastatoare complicații ale bolii Behçet. Uveita posterioară, în esență o venulită retiniană, poate provoca distrugerea insidioasă a unor suprafețe mari ale retinei înainte ca individul să observe probleme vizuale. Uveita anterioară, asociată cu fotofobie și ochi roșii, este intens simptomatică. Această complicație poate duce la hipopion (acumulare de puroi în camera anterioară). Dacă nu este tratată corespunzător cu medicamente midriatice pentru dilatarea pupilei și picături cu corticosteroizi pentru reducerea inflamației, uveita anterioară în boala Behçet poate provoca sinechii între iris și cristalin și poate distorsiona permanent pupila.

Implicarea sistemului nervos central este o altă cauză majoră de morbiditate în boala Behçet. Leziunile sistemului nervos central, care pot imita scleroza multiplă pe radiografie, provoacă dizabilități severe sau deces. Manifestările includ meningită sterilă (dureri de cap meningeale recurente asociate cu pleocitoză limfocitară), paralizii ale nervilor cranieni, convulsii, encefalită, tulburări mintale și leziuni ale măduvei spinării. În cele din urmă, persoanele cu boala Behçet prezintă o tendință la hipercoagulare care poate precipita evenimente trombotice venoase complicate, în special tromboze venoase profunde multiple, embolii pulmonare, tromboză de sinus cerebral și alte probleme legate de coagulare.

Cursul clinic poate fi cronic, dar este adesea caracterizat prin remisiuni și exacerbări.

B. Date de laborator

Boala Behçet nu are caracteristici de laborator patognomonice. Deși pacienții afectați au reactanți de fază acută crescuți, nu se recunoaște niciun autoanticorp sau alt test exclusiv. De asemenea, nu există markeri de hipercoagulabilitate specifici bolii.

► Tratament

Corticosteroizii (1 mg/kg/zi de prednison oral) reprezintă principalul tratament pentru manifestările severe ale bolii. Azatioprina (2 mg/kg/zi oral) poate fi un medicament eficient pentru reducerea nevoii de steroizi. Ciclofosfamida (2 mg/kg/zi oral) sau clorambucilul (0,1 până la 0,2 mg/kg/zi oral) sunt indicate pentru complicații oculare severe și ale sistemului nervos central. Colchicina (0,6 mg de una până la trei ori pe zi, oral) și talidomida (100 mg/zi oral) ajută la ameliorarea afecțiunilor mucocutanate. Inhibarea TNF și interferonul alfa-2a sunt opțiuni de tratament promițătoare, dar în prezent lipsesc studii la scară largă.

Hatemi G și colab. Comitetul de experți EULAR. Recomandări EULAR pentru gestionarea bolii Behçet. Ann Rheum Dis. Decembrie 2008;67(12): 1656-62. [PMID: 18245110]

ANGNIITA PRIMARĂ A SISTEMEI SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Angiita primară a sistemului nervos central este un sindrom cu mai multe cauze posibile. Aceasta produce vasculită a vaselor de dimensiuni mici și medii, limitată la creier și măduva spinării. Cazurile confirmate prin biopsie apar predominant la bărbați, care prezintă un istoric de săptămâni până la luni de cefalee, encefalopatie și accident vascular cerebral multifocal. Nu există semne sau simptome sistemice, iar testele de laborator de rutină sunt de obicei normale. RMN-ul cerebral este aproape întotdeauna anormal, iar lichidul cefalorahidian relevă limfocitoză ușoară, cu o ușoară creștere a concentrației de proteine. Angiografia relevă de obicei un model de „șir de mărgele" produs de segmente alternante de stenoză arterială și dilatare. Cu toate acestea, aspectul RMN și angiografic este specific vasculitei. Într-un studiu, niciunul dintre pacienții cu vasculită a sistemului nervos central confirmată prin biopsie nu a prezentat modelul de „șir de mărgele" la angiografie și niciunul dintre subiecții cu constatări angiografice clasice nu a avut rezultate pozitive pentru vasculită la biopsia cerebrală. Multe tulburări, inclusiv vasospasmul, pot produce același model angiografic de vasculită. Diagnosticul definitiv necesită un tablou clinic consistent; excluderea infecțiilor, a tumorilor maligne sau a tulburărilor metabolice; precum și expunerea la medicamente (de exemplu, cocaină) care pot imita angiita primară a sistemului nervos central și o biopsie cerebrală pozitivă. Spre deosebire de cazurile confirmate prin biopsie, pacienții cu constatări angiografice definitive pentru vasculopatia sistemului nervos central sunt în general femei și au un debut brusc cu cefalee și simptome asemănătoare accidentului vascular cerebral (adesea fără encefalopatie), precum și o analiză normală a lichidului cefalorahidian. Mulți pacienți care se încadrează în acest profil clinic pot avea vasoconstricție cerebrală reversibilă, mai degrabă decât vasculită adevărată. Astfel de cazuri pot fi tratate cu blocante ale canalelor de calciu (nimodipină sau verapamil) și, eventual, o cură scurtă de corticosteroizi. Cazurile confirmate prin biopsie se ameliorează de obicei cu tratamentul cu prednison și necesită adesea ciclofosfamidă. În ultimii ani, au fost raportate cazuri de pacienți cu vasculită a sistemului nervos central legată de angiopatia amiloidă cerebrală și un răspuns satisfăcător la corticosteroizi, deși evoluția pe termen lung nu este încă bine definită.

Birnbaum J și colab. Angiita primară a sistemului nervos central. Arch Neurol. 2009 iunie;66(6):704-9. [PMID: 19506130]

LIVEDO RETICULAR

Livedo reticularis produce o decolorare violacee, pătată a pielii, cu zone cianotice reticulare care înconjoară regiunile centrale palide. Acest model reticular tipic rezultă din spasmul sau obstrucția arteriolelor perpendiculare, combinată cu acumularea de sânge în plexurile venoase din jur. Livedo reticularis poate fi idiopatică sau o manifestare a unor boli subiacente grave.

Livedo reticularis idiopatică este o afecțiune benignă care se agravează odată cu expunerea la frig și se ameliorează odată cu încălzirea; afectează în principal extremitățile. Cu excepția - problemelor cosmetice, este de obicei asimptomatică. Prezența simptomelor sistemice sau dezvoltarea ulcerațiilor cutanate indică o boală subiacentă.

Livedo reticularis secundar apare în asociere cu diverse boli care cauzează obstrucție vasculară sau inflamație. De o importanță deosebită este legătura sa cu sindromul antifosfolipidic . Livedo reticularis este manifestarea inițială la 25% dintre pacienții cu sindrom antifosfolipidic și este asociată cu subgrupul care prezintă tromboză arterială, inclusiv sindromul Sneddon (livedo reticularis și evenimente cerebrovasculare). Alte cauze ale livedo reticularis includ diverse tipuri de vasculită (în special poliarterita nodoasă), sindromul de embolie colesterolică, trombocitoza, crioglobulinemia, boala aglutininelor reci, hiperoxaluria primară (datorată depozitelor vasculare de oxalat de calciu) și coagularea intravasculară diseminată.

Weinstein S și colab. Manifestări cutanate ale sindromului de anticorpi antifosfolipidici. Hematol Oncol Clin North Am. 2008 Feb;22(1):67-77. [PMID: 18207066]

ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Spondiloartropatiile seronegative includ spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, artrita reactivă (numită anterior sindromul Reiter), artrita legată de boala inflamatorie intestinală și spondiloartropatia nediferențiată. Aceste afecțiuni sunt caracterizate prin predominanță masculină, debut înainte de vârsta de 40 de ani, artrită inflamatorie a coloanei vertebrale sau a articulațiilor periferice mari (sau ambele), entesopatie (inflamația locului unde ligamentele, tendoanele și capsula articulară se inserează în os), uveită la o minoritate semnificativă, absența autoanticorpilor serici și o asociere izbitoare cu HLA-B27. Acesta din urmă, care este prezent la doar 8% dintre caucazieni și 4% dintre persoanele normale de culoare, este pozitiv la 90% dintre subiecții cu spondilită anchilozantă și la 75% dintre cei cu artrită reactivă. HLA-B27 este, de asemenea, observat la 50% dintre pacienții cu boală inflamatorie intestinală și psoriazis care prezintă sacroileită. Pacienții cu artrită periferică singură în aceste două sindroame nu prezintă o creștere a HLA-B27.

Spondilita anchilozantă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere cronică în zona lombară la adulții tineri, care se agravează de obicei dimineața.
  - Limitarea progresivă a mișcării spatelui și a expansiunii toracice.
- Artrită periferică tranzitorie (50%) sau permanentă (25%).
  - Uveită anterioară în 20 până la 25%.
  - Modificări radiografice diagnostice ale articulațiilor sacroiliace.
- Teste serologice negative pentru factorul reumatoid.
  - Testul HLA-B27 este cel mai util atunci când există o probabilitate nedeterminată a bolii.

Informații generale

Spondilita anchilozantă este o boală inflamatorie cronică a articulațiilor scheletului axial care se manifestă clinic prin durere și rigiditate progresivă a coloanei vertebrale. Vârsta de debut este de obicei adolescența târzie sau începutul anilor treizeci. Incidența...

de 0.6 mg por vía oral dos veces al día es más eficaz para la profilaxis que para las crisis agudas. La aspiración de la articulación inflamada y la inyección intraarticular de triamcinolona, 10 a 40 mg, son útiles también son útiles en casos resistentes.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este de obicei gradual, cu accese intermitente de dureri de spate care pot iradia la fese, cele mai intense dimineața și aproape întotdeauna asociate cu rigiditate care durează ore întregi. Durerea și rigiditatea se ameliorează odată cu activitatea, spre deosebire de durerile de spate din cauze mecanice și tulburările degenerative, care se ameliorează odată cu repausul și se agravează odată cu activitatea. Pe măsură ce boala progresează, simptomele se deplasează cefalorahid, iar mișcarea spatelui devine limitată odată cu aplatizarea curburii lombare și exagerarea curburii toracice. Expansiunea toracică este adesea limitată din cauza afectării articulației costovertebrale. În cazurile avansate, întreaga coloană vertebrală fuzionează, împiedicând mișcarea în orice direcție. Artrita acută tranzitorie a articulațiilor periferice apare în aproape 50% din cazuri, iar modificări permanente ale articulațiilor periferice, cel mai adesea la șolduri, umeri și genunchi, se observă în aproape 25%. Entesopatia, o caracteristică a spondiloartropatiei, se poate manifesta ca umflarea tendonului lui Ahile, fasciită plantară (care provoacă dureri la călcâi) sau umflarea în formă de cârnat a degetelor de la mâini sau de la picioare (mai puțin frecventă în spondilita anchilozantă decât în artrita psoriazică).

Până la 25% din cazuri sunt însoțite de uveită anterioară, care poate fi prima manifestare. Boala cardiacă asociată spondilitei este caracterizată în principal prin defecte de conducere atrioventriculară și insuficiență aortică; apare la 3% până la 5% dintre pacienții cu boală severă, de lungă durată. Se poate dezvolta fibroză pulmonară a lobilor superiori, progresând spre cavitație și bronșiectazie imitând tuberculoza, aproape întotdeauna mult după debutul simptomelor scheletice. Simptomele radiculare datorate fibrozei cauda equina pot apărea la ani de la debutul bolii. Majoritatea pacienților nu prezintă simptome constituționale similare cu cele ale artritei reumatoide.

B. Date de laborator

Rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este crescută în 85% din cazuri, dar testele serologice pentru factorul reumatoid sunt în mod caracteristic negative . Anemia poate fi prezentă, dar este aproape întotdeauna ușoară. HLA-B27 este recunoscut la 90% dintre pacienții albi și la 50% dintre pacienții de culoare cu spondilită anchilozantă. Deoarece antigenul este prezent la 8% din populația albă sănătoasă (și la 2% din populația de culoare sănătoasă), nu este un test de diagnostic specific.

C. Imagistică

Cele mai timpurii modificări radiografice implică de obicei articulațiile sacroiliace. În primii doi ani ai procesului bolii, modificările sacroiliace pot fi detectate doar prin RMN. Ulterior, eroziunea și scleroza acestor articulații devin evidente pe radiografii; sacroileita spondilitei anchilozante este bilaterală și simetrică. Inflamația la locul unde inelul fibros se unește cu corpurile vertebrale provoacă inițial scleroză („semnul colțului luminos”) și apoi deformarea pătrată caracteristică a corpurilor vertebrale. Termenul „coloană vertebrală de bambus” descrie aspectul radiografic tardiv al coloanei vertebrale, în care corpurile vertebrale sunt fuzionate de sindesmofite verticale formate prin osificarea inelului fibros și calcificarea ligamentelor spinale anterioare și laterale. Fuziunea suprafețelor articulare posterioare ale coloanei vertebrale este, de asemenea, frecventă.

Alte constatări radiografice includ formarea de os periostal nou peste crestele iliace, tuberozitățile ischiatice și calcanei, precum și modificări ale simfizei pubiene și ale manubriului sternului, similare cu cele observate în articulațiile sacroiliace. Modificările radiografice ale articulațiilor periferice , atunci când sunt prezente, tind să fie asimetrice și nu prezintă demineralizarea și eroziunile observate în artrita reumatoidă.

Diagnostic diferențial

Durerile lombare secundare cauzelor mecanice, anomaliilor discurilor intervertebrale și artritei degenerative sunt foarte frecvente. Apariția durerilor de spate înainte de vârsta de 30 de ani și natura lor „inflamatorie” (adică redoare matinală și durere care se ameliorează odată cu activitatea) sugerează posibilitatea spondilitei anchilozante; în schimb, artrita reumatoidă afectează în principal multiple articulații mici, periferice ale mâinilor și picioarelor. Artrita reumatoidă cruță articulațiile sacroiliace și afectează doar coloana cervicală. Când spondilita este asociată cu o boală inflamatorie intestinală, se observă sacroileită bilaterală, imposibil de distins de spondilita anchilozantă. Pe de altă parte, sacroileita asociată cu artrita reactivă și psoriazis este adesea asimetrică, chiar unilaterală. Osteita condensantă a articulației iliace (scleroza pe partea iliacă a articulației sacroiliace) este o constatare radiografică postpartum asimptomatică, care uneori este confundată cu sacroileită. Hiperostoza scheletică idiopatică difuză (HISD *)* produce osteofite exuberante care sunt dificil de distins de sindesmofitele spondilitei anchilozante. Osteofitele în această afecțiune sunt mai groase și mai anterioare decât sindesmofitele spondilitei anchilozante; în plus, articulațiile sacroiliace sunt normale în HiSD.

► Tratament

A. Program de bază

Principiile terapeutice generale pentru artrita cronică (vezi mai jos) se aplică în egală măsură și spondilitei anchilozante. Trebuie subliniată importanța exercițiilor posturale și respiratorii.

B. Farmacoterapie

AINS pot încetini rata de progresie a afectării coloanei vertebrale și rămân tratamentul de primă linie pentru spondilita anchilozantă. Deoarece fiecare pacient răspunde diferit la anumite AINS, sunt indicate studii empirice cu diferite medicamente din această clasă atunci când răspunsul la unul este nesatisfăcător. Inhibitorii TNF au stabilit eficacitatea pentru boala axială rezistentă la AINS; răspunsurile sunt adesea substanțiale și durabile. Etanerceptul (50 mg subcutanat o dată pe săptămână), adalimumab (40 mg subcutanat la fiecare două săptămâni) sau infliximab (5 mg/kg intravenos la fiecare două luni) sunt opțiuni rezonabile pentru pacienții ale căror simptome nu răspund la AINS. Sulfasalazina (1000 mg oral de două ori pe zi) este uneori utilă pentru artrita periferică, dar nu este eficacă în cazul afectării coloanei vertebrale și sacroiliace. Corticosteroizii au un efect minim asupra artritei (în special a spondilitei) din această afecțiune și pot agrava osteopenia.

► Prognoză

Aproape toți pacienții prezintă simptome persistente timp de decenii și rareori au remisiuni pe termen lung. Severitatea bolii variază considerabil, iar până la 10% dintre pacienți prezintă incapacitate de muncă după 10 ani. Debutul afectării șoldului în primii doi ani este, în general, asociat cu un prognostic mai slab. Disponibilitatea - inhibitorilor TNF a îmbunătățit dramatic prognosticul pentru multe

persoane cu spondilită anchilozantă.

Braun J și colab. Tratamentul spondilitei anchilozante și al altor spondilartrite. Curr Opin Rheumatol. Iulie 2009;21(4):324-34. [PMID: 19461519]
Brown MA. Genetica și patogeneza spondilitei anchilozante. Curr Opin Rheumatol. Iulie 2009;21(4):318-23. [PMID: 19496308]

Artrita psoriazică

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Psoriazisul precede debutul artritei în 80% din cazuri.
- Artrita este aproape întotdeauna asimetrică, cu degetele de la mâini și de la picioare care au un aspect de „cârnâit", dar este prezentă și poliartrita care simulează artrita reumatoidă.
- Afectarea articulației sacroiliace este frecventă, cu posibilă anchiloză.
- Constatări radiografice: osteoliză; deformare în „creion în cupă"; absența relativă a osteoporozei; anchiloză osoasă; sacroileită asimetrică și sindesmofite atipice.

Generalități

Între 15 și 20% dintre pacienții cu psoriazis prezintă artrită.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tiparele sau subtipurile artritei psoriazice includ următoarele:

1. Poliartrită simetrică asemănătoare artritei reumatoide. Aproape întotdeauna afectează mai puține articulații decât artrita reumatoidă.
2. O formă oligoarticulară ce poate provoca distrugeri considerabile ale articulațiilor afectate.
3. Un model de boală în care articulațiile interfalangiene distale (IPD) sunt afectate în mod special. Inițial, poate fi monoarticulară, iar leziunea articulară este adesea asimetrică. Implicarea articulației interfalangiene distale este frecvent însoțită de perforația unghiei și onicoliză.
4. O artrită deformantă severă (artrită mutilantă) cu osteoliză pronunțată.
5. O formă spondilitică în care predomină sacroileita și afectarea spinală; 50% dintre acești pacienți sunt pozitivi pentru HLA-B27.

Deși psoriazisul precede debutul artritei, artrita precede adesea boala de piele (cu până la doi ani) sau apare simultan în aproape 20% din cazuri. Artrita este de cel puțin cinci ori mai frecventă la persoanele cu afectare severă a pielii decât la cele cu doar modificări ușoare ale pielii. Cu toate acestea, indivizii pot avea uneori o singură pată de psoriazis (aproape întotdeauna ascunsă în scalp, fisura fesieră sau buric) și nu sunt conștienți de legătura sa cu artrita. Prin urmare, o căutare amănunțită a leziunilor cutanate este esențială la pacienții cu artrită nou diagnosticată. De asemenea, este posibil ca anomaliile psoriazice să se rezolve odată cu debutul artritei; în acest caz, un istoric medical amănunțit este cel mai util pentru diagnosticarea cazurilor inexplicabile de monoartrită sau oligoartrită. Uneori, perforațiile unghiilor sunt singurul indiciu. Umflarea unuia sau mai multor degete într-un model asemănător unui cârnat este o manifestare comună a entesopatiei în artrita psoriazică.

B. Date de laborator

Studiile de laborator arată o creștere a ratei de sedimentare a eritrocitelor (VSH), dar nu este prezent factorul reumatoid. Concentrațiile serice de acid uric pot fi ridicate, reflectând rata de reînnoire activă a pielii afectate de psoriazis. Există o corelație între extinderea psoriazisului și concentrația de acid uric, deși guta nu este mai frecventă decât la subiecții fără psoriazis. Descuamarea pielii poate, de asemenea, să epuizeze rezervele de fier.

C. Imagistică

Constatările radiografice sunt foarte utile în distingerea bolii de alte forme de artrită. Se observă eroziuni osoase marginale, precum și distrugeri neregulate ale oaselor și articulațiilor, dând falangelor un aspect de creion ascuțit. Osul spongios periostal nou poate fi proeminent, în special la locurile de inserție a mușchilor și ligamentelor. Astfel de modificări se observă și de-a lungul diafizelor metacarpienelor , metatarsienelor și falangelor. Spondilita psoriazică provoacă sacroileită asimetrică și sindesmofite mai groase decât spondilita anchilozantă.

Tratament

AINS sunt de obicei suficiente pentru cazurile ușoare. Metotrexatul (7,5 până la 20 mg oral o dată pe săptămână) este aproape întotdeauna considerat medicamentul de elecție la pacienții care nu răspund la AINS; acesta poate ameliora manifestările cutanate și artritice. Pentru cazurile cu boală rezistentă la metotrexat, adăugarea de inhibitori ai TNF este adesea eficientă pentru artrita și afectarea pielii în psoriazis. Corticosteroizii sunt

sunt mai puțin eficiente în artrita psoriazică decât în alte forme de artrită inflamatorie și pot declanșa psoriazis pustular în timpul - reducerii treptate a dozelor. De asemenea, antimalaricele pot exacerba psoriazisul. Tratamentul cu succes al leziunilor cutanate singure (de exemplu, terapia PUVA) este uneori însoțit de ameliorarea simptomelor articulare periferice.

Gottlieb A și colab. Ghiduri de îngrijire pentru gestionarea psoriazisului și a artritei psoriazice: Secțiunea 2. Artrita psoriazică: prezentare generală și - ghiduri de îngrijire pentru tratament cu accent pe medicamentele biologice. J Am Acad Dermatol. Mai 2008;58(5):851-64. [PMID: 18423261]
Mease PJ. Evaluarea și actualizarea tratamentului artritei psoriazice. Curr Opin Rheumatol. Iulie 2009;21(4):348-55. [PMID: 19461518]

ARTRITIS REACTIVA

► Los pacientes son positivos a HLA-B27 en 50 a 80% de los casos.

► Cele mai frecvente manifestări sunt oligoartrita, cu conjunctivită, uretrita și ulcere orale.

► Adesea apare după dizenterie sau o infecție cu transmitere sexuală.

► Informații generale

Artrita reactivă (numită anterior sindromul Reiter) este declanșată de infecții gastrointestinale și genito-urinare și se manifestă ca oligoartrită sterilă asimetrică, aproape întotdeauna la nivelul extremităților inferioare. Este frecvent asociată cu entezită. Manifestările extraarticulare sunt frecvente și includ uretrită, conjunctivită, uveită și leziuni mucocutanate. Artrita reactivă este mai frecventă la bărbații tineri și este asociată cu HLA-B27 la 80% dintre pacienții caucazieni și la 50 până la 60% dintre pacienții de

► Manifestaciones clínicas

A. Signos y síntomas

Casi todos los casos de artritis reactiva se presentan una a cuatro semanas después de una infección gastrointestinal (por *Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter)* o de una infección de transmisión sexual *(Chlamydia trachomatis* o tal vez *Ureaplasma urealyticum).* El origen por transmisión sexual o disentérico no influye en las manifestaciones posteriores, pero sí en la relación de géneros, que es de 1:1 después de infecciones intestinales y de 9:1 con predominio de varones después de infecciones de transmisión sexual. El líquido sinovial de las articulaciones afectadas presenta cultivos negativos. Puede haber un síndrome clínico indistinguible sin infección previa aparente; esto sugiere que una infección subclínica puede desencadenar artritis reactiva o que hay otros desencadenantes aún no identificados.

La artritis es casi siempre asimétrica y con frecuencia afecta grandes articulaciones que soportan peso (sobre todo rodilla y tobillo); se observa sacroilitis o espondilitis anquilosante en al menos 20% de los pacientes, en especial después de recurrencias

BAZA DIAGNOSTICULUI

▲ **Figura 20-9.** Balanită circinată cauzată de artrită reactivă (- sindromul Reiter). (Prin amabilitatea lui Susan Lindsley și Dr. MF Rein, Biblioteca de Imagini de Sănătate Publică, CDC.)

culoare.

Simptomele sistemice, inclusiv febra și pierderea în greutate, sunt frecvente la debutul bolii. Leziunile mucocutanate pot include balanită, stomatită și keratodermie blenoragică, imposibil de distins de psoriazisul pustular (Fig. 20-9 și 20-10). Afectarea unghiilor în sindromul Reiter poate imita, de asemenea, modificări psoriazice. Cardita și insuficiența aortică apar ocazional. Deși aproape toate semnele bolii se remit în câteva zile sau săptămâni, artrita poate persista timp de câteva luni sau poate deveni cronică. Recidivele care implică orice combinație de manifestări clinice sunt frecvente și uneori duc la sechele permanente, în special la nivelul articulațiilor.

B. Imagistică

semne radiografice de afectare permanentă sau progresivă a articulațiilor sacroiliace și periferice.

▲ **Figura 20-10.** Queratodermia blenorrágica de las plantas por artritis reactiva (síndrome de Reiter). (Cortesía de Susan Lindsley, Public Health Image Library, CDC.)

Diagnostic diferențial

Inițial, artrita gonococică poate imita artrita reactivă, dar ameliorarea semnificativă după 24 până la 48 de ore de la începerea terapiei cu antibiotice și rezultatele culturilor disting cele două afecțiuni. Afecțiuni precum artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă și artrita psoriazică ar trebui, de asemenea, luate în considerare. Deoarece provoacă leziuni orale, oculare și articulare similare , boala Behçet poate semăna, de asemenea, cu artrita reactivă; cu toate acestea, leziunile orale ale artritei reactive sunt aproape întotdeauna nedureroase, spre deosebire de cele ale bolii Behçet.

Legătura dintre artrita reactivă și infecția cu HIV a fost controversată, dar dovezile actuale indică faptul că frecvența este echivalentă la bărbații activi sexual, indiferent de statutul lor HIV.

► Tratament

AINS au fost principalul tratament. Antibioticele administrate în momentul infecțiilor cu transmitere sexuală nongonococică reduc probabilitatea ca persoana să dezvolte boala. Din păcate, odată ce s-a dezvoltat artrita reactivă, antibioticele nu ameliorează simptomele. Pacienții la care AINS eșuează pot răspunde la sulfasalazină, 1000 mg pe cale orală la fiecare 12 ore, sau la metotrexat, 7,5 până la 20 mg pe cale orală, o dată pe săptămână. Există foarte puține date privind eficacitatea medicamentelor anti-TNF, care sunt eficiente în alte spondiloartropatii.

Carter JD și colab. Artrita reactivă: aspecte clinice și tratament medical . Rheum Dis Clin North Am. 2009 Feb;35(1):21-44. [PMID: 19480995]

ARTRITĂ ȘI BOLI BOLI INFLAMATORII INTESTINALE

Până la 20% dintre persoanele cu boală inflamatorie intestinală (- BII) dezvoltă artrită care complică boala Crohn și, mai rar, colită ulcerativă. În ambele afecțiuni apar două forme distincte de artrită. Prima este artrita periferică, aproape întotdeauna o oligoartrită asimetrică, nedeformantă, a articulațiilor mari, în care afectarea articulară este în paralel cu afectarea intestinală. Artrita începe de obicei la luni până la ani de la debutul anomaliilor intestinale, dar uneori simptomele articulare apar mai devreme, poate atât de proeminente încât pacientul trece cu vederea semnele intestinale. A doua formă de artrită este o spondilită care nu se poate distinge de spondilita anchilozantă prin simptome sau constatări radiografice și are o evoluție independentă de boala intestinală. Aproape 50% din aceste cazuri sunt HLA-B27 pozitive.

Controlul inflamației intestinale elimină de obicei artrita periferică. AINS sunt frecvent necesare în spondilită și trebuie utilizate cu precauție, deoarece pot reactiva boala intestinală la unele persoane. Exercițiile de mișcare treptată, cum ar fi cele recomandate pentru spondilita anchilozantă, sunt adesea utile.

Aproape 66% dintre pacienții cu boala Whipple prezintă - artralgie sau artrită, adesea poliartrită episodică a articulațiilor mari. Artrita precede manifestările gastrointestinale cu ani de zile. De fapt, artrita se remite pe măsură ce se dezvoltă diareea. Prin urmare, boala Whipple trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al artritei episodice inexplicabile.

Juillerat P et al. Manifestări extraintestinale ale bolii Crohn. Digestie. 2007;76(2):141-8. [PMID: 18239406]

V. ARTRITA SEPTICĂ§§§§§§§§§§§§§§§

Artrită bacteriană acută non-gonococică (septică)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Debut acut al artritei monoarticulare inflamatorii, mai ales la nivelul articulațiilor mari portante și la încheieturile mâinilor.

► Leziunile articulare anterioare sau abuzul de medicamente injectabile sunt factori de risc frecvenți.

► Infecție cu microorganisme cauzatoare care se găsesc de obicei în alte părți ale corpului.

► Revărsate articulare care sunt de obicei mari, cu număr tipic de leucocite > 50.000/pl

► Generalități

Artrita bacteriană acută nongonococică apare frecvent atunci când există o anomalie subiacentă. Principalii factori de risc sunt bacteriemia persistentă (de exemplu, utilizarea drogurilor injectabile, endocardita, infecția în alte locuri), articulațiile deteriorate sau protetice (cum ar fi artrita reumatoidă), imunosupresia (de exemplu, diabetul, insuficiența renală avansată, alcoolismul, ciroza și terapia imunosupresoare) și pierderea integrității pielii (de exemplu, psoriazisul sau ulcerul cutanat). *Staphylococcus aureus* este cea mai frecventă cauză a artritei bacteriene nongonococice, reprezentând aproape 50% din toate cazurile. *Staphylococcus aureus rezistent* la meticilină (MRSA) și streptococii de grup B au devenit cauze importante și frecvente ale artritei septice. Artrita bacteriană cauzată de bacterii gram-negative reprezintă aproape 10% din cazuri și este frecventă la utilizatorii de droguri injectabile și la persoanele imunocompromise. *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa* sunt bacteriile gram-negative cel mai frecvent izolate la adulți. Modificările patologice includ grade variate de inflamație acută cu sinovită, revărsat sanguin, formarea de abcese în țesuturile sinoviale sau subcondrale și, dacă tratamentul este inadecvat, distrugerea articulației.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este de obicei acut, cu durere, umflare și senzație de căldură în articulația afectată, care se agravează în câteva ore. Cel mai frecvent este afectat genunchiul; alte localizare comune includ șoldul, încheietura mâinii, umărul și glezna. La utilizatorii de droguri injectabile, pot fi afectate și localizare mai puțin frecventă, cum ar fi articulațiile sternoclaviculare sau sacroiliace. Frisoanele și febra sunt frecvente, dar lipsesc la până la 20% dintre pacienți.

§§§§§§§§§§§§§§Boala Lyme este discutată în capitolul 34.

► Informații generale

Spre deosebire de artrita bacteriană nongonococică, artrita gonococică apare la persoane sănătoase în rest. Cu toate acestea, factorii gazdă influențează expresia bolii: artrita gonococică este de două până la trei ori mai frecventă la femei.

Infecția șoldului de obicei nu produce umflare aparentă, dar provoacă dureri inghinale, care sunt agravate semnificativ de mers. În 15% din cazuri, artrita septică afectează mai mult de o articulație; factorii de risc pentru afecțiuni articulare multiple includ artrita reumatoidă, endocardita asociată și infecția cu streptococ de grup B.

B. Date de laborator

Analiza lichidului sinovial este crucială pentru diagnostic. Numărul de leucocite din acest lichid este aproape întotdeauna mai mare de 50.000/l și adesea >100.000/l, 90% sau mai mult fiind leucocite polimorfonucleare (Tabelul 20-2). Colorația Gram a lichidului sinovial este pozitivă în 75% din infecțiile stafilococice și în 50% din infecțiile gram-negative. Culturile din lichidul sinovial sunt pozitive în 70% până la 90% din cazuri; administrarea de antibiotice înainte de artrocenteză scade probabilitatea unui rezultat pozitiv al culturii. Hemoculturile sunt pozitive la aproape jumătate dintre pacienți.

C. Imagistică

Studiile imagistice sunt, în general, de puțin ajutor în diagnosticarea artritei septice. Cu excepția prezenței revărsatului articular, radiografiile sunt de obicei normale în stadiile incipiente ale bolii; semne de demineralizare pot fi prezente la câteva zile după debutul simptomelor. RMN-ul și tomografia computerizată sunt mai sensibile pentru detectarea lichidului în articulațiile care nu sunt accesibile la examenul fizic (de exemplu, articulația șoldului). Eroziunile osoase și îngustarea spațiului articular, urmate de osteomielită și periostită, pot fi observate în decurs de două săptămâni.

Diagnostic diferențial

Guta și pseudoguta pot provoca artrită monoarticulară inflamatorie acută severă și febră mare; absența cristalelor în analiza lichidului sinovial exclude aceste diagnostice. O manifestare inițială bine recunoscută, deși mai puțin frecventă, a artritei reumatoide este monoartrita inflamatorie acută („pseudoseptică"). Febra reumatică acută afectează multe articulații; boala Still poate semăna cu artrita septică, dar nu există dovezi de laborator ale infecției. Artrita piogenă poate fi suprapusă peste alte tipuri de boli articulare, în special artrita reumatoidă. De fapt, artrita septică (prin analiza lichidului articular) trebuie exclusă la orice pacient cu poliartrită reumatoidă care are o articulație semnificativ mai inflamată decât celelalte.

► Tratament

Tratamentul eficient al artritei septice necesită un regim medicamentos adecvat, împreună cu drenajul articulației infectate . Spitalizarea este întotdeauna necesară. Dacă agentul cauzal nu poate fi identificat clinic sau prin colorare Gram a lichidului sinovial, tratamentul trebuie să înceapă cu antibiotice cu spectru larg eficiente împotriva stafilococilor, streptococilor și organismelor gram-negative. Vancomicina trebuie utilizată ori de câte ori există o probabilitate rezonabilă ca organismul cauzal să fie MRSA. Terapia antibiotică trebuie ajustată după obținerea rezultatelor culturii; durata obișnuită a tratamentului este de șase săptămâni.

Consultația ortopedică timpurie este esențială. Drenajul eficient se realizează, în general, prin lavaj artroscopic și debridare precoce, împreună cu plasarea unui dren. Drenajul chirurgical deschis trebuie efectuat atunci când tratamentul conservator eșuează, în cazurile de osteomielită concomitentă care necesită debridare sau când articulația afectată (de exemplu, șoldul, umărul, articulația sacroiliacă) nu poate fi drenată mai conservator. Tratamentul inițial implică atelarea și ridicarea membrelor. Exercițiile active de amplitudine a mișcărilor, în limitele de toleranță, accelerează recuperarea.

► Prognoză

Evoluția artritei septice depinde în primul rând de starea de sănătate anterioară a pacientului, de microorganismul cauzator (de exemplu, artrita bacteriană cauzată de *S. aureus* este asociată cu un rezultat funcțional slab în aproape 40% din cazuri) și de promptitudinea tratamentului. Pacienții cu o articulație afectată decedează din cauza complicațiilor respiratorii ale infecției în 5 până la 10% din cazuri. Rata mortalității este de 30% la persoanele cu infecție poliarticulară. Anchiloza și distrugerea articulațiilor apar, de asemenea, frecvent atunci când tratamentul este întârziat sau inadecvat.

García-Lechuz J și colab. Recomandări de tratament și strategii pentru gestionarea infecțiilor osoase și articulare. Opinia expertului Pharmacother. Ianuarie 2009;10(1):35-55. [PMID: 19236181]
Margaretten ME și colab. Acest pacient adult are artrită septică? JAMA. 4 aprilie 2007;297(13):1478-88. [PMID: 17405973]
Mathews CJ și colab. Artrita septică: diagnostic actual și algoritm terapeutic. Curr Opin Rheumatol. Iulie 2008;20(4):457-62. [PMID: 18525361]

ARTRITA GNOCOCICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Poliartralgii migratoare prodromale.
- Tenosinovita este un simptom frecvent.
- Monoartrită purulentă în 50% din cazuri.
- Erupție cutanată caracteristică.
- Mai frecvent la femeile tinere în timpul menstruației sau al sarcinii.
- Adesea nu există simptome de uretrită.
- Există un răspuns dramatic la antibiotice.

Artrita gonococică este mai frecventă la bărbați, în special în timpul menstruației și al sarcinii și este rar întâlnită după vârsta de 40 de ani. Este, de asemenea, frecventă la bărbații homosexuali, a căror incidență ridicată a faringitei și proctitei gonococice asimptomatice îi predispune la infecții diseminate. Infecția gonococică diseminată recurentă ar trebui să determine măsurarea rapidă a concentrației de CH50 pentru a detecta orice deficiență congenitală a componentei terminale a complementului (C5, C6, C7 sau C8).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Inițial, poliartralgia migratoare care afectează încheieturile mâinilor, genunchii, gleznele sau coatele este frecventă timp de una până la patru zile. Apoi apar două tipare: primul este caracterizat prin tenosinovită, afectând aproape întotdeauna încheieturile mâinilor, degetele de la mâini, gleznele sau degetele de la picioare și este observat la 60% dintre pacienți; al doilea este monoartrita purulentă, care afectează în general genunchiul, încheietura mâinii, glezna sau cotul și apare în 40% din cazuri. Mai puțin de jumătate dintre pacienți prezintă febră și mai puțin de 25% au simptome genitourinare. Majoritatea pacienților dezvoltă leziuni cutanate asimptomatice, dar foarte caracteristice, constând din două până la

zece pustule necrotice mici distribuite pe extremități, în special pe palme și tălpi.

B. Date de laborator

Numărul mediu de leucocite din sângele periferic este de 10.000/µL și este crescut la mai puțin de 33% dintre subiecți; cu toate acestea, numărul de lichid sinovial este de obicei între 30.000 și 60.000 de celule/µL. Colorația Gram a lichidului sinovial este pozitivă în 25% din cazuri, iar cultura este pozitivă în mai puțin de jumătate. Hemoculturile sunt rareori pozitive. Prelevarea de probe din uretra, faringe și rect trebuie cultivată la toți pacienții, deoarece acestea prezintă adesea rezultate pozitive chiar și în absența simptomelor locale. Metodele de amplificare a acidului nucleic demonstrează o sensibilitate și o specificitate excelente pentru detectarea *Neisseria gonorrhoeae* în zonele tractului genitourinar .

C. Imagistică

Radiografiile sunt de obicei normale sau arată doar edeme ale țesuturilor moi.

Diagnostic diferențial

Artrita reactivă poate produce monoartrită acută la o persoană tânără, dar se distinge prin culturi negative, sacroiliită și lipsă de răspuns la antibiotice. Borrelioza Lyme care afectează genunchiul este mai puțin acută și nu prezintă culturi pozitive; în plus, poate fi precedată de expunere cunoscută la căpușe și o erupție cutanată caracteristică. Analiza lichidului sinovial exclude guta, pseudoguta și artrita bacteriană nongonococică. Febra reumatică și sarcoidoza pot produce tenosinovită migratoare, dar au și alte caracteristici distinctive. Endocardita infecțioasă cu artrită septică poate semăna cu infecția gonococică diseminată. Ocazional, meningococemia se prezintă cu un tablou clinic similar cu cel al infecției gonococice diseminate; hemoculturile stabilesc diagnosticul corect.

► Tratament

În majoritatea cazurilor, pacienții cu suspiciune de artrită gonococică trebuie spitalizați pentru a confirma diagnosticul, a exclude endocardita și a iniția tratamentul. Deși anterior se recomanda tratamentul ambulatoriu, creșterea rapidă a gonococilor rezistenți la penicilină face recomandabil tratamentul inițial cu internare. Aproximativ 4 până la 5% dintre gonococii izolați produc p-lactamază, care conferă rezistență la penicilină, iar alte 15 până la 20% dintre speciile gonococice au mutații cromozomiale care generează rezistență relativă la acest antibiotic. Recomandarea pentru tratamentul inițial este administrarea unei cefalosporine de generația a treia: 1 g de ceftriaxonă zilnic, intravenos (sau la fiecare 12 ore când se suspectează meningită sau endocardită concomitentă); sau 1 g de cefotaximă IV la fiecare 8 ore; sau 1 g de ceftizoximă IV la fiecare 8 ore. Rezistența la fluorochinolone este observată în prezent la >6% dintre bărbații heterosexuali infectați, așa că nu mai este recomandată pentru tratamentul anomaliilor gonococice în Statele Unite. Se utilizează numai dacă rezultatele culturilor demonstrează că organismul este sensibil. Odată ce starea pacientului se ameliorează cu antibiotice parenterale în decurs de 24 până la 48 de ore, tratamentul se schimbă cu cefiximă, 400 mg oral la fiecare 12 ore, sau cefpodoximă, 400 mg oral la fiecare 12 ore, timp de șapte până la zece zile.

► Prognoză

Artrita gonococică răspunde de obicei dramatic în 24 până la 48 de ore de la inițierea tratamentului cu antibiotice, iar drenajul articulațiilor infectate este rareori necesar. Recuperarea completă este norma.

García-De La Torre I și colab. Artrita gonococică și nongonococică. Rheum Dis Clin North Am. 2009 februarie;35(1):63-73. [PMID: 19480997]

MANIFESTĂRI REUMATICE DIN INFECȚIA CU HIV

Infecția cu HIV este asociată cu mai multe afecțiuni reumatice , cel mai frecvent artralgie și artrită. Sindromul articular dureros HIV produce artralgie severă cu un model oligoarticular asimetric care se rezolvă în 24 de ore; examinarea articulară este normală. Artrita asociată cu HIV este un proces oligoarticular asimetric cu dovezi obiective de artrită și o evoluție autolimitată care durează de la săptămâni la luni. Artrita psoriazică și artrita reactivă afectează persoanele infectate cu HIV și pot fi severe; nu se știe încă dacă incidența acestor afecțiuni este mai mare la populațiile infectate cu HIV. Aceste spondiloartropatii se ameliorează uneori cu AINS, deși nu întotdeauna. În era terapiei antivirale extrem de active, medicamentele imunosupresoare pot fi utilizate la pacienții infectați cu HIV, dacă este necesar, dar numai selectiv și cu mare precauție. Slăbiciunea musculară însoțită de niveluri ridicate de creatin kinază poate rezulta din miopatia legată de inhibitorii nucleozidici ai transcriptazei inverse sau din miopatia legată de HIV; tablourile clinice ale acestor două afecțiuni seamănă cu cele ale polimiozitei idiopatice, dar biopsiile musculare prezintă o inflamație minimă. Mai rar apare miozită inflamatorie, care este imposibil de distins de polimiozita idiopatică.

Nguyen BY și colab. Manifestări reumatice asociate cu HIV în era terapiei antiretrovirale extrem de active. Curr Opin Rheumatol. Iulie 2009;21(4):404-10. [PMID: 19444116]
Patel N și colab. Infecția cu HIV și bolile reumatice: spectrul schimbător al enigmei clinice. Rheum Dis Clin North Am. 2009 Feb;35(1): 139-61. [PMID: 19481002]

ARTRITA VIRALĂ

Artralgia este frecventă în cursul infecțiilor acute cu multe virusuri, dar artrita sinceră este mai puțin frecventă. O excepție notabilă este infecția acută cu parvovirusul B19, care produce poliartrită acută în 50 până la 60% din cazuri la adulți (copiii infectați dezvoltă o erupție febrilă cunoscută sub numele de eritem infecțios). Artrita poate imita artrita reumatoidă, dar este aproape întotdeauna autolimitată și se rezolvă în câteva săptămâni . Diagnosticul se stabilește prin prezența anticorpilor IgM specifici împotriva parvovirusului B19. Poliartrita autolimitată este, de asemenea, frecventă în infecția acută cu hepatită B și apare aproape întotdeauna înainte de apariția icterului. Pot fi prezente urticarie sau alte tipuri de erupții cutanate. De fapt, tabloul clinic seamănă cu cel al bolii serului (vezi Boala atopică mai jos). Nivelurile serice ale transaminazelor sunt crescute, iar testele pentru antigenul de suprafață al hepatitei B sunt pozitive. Nivelurile serice ale complementului sunt adesea scăzute în timpul artritei active și se normalizează după remisie. Incidența poliartritei asociate cu hepatita B a scăzut considerabil odată cu introducerea vaccinului împotriva hepatitei B. Programele eficiente de vaccinare din Statele Unite au eliminat infecțiile acute cu rubeolă, care anterior erau o cauză frecventă a poliartritei virale. Modificările aduse vaccinului

împotriva rubeolei (un vaccin viu atenuat) au redus, de asemenea, considerabil incidența poliartritei induse de vaccinare.

Infecția cronică cu hepatita C este asociată cu poliartralgie cronică în până la 20% din cazuri și cu poliartrita cronică în 3 până la 5%. Ambele afecțiuni pot imita artrita reumatoidă, iar prezența factorului reumatoid la majoritatea persoanelor infectate cu hepatita C complică și mai mult diagnosticul. De fapt, artrita asociată cu hepatita C este frecvent diagnosticată confundat cu artrita reumatoidă. Este dificil să se diferențieze artrita și artralgia care apar odată cu hepatita C de co-apariția acestui tip de hepatită și a artritei reumatoide, deoarece aceasta din urmă provoacă întotdeauna inflamația obiectivă a articulațiilor (nu doar artralgie) și poate fi erozivă (artrita asociată cu hepatita C nu este erozivă). Prezența anticorpilor împotriva CCP indică un diagnostic de artrită reumatoidă.

Palazzi C și colab. Artrita asociată cu virusul hepatitei C. Autoimmun Rev. Octombrie 2008;8(1):48-51. [PMID: 18707027]
Vassilopoulos D și colab. Artrita asociată viral 2008: considerații clinice, epidemiologice și fiziopatologice. Arthritis Res Ther. 2008;10(5):215. [PMID: 18828883]

INFECȚII OASE V

OSTEOMIELITĂ PIOGENICĂ ACUTĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Febră și frisoane asociate cu durere și hipersensibilitate a osului afectat.
- O cultură osoasă sau o biopsie este de obicei necesară pentru stabilirea diagnosticului.
- VSH-ul este adesea extrem de mare (de exemplu, > 100 mm/h).
- Radiografiile în stadiile incipiente ale bolii sunt negative.

Generalități

Osteomielita este o infecție gravă, adesea dificil de diagnosticat și tratat. Infecția osoasă apare ca o consecință a: 1) diseminării hematogene a bacteriilor; 2) invaziei unui focar de infecție contiguu; și 3) pierderii continuității pielii în contextul insuficienței vasculare.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Osteomielita hematogenă. Osteomielita rezultată din bacteriemie este o afecțiune care apare în cazurile de anemie falciformă, la utilizatorii de droguri injectabile, în diabet zaharat sau la vârstnici. Pacienții cu această formă de osteomielită prezintă debut brusc cu febră mare, frisoane, durere și sensibilitate la nivelul osului afectat. Sediul osteomielitei și microorganismul cauzator depind de gazdă. La persoanele cu hemoglobinopatii, cum ar fi anemia falciformă, osteomielita este secundară salmonelozei de 10 ori mai frecvent decât în cazul altor bacterii. Osteomielita la utilizatorii de droguri injectabile este mai frecventă la nivelul coloanei vertebrale. Deși *S. aureus* este cel mai frecvent microorganism în acest context, infecțiile gram-negative, în special *speciile de P. aeruginosa* și Serratia, sunt, de asemenea, frecvente. Progresia rapidă către abces epidural, care provoacă febră, durere și pierderi senzoriale și motorii, nu este neobișnuită. La pacienții vârstnici cu osteomielită hematogenă, cele mai frecvente localizări sunt corpurile vertebrale toracice și lombare. Factorii de risc includ diabetul, cateterele intravenoase și cateterele urinare amânate. Acești pacienți prezintă de obicei caracteristici clinice mai subtile, inclusiv febră moderată și creștere treptată a durerilor osoase.

2. Osteomielită provenită dintr-un focar contiguu de infecție. Înlocuirea articulară cu proteze, ulcerele de presiune, procedurile neurochirurgicale și traumatismele duc frecvent la infecții ale țesuturilor moi care se răspândesc la os. *Staphylococcus aureus* și *S. epidermidis* sunt cele mai frecvente microorganisme. Semnele localizate de inflamație sunt de obicei prezente, dar febra mare sau alte semne de toxicitate aproape niciodată nu se observă. Artrita septică și celulita se răspândesc, de asemenea, la osul adiacent.

3. Osteomielită asociată cu insuficiența vasculară. Pacienții cu diabet zaharat și insuficiență vasculară sunt predispuși la o formă foarte problematică de osteomielită. Cele mai frecvent afectate locuri sunt piciorul și glezna. Anomalia provine dintr-un ulcer sau altă ruptură a pielii, care este de obicei încă prezentă atunci când pacientul solicită asistență medicală, dar aproape întotdeauna trece neobservată. Durerea osoasă este mai puțin frecventă sau mascată de neuropatia asociată. De asemenea, febra este de obicei absentă. Doi indicatori ai faptului că pacientul are osteomielită sunt capacitatea de a introduce cu ușurință o sondă sterilă printr-un ulcer al pielii în os și un ulcer al pielii cu o suprafață mai mare de 2 cm^2.

B. Date imagistice și de laborator

Radiografia simplă este cea mai ușor disponibilă procedură imagistică pentru diagnosticarea osteomielitei, dar poate produce rezultate fals negative în stadiile incipiente. Constatările radiografice inițiale pot include edemul țesuturilor moi, pierderea planurilor tisulare și, în special, demineralizarea osoasă periarticulară. Eroziunea osoasă și modificările oaselor spongioase apar la aproximativ două săptămâni după debutul simptomelor , urmate de periostită.

RMN-ul, CT-ul și scintigrafia osoasă cu ajutorul medicinei nucleare sunt mai sensibile decât radiografiile convenționale. RMN-ul este cel mai util, în special pentru demonstrarea gradului de afectare a țesuturilor moi. Scintigrafia osoasă cu radionuclizi este cea mai utilă atunci când se suspectează osteomielită, dar nu există o localizare evidentă.

Studiile de medicină nucleară pot detecta, de asemenea, situsuri multifocale de infecție. Ecografia este utilă pentru diagnosticarea -revărsatelor intraarticulare și a acumulării de lichide în țesuturile moi extraarticulare, dar nu și pentru identificarea infecțiilor osoase.

Identificarea agentului patogen cauzator este o etapă crucială în alegerea terapiei antibiotice. Biopsia osoasă pentru cultură este necesară, cu excepția pacienților cu osteomielită hematogenă care au hemoculturi pozitive. Culturile din ulcere, răni sau fistule supraiacente nu sunt fiabile.

Diagnostic diferențial

Osteomielita hematogenă acută trebuie diferențiată de artrita supurativă, febra reumatică și celulită. Formele mai subacute trebuie diferențiate de tuberculoză sau infecții fungice osoase și sarcom Ewing sau, în cazul osteomielitei vertebrale, de tumora metastatică. Când osteomielita afectează vertebrele, discul este lezat, o constatare care nu se observă în cazul tumorilor.

Complicații

Tratamentul inadecvat al infecțiilor osoase poate duce la cronicizare, un risc care poate fi crescut de întârzierea diagnosticului și tratamentului. Răspândirea la articulațiile sau oasele adiacente poate complica osteomielita acută. Infecțiile osoase recurente pot provoca anemie, o creștere marcată a ratei de sedimentare a eritrocitelor (VSH), pierdere în greutate, slăbiciune și, rareori, amiloidoză sau sindrom nefrotic. Hiperplazia pseudoepiteliomatoasă, carcinomul cu celule scuamoase sau fibrosarcomul pot uneori da naștere la țesut infectat persistent.

► Tratament

La majoritatea pacienților, sunt necesare debridarea osului necrotic și administrarea prelungită de antibiotice . Pacienții cu osteomielită a corpilor vertebrali și abces epidural necesită decompresie neurochirurgicală urgentă. În funcție de locul și amploarea debridării, pot fi necesare proceduri de stabilizare, umplere, acoperire sau revascularizare. Antibioticele parenterale au fost administrate în general timp de cel puțin șase săptămâni. Tratamentul oral cu chinolone (de exemplu, ciprofloxacină, 750 mg la fiecare 12 ore) timp de șase până la opt săptămâni a demonstrat o eficacitate comparabilă cu antibioticele parenterale standard în osteomielita cronică cauzată de organisme sensibile. În tratarea osteomielitei cauzate de *S. aureus,* chinolonele sunt aproape întotdeauna combinate cu rifampicina, 300 mg oral la fiecare 12 ore.

► Prognoză

Dacă sterilitatea leziunii este obținută în două până la patru zile, se poate aștepta un rezultat bun în aproape toate cazurile, cu condiția să nu existe o compromitere a sistemului imunitar. Cu toate acestea, se poate dezvolta o progresie cronică a bolii, în special la nivelul extremităților pelvine și la persoanele cu probleme circulatorii (de exemplu, diabetici).

Butalia S și colab. Acest pacient cu diabet are osteomielită a extremităților inferioare? JAMA. 20 februarie 2008;299(7):806-13. [PMID: 18285592]
Conterno LO și colab. Antibiotice pentru tratarea osteomielitei cronice la adulți. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3): CD004439. [PMID: 19588358]

INFECȚII FUNGICE DE OASE ȘI ARTICULAȚII

Infecțiile fungice ale sistemului osos sunt de obicei secundare unei infecții primare într-un alt organ, frecvent plămânii (Capitolul 36). Deși leziunile scheletice au o predilecție pentru porțiunile spongioase ale oaselor lungi și ale corpurilor vertebrale, leziunea predominantă (un granulom cu grade variabile de necroză și formarea de abcese) nu produce niciun tablou clinic caracteristic.

Diferențierea de alte infecții focale cronice depinde de studiile de cultură ale lichidului sinovial sau țesuturilor obținute din leziunea locală. Testele serologice oferă suport preliminar pentru diagnostic.

1. Candidoză

Osteomielita *candidozică* apare cel mai adesea la persoanele slăbite și malnutrite care au fost spitalizate îndelungat din cauza cancerului, neutropeniei, traumatismelor, procedurilor chirurgicale abdominale complicate sau utilizării de medicamente injectabile. Cateterele intravenoase infectate servesc adesea drept sursă hematogenă a microorganismului. Și articulațiile protetice se pot infecta cu *Candida* .

speciile *de Candida sensibile* , fluconazolul, 200 mg administrat oral la fiecare 12 ore, poate fi la fel de eficient ca amfotericina B (Capitolul 36).

Richardson M și colab. Epidemiologia în schimbare a infecțiilor fungice sistemice. Clin Microbiol Infect. Mai 2008; 14 (Supliment 4): 5-24. [PMID: 18430126]

2. Coccidioidomicoză

Coccidioidomicoza oaselor și articulațiilor este secundară infecției pulmonare primare. Artralgia cu edem periarticular, în special al genunchilor și gleznelor, care apare ca o manifestare nespecifică a coccidioidomicozei sistemice , trebuie distinsă de infecția osoasă sau articulară propriu-zisă. Anomaliile osoase se găsesc de obicei în osul spongios al vertebrelor sau în apropierea capetelor oaselor lungi, la inserțiile tendinoase ale acestora. Inițial, aceste defecte sunt osteolitice și, prin urmare, pot imita o tumoră metastatică sau un mielom.

Diagnosticul precis depinde de recuperarea *Coccidioides immitis* din leziune sau de examinarea histopatologică a țesutului obținut prin biopsie deschisă. Titrurile crescânde ale anticorpilor fixatori ai complementului oferă, de asemenea, dovezi ale naturii diseminate a bolii.

Antifungicele azolice orale (fluconazol, 200 până la 400 mg zilnic sau itraconazol, 200 mg la fiecare 12 ore) au devenit tratamentul preferat pentru coccidioidomicoza osoasă și articulară. Infecția cronică este rareori vindecată cu antifungice, iar excizia chirurgicală a osului și a țesuturilor moi infectate poate fi necesară; în cazurile de infecții persistente, progresive, amputația poate fi singura soluție. Imobilizarea articulațiilor cu gipsuri și evitarea susținerii greutății sunt adecvate. Sinovectomia, debridarea articulară și artrodeza sunt rezervate infecțiilor articulare mai avansate.

Ampel NM. Coccidioidomicoza: o trecere în revistă a progreselor recente. Clin Chest Med. 2009 iunie;30(2):241-51. [PMID: 19375631]
Blair JE. Tratament de ultimă generație pentru infecțiile scheletice cauzate de coccidioidomicoză . Ann NY Acad Sci. 2007 sept.;1111:422-33. [PMID: 17395727]

3. Histoplasmoză

Afectarea focală scheletică sau articulară prin histoplasmoză este rară; în general, răspândirea are loc dintr-un loc primar din plămâni. Leziunile scheletice pot fi simple sau multiple și nu sunt caracteristice.

Kauffman CA. Histoplasmoză. Clin Chest Med. 2009 iunie; 30(2): 217-25. [PMID: 19375629]
Sen D și colab. Prezentarea articulară a histoplasmozei diseminate. Clin Rheumatol. Mai 2007;26(5):823-4. [PMID: 16724167]

Tuberculoza oaselor și articulațiilor

Tuberculoza coloanei vertebrale (boala Pott)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Se observă în principal la migranții din țările în curs de dezvoltare sau la persoanele cu imunitate compromisă.

► Dureri de spate și deformare giboasă.

- Dovezi radiografice ale afectării vertebrale.
- Dovezi ale *prezenței Mycobacterium tuberculosis* în aspirate sau biopsii ale leziunilor spinale.

Generalități

În țările în curs de dezvoltare, tuberculoza musculo-scheletică afectează aproape întotdeauna copiii. Cu toate acestea, în Statele Unite, infecția musculo-scheletică este mai frecvent întâlnită la imigranții adulți din țări cu o prevalență ridicată a tuberculozei sau se dezvoltă în prezența imunosupresiei (de exemplu, infecția cu HIV, tratamentul cu inhibitori ai TNF). Tuberculoza coloanei vertebrale (boala Pott) reprezintă aproximativ 50% din cazurile de infecție musculo-scheletică *cu M. tuberculosis* (Capitolul 9). Însămânțarea infecțioasă la nivelul vertebrelor poate apărea prin diseminare hematogenă din tractul respirator în momentul infecției primare; boala clinică se dezvoltă ani mai târziu, ca urmare a reactivării. Vertebrele toracice și lombare sunt cele mai frecvente locuri de afectare vertebrală; infecția vertebrală este însoțită de abcese paravertebrale reci în 75% din cazuri.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții raportează dureri de spate, adesea prezente timp de luni de zile și uneori asociate cu dureri radiculare și slăbiciune la nivelul extremităților inferioare. Simptomele constituționale sunt aproape niciodată prezente și mai puțin de 20% dintre subiecți au boală pulmonară activă. Distrugerea feței anterioare a corpului vertebral poate produce cocoașa caracteristică.

B. Date de laborator

Majoritatea pacienților prezintă o reacție pozitivă la derivatul proteic purificat (PPD). Culturile abceselor paravertebrale și biopsiile leziunilor vertebrale sunt pozitive în 70 până la 90% din cazuri. Biopsiile relevă granuloame cazeoase caracteristice în majoritatea cazurilor. Izolarea *M. tuberculosis* dintr-un loc extraspinal este suficientă pentru a stabili diagnosticul în circumstanțe clinice adecvate.

C. Imagistică

Radiografiile pot evidenția leziuni litice și sclerotice, precum și distrugerea osului vertebral, dar acestea sunt normale în stadiile incipiente ale bolii. Tomografia computerizată poate demonstra extinderea infecției la nivelul țesutului moale paraspinal; RMN-ul este tehnica imagistică de elecție pentru detectarea compresiei măduvei spinării sau a caudae equina.

Diagnostic diferențial

Tuberculoza spinală trebuie diferențiată de infecțiile spinale subacute și cronice cauzate de microorganisme piogene, *Brucella* și fungi, precum și de neoplasmele maligne.

Complicații

Cea mai gravă complicație a tuberculozei spinale este paraplegia cauzată de compresia măduvei spinării sau a caudae equina.

Tratament

Tratamentul antimicrobian trebuie instituit timp de șase până la nouă luni. Izoniazida, rifampicina, pirazinamida și etambutolul sunt aproape întotdeauna administrate timp de două luni, urmate de izoniazidă și rifampicina timp de încă patru până la șapte luni (Capitolul 9). Terapia medicamentoasă singură este adesea suficientă; cu toate acestea, intervenția chirurgicală este indicată atunci când există implicare neurologică sau instabilitate spinală severă.

Luzzati R și colab. Diagnosticul, gestionarea și prognosticul infecției spinale suspectate clinic. J Infect. 2009 Apr;58(4):259-65. [PMID: 19268368]

ARTRITA TUBERCULOASĂ

Infecția articulară periferică cu *Mycobacterium tuberculosis* se prezintă aproape întotdeauna ca o artrită monoarticulară, care durează de săptămâni până la luni (sau mai mult), dar mai rar se prezintă acut, cu un tablou clinic similar artritei septice. Poate afecta orice articulație, dar cel mai frecvent sunt implicate șoldul și genunchiul. Simptomele constituționale și febra sunt rare. Tuberculoza poate provoca, de asemenea, tenosinovită cronică a mâinii și încheieturii mâinii. Distrugerea articulației are loc mult mai lent decât în artrita septică cauzată de microorganisme piogene. Lichidul sinovial prezintă caracteristici inflamatorii, dar nu în măsura observată în infecțiile piogene, cu un număr de leucocite de 10.000 până la 20.000 celule/µL. Frotiurile de lichid sinovial sunt pozitive pentru bacili acido-rezistenți într-o minoritate de cazuri, dar culturile acestui lichid sunt pozitive la 80% dintre pacienți. Deoarece rezultatele culturilor pot dura săptămâni, procedura de diagnostic de elecție este aproape întotdeauna biopsia sinovială, care oferă constatări patologice caracteristice și culturi pozitive în >90% din cazuri. Antibioticele sunt pilonul principal al tratamentului. La câțiva pacienți cu tuberculoză pulmonară activă, se dezvoltă poliartrita sterilă reactivă asociată cu eritem nodos (boala Poncet).

Gardam M și colab. Osteomielită și artrită micobacteriene. Infect Dis Clin North Am. Decembrie 2005;19(4):819-30. [PMID: 16297734]
Kroot EJ și colab. Boala Poncet: artrită reactivă care însoțește tuberculoza . Două rapoarte de caz și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Rheumatology (Oxford). 2007 Mar;46(3):484-9. [PMID: 16935915]

ARTRITA ȘI SARCOIDOZA

Frecvența artritei la persoanele cu sarcoidoză variază de la 10% la 35%, conform rapoartelor disponibile. Aproape întotdeauna se prezintă cu un debut acut, dar simptomele articulare pot apărea insidios și adesea preced alte manifestări ale bolii. Genunchii și gleznele sunt cel mai frecvent afectate, dar orice articulație poate fi implicată. Distribuția afectării articulare este poliarticulară și simetrică. Artrita este autolimitată și se rezolvă după câteva săptămâni sau luni; artrita cronică rezultată, distrugerea articulațiilor sau deformarea semnificativă sunt rare. Artropatia sarcoidozică este asociată cu eritemul nodos, dar diagnosticul depinde de demonstrarea altor manifestări extraarticulare ale bolii și, în special, de evidențierea granuloamelor necazeane prin biopsie. În artrita cronică, radiografiile arată modificări tipice ale oaselor extremităților, cu cortex intact și modificări chistice.

În sarcoidoză, tratamentul artritei este simptomatic și de susținere. Colchicina poate fi utilă. O cură scurtă de corticosteroizi este eficientă la pacienții cu afecțiuni articulare severe și progresive.

ALTE BOLI REUMATICE

MANIFESTĂRI REUMATICE ALE CANCERULUI

Sindroamele reumatologice pot fi manifestări ale unei varietăți de tipuri de cancer (Tabelul 39-13). Dermatomiozita la adulți, de exemplu, este adesea asociată cu cancerul. Osteoartropatia pulmonară hipertrofică este caracterizată prin triada poliartritei, acrobație recentă a degetelor și formare osoasă nouă periostală. Este asociată atât cu boli maligne (de exemplu, cancere pulmonare și intratoracice), cât și cu boli non-maligne (de exemplu, cardiopatie cianotică, ciroză și abces pulmonar). Poliartrita asociată cancerului este rară; formele oligoarticulare și poliarticulare sunt observate și trebuie luate în considerare atunci când „artrita reumatoidă seronegativă" apare brusc la o persoană în vârstă. Fasceita palmară se prezintă ca o umflare palmară bilaterală cu contracturi ale degetelor; poate fi primul indiciu al cancerului, în special al carcinomului ovarian. Sinovita remisivă seronegativă cu edem non-pitting („RS3PE") se prezintă ca o poliartrită simetrică a articulațiilor mici, însoțită de edem non-pitting la nivelul mâinilor; poate fi idiopatică sau asociată cu tumori maligne. Purpura palpabilă secundară vasculitei leucocitoclastice poate fi prima plângere a tulburărilor mieloproliferative. Leucemia cu celule păroase este uneori însoțită de vasculită a vaselor medii, cum ar fi poliarterita nodoasă. Leucemia acută poate provoca dureri articulare de intensitate disproporționată față de inflamația și căldura prezente. Artrita leucemică complică aproximativ 5% din cazuri. Manifestările reumatice ale sindroamelor mielodisplazice includ vasculita cutanată, sindroamele asemănătoare lupusului, neuropatia și artrita episodică severă. Eritromelalgia, hiperemia dureroasă și căldura la nivelul extremităților, care, spre deosebire de fenomenul Raynaud, se ameliorează odată cu expunerea la frig sau ridicarea membrului, sunt adesea legate de tulburările mieloproliferative, în special trombocitemia esențială.

Naschitz JE și colab. Sindroame musculo-scheletice asociate cu malignitate (excluzând osteoartropatia hipertrofică). Curr Opin Rheumatol. Ianuarie 2008;20(1):100-5. [PMID: 18281865]

Racanelli V și colab. Tulburări reumatice ca sindroame paraneoplazice. Autoimmun Rev. 2008 mai;7(5):352-8. [PMID: 18486921]

ARTROPATÍA NEURÓGENA (articulația de Charcot)

Artropatia neurogenă este distrugerea articulară rezultată din pierderea sau afectarea propriocepției, a percepției durerii și a senzației de temperatură. Deși este cel mai adesea asociată cu tabes dorsalis, este observată mai frecvent în neuropatia diabetică, siringomielie, leziuni ale măduvei spinării, anemia pernicioasă, lepră și leziuni ale nervilor periferici. Pe măsură ce tonusul muscular normal și reflexele de protecție se pierd, se dezvoltă o boală articulară degenerativă secundară, rezultând o articulație mărită, moale și relativ nedureroasă, cu eroziuni extinse ale cartilajului, formarea de osteofite și osteofite multiple.

de 0.6 mg por vía oral dos veces al día es más eficaz para la profilaxis que para las crisis agudas. La aspiración de la articulación inflamada y la inyección intraarticular de triamcinolona, 10 a 40 mg, según el tamaño, también son útiles en casos resistentes.

Tratamentul este îndreptat către boala primară. Se utilizează dispozitive mecanice pentru a susține greutatea și a preveni traumele ulterioare. În unele cazuri, amputarea este inevitabilă.

Thompson P şi colab. Piciorul diabetic: osteoartropatia neuropatică Charcot. Adv Skin Wound Care. 2009 februarie; 22(2): 72-3. [PMID: 19155710]

REUMATISM PALINDROMIC

Reumatismul palindromic este o boală de cauză necunoscută, caracterizată prin atacuri frecvente, recurente (la intervale neregulate) de inflamație acută a articulațiilor. Pot fi prezente și dureri și edeme periarticulare, precum și noduli subcutanați tranzitorii. Atacurile se rezolvă în câteva ore până la zile. Articulațiile genunchiului și ale degetelor sunt cel mai frecvent afectate, dar poate fi implicată orice articulație periferică. Nu se observă alte manifestări sistemice în afară de febră. Deși pot apărea sute de atacuri pe o perioadă de ani, nu există leziuni articulare permanente. Constatările de laborator sunt de obicei normale. Reumatismul palindromic trebuie distins de artrita gutoasă acută și de debutul acut atipic al artritei reumatoide. La unii pacienți, reumatismul palindromic este prodromul artritei reumatoide.

Tratamentul simptomatic cu AINS este de obicei suficient în timpul atacurilor. Hidroxiclorochina poate fi utilă pentru prevenirea recurențelor.

OSTEONECROZĂ (necroză avasculară a oaselor)

Osteonecroza este o complicație a utilizării corticosteroizilor, alcoolismului, traumatismelor, bolilor vasculare sistemice (SVD), pancreatitei, gutei, anemiei falciforme, sindroamelor disbarice (adică tulburărilor de decompresie) și bolilor infiltrative (de exemplu, boala Gaucher). Cele mai frecvent afectate locuri sunt capetele femurale proximale și distale, rezultând dureri de șold sau genunchi. Alte locuri afectate includ gleznele, umerii și coatele. Terapia cu bifosfonați a fost rareori asociată cu osteonecroza maxilarului, aproape întotdeauna atunci când bifosfonatul este utilizat pentru a trata cancerul metastatic sau mielomul multiplu, nu osteoporoza. Inițial, radiografiile sunt de obicei normale; RMN-ul, CT-ul și scintigrafia osoasă sunt tehnici mai sensibile. Tratamentul include evitarea sprijinirii pe articulația afectată timp de cel puțin câteva săptămâni. Utilitatea decompresiei chirurgicale a măduvei spinării este controversată. Pentru osteonecroza șoldului, au fost rafinate diverse proceduri pentru a păstra capul femural în stadiul incipient al bolii, inclusiv grefa osoasă vascularizată și nevascularizată. Aceste proceduri sunt cele mai eficiente în evitarea sau prevenirea necesității artroplastiei totale de șold la pacienții tineri fără boală avansată. Fără o intervenție reușită de acest tip, necroza avasculară progresează de obicei în mod natural de la infarct osos la colaps cortical, rezultând o disfuncție articulară semnificativă. Artroplastia totală de șold este rezultatul obișnuit pentru toți pacienții eligibili pentru această procedură.

Petrigliano FA şi colab. Osteonecroza şoldului: abordări noi pentru evaluare şi tratament. Clin Ortho Relat Res. Decembrie 2007; 465:53-62. [PMID: 17906590]

Rizzoli R şi colab. Osteonecroza maxilarului şi tratamentul osteoporozei cu bifosfonaţi. Bone. Mai 2008;42(5):841-7. [PMID: 18314405]

BOLI ALERGICE*

Alergia este un răspuns de hipersensibilitate mediat imun la un antigen extern, manifestat prin inflamația țesuturilor și disfuncție organică. Aceste răspunsuri au o bază genetică, dar expresia clinică a bolii depinde atât de răspunsul imun, cât și de expunerea la antigen. Tulburările alergice pot fi locale sau sistemice. Deoarece alergenul este extern (adică din mediul înconjurător), pielea și tractul respirator sunt organele cel mai frecvent afectate în bolile alergice. Reacțiile alergice pot apărea și la nivelul vaselor de sânge, al tractului digestiv sau al altor organe. Anafilaxia este cea mai extremă formă de alergie sistemică.

► Clasificarea imună

Scopul unei clasificări imune a răspunsurilor de hipersensibilitate, cum ar fi cea prezentată mai jos, este de a servi drept bază rațională pentru diagnostic și tratament.

A. Hipersensibilitate de tip I, mediată de IgE (imediată)

Anticorpii IgE ocupă situsurile receptorilor de pe mastocite. La câteva minute după expunerea la alergen, un antigen multivalent se leagă de moleculele IgE adiacente, activând mastocitele și inducând degranularea acestora. Manifestările clinice depind de efectele mediatorilor eliberați în organele țintă. Atât mediatorii preformați, cât și cei noi produși provoacă vasodilatație, contracția mușchilor netezi viscerali, stimularea glandelor secretoare de mucus, creșterea permeabilității vasculare și inflamația țesuturilor. Metaboliții acidului arahidonic, citokinele și alți mediatori induc un răspuns inflamator în fază tardivă care apare câteva ore mai târziu. Există două subgrupuri clinice de alergie mediată de IgE: atopia și anafilaxia.

1. Atopie. Termenul „atopie” se aplică unui grup de boli (rinită alergică, astm alergic, dermatită atopică și gastroenteropatie alergică) care apar la persoanele cu predispoziție ereditară de a dezvolta un răspuns IgE specific la un antigen ca răspuns la alergeni din mediu sau alimentari. Alergenii transportați prin aer, cum ar fi polenul, sporii de mucegai, mătreața animalelor de companie și acarienii din praful de casă, sunt factori declanșatori frecvenți ai conjunctivitei alergice, rinitei și astmului. Originea alergică a dermatitei atopice nu este încă pe deplin înțeleasă, dar simptomele la unii pacienți pot fi declanșate de expunerea la antigenul acarianului și de ingerarea anumitor alimente. Există o puternică tendință familială de a dezvolta atopie.

Apreciem contribuțiile domnului Jeffrey L. Kishiyama, medic, și ale domnului Daniel C. Adelman, medic.

2. Anafilaxie. Anumiți alergeni, în special medicamente, veninuri de insecte, latex și alimente, pot induce un răspuns anticorp IgE, ducând la o eliberare pe scară largă de mediatori din mastocite și provocând anafilaxie sistemică caracterizată prin: 1) hipotensiune arterială sau șoc din cauza vasodilatației extinse; 2) bronhospasm; 3) contracția mușchilor gastrointestinali și uterini; și 4) urticarie sau angioedem. Această tulburare poate fi fatală și afectează atât persoanele atopice, cât și pe cele non-atopice. Urticaria și angioedemul izolate sunt forme cutanate de anafilaxie, mult mai frecvente și cu un prognostic mai bun.

B. Hipersensibilitate de tip II, mediată de anticorpi (citotoxică)

Reacțiile citotoxice implică un răspuns specific de anticorpi IgG sau IgM împotriva antigenelor legate de celulă. Aceasta duce la activarea cascadei complementului și la distrugerea celulei de care este legat antigenul. Exemplele includ anemia hemolitică autoimună și boala hemolitică Rh a nou-născutului.

C. Hipersensibilitate de tip III, mediată de complexe imune

Reacțiile mediate de complexe imune apar atunci când un antigen și anticorpi IgG sau IgM formează complexe imune circulante. Depunerea acestor complexe în țesuturi sau în endoteliul vascular poate provoca leziuni tisulare mediate de complexe imune prin activarea cascadei complementului, generarea de anafilatoxină și chemotaxia leucocitelor polimorfonucleare. Boala serică este exemplul clasic de hipersensibilitate de tip III. Boala complexelor imune se poate dezvolta și în cazuri de infecții cronice, cum ar fi endocardita bacteriană subacută și hepatita B.

D. Hipersensibilitate de tip IV, mediată de celulele T (hipersensibilitate întârziată, hipersensibilitate mediată celular)

Hipersensibilitatea de tip întârziat (DTH) este mediată de celulele T activate care se acumulează în zonele de depunere a antigenului. Cea mai frecventă expresie a DTH este dermatita alergică de contact, care se dezvoltă atunci când o substanță sensibilizantă cu greutate moleculară mică formează haptene cu proteine dermice, devenind astfel un antigen complet. Celulele T sensibilizate eliberează citokine, care activează macrofagele și promovează inflamația dermică ulterioară ; aceasta apare la una până la două zile după contact. Agenții topici comuni asociați cu dermatita alergică de contact includ nichel, formaldehidă, dicromat de potasiu, tiurame, mercaptos, parabeni, quaternium-15 și etilendiamină. Dermatita de contact *Rhus (iederă otrăvitoare și sumac otrăvitor)* rezultă din expunerea pielii la uleiurile plantelor din genul *Rhus toxicodendron.* Dermatita acută de contact este caracterizată prin eritem și indurație cu formare de vezicule, adesea însoțită de mâncărime, exudat și cruste în cazurile severe. Dermatita alergică cronică de contact poate fi însoțită de fisuri, lichenificări sau depigmentare și poate fi confundată cu alte forme de dermatită. Testarea pe piele poate fi efectuată pentru a diagnostica dermatita alergică de contact.

BOALA ATOPICĂ

Manifestări clinice similare hipersensibilității alergice pot apărea și în absența unui mecanism imun. Prin urmare, pentru a stabili un diagnostic de alergie, este necesar să se răspundă la următoarele întrebări: 1) Care este natura bolii?; 2) Boala se datorează unui mecanism mediat de IgE?; 3) Ce alergeni specifici sunt cauza?

Interviul ar trebui să includă întrebări despre expunerea la alergeni acasă și la locul de muncă, precum și despre hobby-uri, obiceiuri și medicamente. Examinarea fizică este cea mai utilă dacă este efectuată în timpul expunerii. Demonstrarea hipersensibilității alergice prin teste *in vivo* sau *in vitro* confirmă suspiciunea clinică de boală alergică.

► Teste specifice de anticorpi IgE

Pentru a maximiza valoarea predictivă pozitivă a testelor alergologice, un rezultat pozitiv trebuie corelat cu istoricul pacientului . Pacienții eligibili pentru testare includ cei cu boală moderată până la severă, cei potriviți pentru imunoterapia cu alergeni și cei cu factori predispozanți semnificativi pentru diateza atopică, cum ar fi un istoric familial notabil de atopie sau expunere continuă la potențiale surse de alergeni. Deoarece rinita precede debutul astmului în mai mult de jumătate din cazuri, intervenția timpurie poate reduce riscul de boală alergică severă. Tipul de răspuns imun trebuie să fie în concordanță cu natura bolii. Anticorpii IgE provoacă rinită alergică, dar nu dermatită alergică de contact. Anticorpii IgE sunt detectați prin metode *in vivo* (teste cutanate prick) și *in vitro* .

Chan LS. Dermatita atopică în 2008. Curr Dir Autoimmun. 2008;10:76-118. [PMID: 18460882]
Lack G. Practică clinică. Alergie alimentară. N Engl J Med. 18 septembrie 2008;359(12): 1252-60. [PMID: 18799559]
Novak N. Noi perspective asupra mecanismului și gestionării bolilor alergice: dermatita atopică. Alergie. 2009 Feb;64(2): 265-75. [PMID: 19178406]
Ong PY. Medicamente emergente pentru dermatita atopică. Expert Opin Emerg Drugs. Martie 2009;14(1):165-79. [PMID: 19216704]
Sicherer SH și colab. Progrese în bolile alergice ale pielii, anafilaxia și reacțiile de hipersensibilitate la alimente, medicamente și insecte în 2008. J Allergy Clin Immunol. 2009 Feb;123(2):319-27. [PMID: 19203656]

BOALA SĂNĂTĂȚII

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Fiebre, exantema pruriginoso, artralgii și artrită; nefritis în cazuri graves.

► Apare la șapte până la zece zile după administrarea unui antigen exogen (de exemplu, gamaglobulină heterologă), când se formează anticorpi IgG specifici împotriva antigenului.

► Vasculită a vaselor mici și leziuni tisulare mediate de complexe imune.

► Generalități

Boala serică apare atunci când un răspuns anticorp la antigene exogene duce la formarea de complexe imune. Depunerea acestor complexe în endoteliul vascular și țesuturi produce vasculită a vaselor mici mediată de complexe imune și leziuni tisulare prin activarea complementului, generarea de toxine anafilactice și chemoatracția leucocitelor polimorfonucleare. Pielea, articulațiile și rinichii sunt adesea afectate. Tulburarea este autolimitată și se rezolvă după eliminarea antigenului. A fost observată pentru prima dată în era pre-antibiotică, când preparatele serice heterologe erau utilizate pentru imunizarea pasivă; boala serică este acum mai puțin frecventă, deși apare încă odată cu utilizarea globulinei antitimocitare heterologe pentru combaterea rejetului de transplant și rareori după administrarea de anticorpi monoclonali murini sau chiar de medicamente neproteice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Febra mare persistentă (>38,3°C) este caracteristică. Adesea, prima manifestare este o erupție maculopapulară pruriginoasă sau urticariană. Poate fi prezent angioedem. Poliartralgia, poliartrita francă și limfadenopatia sunt frecvente. Nefrita este de obicei ușoară, dar poate evolua spre insuficiență renală acută.

B. Date de laborator

Rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este crescută, iar leucocitoza este adesea prezentă. Alte constatări de laborator nespecifice includ aminotransferaze hepatice crescute. Când este prezentă nefrita, analiza urinei relevă proteinurie, hematurie și cilindri eritrocitari. Hipocomplementemia este frecventă în cazurile datorate administrării de gamaglobuline heterologe, dar nu și în cazurile mai ușoare cauzate de medicamente neproteinogene. Se pot constata complexe imune circulante, dar sensibilitatea testelor actuale este limitată.

► Tratament

Această boală este autolimitată, iar tratamentul este aproape întotdeauna conservator pentru cazurile ușoare. AINS ameliorează artralgia; antihistaminicele și corticosteroizii topici pot fi utili pentru manifestările cutanate. Doze mari de corticosteroizi sunt administrate pentru reacții severe, în special în cazurile complicate de glomerulonefrită și alte manifestări de vasculită. Plasmafereza poate fi benefică în cazurile rezistente la corticosteroizi.

Lundquist AL și colab. Boala serică după inducerea cu globule antitimocitare de iepure la un pacient cu transplant hepatic: raport de caz și analiză a literaturii de specialitate. Liver Transpl. 2007 Mai; 13(5):647-650. [PMID: 17377915]

REACȚII PSEUDO-ALERGICE

Aceste reacții imită reacțiile de hipersensibilitate imediată, dar nu sunt mediate de interacțiunea alergen-IgE. În schimb, se observă activarea directă a mastocitelor. Exemple de reacții pseudoalergice sau „anafilactoide" includ „sindromul omului roșu", acum rar, cauzat de injectarea rapidă de vancomicină, activarea directă a mastocitelor de către opioide și reacțiile la mediile de contrast radiografice. Spre deosebire de reacțiile mediate de IgE, acestea pot fi adesea prevenite cu scheme medicale profilactice.

Reacții la substanța de contrast radiografică

Reacțiile la mediile de contrast radiografice nu par a fi mediate de anticorpi IgE; mai degrabă, clinic , acestea sunt similare cu anafilaxia. Dacă un subiect a prezentat o reacție anafilactoidă la mediile de contrast radiografice convenționale, riscul unei a doua reacții la reexpunere poate ajunge la 30%. Persoanele cu astm sau cele care au primit blocante P-adrenergice pot prezenta un risc crescut. Tratamentul persoanelor cu risc de reacție la mediile de contrast radiografice include utilizarea de preparate de contrast cu osmolalitate scăzută și administrarea profilactică de prednison (50 mg oral la fiecare 6 ore, începând cu 18 ore înainte de procedură) și difenhidramină (25 până la 50 mg intramuscular, cu 60 de minute înainte de procedură). Utilizarea unui mediu de contrast cu osmolalitate scăzută în combinație cu regimul preterapeutic reduce incidența reacțiilor la mai puțin de 1%.

Liccardi G și colab. Grupul de lucru pentru prevenirea anafilaxiei induse de anestezice și a mediilor de radiocontrast din cadrul Spitalului Cardarelli. Strategii pentru prevenirea reacțiilor astmatice, anafilactice și anafilactoide în timpul administrării anestezicelor și/sau a mediilor de contrast. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008;18(1):1-11. [PMID: 18361095]

Vermeire S și colab. Boala serică, encefalita și alte complicații ale terapiei anticitokinice. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2009;23(1): 101-12. [PMID: 19258190]

TRASTORNOS PRIMARIOS POR INMUNODEFICIENCIA

Principalele boli imunodeficitare includ tulburări congenitale și dobândite ale imunității umorale (funcția celulelor B) sau mediate celular (funcția celulelor T). Majoritatea acestor boli sunt rare și, deoarece sunt determinate genetic, sunt observate în principal la copii. Cu toate acestea, mai multe tulburări imunodeficitare pot apărea la vârsta adultă, în special deficitul selectiv de IgA și imunodeficiența variabilă comună.

Fried AJ și colab. Patogeneza, diagnosticul și gestionarea deficiențelor primare de anticorpi și a infecțiilor. Clin Microbiol Rev. Iulie 2009;22(3): 396-414. [PMID: 19597006]

DEFICITUL SELECTIV DE IMUNOGLOBULINĂ A

Deficitul selectiv de IgA este cea mai frecventă imunodeficiență primară și se caracterizează prin niveluri serice de IgA sub 15 mg/100 ml, cu niveluri normale de IgG și IgM; prevalența sa este de aproximativ 1 din 500 de persoane. Majoritatea persoanelor sunt asimptomatice din cauza creșterilor compensatorii ale secreției de IgG și IgM. Unii pacienți afectați prezintă infecții frecvente și recurente, cum ar fi sinuzita, otita și bronșita. Persoanele cu deficit de IgA pot experimenta remisie spontană. Când deficitul de subclasă IgG2 apare în combinație cu deficitul de IgA, persoanele afectate sunt mai susceptibile la bacteriile încapsulate, iar gradul de afectare imunitară poate fi mai sever. Persoanele cu deficiențe combinate de subclasă IgA și IgG trebuie evaluate pentru răspunsurile funcționale ale anticorpilor la imunizarea cu antigene glicoproteice.

Dermatita atopică și tulburările autoimune pot fi legate de deficitul de IgA. Ocazional, un sindrom similar steatoreei a fost asociat cu un deficit izolat de IgA. Tratamentul cu imunoglobuline comerciale este ineficient, deoarece aceste preparate conțin doar urme de IgA și IgM.

Persoanele cu deficit selectiv de IgA pot avea titruri ridicate de anticorpi anti-IgA și prezintă risc de reacții anafilactice după expunerea la IgA prin perfuzii cu plasmă (sau transfuzii de sânge). Acești anticorpi anti-IgA se dezvoltă în absența unei expuneri anterioare la plasmă sau sânge uman, probabil din cauza reactivității încrucișate cu IgA bovină din laptele de vacă sau a sensibilizării anterioare la IgA maternă din laptele uman.

Woof JM și colab. Funcția imunoglobulinei A în imunitate. J Pathol. Ianuarie 2006;208(2):270-82. [PMID: 16362985]

IMUNODEFICIENȚĂ VARIABILĂ COMUNĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Defect de diferențiere terminală a celulelor B cu absența plasmocitelor și sinteză deficitară a anticorpilor secretați.

► Infecții frecvente ale sinusurilor și plămânilor secundare imunodeficienței umorale.

► Confirmarea se face prin evaluarea nivelurilor serice de imunoglobuline și a răspunsului funcțional deficitar al anticorpilor.

► Generalități

Cea mai frecventă cauză a panhipogamaglobulinemiei la adulți este imunodeficiența variabilă comună (CVID), o tulburare imunodeficitară eterogenă caracterizată clinic printr-o incidență mai

mare a infecțiilor recurente, fenomenelor autoimune și bolilor neoplazice. Debutul apare de obicei în timpul adolescenței sau la începutul vieții adulte, dar se poate manifesta la orice vârstă. Prevalența CVID este de aproximativ 1 la 80.000 în Statele Unite. Majoritatea cazurilor sunt sporadice; 10 până la 20% sunt familiale.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Modelul deficitului de izotipuri de imunoglobuline este variabil . Majoritatea pacienților prezintă niveluri de IgG semnificativ scăzute, dar în timp toate clasele de anticorpi (IgG, IgA și IgM) pot fi afectate. Susceptibilitatea crescută la infecții piogene este o caracteristică a bolii. Aproape toți pacienții prezintă sinuzită recurentă, fiind, de asemenea, frecvente bronșita, otita, faringita și pneumonia. Infecțiile pot fi prelungite sau asociate cu complicații rare, cum ar fi meningita sau sepsisul.

Tulburările gastrointestinale sunt de obicei asociate cu imunodeficiența variabilă comună; poate apărea și un sindrom asemănător spruei cu diaree, steatoree, malabsorbție, enteropatie cu pierdere de proteine și hepatosplenomegalie. Paradoxal, există o incidență mai mare a bolilor autoimune (20%), deși pacienții pot să nu prezinte markeri serologici obișnuiți. Citopeniile autoimune sunt cele mai frecvente, dar endocrinopatiile autoimune, bolile reumatice seronegative și tulburările gastrointestinale sunt, de asemenea, frecvente. Ganglionii limfatici pot fi măriți; cu toate acestea, biopsiile arată o scădere marcată a numărului de celule plasmatice. Granuloamele necazeantă se găsesc adesea în splină, ficat, plămâni sau piele. Există o predispoziție mai mare pentru apariția neoplasmelor cu celule B (risc de 50 până la 400 de ori crescut de limfom), carcinoame gastrice și cancere de piele.

B. Date de laborator

Diagnosticul este confirmat la persoanele cu infecții recurente prin demonstrarea defectelor funcționale sau cantitative în producția de anticorpi. Nivelurile serice de IgG sunt aproape întotdeauna mai mici de 250 mg/100 ml; concentrațiile de IgA și IgM sunt, de asemenea, subnormale. Diminuarea sau absența răspunsurilor funcționale ale anticorpilor la imunizările cu antigene proteice permit stabilirea diagnosticului.

Cauza panhipogamaglobulinemiei la majoritatea pacienților cu imunodeficiență variabilă comună este un defect intrinsec al celulelor B care previne maturarea terminală în celule plasmatice secretoare de anticorpi. Numărul absolut de celule B din sângele periferic este normal la majoritatea indivizilor, în ciuda defectului celular subiacent. Un subgrup al acestor pacienți prezintă imunodeficiență concomitentă a celulelor T, cu creșterea numărului de celule CD8+ activate, splenomegalie și scăderea - hipersensibilității de tip tardiv.

► Tratament

Pacienții pot fi tratați intensiv cu antibiotice la primul semn de infecție. Deoarece deficitul de anticorpi predispune persoanele la infecții piogene cu risc crescut, trebuie asigurată acoperirea cu antibiotice pentru bacteriile încapsulate. Pacienții sunt afectați vizibil de microorganisme mai virulente (cum ar fi *S. aureus* sau *P. aeruginosa) doar* după debutul bronșiectaziei sau al intervențiilor chirurgicale sinusale . Este indicată terapia de întreținere cu imunoglobulină intravenoasă, 300 până la 500 mg/kg în soluție la intervale aproximativ lunare. Ajustările dozei sau ale intervalului de administrare sunt determinate pe baza răspunsului clinic și a stabilizării prin nivelurile serice de IgG. Un astfel de tratament este eficient în scăderea incidenței infecțiilor care pun viața în pericol și în îmbunătățirea calității vieții. Costul anual al administrărilor lunare poate depăși 20.000 până la 30.000 USD.

Chapel H și colab. Actualizare în înțelegerea tulburărilor imunodeficienței variabile comune (CVID) și gestionarea pacienților cu aceste afecțiuni. Br J Haematol. 2009 iunie;145(6):709-27. [PMID: 19344423]

Park MA și colab. Imunodeficiența variabilă comună: o nouă perspectivă asupra unei boli vechi. Lancet. 9 august 2008;372(9637):489-502. [PMID: 18692715]

Trastornos de lichide și electrolitos

Kerry C. Cho, doctor în medicină

21

[x] Cr urinar/ Cr **seric**

EVALUAREA PACIENTULUI

Diagnosticul și tratamentul tulburărilor hidroelectrolitice se bazează pe: 1) un istoric medical atent; 2) un examen fizic, cu evaluarea apei totale din organism și a distribuției acesteia; 3) concentrațiile serice de electroliți; 4) nivelurile urinare de electroliți; și 5) osmolalitatea serică. Fiziopatologia tulburărilor electrolitice derivă din principiile de bază ale apei totale din organism și ale distribuției acesteia în compartimentele corpului.

A. Distribuția apei și a fluidelor din corp

Apa totală din organism diferă între bărbați și femei și scade odată cu vârsta (Tabelul 21-1). Aproximativ 50 până la 60% din greutatea corporală totală este apă; două treimi (40% din greutatea corporală) se află în compartimentul intracelular, iar cealaltă treime (20% din greutatea corporală) se află în compartimentul extracelular. Un sfert din lichidul extracelular (5% din greutatea corporală) este intravascular. Apa se poate pierde din oricare dintre compartimente sau din ambele (intracelular și extracelular). Cea mai bună modalitate de a evalua modificările conținutului total de apă din organism este prin înregistrarea modificărilor greutății corporale. Volumul circulant efectiv este sensibil la evaluarea prin examen fizic (de exemplu, tensiunea arterială, distensia venoasă jugulară). Măsurătorile cantitative ale volumului circulant efectiv și ale volumului intravascular pot necesita sau nu proceduri invazive (presiunea venoasă centrală sau presiunea pulmonară în pană) (de exemplu, diametrul venei cave inferioare sau presiunea atrială dreaptă la ecocardiografie), dar necesită totuși o interpretare atentă.

B. Electroliți serici

Cauza tulburărilor electrolitice poate fi identificată în datele din istoricul medical, pe baza bolilor și medicamentelor preexistente.

C. Evaluarea urinei

Concentrația unui electrolit în urină indică cât de bine îl gestionează rinichii și dacă îl excretă sau îl reține în mod corespunzător . O colectare de urină pe 24 de ore pentru a măsura excreția zilnică de electroliți este standardul de aur pentru evaluarea fiziologiei electroliților renali, dar este lentă și costisitoare. O metodă mai convenabilă este excreția fracționată (F_E) a unui electrolit X (F_{EX}), calculată din orice probă de urină și concentrațiile de creatinină (Cr).

$$F_E(\%) = \frac{\text{X urinar/X seric}}{\text{Cr urinar/Cr seric}} \times 100$$

O fracție de excreție scăzută indică reabsorbție renală (aviditate sau retenție ridicată a electrolitului), în timp ce o fracție de excreție ridicată indică eliminare renală (aviditate sau excreție scăzută a electrolitului). Prin urmare, fracția de excreție ajută clinicianul să determine dacă răspunsul renal este adecvat pentru o anumită tulburare electrolitică.

D. Osmolalitate serică

Osmolalitatea este o măsură a concentrației de substanță dizolvată. Osmolii per kilogram de apă indică *osmolalitatea;* osmolii per litru de soluție se referă la *osmolaritate.* La concentrații fiziologice de substanță dizolvată (normale, 285 până la 295 mOsm/kg), cele două măsurători sunt echivalente clinic. Tonicitatea se referă la osmoliți față de care membranele celulare sunt impermeabile. Diferențele de concentrație de osmoliți între membranele celulare produc osmoză și transfer de fluide, stimulând setea și secreția de hormon antidiuretic (ADH). Substanțele care traversează ușor membranele celulare (de exemplu, ureea, etanolul) sunt osmoliți ineficienți, care nu produc transferuri de fluide între compartimentele fluidelor.

Osmolalitatea serică poate fi estimată folosind următoarea formulă:

$$\text{Osmolalitate} = 2(\text{Na+ meq/L}) + \frac{\text{Glucoză (mg/100 ml)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/100 ml)}}{2.8}$$

(Astfel, 1 mOsm/L de glucoză este egal cu 180 mg/L, iar 1 mOsm/L de azot ureic din sânge este echivalent cu 28 mg/L.) Sodiul este principalul cation extracelular; dublarea concentrației serice de sodiu în formula estimată a osmolalității explică anionii care îl contracarează. O discrepanță mai mare de 10 mOsm/kg între osmolalitatea măsurată și cea calculată sugerează un decalaj osmolal, care reprezintă prezența altor osmoli nemăsurați, cum ar fi etanolul, metanolul, izopropanolul și etilenglicolul.

Tabelul 21-1. Apă totală (procent din greutatea corporală) în funcție de vârstă și sex.

Vârstă (ani)	Bărbat	Femeie
18-40	60%	50%
41-60	60-50%	50-40%
Peste 60	50%	40%

TULBURĂRI ALE CONCENTRAȚIEI DE SODIU

HIPONATRIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Volumul pacientului și osmolalitatea serică sunt esențiale pentru identificarea cauzei.
- Hiponatremia reflectă aproape întotdeauna retenția excesivă de apă în raport cu sodiul, mai degrabă decât un deficit de sodiu.
- Fluidele hipotonice cauzează adesea hiponatremie la pacienții spitalizați.

Informații generale

Definită ca o concentrație serică de sodiu mai mică de 135 mEq/L, hiponatremia este cea mai frecventă anomalie electrolitică la pacienții spitalizați. Medicii trebuie să ia măsuri de precauție împotriva hiponatremiei, deoarece tratamentul incorect poate duce la catastrofe neurologice din cauza demielinizării osmotice cerebrale. Cu toate acestea, complicațiile iatrogene ale unui tratament agresiv sau inadecvat pot fi mai dăunătoare decât hiponatremia în sine.

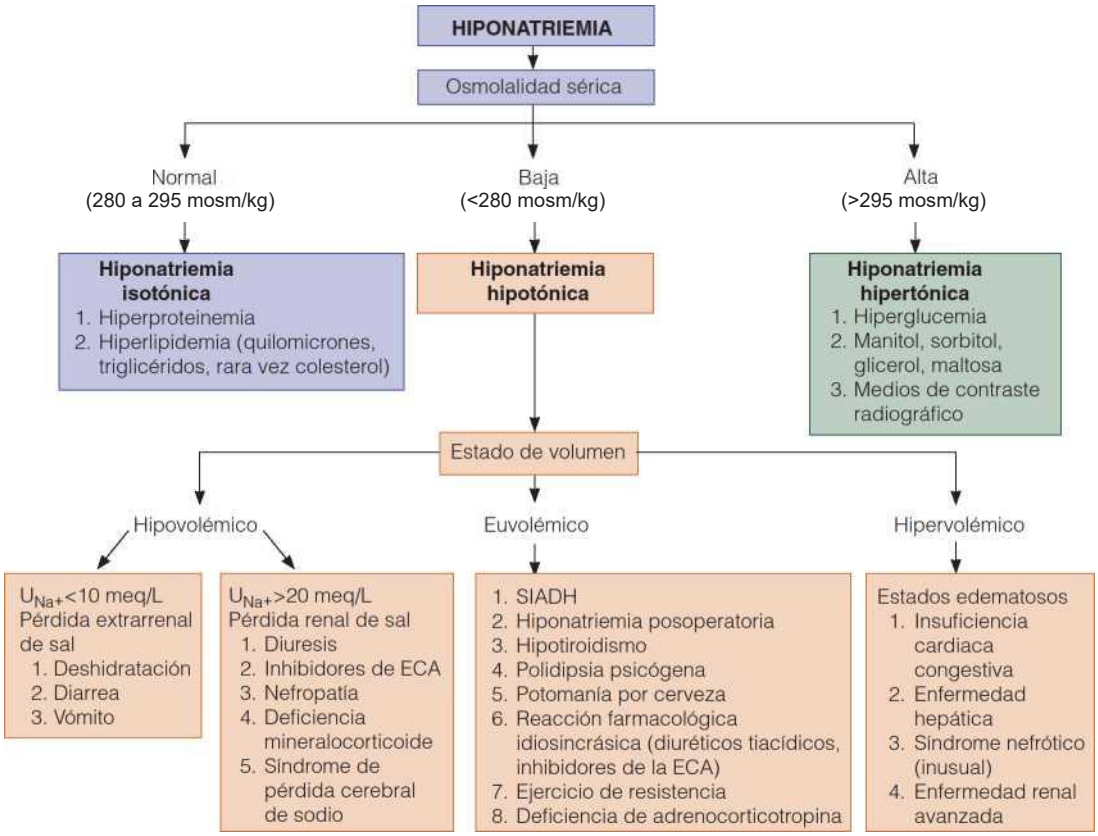
O concepție greșită des întâlnită este aceea că concentrația de sodiu reflectă cantitatea totală de sodiu din organism sau cantitatea totală de apă din organism. În realitate, apa și sodiul din organism pot fi scăzute, normale sau ridicate în hiponatremie, deoarece rinichii reglează independent homeostazia sodiului și a apei. Multe cazuri de hiponatremie reflectă dezechilibrul fluidelor și metabolismul anormal al apei, nu dezechilibrul sodiului, evidențiind rolul critic al hormonului antidiuretic în fiziopatologia hiponatremiei. Algoritmul de diagnostic din Figura 21-1, care utilizează osmolalitatea serică și statusul volumului, clasifică cauzele hiponatremiei pentru a ajuta la tratament.

Etiologie

A. Hiponatremie izotonică și hipertonică

Osmolalitatea serică identifică hiponatremia izotonică și hipertonică , deși astfel de cazuri sunt adesea detectate prin date provenite din interogatorii atente sau teste de laborator efectuate.

Hiponatremia izotonică se observă în cazurile de hiperlipidemie și hiperproteinemie severă. Lipidele (inclusiv chilomicronii, trigliceridele și colesterolul) și proteinele (mai mult de 10 g/100 ml, ca în cazul paraproteinemiilor și al administrării intravenoase de concentrate de imunoglobuline) interferează cu măsurarea sodiului



▲ **Figura 21-1.** Valoración de la hiponatriemia mediante osmolalidad sérica y estado del volumen del líquido extracelular. ECA, enzima convertidora de angiotensina; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. (Adaptada con autorización de Narins RG, et al. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. Am J Med. 1982 Mar;72(3):496-520.)

seric și provoacă pseudohiponatremie.

Hiponatremia hipertonică apare odată cu hiperglicemia și administrarea de manitol pentru a combate hipertensiunea intracraniană . Osmotic, glucoza și manitolul deplasează apa intracelulară în spațiul extracelular. Această deplasare a apei scade concentrația serică de sodiu. Hiponatremia datorată acestui mecanism nu este pseudohiponatremie și nici nu este un artefact în măsurarea sodiului. Concentrația acestui mineral scade cu 2 mEq/L pentru fiecare creștere de 100 mg/100 mL a nivelului de glucoză atunci când concentrația de glucoză este între 200 și 400 mg/100 mL. Dacă concentrația de glucoză este mai mare de 400 mg/100 mL, concentrația de sodiu scade cu 4 mEq/100 mL pentru fiecare creștere de 100 mg/100 mL a glucozei. Un factor global de corecție a sodiului de 2,4 meq/100 ml per creștere de 100 mg/100 ml a glucozei este mai precis decât cifra de 1,6 mg/100 ml utilizată în trecut.

B. Hiponatremie hipotonică

Multe cazuri de hiponatremie sunt hipotonice, evidențiind rolul sodiului ca ion osmolal extracelular predominant . Următorul pas ar fi clasificarea cazurilor hipotonice în funcție de statusul volemic al pacientului.

1. Hiponatremie hipotonică hipovolemică. Acest tip de hiponatremie apare odată cu pierderea volumului renal sau extrarenal și înlocuirea acestuia cu soluții hipotonice (Fig. 21-1). Există o scădere a cantității totale de apă și sodiu din organism. Pentru a conserva volumul intravascular, glanda pituitară își crește secreția de hormon antidiuretic, reținând astfel apa liberă din soluțiile de înlocuire hipotonice. Organismul „sacrifică" osmolalitatea serică pentru a conserva volumul intravascular. Pe scurt, pierderile de apă și sodiu sunt înlocuite doar cu apă. Fără un aport constant de fluide hipotonice, pierderile de volum renal sau extrarenal ar duce la hipernatremie hipovolemică.

Pierderea cerebrală de sodiu este un subgrup specific și rar de hiponatremie hipovolemică care apare la persoanele cu boli intracraniene (cum ar fi infecții, accidente vasculare cerebrale, tumori și în timpul intervențiilor chirurgicale). Manifestările clinice includ hipovolemie și hipotensiune arterială refractară, necesitând adesea perfuzie intravenoasă continuă de soluții saline izotonice sau hipertonice și monitorizare constantă în unitatea de terapie intensivă. Fiziopatologia exactă este necunoscută, dar implică pierdere renală de sodiu, probabil prin intervenția peptidei natriuretice cerebrale, a eliberării hormonului antidiuretic și a scăderii secreției de aldosteron.

2. Hiponatremie hipotonică euvolemică. Hiponatremia din această categorie include numeroase entități în diagnosticul diferențial .

Majoritatea proceselor sunt mediate direct sau indirect de hormonul antidiuretic, inclusiv hipotiroidismul, insuficiența suprarenală, medicația și sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH). Excepțiile includ polidipsia primară, potomania de bere și resetarea regulatorului de osmolalitate (osmostat).

A. Alterări hormonale. Hipotiroidismul și insuficiența renală pot provoca hiponatremie. Mecanismul exact prin care hipotiroidismul induce hiponatremie este necunoscut, dar este probabil legat de hormonul antidiuretic. Insuficiența adrenală poate fi însoțită de hiperkaliemie și acidoză metabolică din cauza hipoaldosteronismului. Cortizolul exercită o inhibare prin feedback asupra eliberării hormonului antidiuretic.

B. Diuretice tiazidice și alte medicamente. Tiazidele induc, în general, hiponatremie la femeile în vârstă la câteva zile după începerea tratamentului. Mecanismul pare a fi o combinație între o ușoară contracție a volumului indusă de diuretice, efectul hormonului antidiuretic și capacitatea intactă de a concentra urina, ceea ce duce la retenție de apă și hiponatremie. Diureticele de ansă nu provoacă hiponatremie la fel de frecvent deoarece modifică gradientul de concentrație din medulara renală și concentrația de urină.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cresc - nivelurile hormonului antidiuretic (ADH) deoarece inhibă sinteza prostaglandinelor. Prostaglandinele și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (de exemplu, fluoxetină, paroxetină și citalopram) pot provoca hiponatremie, în special la pacienții vârstnici. Tonusul serotoninergic crescut poate spori secreția sau activitatea ADH. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II în creier. Angiotensina II stimulează setea și secreția de ADH. Există raportări de hiponatremie în timpul încărcării cu amiodaronă, care aproape întotdeauna se ameliorează odată cu reducerea dozei.

Abuzul de 3,4-metilendioximetamfetamină (MDMA , cunoscută și sub numele de ecstasy) poate provoca hiponatremie și simptome neurologice grave, inclusiv convulsii, edem cerebral și hernie de trunchi cerebral. MDMA și metaboliții săi intensifică eliberarea hormonului antidiuretic din hipotalamus. Polidipsia primară poate contribui la hiponatremie, deoarece consumatorii de ecstasy își măresc de obicei aportul de lichide pentru a evita hipertermia.

C. Greață, durere, intervenții chirurgicale și proceduri medicale. Greața și durerea sunt stimuli puternici ai eliberării hormonului antidiuretic. Hiponatremia severă poate apărea după intervenții chirurgicale elective la pacienții altfel sănătoși, în special la femeile premenopauzale. Fluidele hipotonice în prezența unor concentrații mari de hormon antidiuretic pot produce hiponatremie severă și care pune viața în pericol. Alte proceduri medicale, cum ar fi colonoscopia, sunt uneori asociate și cu hiponatremie.

D. Virusul imunodeficienței umane (HIV). Până la 50% dintre pacienții cu HIV spitalizați și 20% dintre pacienții ambulatori prezintă hiponatremie. Diagnosticul diferențial este larg: efecte medicamentoase, insuficiență suprarenală, hipoaldosteronism, tulburări ale sistemului nervos central sau pulmonare, sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic, tumori maligne și depleție de volum.

E. Hiponatremie cauzată de exerciții de anduranță. Hiponatremie care urmează exercițiilor de anduranță (de exemplu, triatlon, maraton) este probabil rezultatul unei combinații între - aportul excesiv de lichid hipotonic și secreția continuă de hormon antidiuretic. Reperfuzia patului splanhnic ischemic din cauza exercițiilor fizice duce la întârzierea absorbției cantităților excesive de lichid hipotonic ingerate în timpul exercițiilor fizice. Creșterea susținută a hormonului antidiuretic previne excreția de apă în aceste circumstanțe.

Recomandările actuale sugerează ca sportivii de anduranță să bea apă în funcție de setea lor, mai degrabă decât pe baza unor „reguli" specifice de a ingera lichide în fiecare oră.

F. Sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH) . În circumstanțe normale, hipovolemia și hiperosmolalitatea stimulează secreția de hormon antidiuretic, iar acest efect nu atinge un nivel adecvat fără stimulii fiziologici menționați anterior. Reglarea normală a eliberării acestui hormon este o funcție a sistemului nervos central și a toracelui, implicând baroreceptorii și aportul de impulsuri nervoase. Principalele cauze ale sindromului menționat anterior (Tabelul 21-2) sunt tulburările care afectează sistemul nervos central (structurale, metabolice, psihiatrice sau farmacologice) sau plămânii (infecțioase, mecanice sau oncologice). Medicamentele provoacă frecvent SIADH prin creșterea nivelului de hormon antidiuretic.

Tabelul 21-2. Cauzele sindromului de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

Tulburări ale sistemului nervos central
Leziuni cerebrale traumatice
Apoplexie
Hemoragie subarahnoidiană
Hidrocefalie
Tumoră cerebrală
Encefalită
Sindromul Guillain-Barré
Meningită
Psihoză acută
Porfiria acută intermitentă
Leziuni pulmonare
Tuberculoză
Pneumonie bacteriană
Aspergiloză
Bronșiectazie
Neoplasme
Ventilație cu presiune pozitivă
Neoplasme maligne
Carcinom bronhogen
Carcinomul pancreatic
Carcinomul prostatei
Carcinomul cu celule renale
Adenocarcinom de colon
Timomă
Osteosarcom
Limfom malign
Leucemie
Droguri
Creșterea producției de ADH
Antidepresive: triciclice, inhibitori de monoaminooxidază, ISRS
Antineoplazice: ciclofosfamidă, vincristină
Carbamazepină
Metilendioximetamfetamină (MDMA; ecstasy)
Clofibrat
Neuroleptice: tiotixenă, tioridazină, flufenazină, haloperidol, trifluoperazină
Îmbunătățirea activității ADH
Carbamazepină
Clorpropamidă, tolbutamidă
Ciclofosfamidă
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene
Somatostatină și analogi
Amiodaronă
Alții
Postoperator
Durere
Stres
SIDA
Sarcina (fiziologică)
Hipokaliemie

ADH, hormon antidiuretic; ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei; SIDA, sindromul imunodeficienței dobândite.

sau acțiunea sa. Unele carcinoame, și în special carcinomul pulmonar cu celule mici, pot provoca secreție autonomă de ADH.

G. Polidipsia psihogenă și potomania berii. Aportul excesiv de apă liberă (de obicei mai mult de 10 l/zi) poate produce hiponatriemie. Euvolemia este menținută prin excreția renală de sodiu; în aceste cazuri, cantitatea acestui ion din urină crește de obicei (mai mult de 20 mEq/l) și există o suprimare adecvată a nivelurilor de ADH. Pe măsură ce se excretă mai multă apă liberă, osmolalitatea urinei se apropie de minimul de 50 mOsm/kg greutate corporală. Polidipsia este observată la pacienții psihiatrici; medicamentele psihoactive pot interfera cu excreția de apă sau pot intensifica setea prin efecte secundare anticolinergice, crescând astfel aportul de apă. Hiponatriemia observată la consumatorii înrăiți de bere (potomania) apare tocmai în această situație. Excreția de apă liberă scade din cauza consumului și producției reduse de substanțe dizolvate. Factorii care contribuie includ atrofia musculară și nutriția deficitară. Fără suficiente substanțe dizolvate, pacienții au o capacitate redusă de a excreta apă liberă, chiar și cu diluție maximă a urinei.

H. Reajustarea osmostatului. Reajustarea osmostatului este o cauză rară de hiponatremie, caracterizată prin reglarea inadecvată a ADH ca răspuns la privarea de apă și încărcătura de lichide. Persoanele cu reajustare a osmostatului reglează osmolalitatea serică și sodiul, utilizând ca punct de referință un nivel mai mic decât cel prestabilit, astfel încât urina devine concentrată sau diluată ca răspuns la hiperosmolalitate și hipoosmolalitate. Hipoosmolalitatea moderată a sarcinii este o formă de reajustare osmotică.

3. Hiponatremie hipotonică hipervolemică. Această formă de hiponatremie se observă în stările edematoase de ciroză, insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic și nefropatie avansată (Fig. 21-1). În primele două cazuri, volumul circulant efectiv scade din cauza vasodilatației periferice sau a debitului cardiac redus. Activitatea crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și secreția de hormon antidiuretic culminează cu retenția de apă. Este interesant de observat asemănarea fiziopatologică cu hiponatremia hipovolemică; adică organismul sacrifică osmolalitatea în încercarea de a restabili volumul circulant efectiv.

Fiziopatologia hiponatremiei în sindromul nefrotic nu este pe deplin înțeleasă, dar perturbarea principală ar putea consta în retenția de sodiu de către rinichi, rezultând umplerea excesivă a spațiului intravascular și edemul secundar pe măsură ce lichidul intră în spațiul interstițial. Anterior se credea că scăderea presiunii osmotice care apare în hipoalbuminemie determina deplasarea fluidelor din spațiul intravascular în compartimentul interstițial. Această umplere intravasculară afectată a dus la retenția secundară de sodiu de către rinichi. Cu toate acestea, persoanele care urmează tratament pentru glomerulopatii și sindrom nefrotic experimentează adesea rezoluția edemului înainte ca nivelurile de albumină serică să se normalizeze.

Este caracteristic faptul că indivizii cu nefropatie avansată prezintă retenție de sodiu cu capacitate scăzută de a excreta apă liberă, ceea ce provoacă hiponatremie hipervolemică.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Dacă hiponatremia este simptomatică depinde de severitatea și acuitatea sa. Boala cronică poate fi severă (concentrație de sodiu mai mică de 110 mEq/L) și poate rămâne totuși asimptomatică, deoarece creierul s-a adaptat prin scăderea tonicității sale pe parcursul a săptămâni sau luni. Boala acută care s-a dezvoltat pe parcursul a ore sau zile poate produce simptome intense cu hiponatremie relativ ușoară. Hiponatremia ușoară (concentrații de sodiu de 130 până la 135 mEq/L) este aproape întotdeauna asimptomatică.

Simptomele ușoare de greață și stare generală de rău progresează spre dureri de cap, letargie și dezorientare pe măsură ce nivelurile de sodiu scad. Simptomele mai severe includ stop respirator, convulsii, comă, leziuni cerebrale permanente, hernie de trunchi cerebral și deces. Femeile premenopauzale sunt semnificativ mai predispuse decât femeile aflate la menopauză să decedeze sau să sufere leziuni cerebrale permanente din cauza encefalopatiei hiponatremice, sugerând un rol hormonal în fiziopatologie.

Evaluarea începe cu un istoric medical detaliat, notând medicația administrată, modificările aportului de lichide (polidipsie, anorexie, rata și conținutul fluidelor intravenoase) și debitul lichidian (greață și vărsături, diaree, debit prin stomă, poliurie, oligurie, pierderi insensibile). Examenul fizic ajută la clasificarea volumului individului ca hipovolemic, euvolemic sau hipervolemic.

B. Date de laborator

În laborator, se analizează electroliții serici, creatinina serică, osmolalitatea serică și sodiul urinar. Cauza hiponatremiei poate fi de obicei identificată prin istoricul medical, examenul fizic și testele de laborator simple. Uneori, sunt necesare teste ale funcției tiroidiene și suprarenale.

Sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) este un diagnostic clinic caracterizat prin: 1) hiponatremie; 2) osmolalitate scăzută (mai puțin de 280 mOsm/kg); 3) absența bolilor cardiace, renale sau hepatice; 4) funcție tiroidiană și suprarenală normală (Capitolul 26); și 5) sodiu urinar aproape întotdeauna mai mare de 20 mEq/L. În practica clinică, nivelurile de hormon antidiuretic nu sunt măsurate la acești pacienți. Persoanele cu SIDH pot avea niveluri scăzute de azot ureic din sânge (BUN) (mai puțin de 10 mg/dL) și hipouricemie (mai puțin de 4 mg/dL), care se datorează nu numai diluției, ci și creșterii clearance-ului ureei și acidului uric ca răspuns la expansiunea volumică.

Hiperazotemia poate reflecta contracția volumică, excluzând astfel sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic observat la subiecții euvolemici.

Complicații

Cea mai gravă complicație a hiponatremiei este demielinizarea osmotică cerebrală iatrogenă, cauzată de corecția prea rapidă a nivelului de sodiu.

► Tratament

Indiferent de statusul volemic al pacientului, o altă practică obișnuită este restricționarea aportului de apă liberă și fluide hipotonice, deoarece ambele ar exacerba hiponatremia. În general , aportul de apă liberă, atât oral, cât și intravenos, trebuie să fie mai mic de 1 până la 1,5 l/zi.

Persoanele **hipovolemice** necesită terapie fluidă adecvată cu soluții izotonice (soluție salină normală sau lactat Ringer) pentru a suprima stimulul hipovolemic pentru eliberarea hormonului antidiuretic. Persoanele cu **pierdere cerebrală de sodiu** pot necesita soluție salină hipertonică pentru a preveni colapsul circulator; unele pot răspunde la fludrocortizon. Pacienții **hipervolemici** pot necesita diuretice de ansă sau dializă (sau ambele) pentru a corecta creșterea apei și sodiului total în organism. Persoanele hipovolemice se pot ameliora doar prin restricție de apă liberă.

Pseudohiponatremia rezultată din hipertrigliceridemie sau hiperproteinemie nu necesită tratament, cu excepția cazului în care este confirmată prin date clinice de laborator. **Hiponatremia datorată translocației** cauzate de glucoză sau manitol poate fi tratată prin corectarea dezechilibrului cu carbohidrații sau prin

Acestea contracarează efectul diuretic al ADH. La pacienții spitalizați cu SIADH euvolemic, conivaptanul se administrează ca doză intravenoasă inițială de 20 mg pe parcursul a 30 de minute, urmată de o perfuzie continuă de 20 mg pe parcursul a 24 de ore. Perfuziile ulterioare pot fi administrate la fiecare 1 până la 3 zile, cu o rată de 20 până la 40 mg/zi, prin perfuzie continuă. În Statele Unite, sunt disponibile tolvaptan și conivaptan (lixivaptanul și satavaptanul nu au fost aprobate de FDA în această țară).

► Când să se facă referire

- Consultația nefrologică sau endocrinologică trebuie luată în considerare în cazurile severe, simptomatice, rezistente sau complicate de hiponatremie.
- Tratamentele agresive, cum ar fi soluția salină hipertonică , demeclociclina, antagoniștii vasopresinei și dializa, necesită

întreruperea utilizării alcoolului (dacă este posibil). Nu este necesar un tratament specific la **ajustarea osmostatelor** , deoarece acestea reglează în mod adecvat nivelurile serice de sodiu prin resuscitarea cu fluide și privarea de apă.

În **hiponatremia simptomatică severă,** spitalizarea este de obicei necesară pentru monitorizarea atentă a echilibrului hidric și a greutății, precum și pentru tratament și măsurători frecvente ale nivelului de sodiu. Este important să se întrerupă utilizarea medicamentelor dăunătoare, dacă este posibil.

Nu există un consens cu privire la rata optimă de corecție a sodiului la persoanele cu hiponatremie simptomatică. O rată rezonabilă ar fi de 10 până la 12 mEq/L/zi la persoanele cu simptome ușoare sau moderate. La persoanele cu simptome severe, s-a utilizat o rată mai intensivă, de 1 până la 1,5 mEq/L/h (până la o corecție maximă de 10 până la 12 mEq/L). Concentrația de sodiu trebuie măsurată la fiecare 1 până la 2 ore. Pe măsură ce simptomele se ameliorează sau dispar, rata de corecție trebuie redusă la aproximativ 0,5 mEq/L/h, iar pentru a evita supracorecția, medicul trebuie să stabilizeze nivelul de sodiu între 125 și 130 mEq/L.

Demielinizarea osmotică cerebrală, numită și mielinoliză pontină centrală, poate apărea în afara trunchiului cerebral . Această afecțiune apare uneori la câteva zile după corecția sodiului sau după recuperarea neurologică inițială după hiponatremie. Episoadele hipoxice din timpul acesteia din urmă pot contribui la demielinizare, iar efectele neurologice sunt de obicei catastrofale și ireversibile.

La persoanele cu simptomatică severă, medicul trebuie să calculeze deficitul de sodiu și să administreze **soluție salină hipertonică 3% la o rată adecvată** . În general, rata de perfuzare ar trebui să fie în medie de 0,5 mg/kg greutate corporală/oră; ratele mai mari de 1 ml/kg/oră pot reprezenta o eroare în calcularea deficitului de sodiu. Administrarea soluției saline hipertonice la pacienții hipervolemici poate fi periculoasă și poate duce la agravarea supraîncărcării volemice și la dezvoltarea edemului pulmonar și a ascitei.

La pacienții pentru care restricția adecvată a apei libere este imposibilă sau care nu răspund adecvat la măsurile conservatoare, 300 până la 600 mg de demeclociclină administrată de două ori pe zi inhibă efectul ADH în tubulul distal. Debutul acțiunii acestui medicament necesită o perioadă de așteptare de o săptămână și poate duce la afectarea permanentă a capacității de a concentra urina, ducând la diabet insipid nefrogenic (DI) și chiar hipernatremie. Ciroza poate exacerba efectele toxice ale demeclociclinei asupra rinichilor.

Antagoniștii vasopresinei ar putea revoluționa tratamentul hiponatremiei euvolemice și hipervolemice, în special în contextul insuficienței cardiace. Antagoniștii selectivi ai receptorilor de vasopresină-2 administrați oral includ lixivaptan, tolvaptan și satavaptan. Receptorii V2

consultarea unui specialist.
- Consultarea cu subspecialiștii corespunzători poate fi necesară , în special în cazul bolilor hepatice și cardiace în stadiu terminal.

► Când să se spitalizeze

Este necesară spitalizarea pacienților simptomatici sau a celor care necesită tratament intensiv, pentru a-i monitoriza îndeaproape și a efectua frecvent analize de laborator.

Annane D și colab. Grupul de studiu Conivaptan. Eficacitatea și siguranța conivaptanului oral, un antagonist al receptorilor de vasopresină, evaluate într-un studiu randomizat, controlat la pacienți cu hiponatremie euvolemică sau hipervolemică. Am J Med Sci. 2009 ian; 337(1):28-36. [PMID: 19057376] Ellison DH și colab. Practică clinică. Sindromul antidiurezei inadecvate. N Engl J Med. 2007 17 mai;356(20): 2064-72. [PMID: 17507705]
Liamis G și colab. O analiză a hiponatremiei induse de medicamente. Am J

Kidney Dis. Iulie 2008;52(1):144-53. [PMID: 18468754]

Lien YH și colab. Hiponatremie: diagnostic clinic și tratament. Am J Med. 2007 august;120(8):653-8. [PMID: 17679119]

Schrier RW și colab. Cercetătorii SALT. Tolvaptan, un antagonist oral selectiv al receptorilor vasopresini V2, pentru hiponatremie. N Engl J Med. 16 noiembrie 2006;355(20):2099-112. [PMID: 17105757]

Verbalis JG și colab. Ghiduri de tratament pentru hiponatremie 2007: recomandări ale grupului de experți. Am J Med. 2007;11(Supliment 1): S1-S21. [PMID: 17981159]

HIPERNATRIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Creșterea setei și a aportului de apă reprezintă prima linie de apărare împotriva hipernatremiei.
- Osmolalitatea urinară ajută la diferențierea pierderii de apă renale de cele non-renale.

► Informații generale

Hipernatremia este definită ca o concentrație de sodiu mai mare de 145 mEq/L. Toți pacienții cu hipernatremie prezintă hiperosmolalitate, spre deosebire de indivizii hiponatremici care pot avea osmolalitate serică scăzută, normală sau ridicată. Pacienții hipernatremici prezintă aproape întotdeauna hipovolemie din cauza pierderii de apă liberă, deși hipernatremia hipervolemică este frecvent prezentă, adesea ca o complicație iatrogenă la pacienții spitalizați cu acces limitat la apă liberă. Aportul excesiv de sodiu aproape niciodată nu provoacă hipernatremie. Hipernatremia asociată cu aldosteronismul primar este ușoară și, în general, -asimptomatică.

Un mecanism de sete intact și accesul la apă reprezintă principala apărare împotriva hipernatremiei. Hipotalamusul detectează chiar și cele mai mici modificări ale osmolalității serice, declanșează mecanismul de sete și crește aportul de apă.

Din acest motiv, indiferent de afecțiunea primară (cum ar fi deshidratarea, administrarea de lactuloză sau manitol, diabetul central sau nefrogenic în sipidus), pierderea excesului de apă poate provoca hipernatremie doar atunci când aportul adecvat de lichide este imposibil.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Când un pacient este deshidratat, manifestările caracteristice includ hipotensiune ortostatică și oligurie. Deoarece apa se deplasează din celule în spațiul intravascular pentru a proteja volumul circulant, aceste simptome pot apărea târziu. Semnele precoce includ letargie, iritabilitate și slăbiciune. Hipertermie, delir, convulsii și comă pot apărea în hipernatremie severă (sodiu mai mare de 158 mEq/L). La vârstnici, simptomele pot fi nespecifice; o modificare recentă a stării mentale sugerează un prognostic slab. Demielinizarea osmotică este o consecință rară, dar raportată, a hipernatremiei severe.

B. Date de laborator

1. Osmolalitate urinară mai mare de 400 mosm/kg. Capacitatea rinichiului de a conserva apa este păstrată.

A. Pierderi non-renale. Hipernatremia apare dacă aportul de apă nu compensează pierderile hipotonice datorate transpirației excesive, pierderilor respiratorii sau producției de materii fecale. Lactuloza provoacă diaree osmotică cu eliminarea apei libere.

B. Pierderi renale. Deși hiperglicemia diabetică poate provoca pseudohiponatremie (vezi mai sus), deficitul de volum progresiv cauzat de diureza osmotică a glucozuriei poate provoca hipernatremie reală. Diureza osmotică poate apărea în cazul administrării de manitol sau uree.

2. Osmolalitate urinară mai mică de 250 mOsm/kg. Un semn caracteristic al diabetului insipid este hipernatremia cu urină diluată (osmolalitate mai mică de 250 mOsm/kg greutate corporală). Această formă de diabet rezultă din eliberarea inadecvată a hormonului antidiuretic. Diabetul insipid nefrogenic rezultă din insensibilitatea rinichilor la hormonul antidiuretic, iar cauzele frecvente includ administrarea de litiu sau demeclociclină; corectarea obstrucției tractului urinar; nefrita interstițială; hipercalcemie; și hipokaliemie.

► Tratament

Tratamentul hipernatremiei include corectarea cauzei pierderii de lichide și înlocuirea apei și a electroliților (după cum este necesar). Ca răspuns la creșterea osmolalității plasmatice, neuronii cerebrali sintetizează substanțe dizolvate numite osmoli idiogeni, care provoacă schimbări ale fluidelor intracelulare . Producția de osmol începe la patru până la șase ore după deshidratare și durează câteva zile pentru a se atinge echilibrul dinamic. Dacă hipernatremia este corectată prea repede, dezechilibrul osmotic poate duce la edem cerebral și, eventual, la afectare neurologică severă. Soluțiile trebuie administrate pe parcursul a 48 de ore pentru a corecta nivelul de sodiu, cu o rată de aproximativ 1 mEq/L/h (1 mmol/L/h). Nu există un consens cu privire la rata optimă de corecție a sodiului în hipernatremie și hiponatremie.

A. Selectarea tipului de soluție de înlocuire

1. Hipernatremie cu hipovolemie. Pacienții hipovolemici trebuie să primească soluție salină izotonică pentru a restabili euvolemia și a trata hiperosmolalitatea, deoarece soluția menționată anterior (308 mOsm/kg) este de obicei hipoosmolară față de plasmă. După o resuscitare volemică adecvată cu soluție salină normală, se poate utiliza soluție salină 0,45% sau glucoză 5% (sau ambele) pentru a înlocui orice deficit de apă liberă rămas. Deficitele de volum ușoare pot fi tratate cu soluție salină 0,45% și glucoză 5%.

2. Hipernatremie cu euvolemie. Ingerarea de apă sau soluție intravenoasă de glucoză 5% induce excreția urinară a excesului de sodiu. Dacă rata de filtrare glomerulară (RFG) este redusă, diureticele cresc excreția urinară de sodiu, dar pot afecta capacitatea de concentrare a rinichiului, crescând astfel cantitatea de apă care trebuie înlocuită.

3. Hipernatremie cu hipervolemie. Tratamentul include soluție de glucoză 5% pentru a reduce hiperosmolalitatea. Diureticele de ansă sunt uneori necesare pentru a promova natriureza și a reduce sodiul total din organism. În cazuri rare și severe de nefropatie, este necesară hemodializa pentru a elimina excesul total de sodiu și apă din organism.

B. Calculul deficitului de apă

Înlocuirea cu soluții trebuie să includă deficitul de apă liberă și fluide de întreținere suplimentare pentru a înlocui pierderile constante și anticipate de fluide.

1. Hipernatremie acută. În deshidratarea acută fără pierderi semnificative de substanță dizolvată, reducerea apei libere este similară cu reducerea în greutate. Inițial, se poate utiliza o soluție de glucoză 5%. Pe măsură ce corectarea deficitului de apă progresează, tratamentul se continuă cu soluție salină 0,45% cu glucoză.

2. Hipernatremie cronică. Deficitul de apă necesar pentru restabilirea concentrației normale de sodiu este calculat, aproape întotdeauna, la 140 mEq/L. Apa totală din organism (AT) (Tabelul 21-1) este legată de masa musculară și, prin urmare, scade odată cu vârsta, cașexia și deshidratarea; este, de asemenea, mai mică la femei decât la bărbați. Cantitatea actuală de apă totală din organism este echivalentă cu 40 până la 60% din greutatea corporală.

$$\text{Volumul (în L)} = {}_{TBW}\ \text{actual}\ {}_{x}\ [Na^{+}]\ -\ 140\ \text{ar}\ \textbf{e}\ \text{poner}\ 140$$

► Când să se facă referire

Pacienții cu hipernatremie rezistentă sau inexplicabilă trebuie îndrumați către un subspecialist.

► Când să se spitalizeze

- Pacienții cu hipernatremie simptomatică trebuie spitalizați pentru evaluare și tratament.
- Subiecții care prezintă alte afecțiuni acute sau grave , în special dacă acestea contribuie la hipernatremie, trebuie spitalizați.

Adrogue HJ și colab. Hipernatremie. N Engl J Med. 18 mai 2000;342(20): 1493-9. [PMID: 10816188]
Chassagne P și colab. Tablou clinic al hipernatremiei la pacienții vârstnici: un studiu caz-control. J Am Geriatr Soc. 2006 Aug;54(8):1225-30. [PMID: 16913989]
Lin M și colab. Tulburări ale dezechilibrului hidric. Emerg Med Clin North Am. 2005 august; 23(3): 749-70. [PMID: 15982544]
Reynolds RM și colab. Tulburări ale echilibrului sodic. BMJ. 25 martie 2006; 332(7543):702-5. [PMID: 16565125]

SUPRASARCINĂ DE VOLUM

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Tulburare cu retenție excesivă de sodiu cu umplere arterială deficitară (de exemplu, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză).

► Hiponatremia cauzată de retenția de apă în stările edematoase este legată de retenția de sodiu.

Principala caracteristică a unei stări de supraîncărcare volemică este retenția de sodiu. Umplerea arterială anormal de scăzută, așa cum se întâmplă în insuficiența cardiacă congestivă sau ciroză, activează axa neurohumorală, care stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, sistemul nervos simpatic și eliberarea hormonului antidiuretic (vasopresină), rezultând retenție de sodiu și edem.

Stimulul pentru eliberarea vasopresinei nu este osmotic. Substanța în cauză, eliberată ca răspuns la activarea baroreceptorilor, stimulează receptorii renali V2 , ducând la reabsorbția apei, formarea edemelor și hiponatremie.

Adler SM și colab. Tulburări ale homeostaziei apei corporale în bolile critice. Endocrinol Metab Clin North Am. Decembrie 2006; 35(4):873-94. [PMID: 17127152]
Chen H.H. și colab. Fiziopatologia supraîncărcării de volum în sindroamele de insuficiență cardiacă acută. Am J Med. Decembrie 2006;119(12 Suppl 1):S11-6. [PMID: 17113395]
Ellis DH. Tulburări ale sodiului și apei. Am J Kidney Dis. 2005 august; 46(2):356-61. [PMID: 16112057]
Room C și colab. Rolul central al vasopresinei în retenția de sodiu/apă la pacienții nefrotici hipo- și hipervolemici: o ipoteză unificatoare. J Nephrol. 2004 sept.-oct.;17(5):653-7. [PMID: 15593031]
Schrier RW. Retenția de apă și sodiu în afecțiunile edematoase: rolul vasopresinei și aldosteronului. Am J Med. Iulie 2006;119(7 Suppl 1):S47-53. [PMID: 16843085]

TULBURĂRI HIPEROSMOLARE ȘI LACURI OSMOLARE

Hiperosmolalitate cu deplasare tranzitorie sau nesemnificativă a apei

Ureea și alcoolul traversează ușor membranele celulare , ceea ce poate duce la hiperosmolalitate. Ureea este un osmolal ineficient, având un efect foarte mic asupra mișcării osmotice a apei osmolare prin membranele celulare. Alcoolul echilibrează rapid compartimentele intracelulare și extracelulare, adăugând 22 mOsm/L pentru fiecare 1000 mg/L de etanol. Intoxicația cu etanol trebuie exclusă în orice caz de stupoare sau comă cu dezechilibru osmolar (osmolaritate dovedită, calculată prin osmolaritate mai mare de 10 mOsm/kg). Alți alcooli toxici, cum ar fi metanolul și etilenglicolul, produc o diferență (dezechilibru) osmolar și acidoză metabolică cu un deficit anionic mai mare (Capitolul 39). Combinația dintre acidoza metabolică și dezechilibrul anionic și un dezechilibru osmolar mai mare de 10 mosm/kg este nespecifică pentru consumul excesiv de alcool și apare și în cetoacidoza alcoolică sau acidoza lactică (vezi Acidoza metabolică).

HIPEROSMOLARITATE CU MODIFICĂRI SEMNIFICATIVE ALE APEI

Concentrațiile mai mari de substanțe dizolvate care nu penetrează ușor celulele determină deplasarea apei din interiorul celulelor spre exteriorul acestora (intracelular/extracelular). Hiperosmolalitatea osmolilor eficienți, cum ar fi sodiul și glucoza, dă naștere la simptome, predominant în sistemul nervos.

Severitatea acestor simptome depinde de gradul de hiperosmolalitate și de cât de repede se dezvoltă aceasta. În hiperosmolalitatea acută, pot apărea somnolență și confuzie atunci când osmolalitatea este mai mare de 320 până la 330 mosm/L; comă, stop respirator și deces apar atunci când aceasta este mai mare de 340 până la 350 mosm/L.

Stoner GD. Stare hiperglicemică hiperosmolară. Medic de familie. 1 mai 2005;71(9):1723-30. [PMID: 15887451]

TULBURĂRI DE CONCENTRAȚIE A POTASIULUI

HIPOKALEMIE

Tabelul 21-3. Cauzele hipokaliemiei.

- Scăderea aportului de potasiu. Transferul potasiului în celule.
  - Creștere postprandială a secreției de insulină Alcaloză
  - Traumatisme (datorate stimulării adrenergice ?)
  - Paralizie periodică (hipokaliemică)
  - Intoxicație cu bariu
- Pierderea renală de potasiu
  - Efectele creșterii nivelului de aldosteron (mineralocorticoid)
    - Hiperaldosteronism primar
    - Aldosteronism secundar (deshidratare, insuficiență cardiacă) Hipertensiune renovasculară
    - Hipertensiune arterială malignă
    - Producția de ACTH în cazul tumorii ectopice
    - Sindromul Gitelman
    - Sindromul Bartter

- Sindromul Cushing
- Lemn dulce (european)
- Tumoră producătoare de renină
- Anomalie congenitală a metabolismului steroizilor (de exemplu, sindrom adrenogenital, anomalie 17α - hidroxilazei, exces aparent de mineralocorticoizi, deficit de 11β - hidroxilazei)

Flux nefronic distal crescut
- Diuretice (furosemid, tiazide)
- Nefropatie cu pierdere de sare

Hipomagneziemie
- Anion neresorbabil
- Carbenicilină, penicilină

Acidoză tubulară renală (tipul I sau II)
- Sindromul Fanconi
- Nefrită interstițială
- Alcaloză metabolică (bicarbonaturie)

Defect congenital al nefronului distal
- Sindromul Liddle

Pierderea extrarenală de potasiu
- Vărsături, diaree, utilizarea excesivă a laxativelor
- Adenom vilos, sindrom Zollinger-Ellison

ACTH, hormon adrenocorticotrop.

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Hipokaliemia severă poate induce aritmii periculoase și rabdomioliză.

► Gradientul transtubular de concentrație de potasiu (TTKG) poate diferenția între pierderile renale și cele extrarenale de potasiu.

► Informații generale

Hipokaliemia poate rezulta din mișcarea potasiului din spațiul extracelular în celule, pierderea extrarenală de potasiu (sau aportul insuficient al acestui ion) sau pierderea renală de potasiu (Tabelul 21-3). Absorbția celulară de potasiu crește odată cu stimularea insulinei și a receptorilor p-adrenergici și este blocată de stimularea α-adrenergică. Aldosteronul este un regulator important al conținutului total de potasiu din organism prin creșterea secreției de potasiu în tubul renal distal.

Cea mai frecventă cauză a hipokaliemiei, în special în țările în curs de dezvoltare, este pierderea de potasiu prin tractul gastrointestinal , cauzată de diareea infecțioasă. Concentrația de potasiu din secrețiile intestinale este de 10 ori mai mare (80 mEq/L) decât cea găsită în secrețiile gastrice. Hipokaliemia, în prezența acidozei, sugerează o depleție profundă de potasiu și necesită tratament urgent. Hipokaliemia apare la 50 până la 60% dintre pacienții cu traumă, rezolvându-se spontan și, eventual, în funcție de creșterea eliberării de adrenalină. Hipokaliemia crește probabilitatea efectelor toxice ale digitalicelor. La persoanele cu boli de inimă, hipokaliemia indusă de agoniști beta2- adrenergici și diuretice poate - crește substanțial riscul de aritmii.

Au fost raportate mai multe mutații genetice care afectează metabolismul fluidelor și electroliților, inclusiv tulburări ale metabolismului potasiului (Tabelul 21-4).

Magneziul este un cofactor important pentru absorbția potasiului și pentru menținerea concentrațiilor intracelulare de potasiu. Diureticele de ansă (de exemplu, furosemidul) pot provoca pierderi renale substanțiale de potasiu și magneziu. Deficitul de magneziu trebuie suspectat în cazurile de hipokaliemie rezistentă la tratament.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele frecvente ale hipokaliemiei ușoare până la moderate includ slăbiciune musculară, oboseală și crampe musculare.

Cuadro 21-4. Trastornos genéticos relacionados con las alteraciones del metabolismo de electrólitos.

Enfermedad	Sitio de mutación
Potasio	
Hipopotasiemia	
Parálisis periódica hipopotasiémica	Conducto del calcio activado por voltaje del músculo esquelético sensible a dihidropiridina
Síndrome de Bartter	
	Cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, conducto de K^+ (ROMK) o conducto de Cl^- del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle (hipofunción), barttina
Síndrome de Gitelman	Cotransportador de Na^+-Cl^- sensible a tiazida
Síndrome de Liddle	
	Subunidad β o γ de los conductos de Na^+ sensible a amilorida (hiperfunción)
Exceso aparente de mineralocorticoides	Deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide (incapacidad para desactivar cortisol)
Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides	La secuencia reguladora de 11 β- hidroxilasa controla mal la aldosterona sintasa
Hiperpotasiemia	
Parálisis periódica hiperpotasiémica	Subunidad *α* de los conductos del calcio
Seudohipoaldosteronismo tipo I	Subunidad β o γ de los conductos de Na^+ sensible a amilorida (hipofunción)
Seudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)	HNK2, HNK4
Calcio	
Hipercalciemia hipocalciúrica familiar	Proteína sensible a Ca^{2+} (hipofunción)
Hipocalciemia familiar	Proteína sensible a Ca^{2+} (hiperfunción)
Fosfato	
Raquitismo hipofosfatiémico	Gen *PEX*, FGF23
Magnesio	
Síndrome de hipomagnesiemia-hipercalciuria	Paracelina 1
Agua	
Diabetes insípida nefrógena	Receptor 2 para vasopresina (tipo 1), acuaporina 2
Acidobásico	
RTA proximal	Cotransportador de Na^+ HCO_3^-
RTA distal	
	ATPasa de H^+ para intercambio de Cl^- HCO_3^-
RTA proximal y distal	Anhidrasa carbónica II

FGF23, factor de crecimiento 23 de fibroblastos; RTA, acidosis tubular renal.

Când afectează mușchiul neted al tractului digestiv, provoacă constipație sau ileus. Dacă hipokaliemia este pronunțată (potasiu mai mic de 2,5 mEq/L), apar paralizie flască, hiporeflexie, hipercapnie, tetanie și rabdomioliză. Prezența hipertensiunii arteriale sugerează un diagnostic de hipokaliemie datorată excesului de aldosteron sau mineralocorticoizi (Tabelul 21-4). Manifestările renale includ diabetul insipid nefrogenic și nefrita interstițială.

B. Date de laborator

Concentrația de potasiu în urină este mică (mai puțin de 20 meq/L), ca o consecință a pierderilor extrarenale (cum ar fi diareea sau vărsăturile), iar atunci când este nepotrivit de mare (mai mare de 40 meq/L), depinde de pierderile renale (cum ar fi excesul de mineralocorticoizi și sindromul Bartter și Liddle; Tabelul 21-3).

Gradientul transtubular de potasiu [K^+] (TTKG) este o evaluare simplă și rapidă a secreției nete de potasiu. Gradientul de concentrație transtubular de potasiu se calculează după cum urmează:

$$TTKG = \frac{K^+ \text{ urinar}/K^+ \text{ osm urinar plasmatic}}{/ \textbf{sau} \text{ sm plasmatic}}$$

Hipokaliemia cu un gradient transtubular de concentrație a potasiului mai mare de 4 sugerează pierdere renală de potasiu cu creșterea secreției distale de potasiu ionizat (K^+). În astfel de cazuri, nivelurile plasmatice de renină și aldosteron sunt utile în diagnosticul diferențial. Gradientul transtubular de concentrație a potasiului este, de asemenea, crescut de prezența anionilor neabsorbiți, inclusiv bicarbonatul.

C. Electrocardiogramă

Electrocardiograma (ECG) arată o amplitudine scăzută și lățirea undelor T, unde U proeminente, contracții ventriculare premature și subdenivelarea segmentului ST.

► Tratament

Cel mai simplu și sigur tratament pentru deficitul ușor până la moderat de potasiu este suplimentarea orală de potasiu. Potasiul alimentar este aproape în întregime legat de fosfat, nu de clorură și, prin urmare, este ineficient în suprimarea pierderii de potasiu legate de deficitul de clorură, cum ar fi cea cauzată de diuretice sau vărsături. Când funcția renală este afectată și doza de diuretic este mică spre intermediară, 20 mEq/zi de potasiu oral este aproape întotdeauna suficient pentru a preveni hipokaliemia, dar sunt necesare doze zilnice de 40 până la 100 mEq/zi timp de câteva zile până la săptămâni pentru a trata hipokaliemia și a reface complet rezervele de potasiu.

Administrarea intravenoasă de potasiu este indicată persoanelor cu hipokaliemie profundă și celor care nu pot lua suplimente de potasiu. În cazurile de deficit profund, potasiul poate fi administrat printr-un cateter intravenos periferic, la concentrații de până la 40 mEq/l și rate de până la 10 mEq/h. Concentrații de până la 20 mEq/h sunt uneori administrate printr-un cateter venos central. Se recomandă monitorizarea electrocardiografică continuă, iar nivelurile serice de potasiu trebuie măsurate la fiecare 3 până la 6 ore. Cel mai bine este să se evite administrarea soluțiilor de glucoză pentru a preveni deplasarea ulterioară a potasiului și pătrunderea acestuia în celule. Deficitul va fi, de asemenea, corectat.

dosis de restitución. En personas con insuficiencia renal, la reposición de magnesio debe efectuarse con cuidado para evitar la hipermagnesiemia. Están indicadas dosis más bajas (reducción de 50 a 75% de la dosis) y vigilancia más frecuente (por lo menos dos veces al día).

magneziului, în special în cazul hipokaliemiei refractare.

► Când să se facă referire

pacienții cu hipokaliemie inexplicabilă, hiperkaliemie refractară sau manifestări clinice care sugerează alte entități (cum ar fi aldosteronismul sau paralizia periodică hipokaliemică) la servicii de endocrinologie sau nefrologie pentru consultație.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu hipokaliemie simptomatică profundă, în special cu manifestări cardiace, necesită monitorizare pentru acestea, teste de laborator frecvente și suplimentare cu potasiu.

Born-Frontsberg E și colab. Comorbidități cardiovasculare și cerebrovasculare ale aldosteronismului primar hipokaliemic și normokaliemic: rezultatele Registrului German Conn. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr; 94(4):1125-30. [PMID: 19190103]

Greenlee M și colab. Recenzie narativă: concepte în evoluție în homeostazia potasiului și hipokaliemie. Ann Intern Med. 2009 5 mai;150(9): 619-25. [PMID: 19414841]

Huang CL și colab. Mecanismul hipokaliemiei în deficitul de magneziu. J Am Soc Nephrol. Octombrie 2007;18(10):2649-52. [PMID: 17804670]

Schaefer TJ și colab. Tulburări ale nivelului de potasiu. Emerg Med Clin North Am. 2005 august; 23(3): 723-47. [PMID: 15982543]

Wiseman AC și colab. Tulburări ale echilibrului acido-bazic și al potasiului. Am J Kidney Dis. Mai 2005;45(5):941-9. [PMID: 15861362]

HIPERPOTASIEMIE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Concentrație de potasio sérico mayor de 5,0 meq/L (> 5,0 mmol/L).

► Hiperkaliemia poate apărea la subiecții care primesc inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; blocante ale receptorilor de angiotensină; diuretice care economisesc potasiu sau o combinație a acestor medicamente, chiar și fără disfuncție renală sau într-un caz ușor al acesteia.

► Electrocardiograma este probabil să prezinte unde T vârfuri, lărgirea complexului QRS și complexe QRS-T bifazice sau poate fi normală în ciuda hiperkaliemiei care pune viața în pericol.

► Măsurarea concentrației plasmatice de potasiu ne permite să distingem între creșterea nivelului seric de potasiu și scurgerea acestui element din celulele sanguine în cazurile de coagulare, leucocitoză și trombocitoză.

► Transferul potasiului din interiorul către exteriorul celulelor trebuie exclus la subiecții cu acidoză, iar excreția renală de potasiu trebuie evaluată.

► Informații generale

Hiperkaliemia apare de obicei la subiecții cu nefropatie avansată, dar poate apărea și la alții cu funcție renală normală (Tabelul 21-5). Acidoza determină deplasarea potasiului din interiorul celulei (extracelular).

Tabelul 21-5. Cauzele hiperkaliemiei.

Fals	
	Scurgerea eritrocitelor atunci când separarea serului și a cheagului este întârziată (K^+ plasmă normală)
	Trombocitoză sau leucocitoză marcată cu eliberare de K^+ intracelular (K^+ plasmă normală)
	Compresie repetată a pumnului în timpul flebotomiei, cu eliberarea de K^+ din mușchii antebrațului
	Probă obținută din braț cu perfuzie intravenoasă de K^+
Excreție scăzută	
	Nefropatie acută și cronică
	Tulburări ale secreției renale (poate exista sau nu insuficiență renală evidentă): transplant renal, nefrită interstițială, lupus eritematos sistemic, anemie falciformă, amiloidoză, nefropatie obstructivă
	Hipoaldosteronism hiporeninemic (adesea la diabetici cu nefropatie ușoară până la moderată) sau hipoaldosteronism selectiv (unii pacienți cu SIDA)
	Medicamente care inhibă excreția de potasiu: spironolactonă, eplerenonă, drospirenonă, AINS, inhibitori ai ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II, triamteren, amilorid, trimetoprim, pentamidină, ciclosporină, tacrolimus
$^+$Shift din interiorul celulei	
	Eliberare masivă de K^+ intracelular în arsuri, rabdomioliză, hemoliză, infecții severe, hemoragii interne, exerciții fizice intense. Acidoză metabolică (în cazul acumulării unui acid organic, ca în acidoza lactică, nu există deplasarea $K^{+)}$ deoarece acidul organic poate traversa ușor membrana celulară)
	Hipertonicitate (rezistență la solvent)
	Deficit de insulină (acidoza metabolică poate să nu fie evidentă), paralizie periodică hiperkaliemică
	Medicamente: succinilcolină, arginină, toxicitate digitalică, antagoniști p-adrenergici
	Stimulare adrenergică ?
Aport excesiv de K^+	
	În special la pacienții care iau medicamente care scad secreția de potasiu (vezi mai sus)

ECA, enzimă de conversie a angiotensinei; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene ; SIDA, sindrom imunodeficienței dobândite.

Concentrația serică de potasiu crește cu aproximativ 0,7 mEq/L pentru fiecare scădere de 0,1 a pH-ului în timpul acidozei. Apariția de tip „flicker cuffing" în timpul venipuncturii poate crește - concentrația de potasiu cu 1 până la 2 mEq/L din cauza acidozei și a reînnoirii potasiului din celule. În absența acidozei, concentrația serică de potasiu crește cu aproximativ 1 mEq/L atunci când există un exces de 1 până la 4 mEq/kg în potasiul total din organism. Cu toate acestea, cu cât concentrația serică de potasiu este mai mare, cu atât excesul necesar pentru a crește în continuare nivelurile de potasiu este mai mic.

Deficitul de mineralocorticoizi în boala Addison (renină crescută) sau în boala renală cronică (BRC) (renină scăzută) este o altă cauză a hiperkaliemiei cu scăderea excreției renale de potasiu. Rezistența la mineralocorticoizi cauzată de tulburări genetice, nefrită interstițială sau obstrucție a tractului urinar duce, de asemenea, la hiperkaliemie.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), adesea utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau boală renală cronică, provoacă hiperkaliemie. Administrarea concomitentă de spironolactonă, eplerenonă sau beta-blocante crește riscul de hiperkaliemie. Diureticele tiazidice sau de ansă și bicarbonatul de sodiu reduc riscul de hiperkaliemie. Hiperkaliemia ușoară, persistentă în absența inhibitorilor

Trimetoprimul este similar din punct de vedere structural cu amilorida și triamterenul; aceste trei medicamente inhibă excreția renală de potasiu prin suprimarea canalelor de sodiu din porțiunea distală a nefronului.

Ciclosporina și tacrolimusul provoacă hiperkaliemie la pacienții cu transplant de organe, în special la pacienții cu rinichi, parțial din

dosis de restitución. En personas con insuficiencia renal, la reposición de magnesio debe efectuarse con cuidado para evitar la hipermagnesiemia. Están indicadas dosis más bajas (reducción de 50 a 75% de la dosis) y vigilancia más frecuente (por lo menos dos veces al día).

cauza supresiei ATP-azei sodic-potasiu în regiunea bazolaterală a celulelor principale. Hiperkaliemia este frecventă la persoanele HIV-pozitive și a fost atribuită scăderii excreției renale de potasiu cauzate de pentamidină sau trimetoprim/sulfametoxazol sau de hipoaldosteronism hiporeninemic.

► Manifestări clinice

Hiperkaliemia afectează transmiterea neuromusculară, provocând slăbiciune musculară, paralizie flască și ileus adinamic . Electrocardiografia nu este o metodă sensibilă pentru detectarea acesteia, deoarece, în medie, jumătate dintre persoanele cu un nivel de potasiu mai mare de 6,5 mEq/L nu vor prezenta modificări ECG. Aceste modificări ale hiperkaliemiei includ bradicardie, prelungirea intervalului PR, unde T vârfuri, lărgirea complexului QRS și complexe QRS-T bifazice. Pot apărea tulburări de conducere, cum ar fi blocul de ramură și blocul atrioventricular. Fibrilația ventriculară și stopul cardiac sunt afecțiuni terminale.

► Prevenirea

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor de angiotensină și spironolactona) și diureticele care economisesc potasiu (eplerenonă, triamteren) trebuie utilizați cu extremă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă sau hepatică și boli renale. Analizele de laborator trebuie efectuate în decurs de o săptămână de la începerea tratamentului cu un medicament sau de la creșterea dozei acestuia.

► Tratament

Diagnosticul trebuie confirmat prin repetarea testelor de laborator pentru a exclude hiperkaliemia falsă, în special în cazurile în care nu se utilizează medicamente care cauzează hiperkaliemie sau la persoanele fără nefropatie sau antecedente de astfel de afecțiuni. Este important să se măsoare concentrația plasmatică de potasiu pentru a evita hiperkaliemia cauzată de scurgerea acestui ion din eritrocite, leucocite și trombocite. De asemenea, disfuncția renală trebuie exclusă în timpul evaluării inițiale.

Tratamentul constă în întreruperea suplimentării cu potasiu exogen, identificarea cauzei, revizuirea medicației pacientului și a aportului zilnic de potasiu din alimente și corectarea hiperkaliemiei. Tratamentul de urgență este indicat atunci când apar efecte toxice asupra inimii, paralizie musculară sau hiperkaliemie profundă (nivel de potasiu mai mare de 6,5 mEq/L), chiar și în absența modificărilor electrocardiografice. Insulina, bicarbonatul și agoniștii P translocă potasiul în celule în câteva minute de la administrare (Tabelul 21-6). Calciul intravenos poate fi administrat pentru a antagoniza efectele potasiului asupra membranei celulare, dar utilizarea sa trebuie limitată la hiperkaliemia care pune viața în pericol la pacienții care primesc digitalis, deoarece hipercalcemia poate provoca efecte toxice din cauza acestor glicozide cardiace. Hemodializa poate fi necesară pentru a elimina potasiul la pacienții cu leziuni renale acute sau cronice.

► Când să se facă referire

- Toți pacienții cu hiperkaliemie cauzată de nefropatie și excreție renală redusă de potasiu vor fi trimiși la un nefrolog.
- Persoanele care au primit un transplant și care uneori necesită o ajustare a regimului de imunosupresie vor fi, de asemenea, îndrumate către specialiști în transplant .

► Când să se spitalizeze

Este important să se trimită la departamentul de urgență pentru - tratament urgent orice persoană cu hiperkaliemie profundă, în care există mai mult de 6 meq/L, în orice grad de hiperkaliemie însoțită de modificări ECG sau de o boală concomitentă (cum ar fi liza tumorală, rabdomioliza sau acidoza metabolică).

Einhorn LM și colab. Frecvența hiperkaliemiei și semnificația acesteia în boala renală cronică. Arch Intern Med. 22 iunie 2009;169(12):1156-62. [PMID: 19546417]
Hollander-Rodriguez JC și colab. Hiperkaliemie. Medic de familie american. 15 ianuarie 2006;73(2):283-90. [PMID: 16445274]
Khanna A și colab. Managementul hiperkaliemiei la pacienții cu boli cardiovasculare. Am J Med. 2009 Mar;122(3):215-21. [PMID: 19272479]
Weisberg LS. Managementul hiperkaliemiei severe. Crit Care Med. Decembrie 2008;36(12):3246-51. [PMID: 18936701]

TULBURĂRI DE CONCENTRAȚIE A CALCIULUI

Concentrația normală de calciu total în plasmă (sau ser) este de 8,5 până la 10,5 mg/100 ml sau 2,1 până la 2,6 mmol/L. Calciul ionizat (valori normale: 4,6 până la 5,3 mg/100 ml sau 1,15 până la 1,32 mmol/L) este activ din punct de vedere fiziologic și necesar pentru contracția musculară și funcția nervoasă.

Receptorul sensibil la calciu, o proteină transmembranară cu funcția specială de detectare a concentrațiilor extracelulare de calciu ionizat, a fost identificat în celulele paratiroide și rinichi. Anomaliile funcționale ale acestei proteine sunt asociate cu metabolismul alterat al calciului, cum ar fi hipocalcemia familială și hipercalcemia hipocalciurică familială (Tabelul 21-4).

HIPOCALCIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Este adesea confundată cu o tulburare neurologică.

► Trebuie verificat dacă există o scădere a hormonului paratiroidian (PTH), a vitaminei D sau o depleție de magneziu.

► Dacă concentrația de calciu ionizat este normală, chiar dacă calciul seric total este scăzut, metabolismul calciului este aproape întotdeauna corect.

dosis de restitución. En personas con insuficiencia renal, la reposición de magnesio debe efectuarse con cuidado para evitar la hipermagnesiemia. Están indicadas dosis más bajas (reducción de 50 a 75% de la dosis) y vigilancia más frecuente (por lo menos dos veces al día).

Tabelul 21-6. Tratamentul hiperkaliemiei.

Mod	Mecanismul de acțiune	Început	Durată	Rețetă	K^+ îndepărtat din corp
URGENT					
Calciu	Antagonizează anomaliile conducerii cardiace.	0-5 min	1 oră	Gluconat de calciu 10%, 5-30 ml intravenos sau clorură de calciu 5%, 5-30 ml intravenos	0
Bicarbonat de sodiu	Distribuiți K^+ către celule	15-30 min	1-2 ore	$NaHCO_3$, 44-48 meq (1 până la 2 fiole) intravenos Notă: Bicarbonatul de sodiu poate să nu fie eficient la pacienții cu boală renală în stadiu terminal; dializa este mai rapidă și mai benefică. Unii pacienți nu tolerează încărcătura suplimentară de sodiu a tratamentului cu bicarbonat.	0
Insulină			4-6 ore		0
	Distribuiți K^+ către celule	15-60 min		Insulină regulată, 5-10 unități IV, plus glucoză 50%, 25 g (1 fiolă) IV	
Salbutamol	Distribuiți K^+ către celule	15-30 min	2-4 ore		0
				Salbutamol nebulizat, 10-20 mg în 4 ml soluție salină normală, inhalat timp de 10 minute Notă: Pentru tratamentul hiperkaliemiei sunt necesare doze mult mai mari (10-20 mg) decât pentru bolile respiratorii (2,5 mg).	
NU ESTE URGENT					
Mod	Mecanismul de acțiune	Durata tratamentului		Rețetă	K^+ îndepărtat din corp
Diuretic de ansă	Excreția renală de K^+ T	0,5-2 ore		Furosemidă, 40-160 mg intravenos sau oral, cu sau fără $NaHCO_3$, 0,5-3 meq/kg/zi Notă: Diureticele pot fi ineficiente la pacienții cu boală renală acută și cronică.	Variabilă
sulfonat de polistiren de sodiu	Rășina schimbătoare de ioni se leagă de K^+	1-3 ore		Oral: 15-30 g în sorbitol 20% (50-100 ml) Rectal: 50 g în sorbitol 20% Notă: Rășinile care conțin sorbitol pot provoca necroză și perforație intestinală.	0,5-1 meq/g
Hemodializă [1]	Eliminarea extracorporală a K^+	48 de ore		Flux sanguin > 200-300 ml/min $[K^+]$ din dializat ~0 Notă: Tratament rapid și eficient pentru hiperkaliemie; hemodializa poate fi întârziată de plasarea unui abord vascular și de disponibilitatea echipamentului și a personalului.	200-300 meq
Dializa peritoneală	Eliminarea peritoneală a K^+	48 de ore		Schimb rapid, 3-4 l/h.	200-300 meq

[1] Poate fi un tratament de urgență sau non-urgent pentru hiperkaliemie.
IV, intravenos.
Modificat cu permisiunea Cogan MG. *Fluide și electroliți: Fiziologie și fiziopatologie*. McGraw-Hill, 1991.

► Informații generale

Cea mai frecventă cauză a scăderii concentrației serice de calciu este hipoalbuminemia. Când albumina este redusă , concentrația serică de calciu ionizat ($Ca2^+$) scade cu o rată de 0,8 până la 1 mg de calciu ionizat per gram de albumină. Prin urmare,

$$Ca2^+ \text{ corectat (mg/100 ml)} = Ca2^+ \text{ (mg/100 ml)} + 0{,}8\ (4 - \text{albumină [g/100 ml]})$$

Cea mai precisă măsură a calciului seric este concentrația de calciu ionizat. Hipocalcemia adevărată (calciu ionizat redus) implică o acțiune insuficientă a hormonului paratiroidian sau a vitaminei D active. Principalele cauze ale hipocalcemiei sunt enumerate în Tabelul 21-7.

boala renală cronică avansată , în care producția de vitamina D3 activă (1,25-dihidroxivitamina D3) scade , hiperfosfatemia contribuind la această afecțiune (Capitolul 22). Unele cazuri de hipoparatiroidism primar sunt cauzate de mutații ale receptorilor sensibili la calciu, în care suprimarea inadecvată a eliberării hormonului paratiroidian duce la hipocalcemie (Capitolul 26). Depleția de magneziu reduce eliberarea hormonului paratiroidian și răspunsul țesuturilor la hormon, rezultând hipocalcemie. Hipocalcemia în pancreatită este, de asemenea, un marker al bolii severe. Pacienții vârstnici spitalizați cu niveluri scăzute de calciu ionizat și hipofosfatemie, cu sau fără niveluri crescute de hormon paratiroidian, sunt predispuși la deficit de vitamina D.

Tabelul 21-7. Cauzele hipocalcemiei.

Scăderea aportului sau a absorbției
Malabsorbție
Bypass al intestinului subțire, intestin scurt
Deficit de vitamina D (absorbție redusă, producție redusă de 25-hidroxivitamina D sau 1,25-dihidroxivitamina D)

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hipocalcemia crește excitabilitatea celulelor nervoase și musculare; prin urmare, afectează în principal sistemul neuromuscular.

Pierderi crescute	
	Alcoolism
	Boala cronică de rinichi (BRC)
	Tratament diuretic
Boală endocrină	
	Hipoparatiroidism (genetic, dobândit; inclusiv hipomagneziemie și hipermagneziemie)
	Faza post-paratiroidectomie (sindromul oaselor flămânde)
	Pseudohipoparatiroidism
	Secreție de calcitonină cu carcinom medular tiroidian. Hipocalcemie familială.
Boli înrudite	
	Pancreatită, rabdomioliză, șoc septic
Cauze fiziologice	
	Legat de scăderea albuminei serice [1]
	Scăderea răspunsului organului țintă la vitamina D Hiperfosfatemie
	Indus de aminoglicozide, plicamicină, diuretice de ansă, foscarnet

[1] Concentrația de calciu ionizat este normală.

Sistemele respirator și cardiovascular sunt afectate. Spasmul mușchilor scheletici provoacă crampe și tetanie. Spasmul laringian cu stridor obstrucționează căile respiratorii. Uneori este însoțit de convulsii, parestezii periorale și periferice și dureri abdominale. Manifestările fizice clasice includ semnul lui Chvostek (contracția mușchilor faciali la atingerea ușoară a nervului facial) și semnul lui Trousseau (spasmul încheieturii mâinii la ocluzia arterei brahiale cu un tensiometru). Un interval QT prelungit predispune la aritmii ventriculare. Hipoparatiroidismul cronic este uneori însoțit de cataractă și calcificarea ganglionilor bazali (Capitolul 26).

B. Date de laborator

Concentrația serică de calciu scade la mai puțin de 9 mg/100 ml. În hipocalcemia adevărată, concentrația serică de calciu ionizat scade și ea (mai puțin de 4,6 mg/100 ml sau 1,15 mmol/l). Fosfatul seric este aproape întotdeauna crescut în hipoparatiroidism sau în insuficiența renală în stadiu terminal, în timp ce este suprimat în stadiile incipiente ale insuficienței renale sau ale deficitului de vitamina D.

Nivelurile serice de magneziu sunt adesea scăzute. În alcaloza respiratorie, calciul seric total este normal, dar calciul ionizat este scăzut. Electrocardiograma arată prelungirea intervalului QT.

► Tratament *

A. Hipocalcemie simptomatică severă

Când sunt prezente tetanie, aritmii sau convulsii, este indicată administrarea intravenoasă de gluconat de calciu.

Vezi și Capitolul 26, care prezintă o analiză a tratamentului hipoparatiroidismului. Din cauza duratei scurte de acțiune a acestuia, o perfuzie cu calciu este aproape întotdeauna necesară. Se adaugă 10 până la 15 mg de calciu per kilogram de greutate corporală sau șase până la opt fiole a câte 10 ml de gluconat de calciu 10% (558 până la 744 mg de calciu) la 1 litru de soluție de glucoză 5% și se administrează prin perfuzie pe parcursul a 4 până la 6 ore; rata este ajustată pe baza monitorizării frecvente (la fiecare 4 până la 6 ore) a concentrației serice de calciu pentru a o menține la 7 până la 8,5 mg/100 ml.

B. Hipocalcemie asimptomatică

Se utilizează preparate orale cu calciu (1 până la 2 g) și vitamina D, care includ steroli activi de vitamina D. Carbonatul de calciu este bine tolerat și mai puțin costisitor decât alte comprimate de calciu. Se recomandă măsurarea calciului urinar după inițierea tratamentului, deoarece hipercalciuria (excreția urinară de calciu mai mare de 200 mg/zi sau un raport calciu/creatinină urinară mai mare de 0,3) poate afecta funcția renală la acești pacienți. Nivelurile scăzute de calciu ionizat în prezența unor concentrații scăzute de albumină serică nu justifică terapia de substituție. Dacă magneziul ionizat seric ($Mg2^{+}$) este scăzut, tratamentul trebuie să includă înlocuirea cu magneziu, care aproape întotdeauna rezolvă hipocalcemia.

► Când să se facă referire

Pacienții cu hipocalcemie complicată de hipoparatiroidism, hipocalcemie familială sau nefropatie cronică trebuie îndrumați către un endocrinolog sau nefrolog.

► Când să se spitalizeze

Pacienții care prezintă tetanie, aritmii, convulsii sau alte simptome de hipocalcemie necesită evaluare și tratament imediat.

Ariyan CE și colab. Evaluarea și gestionarea pacienților cu calciu anormal. Crit Care Med. 2004 Apr;32(4 Suppl):S146-54. [PMID: 15064673]

Bosworth M și colab. Întrebări clinice: care este cea mai bună investigație pentru hipocalcemie ? J Fam Pract. 2008 Oct;57(10):677-9. [PMID: 18842196]

Lyman D. Deficit nediagnosticat de vitamina D la pacientul spitalizat. Am Fam Physician. 15 ianuarie 2005;71(2):299-304. [PMID: 15686300]

HIPERCALCIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Cele mai frecvente cauze includ hiperparatiroidismul primar și hipercalcemia legată de neoplasme maligne.
- Hipercalciuria aproape întotdeauna precede hipercalcemia.
- Cel mai frecvent, hipercalcemia asimptomatică și ușoară (11 mg/100 ml sau mai puțin) se datorează hiperparatiroidismului primar, în timp ce hipercalcemia simptomatică și severă (14 mg/100 ml sau mai mult) se datorează hipercalcemiei provenite de la un neoplasm malign.

Tabelul 21-8. Cauzele hipercalcemiei.

Ingestie sau absorbție crescută	
	Sindromul lapte-alcali
	Excesul de vitamina D sau A
Tulburări endocrine	
	Hiperparatiroidism primar
	Hiperparatiroidism secundar sau terțiar (de obicei asociat cu hipocalcemie)
	Acromegalie
	Insuficiență adrenală
	Feocromocitom
	Tireotoxicoză
Boli neoplazice	
	Tumori care produc proteine legate de PTH (ovare, rinichi, plămâni)
	Mielom multiplu (producerea factorului de activare a osteoclastelor)
	Limfom (uneori din cauza producției de calcitriol)
Diverse cauze	
	Utilizarea diureticelor tiazidice
	Boli granulomatoase (producție de calcitriol)
	Boala Paget a oaselor
	Hipofosfatazie
	Imobilizare
	Hipercalcemie hipocalciurică familială
	Complicațiile transplantului de rinichi
	Ingestia de litiu

PTH, hormon paratiroidian.

► Informații generale

Principalele cauze ale hipercalcemiei sunt prezentate în Tabelul 21-8. Hiperparatiroidismul primar și tumorile maligne reprezintă 90% din toate cazurile de hipercalcemie. Hiperparatiroidismul primar este cea mai frecventă cauză de hipercalcemie (de obicei ușoară) la pacienții ambulatori. Hipercalcemia cronică (care durează mai mult de șase luni) sau orice manifestare, cum ar fi nefrolitiaza, sugerează, de asemenea, o cauză benignă. Producția tumorală de proteine legate de hormonul paratiroidian (PTHrP) este cel mai frecvent sindrom endocrin paraneoplazic și reprezintă majoritatea cazurilor de hipercalcemie la pacienții spitalizați (Tabelul 39-13). Malignitatea este evidentă în aproape toate cazurile în momentul detectării hipercalcemiei, iar prognosticul este rezervat.

Bolile granulomatoase precum sarcoidoza și tuberculoza provoacă hipercalcemie printr-un mecanism de producție excesivă de vitamina D3 activă (1,25-dihidroxivitamina D3) .

Sindromul lapte-alcali a reapărut din cauza ingerării de calciu pentru prevenirea osteoporozei. Ingestia unor cantități mari de carbonat de calciu provoacă insuficiență renală hipercalcemică acută, probabil din cauza constricției vaselor renale. Scăderea filtrării glomerulare împiedică excreția de bicarbonat, în timp ce hipercalcemia stimulează secreția de protoni și reabsorbția acestui ion. Alcaloza metabolică scade excreția de calciu și menține hipercalcemia.

Hipercalcemia provoacă diabet insipid nefrogenic prin activarea receptorilor sensibili la calciu din canalele colectoare, ceea ce scade permeabilitatea apei indusă de ADH. Depleția de volum agravează și mai mult hipercalcemia.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Istoricul medical și examenul fizic trebuie să se concentreze pe - determinarea duratei hipercalcemiei și pe căutarea semnelor de malignitate. Tulburarea în cauză poate afecta funcția tractului gastrointestinal, a rinichilor și a sistemului nervos. Hipercalcemia mai puțin severă este de obicei asimptomatică, iar simptomele apar atunci când nivelul calciului seric depășește 12 mg/100 ml, tinzând să se agraveze dacă hipercalcemia se dezvoltă acut. Simptomele includ constipație și poliurie, cu excepția hipercalcemiei hipocalciurice, unde urinarea excesivă este absentă. Alte manifestări includ greață, vărsături, anorexie, ulcer peptic, colică renală și hematurie datorată nefrolitiazei. Poliuria datorată diabetului insipid nefrogenic indusă de hipercalciurie poate duce la depleție de volum și leziuni renale acute. Manifestările sistemului nervos variază de la somnolență ușoară la slăbiciune, depresie, letargie, stupoare și comă în cazurile de hipercalcemie severă. Apar ectopie ventriculară și ritmuri idioventriculare, care pot fi agravate de acțiunea digitalicelor.

B. Date de laborator

Calciul ionizat depășește 1,32 mmol/L. O concentrație serică crescută de clorură și o concentrație scăzută de fosfat într-un raport mai mare de 33:1 sugerează hiperparatiroidism primar, o afecțiune în care hormonul paratiroidian scade reabsorbția fosfatului în tubulii proximali. O concentrație serică scăzută de clorură cu o concentrație serică crescută de bicarbonat, împreună cu valori crescute ale azotului ureic și creatininei din sânge, sugerează sindromul lapte-alcali. În unele tipuri de cancer, se observă frecvent hipercalcemie severă (mai mare de 15 mg/100 ml). Dacă se excretă în urină mai mult de 200 mg de calciu pe zi, acest lucru sugerează hipercalciurie; mai puțin de 100 mg/zi sugerează hipocalciurie. Persoanele cu hipercalciurie, cum ar fi cele cu cancer sau cele care iau vitamina D activă ca terapie, dezvoltă ușor hipercalcemie în cazurile de depleție de volum. Nivelurile serice de fosfat pot fi scăzute sau nu, în funcție de cauză. Hipercalcemia hipercalciurică apare în sindromul lapte-alcali, utilizarea diureticelor tiazidice și hipercalcemia hipocalciurică familială.

O radiografie toracică poate releva cancer sau boală granulomatoasă. Electrocardiograma arată un interval QT scurtat. Măsurătorile hormonului paratiroidian și ale proteinei legate de hormonul paratiroidian (PTHrP) permit diferențierea între hiperparatiroidism (creșterea PTH) și hipercalcemia rezultată din cancer (supresia PTH și creșterea PTHrP).

► Tratament

Până la identificarea și tratarea cauzei principale, trebuie încercată excreția de calciu prin intermediul ionilor prin hidratare intensivă și calciureză forțată. Cauza principală a hipercalcemiei este hipovolemia cauzată de diabetul insipid nefrogenic. La persoanele deshidratate cu funcție cardiacă și renală normală, se poate administra rapid 250 până la 500 ml pe oră de soluție salină 0,45% sau 0,9%. Datele dintr-o meta-analiză au pus sub semnul întrebării eficacitatea și profilul de siguranță al furosemidului intravenos pentru hipercalcemie. Tiazidele pot agrava această afecțiune.

Bifosfonații sunt cele mai potrivite medicamente pentru tratarea hipercalcemiei de origine canceroasă. Aceștia sunt în general siguri, eficienți și normalizează nivelurile de calciu la peste 70% dintre pacienți, dar poate dura între 48 și 72 de ore pentru a obține efectul lor terapeutic complet. Calcitonina poate fi utilă pe termen scurt, până când fosfonații ating niveluri terapeutice.

În unele cazuri de urgență, este necesară dializa cu niveluri scăzute de calciu. Un agent calcimimetic, clorhidratul de cinacalcet, suprimă secreția de hormon paratiroidian și scade nivelurile serice de calciu și pare promițător ca o opțiune terapeutică viitoare. Pentru o trecere în revistă a tratamentului hipercalcemiei cauzate de malignitate, vezi Capitolul 39; măsurile terapeutice pentru hipercalcemia cauzată de hiperparatiroidism sunt descrise în Capitolul 26.

De obicei, dacă pacienții dializați nu primesc suplimente de calciu și vitamina D activă, aceștia pot dezvolta hipocalcemie și hiperfosfatemie. În schimb, uneori apare hipercalcemia, în special în prezența hiperparatiroidismului secundar sever, caracterizat prin - niveluri ridicate de hormon paratiroidian și eliberarea consecutivă de calciu din os. Tratamentul include uneori vitamina D intravenoasă, care crește nivelurile serice de calciu. Un alt tip de hipercalcemie apare atunci când nivelurile de hormon paratiroidian sunt scăzute. În acest caz, turnover-ul osos este scăzut, reducând capacitatea organismului de a tampona calciul. Hipercalcemia se dezvoltă atunci când calciul este administrat ca agenți de legare a fosfatului sau în soluția de dializă sau când se administrează și vitamina D. Hipercalcemia la pacienții dializați apare adesea în prezența hiperfosfatemiei și poate fi prezentă calcificarea metastatică severă, de exemplu, deteriorarea vaselor de sânge. Neoplazia malignă trebuie, de asemenea, considerată o cauză a hipercalcemiei.

► Când să se facă referire

- Poate fi necesară trimiterea pacientului la un oncolog sau endocrinolog, în funcție de cauza principală a hipercalcemiei.
- Persoanele cu boli granulomatoase (cum ar fi tuberculoza și alte

infecții cronice, granulomatoza Wegener sau sarcoidoza) pot avea nevoie de ajutor din partea specialiștilor în boli infecțioase, reumatologilor sau pneumologilor.

► Când să se spitalizeze

- Pacienții cu hipercalcemie simptomatică sau severă necesită tratament imediat.
- În cazurile de hipercalcemie inexplicabilă cu afecțiuni coexistente, cum ar fi leziunea renală acută sau suspiciunea de cancer, sunt necesare tratament urgent și evaluare promptă.

Jacobs TP și colab. Recenzie clinică: cauze rare de hipercalcemie. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Nov;90(11):6316-22. [PMID: 16131579] LeGrand SB și colab. Recenzie narativă: furosemid pentru hipercalcemie: o practică nedovedită, dar comună. Ann Intern Med. 2008 Aug 19;149(4): 259-63. [PMID: 18711156]
Medarov BI. Sindromul lapte-alcali. Mayo Clin Proc. 2009 Mar; 84(3): 261-7. [PMID: 19252114]

Mundy GR și colab. Peptida legată de PTH (PTHrP) în hipercalcemie. J Am Soc Nephrol. 2008 Apr;19(4):672-5. [PMID: 18256357]
Stewart AF. Practică clinică. Hipercalcemia asociată cu cancerul. N Engl J Med. 27 ianuarie 2005;352(4):373-9. [PMID: 15673803]

TULBURĂRI DE CONCENTRAȚIE A FOSFORULUI

Fosforul plasmatic se află în principal sub formă de fosfat anorganic și reprezintă o mică fracțiune (<0,2%) din fosfatul total din organism.

Determinanții concentrației plasmatice de fosfat organic includ excreția renală, absorbția intestinală și mișcarea între spațiile intracelulare și extracelulare. Rinichii sunt cei mai importanți regulatori ai concentrației serice de fosfat. Hormonul paratiroidian scade reabsorbția fosfatului în tubul proximal, în timp ce 1,25-dihidroxivitamina D3 crește reabsorbția tubulară a acestuia . Reabsorbția fosfatului în tubulii proximali renali scade odată cu expansiunea volumică, administrarea de corticosteroizi și disfuncția tubulară proximală (ca în sindromul Fanconi). Factorul de creștere a fibroblastelor 23 (FGF23) este un hormon fosfaturic suplimentar. Absorbția intestinală a fosfatului este facilitată de vitamina D activă. Hormonul paratiroidian stimulează eliberarea de fosfat osos și excreția renală de fosfat. Dacă hipersecreția este prelungită, aceasta duce la hipofosfatemie și la epuizarea rezervelor de fosfat osos. În schimb, hormonul de creștere crește reabsorbția tubulară proximală a fosfatului. Absorbția celulară de fosfat este stimulată de diverși factori și situații, cum ar fi alkalimia, insulina, adrenalina, aportul alimentar, sindromul oaselor înfometate și proliferarea celulară accelerată.

Metabolismul fosfaților și homeostazia sunt strâns legate de metabolismul calciului. Consultați secțiunile despre bolile metabolice osoase din Capitolul 26.

HIPOFOSFATIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Hipofosfatemia severă poate provoca hipoxie tisulară și rabdomioliză.

► Pierderea renală de fosfat poate fi diagnosticată prin măsurarea excreției urinare de fosfat și prin calcularea ratei maxime de reabsorbție tubulară a fosfatului (TmP/GFR).

► Hormonul paratiroidian și factorul de creștere a fibroblastelor 23 sunt principalii factori care reduc TmP/GFR, ceea ce duce la pierderea renală de fosfat.

► Informații generale

Tabelul 21-9 prezintă principalele cauze ale hipofosfatemiei. Aceasta poate apărea în prezența unei rezerve normale de fosfat. De asemenea, uneori rezervele de fosfat ale organismului sunt epuizate în timp ce concentrația serică de fosfat este normală, scăzută sau ridicată.

Nivelurile serice de fosfat scad tranzitoriu după ingerarea alimentelor; prin urmare, se recomandă obținerea probei în repaus alimentar pentru acuratețe. Hipofosfatemia **moderată** (1,0 până la 2,5 mg/100 ml) este frecventă la...

Tabelul 21-9. Cauzele hipofosfatemiei.

Scăderea ofertei sau a absorbției	
	Foame
	Nutriție parenterală cu cantități inadecvate de fosfat; sindrom de malabsorbție, bypass al intestinului subțire; blocaj al absorbției cauzat de hidroxid sau bicarbonat de aluminiu administrat oral; deficit de vitamina D și osteomalacie de rezistență
Pierderi crescute	
	Medicamente fosfaturice: teofilină, diuretice, bronhodilatatoare, corticosteroizi
	Hiperparatiroidism (primar sau secundar)
	Hipertiroidism
	Anomalii tubulare renale care permit fosfaturie excesivă (congenitală, indusă de gammapatie monoclonală, intoxicație cu metale grele), alcoolism
	Nefropatie hipokaliemică
	Diabetul zaharat necontrolat
	Rahitism hipofosfatemic
	Fosfatonine în osteomalacia oncogenă (de exemplu, producția de FGF23)
Deplasarea intracelulară a fosforului	
	Administrarea glucozei
	Steroizi anabolizanți, estrogeni, contraceptive orale, agoniști beta-adrenergici , derivați de xantină
	Sindromul „osului flămând”
	Alcaloză respiratorie
	Intoxicație cu salicilat
Anomalii electrolitice	
	Hipercalcemie
	Hipomagneziemie
	Alcaloză metabolică
Pierderi anormale urmate de înlocuire inadecvată	
	Diabet cu acidoză, în special în timpul tratamentului agresiv. Recuperare după înfometare sau stare catabolică prelungită.
	Alcoolism cronic, în special în timpul înlocuirii nutriționale; legat de hipomagneziemie
	Recuperarea după arsuri grave

FGF23, factorul de creștere a fibroblastelor 23.

pacienți spitalizați și nu reflectă întotdeauna un depozit redus de fosfat.

hipofosfatemia **severă** (1 mg/100 ml sau mai puțin) afinitatea hemoglobinei pentru oxigen crește, prin scăderea concentrației de 2,3-difosfoglicerat din eritrocite, reducând oxigenarea tisulară și metabolismul celular și culminând astfel cu slăbiciune musculară sau chiar rabdomioliză.

Hipofosfatemia severă este frecventă la pacienții alcoolici și rezultă din mai mulți factori. În sevrajul acut de alcool, creșterea insulinei plasmatice și adrenalinei, împreună cu alcaloza respiratorie, promovează deplasarea intracelulară a fosfatului. Vărsăturile, diareea și aportul alimentar deficitar contribuie la hipofosfatemie. Consumul cronic de alcool scade pragul renal pentru excreția de fosfat. Această disfuncție tubulară renală se

inversează după o lună de abstinență. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică și astm au frecvent hipofosfatemie; în aceste cazuri, aceasta este atribuită derivaților de xantină care determină deplasarea fosfatului în celule și efectelor fosfaturice ale agoniștilor beta-adrenergici, diureticelor de ansă, derivaților de xantină și corticosteroizilor. Sindromul metabolic, un factor major care contribuie la riscul de boală coronariană, este asociat cu niveluri scăzute de fosfat (și magneziu), dar semnificația clinică a acestor tulburări rămâne neclară. Realimentarea sau administrarea de glucoză pacienților cu deficit de fosfat poate provoca hipofosfatemie fatală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hipofosfatemia severă (mai puțin de 1,0 mg/100 ml) poate provoca rabdomioliză, parestezii și encefalopatie (iritabilitate, confuzie, dizartrie, convulsii și comă). Slăbiciunea diafragmatică poate duce la insuficiență respiratorie sau la dificultăți în retragerea pacientului de la ventilația mecanică. Aritmiile și insuficiența cardiacă sunt complicații mai puțin frecvente, dar grave.

Manifestările hematologice includ anemia hemolitică acută din cauza fragilității eritroide, disfuncția plachetară cu apariția hemoragiilor petesiale și scăderea chemotaxiei leucocitare (ceea ce crește susceptibilitatea la septicemie gram-negativă).

Epuizarea cronică severă poate provoca anorexie, dureri musculare și osoase și fracturi.

B. Date de laborator

Excreția urinară de fosfat este un indice util pentru evaluarea hipofosfatemiei. Dacă nivelul de fosfat din urină este mai mare de 20 mg/100 ml, sugerează o pierdere inadecvată a acestei substanțe prin rinichi. Reabsorbția tubulară a fosfatului poate fi evaluată folosind raportul TmP/GFR.

$$\frac{TmP}{RFG} = \frac{\text{Pi serică} - (UPi \times UV)}{RFG}$$

unde Pi seric = concentrația serică de fosfat

UPi = concentrația urinară de fosfat UV = volumul urinar

Intervalul normal pentru raportul TmP/GFR este de 2,5 până la 4,5 mg/100 ml; valorile mai mici indică pierderea urinară de fosfat. Principalii factori care reglează acest raport sunt hormonul paratiroidian și aportul de fosfat. O creștere a oricăruia dintre hormonii paratiroidieni va reduce raportul TmP/GFR (adică, mai mult fosfat este excretat în urină).

Măsurarea nivelurilor plasmatice de PTH sau PTHrP poate fi utilă; utilitatea clinică a nivelurilor serice de FGF nu a fost stabilită, cu excepția bolilor rare.

Alte manifestări clinice pot sugera hipofosfatemia, cum ar fi anemia hemolitică și rabdomioliza. Sindromul Fanconi apare uneori dacă se observă o combinație de uricozurie, aminoacidurie, glucozurie normoglicemică, acidoză metabolică cu o diferență anionică normală și fosfaturie. În hipofosfatemia cronică, radiografiile și imaginile biopsiei osoase prezintă modificări care amintesc de osteomalacie.

► Tratament

Hipofosfatemia poate fi prevenită prin includerea fosfatului în soluțiile de înlocuire și întreținere. Administrarea parenterală a acestui ion scade rapid nivelurile de calciu, fiind preferabilă înlocuirea orală cu fosfat. Hipofosfatemia moderată (1,0 până la 2,5 mg/100 ml) este de obicei asimptomatică și nu necesită tratament. Hipofosfatemia la persoanele cu cetoacidoză diabetică (DKA) este de obicei corectată cu o dietă normală. Hipofosfatemia cronică este tratată cu înlocuire cu fosfat. Se pot administra amestecuri de săruri de fosfat de sodiu și potasiu pentru a furniza zilnic 0,5 până la 1 g de fosfat (18 până la 32 mmol). În hipofosfatemia severă, asimptomatică (mai puțin de 1 mg/100 ml), trebuie administrate intravenos 279 până la 310 mg (9 până la 10 mmol) de fosfat la fiecare 12 ore, până când nivelul seric al fosforului depășește 1 mg/100 ml și se poate schimba terapia orală. Rata de perfuzare trebuie redusă dacă apare hipotensiune arterială. Nivelurile plasmatice de fosfat, calciu și potasiu trebuie măsurate la fiecare șase ore, deoarece răspunsul la administrarea suplimentară de fosfat este imprevizibil. Deficitul de magneziu este adesea prezent și trebuie tratat.

Contraindicațiile pentru înlocuirea cu fosfat includ hipoparatiroidismul, boala renală cronică avansată, leziunile și necroza tisulară și hipercalcemia. În tratarea hiperglicemiei coexistente, fosfatul însoțește glucoza în celule , rezultând uneori hipofosfatemie.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu hipofosfatemie refractară și excreție urinară crescută de fosfat trebuie evaluați de un endocrinolog (de exemplu, pentru hiperparatiroidism sau tulburări de vitamina D) sau de un nefrolog (de exemplu, pentru anomalii tubulare renale).
- Unii pacienți cu absorbție digestivă redusă trebuie îndrumați către un gastroenterolog.

► Când să se spitalizeze

Pacienți cu hipofosfatemie severă sau rezistentă la tratament care necesită fosfat intravenos.

Amanzadeh J și colab. Hipofosfatemie: o abordare bazată pe dovezi a consecințelor sale clinice și a managementului. Nat Clin Pract Nephrol. 2006 Mar;2(3):136-48. [PMID: 16932412]

Brunelli SM și colab. Hipofosfatemie: consecințe clinice și tratament. J Am Soc Nephrol. Iulie 2007;18(7):1999-2003. [PMID: 17568018]

Gaasbeek A și colab. Hipofosfatemia: o actualizare asupra etiologiei și tratamentului acesteia. Am J Med. 2005 Oct;118(10):1094-101. [PMID: 16194637]

HIPERFOSFATIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Cea mai frecventă cauză este nefropatia cronică avansată .

► Hiperfosfatemia în prezența hipercalcemiei prezintă un risc ridicat de calcificare metastatică.

► Informații generale

Boala renală cronică avansată, cu excreție urinară insuficientă de fosfor, este principala cauză a hiperfosfatemiei. Alte cauze sunt prezentate în Tabelul 21-10.

Tabelul 21-10. Cauzele hiperfosfatemiei.

- Încărcare masivă de fosfat în lichidul extracelular
  - Surse exogene
    - Hipervitaminoza D
    - Laxative sau clisme cu fosfat
    - Suplimentarea intravenoasă cu fosfat
  - Surse endogene
    - Rabdomioliză (în special dacă există și insuficiență renală)
    - Distrugerea celulară prin chimioterapie pentru cancer, în special în bolile limfoproliferative
    - Acidoză metabolică (acidoză lactică, cetoacidoză)
    - Acidoză respiratorie (alterarea încorporării fosfatului în celule)
- Scăderea excreției urinare
  - Boală renală cronică (stadii avansate)
  - Leziuni renale acute
  - Hipoparatiroidism
  - Pseudohipoparatiroidism
  - Acromegalie
- Pseudohiperfosfatemie
  - Mielom multiplu
  - Hiperbilirubinemie
  - Hipertrigliceridemie
  - Hemoliză *in vitro*

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Manifestările clinice corespund cu cele ale afecțiunii subiacente sau ale afecțiunii concomitente.

Sullivan C și colab. Efectul aditivilor alimentari asupra hiperfosfatemiei la pacienții cu boală renală în stadiu terminal: un studiu controlat randomizat. JAMA. 11 februarie 2009;301(6):629-35. [PMID: 19211470]

MODIFICĂRI ALE CONCENTRAȚIEI DE MAGNEZIU

Concentrația plasmatică normală de magneziu este de 1,5 până la 2,5 mEq/L; aproximativ 33% este legat de proteine, iar 66% există sub formă de cation liber. Magneziul este excretat prin rinichi. Efectele fiziologice ale acestui element asupra sistemului nervos sunt similare cu cele ale calciului.

Modificările concentrației de magneziu duc la o modificare concomitentă a calciului ionizat. Atât hipomagneziemia, cât și hipermagneziemia reduc secreția sau acțiunea hormonului paratiroidian. Hipermagneziemia pronunțată (mai mare de 5 mEq/L) suprimă secreția de hormon paratiroidian, rezultând hipocalcemie; această tulburare este observată numai la pacientele care primesc terapie cu magneziu pentru preeclampsie. Hipomagneziemia pronunțată duce la rezistență a organelor la hormonul paratiroidian și, în cele din urmă, la o secreție redusă de hormon paratiroidian în cele mai severe cazuri.

HIPOMAGNEZIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Nivelurile serice de magneziu pot să nu scadă chiar și în prezența deficitului de magneziu . Este esențială monitorizarea excreției urinare de magneziu dacă se suspectează pierderea renală.

► Provoacă simptome neurologice și aritmii.

► Afectează eliberarea hormonului paratiroidian.

B. Date de laborator

Pe lângă creșterea nivelului de fosfat, modificările chimice ale sângelui sunt cele ale bolii de bază.

► Tratament

Scopul tratamentului este de a elimina cauza principală. Este important să se reducă sau să se elimine sursele exogene de fosfat, inclusiv alimentația parenterală sau prin sondă și medicația .

Absorbția fosfaților din alimente poate fi redusă prin ingerarea de chelatori de fosfat, cum ar fi carbonatul sau acetatul de calciu, sevelamerul sau carbonatul de lantan și hidroxidul de aluminiu. Sevelamerul, lantanul și aluminiul pot fi utilizate la persoanele cu hipercalcemie, deși utilizarea aluminiului trebuie limitată la câteva zile din cauza riscului de acumulare a acestui mineral și a efectelor sale toxice asupra sistemului nervos. În cazul leziunilor renale acute și al bolii renale cronice avansate, dializa va scădea nivelul seric de fosfat.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu hipofosfatemie severă trebuie spitalizați pentru tratament de urgență, eventual inclusiv dializă. Bolile concomitente, cum ar fi nefropatia acută sau liza celulară, necesită, de asemenea, spitalizare.

Hruska KA și colab. Hiperfosfatemia bolii renale cronice. Rinichi Int. Iulie 2008;74(2):148-57. [PMID: 18449174]
Kuhlmann MK. Managementul hiperfosfatemiei. Hemodial Int. Octombrie 2006;10(4):338-45. [PMID: 17014508]

► Generalități

Tabelul 21-11 prezintă cauzele hipomagneziemiei. O concentrație normală de magneziu nu exclude un deficit al acestui cation, deoarece doar 1% din magneziul total din organism se găsește în lichidul extracelular. Hipomagneziemia și hipokaliemia au numeroase cauze comune, inclusiv diuretice, diaree, alcoolism, aminoglicozide și amfotericină B. Pierderea renală de potasiu se datorează, de asemenea, hipomagneziemiei și este rezistentă la înlocuirea cu potasiu până când magneziul este restabilit. Hipomagneziemia suprimă, de asemenea, eliberarea de hormon paratiroidian, provoacă rezistență a organelor țintă la acest hormon și are ca rezultat concentrații scăzute de 1,25-dihidroxivitamină D_3 .

Hipocalcemia rezultată este refractară la înlocuirea calciului până când nivelurile de magneziu se normalizează. În unele afecțiuni ereditare, mecanismele moleculare ale pierderii de magneziu au fost elucidate.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cele mai frecvente simptome corespund celor de hipokaliemie și hipocalcemie, cu slăbiciune și crampe musculare.

Tabelul 21-11. Cauzele hipomagneziemiei.

- Absorbție sau ingestie scăzută
  - Malabsorbție, diaree cronică, utilizare excesivă de laxative
  - Aspirație gastrointestinală prelungită
  - Bypassul intestinului subțire
  - Malnutriție
  - Alcoolism
  - conținut insuficient de $Mg2^+$
- Pierderi renale crescute
  - Tratament diuretic (diuretice de ansă sau tiazidice)
  - Hiperaldosteronism, sindromul Gitelman (o variantă a sindromului Bartter)
  - Hiperparatiroidism, hipertiroidism

dosis de restitución. En personas con insuficiencia renal, la reposición de magnesio debe efectuarse con cuidado para evitar la hipermagnesiemia. Están indicadas dosis más bajas (reducción de 50 a 75% de la dosis) y vigilancia más frecuente (por lo menos dos veces al día).

- Hipercalcemie
- Expansiunea volumului
- Boli tubulointerstițiale
- Transplant de rinichi
- Medicamente (aminoglicozide, cetuximab, cisplatină, amfotericină B, pentamidină)

Alții

- Diabetul zaharat
- Post-paratiroidectomie (sindromul oaselor flămânde)
- Alcaloză respiratorie
- Sarcina

Iritabilitatea excesivă a sistemelor nervos central și neuromuscular provoacă tremor, mișcări atetoide, convulsii, nistagmus, semnul Babinski, confuzie și dezorientare. Manifestările cardiovasculare includ hipertensiune arterială, tahicardie și aritmii ventriculare.

B. Date de laborator

Excreția urinară de magneziu mai mare de 10 până la 30 mg/zi sau o fracție de excreție mai mare de 2% indică pierdere renală de magneziu . Hipocalcemia și hipokaliemia sunt adesea prezente. Electrocardiograma arată prelungirea intervalului QT din cauza prelungirii segmentului ST. Secreția de hormon paratiroidian este adesea suprimată (vezi Hipocalcemia mai sus).

► Tratament

Oxidul de magneziu, administrat oral în doze de 250 până la 500 mg o dată sau de două ori pe zi, este util pentru tratarea hipomagneziemiei cronice. Ocazional , tratamentul hipomagneziemiei simptomatice include o perfuzie cu 1 până la 2 g de sulfat de magneziu, urmată de 6 g de sulfat de magneziu în cel puțin 1 litru de soluție pe parcursul a 24 de ore, repetată timp de până la șapte zile pentru a reface rezervele de magneziu. Sulfatul de magneziu poate fi administrat și intramuscular în doze de 200 până la 800 mg/zi (8 până la 33 mmol/zi), împărțite în patru injecții. Este necesar să se monitorizeze zilnic concentrațiile și să se ajusteze doza pentru a preveni creșterea concentrației peste 2,5 mmol/l. De asemenea, trebuie verificate reflexele tendinoase, deoarece hipermagneziemia provoacă hiporeflexie. Uneori este necesar să se înlocuiască și potasiul și calciul, dar pacienții cu hipokaliemie și hipocalcemie în prezența hipomagneziemiei nu se recuperează fără suplimentarea cu magneziu.

Persoanele cu funcție renală normală pot elimina excesul de magneziu și nu ar trebui să prezinte hipermagneziemie.

dosis de restitución. En personas con insuficiencia renal, la reposición de magnesio debe efectuarse con cuidado para evitar la hipermagnesiemia. Están indicadas dosis más bajas (reducción de 50 a 75% de la dosis) y vigilancia más frecuente (por lo menos dos veces al día).

Mouw DR şi colab. Întrebări clinice. Care sunt cauzele hipomagneziemiei ? J Fam Pract. 2005 Feb;54(2):174-6. [PMID: 15689296]
Naderi AS şi colab. Etiologii ereditare ale hipomagneziemiei. Nat Clin Pract Nephrol. 2008 Feb;4(2):80-9. [PMID: 18227801]
Pham PC şi colab. Hipomagneziemia la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Mar;2(2):366-73. [PMID: 17699436]
Tong GM şi colab. Deficienţa de magneziu în bolile critice. J Intensive Care Med. 2005 ian.-feb.;20(1):3-17. [PMID: 15665255]

HIPERMAGNEZIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Adesea însoţeşte boala renală cronică avansată şi utilizarea prelungită a medicamentelor care conţin magneziu.

► Informaţii generale

Hipermagneziemia este aproape întotdeauna rezultatul unei boli renale cronice avansate şi al excreţiei scăzute de magneziu. Printre cauzele excesului de magneziu care nu sunt recunoscute atât de frecvent pe cât ar trebui se numără antiacidele şi laxativele.

Unele femei însărcinate prezintă o hipermagneziemie pronunţată atunci când primesc magneziu intravenos din cauza preeclampsiei sau eclampsiei. La pacienţii cu boală renală cronică , este important să se înlocuiască magneziul cu prudenţă, iar uneori doza trebuie redusă cu până la 75% pentru a evita hipermagneziemia.

► Manifestări clinice

A. Semne şi simptome

Manifestările caracteristice includ slăbiciune musculară , diminuarea reflexelor tendinoase profunde, letargie şi confuzie. Poate apărea şi slăbiciune cu paralizie flască, ileus, retenţie urinară şi hipotensiune arterială. Pot fi prezente şi paralizie a muşchilor respiratori sau stop cardiac.

B. Date de laborator

Magneziul ionizat seric ($Mg2^{+}$) este crescut. În cazurile de boală renală cronică, nivelurile de azot ureic, creatinină, potasiu, fosfat şi acid uric din sânge sunt crescute. Calciul ionizat seric ($Ca2^{+}$) este frecvent scăzut. Electrocardiograma arată prelungirea intervalului PR, lărgirea complexelor QRS şi unde T acutizate, probabil legate de hiperkaliemia concomitentă.

► Tratament

Administrarea surselor exogene de magneziu trebuie întreruptă. Calciul acţionează ca un antagonist al magneziului ionizat şi poate fi administrat intravenos sub formă de clorură de calciu, în doză de 500 mg sau mai mult, la o rată de 100 mg (4,5 mmol)/min. Poate fi necesară hemodializa sau dializa peritoneală pentru eliminarea magneziului, în special în cazurile de insuficienţă renală severă.

Cel mai bine este să se evite consumul prelungit de hidroxid şi sulfat de magneziu la persoanele aflate în stadii avansate de nefropatie cronică.

Topf JM şi colab. Hipomagneziemie şi hipermagneziemie. Rev Endocr Metab Disord. Mai 2003;4(2):195-206. [PMID: 12766548]

TULBURĂRI ACIDO-BAZICE

Pentru a evalua starea acido-bazică a unui subiect, este necesar să se măsoare pH-ul plasmatic, presiunea dioxidului de carbon ($PCO2$) şi bicarbonatul ($HCO3^{-}$) din sângele arterial. Echipamentul măsoară direct pH-ul şi presiunea dioxidului de carbon. Concentraţia de bicarbonat se calculează folosind ecuaţia Henderson-Hasselbalch:

Dioxidul de carbon venos total ($CO2$) este un parametru mai direct al bicarbonatului. Datorită caracteristicilor de disociere ale acidului carbonic ($H2CO3$) la pH-ul corpului, dioxidul de carbon nedizolvat se găseşte aproape exclusiv sub formă de bicarbonat; în scopuri clinice, conţinutul total de dioxid de carbon este echivalent (±3 mEq/L) cu concentraţia de bicarbonat .

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03 \times Pco_2}$$

$$H^+ + HCO^- \quad H2CO3CO2 + H2O$$

Gazele sanguine venoase oferă informaţii valoroase pentru evaluarea echilibrului acido-bazic, deoarece diferenţele arteriovenoase în ceea ce priveşte pH-ul şi presiunea dioxidului de carbon sunt de obicei mici şi relativ constante. De obicei, pH-ul sângelui venos este cu 0,03 până la 0,04 unităţi mai mic decât pH-ul sângelui arterial, iar presiunea dioxidului de carbon venos este cu 7 până la 8 mmHg mai mare decât presiunea dioxidului de carbon din sângele arterial. Concentraţia calculată de bicarbonat în sângele venos este cu cel mult 2 mEq/L mai mare decât în sângele arterial. Gazele sanguine arteriale şi venoase nu sunt echivalente în timpul stopului cardiac; trebuie obţinute probe de sânge arterial pentru o măsurare mai precisă a pH-ului şi a presiunii dioxidului de carbon.

TIPURI DE TULBURĂRI ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Există două tipuri de dezechilibre acido-bazice: acidoza şi alcaloza. Aceste tulburări pot fi metabolice (creşterea sau scăderea nivelului de bicarbonat) sau respiratorii (presiunea dioxidului de carbon crescută sau scăzută). Afecţiunile respiratorii primare modifică aciditatea sângelui prin modificări ale presiunii dioxidului de carbon, în timp ce afecţiunile metabolice primare corespund modificărilor concentraţiei de bicarbonat. O tulburare primară este de obicei însoţită de un răspuns compensator, dar această compensare nu corectează complet modificarea pH-ului cauzată de tulburarea primară. Dacă pH-ul este mai mic de 7,40, principala problemă este acidoza.

dosis de restitución. En personas con insuficiencia renal, la reposición de magnesio debe efectuarse con cuidado para evitar la hipermagnesiemia. Están indicadas dosis más bajas (reducción de 50 a 75% de la dosis) y vigilancia más frecuente (por lo menos dos veces al día).

Aceasta poate fi respiratorie (presiune a dioxidului de carbon mai mare de 40 mmHg) sau metabolică (bicarbonat mai mic de 24 mEq/L). Când pH-ul este mai mare de 7,40, principala problemă este alcaloza, fie respiratorie (presiune a dioxidului de carbon mai mică de 40 mmHg), fie metabolică (bicarbonat mai mare de 24 mEq/L). O afecțiune respiratorie sau metabolică, cu reacția compensatorie corespunzătoare, este un simplu dezechilibru acido-bazic.

ACIDOZĂ METABOLICĂ

Cuadro 21-12. Trastornos acidobásicos primarios y compensación esperada.

Trastorno	Anomalía primaria	Respuesta compensadora	Magnitud de la compensación
Acidosis respiratoria			
Aguda	ÍPco$_2$	ÎHCO3-	ÎHCO3- 1 meq/L por 10 mmHg ÎPco$_2$
Crónica	ÍPco$_2$	ÎHCO3-	ÎHCO3- 3.5 meq/L por 10 mmHg ÎPco$_2$
Alcalosis respiratoria			
Aguda	•lPco$_2$	4HCO3-	4HCO3- 2 meq/L por 10 mmHg 4Pco$_2$
Crónica	4Pco$_2$	4HCO3-	4HCO3- 5 meq/L por 10 mmHg 4Pco$_2$
Acidosis metabólica	4HCO3-	4Pco$_2$	4Pco$_2$ 1.3 mmHg por 1 meq/L 4HCO3-
Alcalosis metabólica	ÎHCO3-	ÍPco$_2$	ÍPco$_2$ 0.7 mmHg por 1 meq/L ÎHCO3-

TULBURĂRI MIXTE ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

O tulburare mixtă a acestui echilibru este însoțită de două sau trei tulburări simultan, dar nu de două probleme respiratorii primare împreună.

Depistarea unei tulburări mixte acido-bazice este importantă clinic, dar aceasta necesită o abordare metodică a analizei acido-bazice (vezi caseta „Analiza stării acido-bazice pas cu pas"). Odată ce tulburarea primară a fost identificată, clinicianul trebuie să evalueze dacă răspunsul compensatoriu este adecvat (Tabelul 21-12). Un răspuns inadecvat sau excesiv de puternic indică prezența unei alte tulburări acido-bazice primare.

Este întotdeauna necesar să se calculeze deficitul anionic din două motive. În primul rând, un deficit anormal poate apărea chiar dacă nivelurile de sodiu, clorură și bicarbonat sunt normale. În al doilea rând, un deficit anionic mare (mai mare de 20 mEq/L) sugerează o perturbare metabolică acido-bazică primară, indiferent de pH sau de nivelurile serice de bicarbonat, deoarece un deficit excepțional de anormal nu este niciodată un răspuns compensatoriu la o tulburare respiratorie.

La pacienții cu acidoză metabolică și un dezechilibru anionic mare, medicul trebuie să calculeze bicarbonatul corectat. În acidoza cu un dezechilibru anionic anormal, este esențial să se reducă concentrația de bicarbonat mol cu mol, pe măsură ce dezechilibrul anionic crește. O valoare corectată a bicarbonatului mai mare sau mai mică decât valoarea normală (24 mEq/L) indică prezența concomitentă a alcalozei metabolice sau, respectiv, acidozei metabolice cu un dezechilibru anionic normal.

Herd AM. O abordare a problemelor complexe acido-bazice: păstrarea simplității. Medic de familie. 2005 februarie; 51: 226-32. [PMID: 15751566]

Kellum JA. Tulburări ale echilibrului acido-bazic. Crit Care Med. 2008 Nov; 35(11):2630-6. [PMID: 17893626]

Rastegar A. Utilitatea clinică a metodei Stewart în diagnosticarea și gestionarea tulburărilor acido-bazice. Clin J Am Soc Nephrol. Iulie 2009;4(7): 1267-74. [PMID: 19520748]

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Scăderea bicarbonatului cu acidemie.
- Se clasifică în acidoză cu dezechilibru anionic ridicat și acidoză cu dezechilibru anionic normal.
- Acidoza lactică, cetoacidoza și toxinele provoacă acidoză metabolică cu cele mai mari dezechilibre anionice .
- Acidoza cu dezechilibru anionic normal se datorează în principal pierderii de bicarbonat gastrointestinal sau acidozei tubulare renale. Dezechilibrul anionic urinar ajută la distingerea între aceste cauze.

Informații generale

Semnul distinctiv al acidozei metabolice este scăderea nivelului de bicarbonat. Acidozele metabolice sunt clasificate în funcție de deficitul anionic, fie normal, fie pronunțat (Tabelul 21-13). Acest deficit reprezintă diferența ușor măsurabilă dintre anioni și cationi.

În plasmă,

$$\text{dezechilibru anionic} = Na^{+} - (\mathbf{HCO3-} + Cl^{-})$$

Principalii cationi nemăsurați sunt calciul (1 mEq/L), magneziul (2 mEq/L), gamaglobulinele și potasiul (4 mEq/L). Principalii

$$[Na^{+}] + \text{cationes no medidos} = HCO_3\text{-} + Cl \text{ , aniones no medidos}$$

anioni nemăsurați sunt albumina (2 mEq/L per g/100 mL), fosfatul (2 mEq/L), sulfatul (1 mEq/L), lactatul (1 până la 2 mEq/L) și alți anioni organici (3 până la 4 mEq/L). Intervalul normal tradițional pentru deficitul anionic este de 12 ± 4 mEq/L. Cu generația actuală de echipamente automate, intervalul de referință este probabil să fie mai mic (6 ± 1 mEq/L), în principal din cauza nivelurilor crescute de clorură. În ciuda utilității sale, deficitul anionic seric poate fi înșelător. Alte tulburări decât dezechilibrul acido-bazic pot duce la erori în interpretarea deficitului anionic; aceste tulburări includ hipoalbuminemia, hipernatremia sau hiponatremia. Antibioticele (carbenicilina este un anion necalculat; polimixina este un cation necalculat) cauzează, de asemenea, erori în interpretarea dezechilibrului anionic. Deși de obicei nu însoțesc

ANALIZA STĂRII ACIDO -BAZICE PAS CU PAS

Pasul 1: Identificați dacă tulburarea primară (sau principală) este metabolică sau respiratorie pe baza valorilor sanguine ale pH-ului, bicarbonatului și presiunii dioxidului de carbon.

Pasul 2: Identificați prezența tulburărilor mixte acido-bazice prin

calcularea intervalului de răspuns compensatoriu (Tabelul 21-12).

Pasul 3: Calculați dezechilibrul anionic (Tabelul 21-13).

Pasul 4: Estimați concentrația corectată de bicarbonat dacă dezechilibrul anionic este crescut (vezi mai sus).

Pasul 5: Examinați pacientul pentru a determina dacă semnele clinice sunt în concordanță cu analiza acido-bazică obținută.

În cazurile de acidoză metabolică, dezechilibrul anionic scade deoarece anionii nemăsurați sunt reduși sau cationii nemăsurați cresc. În hipoalbuminemie, dezechilibrul anionic scade cu 2 mEq/L pentru fiecare gram per 100 mL în care albumina serică este redusă.

ACIDOZĂ CU DEZECHILIBRU ANIONIC MARE (creșterea numărului de anioni nemăsurați)

Acidoza metabolică normocloremică este aproape întotdeauna o - consecință a adăugării de acizi organici precum lactat, acetoacetat, fosfat-hidroxibutirat și toxine exogene. Alți anioni, cum ar fi izotiocianatul, pot provoca, de asemenea, acidoză metabolică.

Tabelul 21-13. Dezechilibru anionic în acidoza metabolică. [1]

- Scăzut (< 6 meq)
  - Hipoalbuminemie (reducerea anionilor nemăsurați)
  - Discrazii ale celulelor plasmatice
    - Proteină monoclonală (paraproteină cationică) (însoțită de clorură și bicarbonat)
  - Intoxicație cu bromură
- Crescut (> 12 meq)
  - Anion metabolic
    - Cetoacidoză diabetică
    - Cetoacidoză alcoolică
    - Acidoză lactică
    - Nefropatie cronică (stadii avansate) (PO_4^{3-} , SO_4^{2-})
    - Foame
    - Alcaloză metabolică (sarcini negative crescute ale proteinei)
  - Anion medicamentos sau chimic
    - Intoxicație cu salicilat
    - Tratament cu carbenicilină sodică
    - Metanol (acid formic)
    - Etilen glicol (acid oxalic)
- Normal (6 până la 12 mechiv.)
  - Pierderea de bicarbonat
    - Diaree
    - Recuperarea după cetoacidoza diabetică
    - Ileostomie cu scurgere de suc pancreatic (neadaptată)
    - Inhibitori ai anhidrazei carbonice
  - Retenție de clorură
    - Acidoză tubulară renală
    - Vezică cu ansă ileală
  - Administrarea echivalentului de HCl sau NH_4Cl
    - Arginina și lizina în nutriția parenterală

1. Intervalele de referință pentru dezechilibrul anionic variază în funcție de metodele de laborator. [Următoarele sintagme par a nu avea legătură și posibil să provină dintr-o sursă diferită : trato, α-cetoglutaratul, malatul și B -LACTATUL contribuie la dezechilibrul anionic al acidozei lactice, cetoacidozei diabetice și acidozei de cauză necunoscută.]

Uremia provoacă acidoză metabolică din cauza creșterii deficitului anionic, cauzată de acizii organici și anionii care nu sunt excretați .

A. Acidoză lactică

Acidul lactic se formează din acidul piruvic în timpul glicolizei anaerobe, de obicei în țesuturile cu rate mari de glicoliză, cum ar fi intestinele (care produc mai mult de jumătate din acidul lactic), mușchii scheletici, creierul, pielea și eritrocitele . În circumstanțe normale, nivelurile de acid lactic sunt scăzute (1 mEq/L) deoarece metabolismul său are loc predominant în ficat, prin gluconeogeneză sau oxidare prin ciclul Krebs. Rinichii metabolizează în medie 30% din acidul lactic (lactat).

În acidoza lactică, nivelurile de lactat sunt de cel puțin 4 până la 5 mEq/L, dar sunt de obicei între 10 și 30 mEq/L. Există două tipuri de bază de acidoză lactică: tipul A (hipoxică), care este mai frecventă și apare din cauza perfuziei tisulare scăzute, cum ar fi șocul cardiogen, septic sau hemoragic, sau intoxicația cu monoxid de carbon sau cianură. Aceste afecțiuni cresc producția periferică de acid lactic și scad metabolismul acestuia de către ficat din cauza reducerii fluxului sanguin către ficat.

Acidoza lactică de tip B poate rezulta din cauze metabolice (cum ar fi diabetul, cetoacidoza, bolile hepatice sau renale, infecțiile, leucemia sau limfomul) sau din toxine (cum ar fi etanolul, metanolul, salicilații, izoniazida sau metformina). Propilen glicolul poate provoca acidoză lactică prin scăderea metabolismului hepatic; această substanță este utilizată ca vehicul pentru medicamente intravenoase precum nitroglicerina, etomidatul și diazepamul. Nutriția parenterală fără tiamină provoacă acidoză lactică severă și refractară din cauza metabolismului afectat al acidului puruvic. Persoanele cu sindrom de intestin scurt pot dezvolta acidoză D-lactică cu encefalopatie din cauza absorbției și fermentării afectate a carbohidraților de către bacteriile din colon.

Inhibitorii nucleozidici ai transcriptazei inverse pot provoca acidoză lactică de tip B datorită efectelor lor toxice asupra mitocondriilor.

Acidoza lactică idiopatică, frecvent întâlnită la persoanele debilitate, are o rată a mortalității extraordinar de ridicată. (Vezi mai jos și Capitolul 27 pentru informații despre tratamentul acidozei lactice.)

B. Cetoacidoză diabetică

Cetoacidoza diabetică (CAD) este caracterizată prin hiperglicemie și acidoză metabolică cu un deficit anionic mai mare:

$$H^+ + B^- + NaHCO3CO2 + NaB + H2O$$

unde B- este p-hidroxibutirat sau acetoacetat, care sunt cetonele care determină creșterea deficitului anionic. Acesta din urmă este calculat pe baza electroliților serici măsurați; deficitul menționat anterior va fi intensificat dacă sodiul seric este corectat pentru a ține cont de efectul de diluție al hiperglicemiei. Diabeticii cu cetoacidoză pot avea acidoză lactică din cauza perfuziei tisulare afectate și a metabolismului anaerob crescut.

În faza de recuperare a cetoacidozei diabetice, poate apărea acidoză hipercloremică fără deficit anionic, din cauza:

$$HB + NaHCO3 \rightarrow NaB + H2CO3$$

Rinichiul reabsoarbe cu greu anionii cetonici, dar poate compensa pierderea de anioni prin creșterea reabsorbției clorurii.

Persoanele cu cetoacidoză diabetică și funcție renală normală pot prezenta cetonurie severă și acidoză metabolică, dar doar o creștere mică a deficitului anionic. Astfel, dimensiunea deficitului anionic are o corelație redusă cu severitatea cetoacidozei; pierderea sărurilor de sodiu sau potasiu ale p-hidroxibutiratului în urină va reduce deficitul anionic fără a altera excreția de ioni de hidrogen sau severitatea acidozei. Benzile colorimetrice pentru detectarea cetonelor în urină detectează în principal acetoacetatul și, într-o măsură mai mică, acetona, dar nu și cetoacidul predominant, p-hidroxibutiratul. Benzile colorimetrice pentru identificarea cetonelor pot deveni mai pozitive chiar și pe măsură ce pacientul se ameliorează, datorită metabolismului p-hidroxibutiratului. Prin urmare, starea clinică și nivelul pH-ului sunt indicatori mai buni ai ameliorării decât deficitul anionic sau nivelurile de cetone.

C. Cetoacidoză alcoolică

Pacienții cu malnutriție cronică care consumă zilnic cantități mari de băuturi alcoolice pot dezvolta în cele din urmă cetoacidoză alcoolică. Mulți dintre ei prezintă tulburări mixte acido-bazice (10% au o tulburare triplă acido-bazică).

Deși nivelurile de bicarbonat scad de obicei, 50% dintre pacienți pot avea un pH normal sau alcalin. În cetoacidoza alcoolică se observă trei tipuri de acidoză metabolică. Primul tip este cetoacidoza cauzată de un exces de fosfat-hidroxibutirat și acetoacetat. Al doilea este acidoza lactică: metabolismul alcoolului crește raportul dintre nicotinamid adenină redusă și nicotinamid adenină dinucleotidă (NADH:NAD), ceea ce crește producția de lactat și scade utilizarea acestuia. Deficitul concomitent de tiamină, care inhibă piruvat carboxilaza, intensifică adesea și mai mult producția de acid lactic. Când sunt prezente tulburări concomitente, cum ar fi sepsisul, pancreatita sau hipoglicemia, se observă creșteri moderate până la severe ale lactatului (mai mari de 6 mmol/L). Al treilea tip este acidoza hipercloremică datorată pierderii de bicarbonat în urină și este cauzată de cetonurie (vezi mai sus). Alcaloza metabolică apare din cauza depleției de volum și a vărsăturilor. Alcaloza respiratorie rezultă din sevrajul alcoolic, durere sau tulburări conexe, cum ar fi sepsisul sau bolile hepatice. Jumătate dintre pacienți au fie hipoglicemie, fie hiperglicemie. Când concentrațiile de glucoză sunt mai mari de 250 mg/100 ml, este dificil să se facă distincția între cetoacidoza diabetică și cetoacidoza alcoolică. Absența antecedentelor de diabet și a normoglicemiei după tratamentul inițial susține diagnosticul de cetoacidoză alcoolică.

D. Toxine

(Vezi și capitolul 38.) Multe toxine și medicamente pot crește dezechilibrul anionic prin creșterea producției endogene de acid. Exemplele includ metanolul (metabolizat în acid formic), etilen glicolul (acizi glicolic și oxalic) și salicilații (acizi salicilic și lactic), care pot provoca o tulburare mixtă de acidoză metabolică cu alcaloză respiratorie. În intoxicația cu toluen, un metabolit de hipurat este excretat rapid prin rinichi și se poate prezenta ca acidoză cu dezechilibru anionic normal.

Izopropanolul, metabolizat sub formă de acetonă, crește - deficiența osmolară, dar nu și diferența anionica.

E. Acidoză uremică

Pe măsură ce rata de filtrare glomerulară scade la mai puțin de 15 până la 30 ml/min, rinichii devin din ce în ce mai incapabili să excrete ioni de hidrogen și acizi organici, cum ar fi fosfații și sulfații , ceea ce duce la acidoză din cauza unui deficit anionic crescut. În stadiile incipiente ale cetoacidozei diabetice, acidoza hipocloremică apare cu un deficit anionic normal.

ACIDOZĂ CU DIFERENȚĂ ANIONICĂ NORMALĂ (Tabelul 21-14)

Cele două cauze principale sunt pierderea de bicarbonat prin tractul gastrointestinal și defectele de acidificare renală (acidoză tubulară renală). Lacuna anionică din urină permite diferențierea între aceste două cauze (vezi mai jos).

A. Pierderea de bicarbonat prin tractul gastro-intestinal

Tractul gastrointestinal secretă bicarbonat în multiple locuri. Acesta se găsește în cantități mari în secrețiile intestinului subțire și ale pancreasului; diareea masivă sau revărsarea pancreatică pot duce la pierderea acestui ion. Hipercloremia apare deoarece ileonul și colonul secretă bicarbonat în schimbul clorurii prin transport invers. Contracția volumică rezultată crește retenția de clorură de către rinichi în contextul scăderii bicarbonatului. Persoanele cu ureterosigmoidostomie pot dezvolta acidoză metabolică

Cuadro 21-14. Acidosis metabólicas hiperclorémicas con desequilibrio aniónico normal.

			Secreción distal de H^+			
	Anomalía renal	Suero [K^+]	NH_4^+ urinario más pH urinario Ácido mínimo	titulable	Desequilibrio aniónico urinario	Tratamiento
Pérdida gastrointestinal de HCO_3^-	Ninguna	L	<5.5	TT	Negativo	Na^+, K^+ y HCO_3^- según necesidades
Acidosis tubular renal						
I. Clásica distal	Secreción distal de H^+	L	>5.5	L	Positiva	$NaHCO_3$ (1-3 meq/kg/día)
II. Secreción proximal	H^+ proximal	L	<5.5	Normal	Positiva	$NaHCO_3$ o $KHCO_3$ (10-15 meq/kg/ día), tiazida
IV. Hipoaldosteronismo hiporeninémico	Reabsorción distal de Na^+, secreción de K^+ y secreción de H^+	T	<5.5	L	Positiva	Fludrocortisona (0.1-0.5 mg/día), restricción de K^+ en dieta, furosemida (40-160 mg/día), $NaHCO_3$ (1-3 meq/kg/día)

Modificado con autorización de Cogan MG. *Fluid and Electrolytes: Physiology and Pathophysiology.* McGraw-Hill, 1991.

hipercloremică deoarece colonul secretă bicarbonat în urină în schimbul clorurii.

B. Acidoză tubulară renală

Acidoza hipercloremică cu un deficit anionic normal (sau aproape normal) și o rată de filtrare glomerulară normală (sau aproape normală), în absența diareei, definește acidoza tubulară renală (ATR *)* . Defectul implică fie incapacitatea de a excreta ioni de hidrogen (generare inadecvată de noi ioni de bicarbonat), fie reabsorbția inadecvată a bicarbonatului. Pe baza tabloului clinic, a pH-ului urinar și a deficitului anionic (vezi mai jos) și a nivelului seric de potasiu, se pot distinge trei tipuri principale. Mecanismele fiziopatologice ale acidozei tubulare renale au fost elucidate prin identificarea moleculelor și mutațiilor genetice responsabile de această problemă.

1. Acidoză tubulară renală distală clasică (tipul I). Această afecțiune este caracterizată printr-un deficit selectiv în secreția de ioni de hidrogen în celulele intercalate ***ale*** canalului colector. În ciuda acidozei, pH-ul urinei nu este acidificat și rămâne mai mare de 5,5, ceea ce întârzie legarea ionilor de hidrogen de fosfat (H^{++} $HPO42-$).[57] H_2PO_4) inhibă excreția acidului titrabil. În plus, scade excreția de NH_4^+ + Cl^- în urină, rezultând un deficit anionic pozitiv în urină (vezi mai jos). Excreția de potasiu este probabil să crească deoarece există o concurență mai mică pentru ionii de hidrogen în sistemul de transport al neuronului distal. În plus, hiperaldosteronismul se dezvoltă ca răspuns la pierderea de sodiu prin rinichi, ceea ce crește și mai mult excreția de potasiu. Nefrocalcinoza și nefrolitiaza sunt frecvent observate la persoanele cu ARN distală, deoarece acidoza cronică scade reabsorbția calciului de către tubuli. Hipercalciuria, urina alcalină și nivelul mai scăzut de citrat urinar duc la calculi cu fosfat de calciu și nefrocalcinoză.

Acidoza tubulară renală distală apare ca o consecință a paraproteinemiilor, bolilor autoimune și medicamentelor și toxinelor precum amfotericina.

Aceasta va îmbunătăți bicarbonaturia și acidificarea renală. Creșterea aportului de bicarbonat la nivelul nefronului distal intensifică secreția de potasiu, iar hipokaliemia poate apărea dacă pacientul este „încărcat" cu bicarbonat fără o suplimentare adecvată de potasiu. Acidoza tubulară renală proximală (ATR) poate coexista cu alte defecte de resorbție proximală, cum ar fi sindromul Fanconi, rezultând glucozurie , aminoacidurie, fosfaturie și uricozurie. Cauzele includ mielomul multiplu și medicamentele nefrotoxice.

3. Insuficiență renală hipoaldosteronemică hiporeninemică (tipul IV). În practica clinică, insuficiența renală de tip IV este cea mai frecventă. Defectul constă în deficitul sau antagonismul aldosteronului, care reduce reabsorbția sodiului de către nefronul distal și excreția de ioni de potasiu și hidrogen. Pierderea de sodiu prin rinichi și hiperkaliemia sunt frecvente. Cauzele comune includ nefropatia diabetică, bolile renale tubulointerstițiale, nefroscleroza hipertensivă și SIDA. La persoanele cu aceste tulburări, - hiperkaliemia poate fi exacerbată de anumite medicamente, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, spironolactona și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

C. Acidoză de diluție

Diluarea rapidă a volumului plasmatic cu o soluție de clorură de sodiu 0,9% poate provoca acidoză hipercloremică.

D. Faza de recuperare a DKA

Vezi secțiunea anterioară, Acidoză cu dezechilibru anionic mare (creșterea numărului de anioni nemăsurați).

E. Posthipocapnie

În alcaloza respiratorie prelungită, ionii de bicarbonat scad , iar ionii de clorură cresc din cauza scăderii excreției de NH_4^+ și Cl^- de către rinichi . Dacă acest tip de alcaloză este corectat rapid, nivelurile de bicarbonat vor rămâne scăzute până când rinichii generează noi ioni de bicarbonat, ceea ce durează câteva zile · Între timp, creșterea PCO_2 odată cu scăderea HCO_3^- provoacă acidoză metabolică.

F. Supraalimentare

Soluțiile de hiperalimentație pot conține preparate de aminoacizi care se acidifică atunci când sunt metabolizați, cum ar fi clorhidratii de arginină și lizină.

► Evaluarea acidozei metabolice hipercloremice prin măsurarea deficitului anionic în urină

Excreția crescută de $NH4^+$ și Cl^- prin intermediul ionilor intensifică eliminarea ionilor de hidrogen într-un răspuns fiziologic normal la acidoza metabolică. Excreția urinară zilnică de NH4Cl poate crește de la 0 la 200 mEq ca răspuns la acidoză.

Deficitul anionic din urină (Na+, K+, Cl-) reflectă capacitatea rinichilor de a excreta NH4Cl . Acest deficit anionic permite diferențierea între cauzele gastrointestinale și renale ale acidozei hipercloremice. Dacă cauza este pierderea de bicarbonat prin tractul gastrointestinal (diaree), atunci acidificarea renală rămâne normală, excreția de clorură de amoniu crește, iar deficitul anionic din urină este negativ. Dacă cauza este acidoza tubulară renală distală (ATR), atunci deficitul anionic din urină este pozitiv deoarece leziunea subiacentă în această afecțiune este incapacitatea rinichiului de a excreta ioni de hidrogen sub formă de NH4Cl . În ATR proximală (tipul II), rinichiul prezintă reabsorbție defectuoasă și

---

57Acidoză posttraumatică proximală (tipul II). Acest tip de acidoză rezultă dintr-un defect selectiv în capacitatea tubulului proximal de a reabsorbi bicarbonatul filtrat. Inhibitorii anhidrazei carbonice (acetazolamida) pot provoca Acidoză posttraumatică proximală. În medie, 90% din bicarbonatul filtrat este reabsorbit în tubulul proximal. Un defect proximal în reabsorbția bicarbonatului va depăși capacitatea limitată a tubulului distal de a reabsorbi bicarbonatul, ducând la bicarbonaturie și acidoză metabolică. Contribuția distală a bicarbonatului scade pe măsură ce nivelul plasmatic de bicarbonat scade. Când nivelul plasmatic de bicarbonat scade la 15-18 mEq/L, nefronul distal poate reabsorbi încărcătura redusă de bicarbonat filtrat. Bicarbonaturia dispare, iar pH-ul urinei se acidifică. Contracția volumică indusă de tiazide poate fi utilizată pentru a intensifica reabsorbția de HCO3- în zona proximală, reducând astfel aportul distal de HCO3- ·

Deficit de HCO3 , care crește excreția de HCO3 și nu pe cea de NH4Cl ; deficitul de anioni este de obicei negativ.

Este posibil ca pH-ul urinei, în sine, să nu poată diferenția ușor între cele două cauze. În ciuda acidozei, dacă depleția de volum cauzată de diaree are ca rezultat o livrare inadecvată de sodiu la nivelul nefronului distal, reducând astfel schimbul de ioni de hidrogen, pH-ul urinei poate să nu scadă sub 5,3. Cu toate acestea, chiar și cu acest pH urinar relativ ridicat, excreția de ioni de hidrogen persistă datorită capacității de tamponare a NH3, care este transformat în NH4 + atunci când raportul p / p al acestei reacții ajunge la 9,1. Acidificarea renală poate scădea odată cu depleția de potasiu care însoțește uneori diareea (și abuzul ascuns de laxative). Prin urmare, în prezența depleției de volum, deficitul anionic din urină este un indicator mai bun al capacității de acidifiere a urinei decât pH-ul său în sine.

Când în urină apar cantități mari de alți anioni, diferența anionică din urină poate să nu fie fiabilă, iar într-o astfel de situație, excreția de NH4+ poate fi estimată folosind diferența osmolară din urină.

$$\text{Excreția de } NH_4^+ \text{ (mmol/L)} =$$
$$0{,}5 \times \text{diferență osmolară în urină} =$$
$$0{,}5\,[\text{osm de U} - 2(Na^+ \text{ din U} + K^+ \text{ de U}) +$$
$$\text{uree de U} + \text{glucoză de U}]$$

unde concentrațiile urinare și osmolalitatea sunt exprimate în mmol/L.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele acidozei metabolice corespund mai îndeaproape cu cele ale afecțiunii primare. Hiperventilația compensatorie este un semn clinic important și este uneori interpretată în mod eronat ca o afecțiune respiratorie primară; respirația Kussmaul (respirații profunde, regulate, „inspiratorii") este uneori observată în cazurile de acidoză metabolică severă.

B. Date de laborator

nivelurile serice de HCO3- și PCO2 scad . Decalajul anionic poate fi normal (hipercloremic) sau crescut (normocloremic). Uneori apare hiperkaliemia (vezi paragrafele anterioare).

► Tratament

A. Acidoză cu o diferență anionică mai mare

, cum ar fi administrarea de insulină și soluții diabetice și asigurarea unei resuscitări volumetrice adecvate pentru a restabili perfuzia tisulară. Metabolismul acidului lactic va produce HCO3- și va crește pH-ul. Administrarea suplimentară de soluții de bicarbonat este indicată pentru tratarea hiperkaliemiei (Tabelul 21-6) și a unor forme de acidoză cu un deficit anionic normal, dar nu există un consens cu privire la eficacitatea și siguranța tratării acidozei metabolice cu un deficit anionic mai mare. Cantități mari de bicarbonat pot avea efecte dăunătoare, inclusiv hipernatremie, hiperosmolalitate, supraîncărcare volumică și agravarea acidozei intracelulare.

În plus, se știe că administrarea de alcalii stimulează activitatea fosfofructokinazei și, prin urmare, exacerbează acidoza lactică - printr-un mecanism care crește producția de lactat. Administrarea de alcalii intensifică, de asemenea, ketogeneza.

În intoxicația cu salicilat, inițial trebuie administrate alcalii , cu excepția cazului în care pH-ul sângelui este deja alcalin din cauza alcalozei respiratorii, deoarece creșterea pH-ului transformă salicilatul în acid salicilic, mai impermeabil, reducând astfel afectarea sistemului nervos central. În cetoacidoza alcoolică, tiamina trebuie administrată împreună cu glucoză pentru a preveni encefalopatia Wernicke, iar gradul de deficit de bicarbonat se calculează după cum urmează:

$$\text{Magnitudinea deficitului de } HCO_3^- = 0{,}5$$
$$\times \text{ greutatea corporală în kg} \times (24 - HCO_3^-)$$

Este necesar să se administreze jumătate din deficitul calculat în primele trei până la patru ore pentru a evita supracorecția și supraîncărcarea volumică. În intoxicația cu metanol, etanolul a fost utilizat ca substrat competitiv pentru alcool dehidrogenaza, care metabolizează metanolul pentru a forma formaldehidă. Standardul de îngrijire este utilizarea fomepizolului pentru a inhiba această dehidrogenază.

B. Acidoză cu diferență anionică normală

Tratamentul ATR se realizează în principal prin administrarea de alcali (cum ar fi bicarbonați sau citrați) pentru a corecta anomaliile metabolice și a preveni nefrocalcinoza și nefropatia cronică.

Cantități mari de alcalii (10 până la 15 mEq/kg/zi) sunt uneori necesare pentru a trata acidoza tubulară renală proximală (ATR), deoarece o mare parte din alcalii sunt excretați în urină, exacerbând hipokaliemia. Din acest motiv, se preferă un amestec de săruri de sodiu și potasiu. Tiazidele pot reduce cantitatea de alcalii necesară, dar poate apărea hipokaliemie. Tratamentul ATR distal de tip I necesită mai puține alcalii (1 până la 3 mEq/kg/zi) decât ATR proximal. Suplimentarea cu potasiu este uneori necesară.

Pentru tratamentul acidozei tubulare renale de tip IV, este probabil necesară restricția alimentară a potasiului, pe lângă întreruperea administrării medicamentelor care induc retenția de potasiu. Fludrocortizonul este eficient în cazurile de hipoaldosteronism, dar trebuie utilizat cu precauție, de preferință în combinație cu diuretice de ansă. În unele cazuri, este necesară suplimentarea alcalină (1 până la 3 mEq/kg/zi).

► Când să se facă referire

Majoritatea medicilor își trimit pacienții cu acidoză tubulară renală la un nefrolog pentru evaluare și posibil tratament cu substanțe alcaline.

► Când să se spitalizeze

Pacienții trebuie evaluați în departamentul de urgență sau chiar spitalizați, în funcție de severitatea acidozei și de alte probleme subiacente.

Eledrisi MS și colab. Prezentare generală a diagnosticului și tratamentului cetoacidozei diabetice. Am J Med Sci. 2006 mai;331(5):243-51. [PMID: 16702793]

Kraut JA și colab. Gap anionic seric. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 ianuarie;2(1): 162-74. [PMID: 17699401]

Kraut JA și colab. Ingestie de alcool toxic: caracteristici clinice, diagnostic și tratament. Clin J Am Soc Nephrol. Ianuarie 2008; 3(1):208-25. [PMID: 18045860]

Morris CG și colab. Acidoză metabolică la pacienții în stare critică: partea 1. Clasificare și fiziopatologie. Anestezie. Martie 2008; 63(3):294-301. [PMID: 18289237]

Morris CG și colab. Acidoză metabolică la pacienții în stare critică: partea a 2-a. Cauze și tratament. Anestezie. Aprilie 2008;63(4):396-411. [PMID: 18336491]

ALCALOZA METABOLICĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Bicarbonatul crescut cu alcalemie.

► Evaluați volumul circulant efectiv prin examen fizic și verificați concentrația de clorură urinară. Acest lucru ajută la diferențierea dintre alcaloza metabolică care răspunde la soluția salină și cea care nu răspunde.

Clasificare

Alcaloza metabolică este caracterizată printr-o creștere a ionilor de bicarbonat (HCO3-) · Anomaliile care generează acești ioni sunt numite „factori declanșatori", în timp ce anomaliile care determină rinichii să rețină acești ioni sunt numite „factori de menținere sau perpetuare". Alcaloza metabolică poate persista chiar și după ce factorii declanșatori au dispărut.

Cauzele alcalozei metabolice sunt clasificate în două grupe, - bazate pe așa-numita „reactivitate la soluțiile saline", utilizând clorura urinară ca marker al stării volumului (Tabelul 21-15). Alcaloza metabolică care răspunde la soluția salină este un semn al contracției volumului extracelular, în timp ce cea care nu răspunde la soluția salină indică un exces de bicarbonat total în organism, fie cu euvolemie, fie cu hipervolemie. Creșterea compensatorie a PCO2 rareori depășește 55 mmHg; valorile mai mari indică suprapunerea acidozei respiratorii primare.

A. Alcaloză metabolică care reacționează la soluții saline

Alcaloza care reacționează la soluțiile saline apare mult mai frecvent decât cea care nu reacționează și se caracterizează prin contracția volumului extracelular normotensiv și hipokaliemie. Pot apărea și hipotensiune arterială și modificări ortostatice. În cazul vărsăturilor sau aspirației nazogastrice, pierderea de acid (HCl) declanșează alcaloza, dar contracția volumului datorată pierderii ionilor de clorură perpetuează alcaloza deoarece rinichii reabsorb avid sodiul pentru a restabili volumul extracelular. Reabsorbția crescută de sodiu necesită o reabsorbție crescută de bicarbonat proximal, iar pH-ul urinei rămâne acid în ciuda alcalemiei (acidurie paradoxală). Rinichiul reabsoarbe cantități mari de clorură, scăzând astfel cantitatea acestui ion în urină (<10 până la 20 mEq/L). În alcaloză, bicarbonaturia poate forța excreția de sodiu ca cation însoțitor, chiar și în prezența depleției de volum. Prin urmare, clorura urinară este preferată sodiului urinar ca indice care reflectă volumul extracelular. Diureticele pot limita utilitatea clorurii urinare prin creșterea excreției de clorură și sodiu în urină, chiar și în cazurile de contracție volemică.

Alcaloza metabolică este frecvent asociată cu hipokaliemia cauzată de efectul direct al alcalozei asupra excreției renale de potasiu și hiperaldosteronismul secundar rezultat din depleția de volum. Hipokaliemia exacerbează alcaloza metabolică prin creșterea reabsorbției de bicarbonat în tubul proximal și a secreției de ioni de hidrogen în tubul distal. Administrarea de clorură de potasiu va corecta această perturbare.

1. Alcaloză de contracție. Diureticele scad volumul extracelular prin excreția de NaCl și apă în urină. Concentrația plasmatică de HCO3- crește deoarece volumul extracelular se contractă , în jurul unui nivel stabil de bicarbonat total în organism. Alcaloza de contracție este opusul alcalozei de diluție.

2. Alcaloză după hipercapnie. În acidoza respiratorie cronică, rinichiul își scade excreția de bicarbonat, crescând astfel concentrația acestui ion în plasmă (Tabelul 21-12). Hipercapnia afectează direct tubulul proximal până la punctul de a reduce reabsorbția clorurii de sodiu, ceea ce provoacă epuizarea volumului extracelular. Dacă PCO2 este corectat ...

Cuadro 21-15. Alcalosis metabólica.

Con respuesta a la solución salina (U_{Cl} <25 meq/día)	Sin respuesta a la solución salina (U_{Cl} >40 meq/día)
Contenido corporal excesivo de bicarbonato	**Contenido corporal excesivo de bicarbonato**
Alcalosis renal	Alcalosis renal
Tratamiento diurético	Normotensa
Tratamiento con anión poco reabsorbióle: carbenicilina, penicilina, sulfato, fosfato	Síndrome de Bartter (pérdida renal de sal e hiperaldosteronismo secundario)
Posterior a hipercapnia	Deficiencia grave de potasio
Alcalosis gastrointestinal	Alcalosis por realimentación
Pérdida de HCl por vómito o succión nasogástrica	Hipercalciemia e hipoparatiroidismo
Alcalosis intestinal: diarrea por cloruro	Hipertensa
$NaHCO_3$ (bicarbonato de sodio)	Mineralocorticoides endógenos
Citrato de sodio, lactato, gluconato, acetato	Aldosteronismo primario
Transfusiones	Aumento de renina
Antiácidos	Deficiencia de enzima suprarrenal: 11- y 17-hidroxilasa
Contenido corporal normal de bicarbonato	Síndrome de Liddle
"Alcalosis por contracción"	Álcali exógeno
	Mineralocorticoides exógenos
	Regaliz

Modificado con autorización de Narins RG et al. Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. Am J Med 1982 Mar;72(3):496-520.

pidamente, persistirá la alcalosis metabólica hasta que el riñón excrete el bicarbonato retenido. Muchos sujetos con acidosis respiratoria crónica reciben diuréticos, lo cual exacerbará todavía más la alcalosis metabólica.

B. Alcaloză care nu reacționează la soluții saline

1. Hiperaldosteronism. Hiperaldosteronismul primar provoacă - expansiunea volumului extracelular și hipertensiune arterială prin creșterea reabsorbției de sodiu în tubul distal. Aldosteronul intensifică excreția ionilor de hidrogen și potasiu, ducând la alcaloză metabolică și hipokaliemie. În încercarea de a reduce volumul extracelular, se excretă cantități mari de clorură de sodiu, rezultând o creștere semnificativă a clorurii urinare (mai mare de 20 mEq/L). Administrarea de soluții de clorură de sodiu va crește expansiunea volumului și hipertensiunea arterială, dar nu va corecta problema de bază a excesului de mineralocorticoizi.

2. Administrarea de alcalii cu filtrare glomerulară scăzută. Rinichii normali au o capacitate remarcabilă de a excreta bicarbonat, protejând astfel împotriva alcalozei metabolice chiar dacă o persoană ingerează cantități mari din acest ion. Cu toate acestea, în cazurile de boală renală cronică, excreția de bicarbonat în urină este inadecvată. Dacă o persoană consumă cantități mari din acest ion, așa cum se întâmplă în cazul terapiei intensive cu antiacidi, se va dezvolta alcaloză metabolică. Acidul lactic, acidul citric și gluconatul provoacă, de asemenea, alcaloză metabolică, deoarece sunt metabolizate în bicarbonat. În sindromul lapte-alcaliu, ingestia prelungită a unor cantități mari de antiacide absorbabile și lapte va provoca leziuni renale hipercalcemice și alcaloză metabolică. Contracția volumului, datorată efectelor hipercalcemice asupra rinichiului, exacerbează alcaloza.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Nu există semne sau simptome caracteristice în acest tablou clinic. Uneori poate apărea hipotensiune ortostatică. Hipokaliemia concomitentă poate provoca slăbiciune și hiporeflexie. Tetania și iritabilitatea neuromusculară sunt rareori observate.

B. Date de laborator

pH-ul sângelui arterial și nivelurile de bicarbonat cresc. Odată cu compensarea respiratorie, PCO2 arterial crește . Nivelurile serice de potasiu și clorură scad. Decalajul anionic poate crește . Nivelurile de clorură din urină pot diferenția între cauzele care răspund la soluția salină (<25 mEq/L) și cele care nu răspund (>40 mEq/L).

► Tratament

Alcaloza ușoară este de obicei bine tolerată. Alcaloza severă sau simptomatică (pH > 7,60) necesită tratament urgent.

A. Alcaloză metabolică care reacționează la soluția salină

extracelular cu soluție salină izotonică . Utilizarea diureticelor trebuie întreruptă. La pacienții cu alcaloză rezultată în urma aspirației nazogastrice, blocantele H_2 sau inhibitorii pompei de protoni pot fi utili. Dacă boala pulmonară sau cardiovasculară - împiedică terapia adecvată cu fluide, acetazolamida va crește excreția de bicarbonat prin rinichi. Poate apărea hipokaliemie deoarece excreția acestui ion poate induce excreția de potasiu. În cazuri severe, în special la cei cu funcție renală afectată, poate fi uneori necesară dializa, utilizând un dializat cu o concentrație scăzută de bicarbonat.

B. Alcaloză metabolică care nu răspunde la soluția salină

Tratamentul pentru alcaloza metabolică care nu răspunde la soluția salină include îndepărtarea chirurgicală a oricărei tumori producătoare de mineralocorticoizi și blocarea efectelor aldosteronului cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau spironolactonă. Alcaloza metabolică a aldosteronismului primar poate fi tratată doar cu înlocuire a potasiului.

Boscaro M și colab. Diagnosticul și gestionarea aldosteronismului primar. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008 Aug; 15(4):332-8. [PMID: 18594273]
Khanna A și colab. Alcaloză metabolică. J Nephrol. 2006 Mar-Apr; 19(Supliment 9):S86-96. [PMID: 16736446]

ACIDOZĂ RESPIRATORIE (HIPERCAPNIE)

Acidoza respiratorie rezultă din hipoventilație și hipercapnie ulterioară. Tulburările pulmonare și extrapulmonare provoacă hipoventilație.

Insuficiența respiratorie acută este însoțită de acidoză severă și o creștere minimă a nivelului plasmatic de bicarbonat. După 6 până la 12 ore, creșterea inițială a PCO2 declanșează o cascadă compensatorie de către rinichi pentru a excreta mai mult acid și a genera mai mult bicarbonat; este nevoie de câteva zile pentru ca rinichii să finalizeze compensarea metabolică.

La persoanele cu boli pulmonare subiacente, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), se dezvoltă frecvent acidoza respiratorie cronică. Excreția de acid sub formă de NH_4Cl de către rinichi duce la hipocloremie. Dacă acidoza respiratorie cronică este corectată brusc, se va dezvolta alcaloză metabolică post-hipercapnică până când rinichii vor excreta excesul de bicarbonat în decurs de două până la trei zile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Dacă acidoza are un debut acut , pot apărea somnolență, confuzie, alterarea stării mentale, asterixis și mioclonii. Hipercapnia severă crește fluxul sanguin cerebral, tensiunea lichidului cefalorahidian și presiunea intracraniană; se pot observa edem papilar și hipertensiune cerebrală.

B. Date de laborator

PH-ul arterial scade și PCO2 crește . De asemenea, crește nivelul seric de HCO3 , dar acest lucru nu corectează complet pH-ul. Dacă problema este cronică , hipocloremia se dezvoltă ulterior.

► Tratament

Dacă diagnosticul probabil este supradozaj cu opioide sau dacă nu se găsește nicio cauză evidentă a hipoventilației,

Epstein SK și colab. Acidoză respiratorie. Respir Care. 2001 apr;46 (4):366-83. [PMID: 11262556]
Martinu T și colab. Reevaluarea regulilor de predicție acido-bazică la pacienții cu acidoză respiratorie cronică. Can Respir J. 2003 sept.;10(6):311-5.

ALCALOZA RESPIRATORIE (HIPOCAPNIE)

Alcaloza respiratorie, sau hipocapnia, apare atunci când hiperventilația reduce presiunea dioxidului de carbon, crescând astfel pH-ul seric. Cea mai frecventă cauză a alcalozei respiratorii este sindromul de hiperventilație (Tabelul 21-16), dar sepsisul bacterian și ciroza sunt alte cauze frecvente. În sarcină, progesteronul stimulează centrul respirator, rezultând o PCO2 medie de 30 mmHg și alcaloză respiratorie. Simptomele formei acute de alcaloză respiratorie rezultă din scăderea fluxului sanguin cerebral

dosis de restitución. En personas con insuficiencia renal, la reposición de magnesio debe efectuarse con cuidado para evitar la hipermagnesiemia. Están indicadas dosis más bajas (reducción de 50 a 75% de la dosis) y vigilancia más frecuente (por lo menos dos veces al día).

indusă de tulburare.

Identificarea compensării metabolice adecvate relevă uneori existența și a unei tulburări metabolice (vezi Tulburări mixte ale echilibrului acido-bazic în paragrafele anterioare).

Așa cum se întâmplă în acidoza respiratorie, compensarea metabolică este mai mare dacă alcaloza respiratorie este cronică (tabelul

Tabelul 21-16. Cauze ale alcalozei respiratorii.

Hipoxie
Scăderea presiunii oxigenului inspirat
Altitudine mare
Neconcordanță ventilație-perfuzie
Hipotensiune
Anemie severă
Tulburări mediate de sistemul nervos central
Hiperventilație voluntară
Sindromul anxietății-hiperventilație
Boală neurologică
Accident vascular cerebral (atac de cord, hemoragie)
Infecție
Traumă
Tumoră
Stimulare farmacologică și hormonală
Salicilați
Nicotină
Xantine
Sarcină (progesteron)
Insuficiență hepatică
Septicemie Gram-negativă
Recuperarea după acidoza metabolică
Expunerea la căldură
Pneumonie
Boala pulmonară interstițială
Pneumonie
Embolie pulmonară
Edem pulmonar
Ventilație mecanică excesivă

Adaptat cu permisiunea lui Gennari FJ. Acidoză și alcaloză respiratorie. În: Tulburări clinice ale *metabolismului fluidelor și electroliților de Maxwell și Kleeman* , ediția a 5-a. Narins RG (editor). McGraw-Hill, 1994.

21-12). Nivelul seric de bicarbonat este de obicei mai mic de 15 mEq/L în acidoza metabolică, dar un nivel atât de scăzut este mai puțin frecvent în alcaloza respiratorie și ar putea reprezenta coexistența acidozei metabolice primare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În cazurile acute (hiperventilație), există amețeli ușoare, anxietate, amorțeală în jurul gurii și parestezii. Tetanosul apare în alcaloze mai severe din cauza scăderii calciului ionizat.

B. Date de laborator

pH-ul sângelui arterial crește și presiunea dioxidului de carbon - scade. În alcaloza respiratorie cronică, bicarbonatul seric este scăzut.

► Tratament

Scopul tratamentului este de a elimina cauza. În sindromul acut de hiperventilație anxioasă, nu trebuie utilizată tehnica tradițională de respirație în pungă de hârtie, deoarece aceasta corectează presiunea dioxidului de carbon și uneori reduce presiunea oxigenului (Po_2).

Mulți pacienți anxioși se ameliorează odată cu liniștea sufletească, dar dacă anomalia persistă, este necesară sedarea. Hiperventilația este aproape întotdeauna autolimitată, deoarece slăbiciunea musculară rezultată din alcalemia respiratorie suprimă ventilația. Dacă alcaloza respiratorie este corectată prea rapid, se dezvoltă acidoză metabolică, deoarece presiunea dioxidului de carbon crește ca răspuns la o scădere compensatorie a bicarbonatului.

Foster GT și colab. Alcaloză respiratorie. Breathe Care. Aprilie 2001; 46(4):384-91. [PMID: 11262557]
Laffey JG și colab. Hipocapnie. N Engl J Med. 4 iulie 2002;347(1):43-53. [PMID: 12097540]

TERAPIE CU FLUIDE

Administrarea zilnică de fluide și electroliți parenterali pentru un adult obișnuit include 2.500 până la 3.000 ml de soluție de glucoză 5% în soluție salină 0,2% (34 mEq de sodiu și 34 mEq de clorură/l), cu 30 mEq/l de clorură de potasiu. Tabelul 21-17 oferă îndrumări pentru restabilirea pierderilor de lichide din tractul gastrointestinal .

Pierderea sau creșterea în greutate sunt cei mai buni indicatori ai echilibrului hidric. Pierderile insesizabile trebuie luate în considerare la persoanele febrile. Pierderea de apă crește cu 100 până la 150 ml/zi pentru fiecare grad Celsius de creștere a temperaturii corpului peste 37°C.

La subiecții care necesită întreținerea și, eventual, înlocuirea fluidelor și electroliților prin venocliză parenterală, rația zilnică totală trebuie administrată continuu timp de 24 de ore pentru a asigura o utilizare optimă.

Dacă soluțiile intravenoase sunt singura sursă de apă, electroliți și calorii timp de mai mult de o săptămână, nu-

Tabelul 21-17. Recomandări pentru înlocuirea pierderilor de fluide din sudoare și din tractul gastro-intestinal.

Compoziția medie a electroliților -	instrucțiuni generale pentru înlocuirea per litru pierdut								
	Na^+ (meq/L)	K^+ (meq/L)	Cl^- (meq/L)	$HCO3^-$ (meq/L)	Soluție salină 0,9% (ml)	Soluție salină 0,45% (ml)	DSW (ml)	KCl (meq/L)	7,5% NaHCO3 (45 meq) $HCO3^-$ /amp.)
Transpira	30-50	5	50				500	5	
Secreții gastrice	20	10	10			300	700	20	
Sucul pancreatic	130	5	35 de ani	115		400	600	5	2 amperi.
Bilă	145	5	100	25	600		400	5	0,5 amperi.
Lichidul duodenal	60	15	100	10		1 000		15	0,25 amperi.
Lichidul ileal	100	10	60	60		600	400	10	1 amper.
Diareea colonică	140[58]	10	85	60		1.000		10	1 amper.

Nutriția parenterală bazată pe aminoacizi, lipide, oligoelemente și vitamine poate fi utilă.

În cazul nutriției parenterale, sunt necesari 620 mg (20 mmol) de fosfor la 1.000 kcal de energie neproteică pentru a menține echilibrul

[58]concentrațiile de Na^+ În lichidul colonic, nivelurile sunt scăzute (40 mEq/L). D_5W, glucoză 5% în apă.

fosforului și a asigura funcția anabolică . Dacă faza de întreținere cu soluții parenterale este prelungită, rația zilnică de fosfor este de 620 până la 1.240 mg (20 până la 40 mmol).

Bolile renale sunt adesea identificate întâmplător în timpul evaluărilor medicale de rutină sau când apar manifestări de disfuncție renală, cum ar fi hipertensiunea arterială, edemul, greața provin. Proteinuria și lipiduria marcate sunt compatibile cu sindromul nefrotic. Prezența hematuriei cu eritrocite dismorfice, cilindri eritrocitari și proteinurie indică glomerulonefrita.

Enfermedad renal

22

Suzanne Watnick, MD
Gail Morrison, MD

sau hematuria. Indicația inițială în ambele situații este de a evalua cauza și severitatea anomaliilor renale. În toate cazurile, evaluarea include: 1) estimarea duratei bolii; 2) o analiză amănunțită a urinei; și 3) evaluarea ratei de filtrare glomerulară (RFG). Deși istoricul pacientului și examenul fizic au o importanță similară, acestea variază în funcție de sindroamele renale; prin urmare, semnele și simptomele specifice sunt descrise pentru fiecare boală.

EVALUAREA NEFROPATIEI

► Durata bolii

Bolile renale pot fi acute sau cronice. Leziunea renală acută, cunoscută și sub denumirea de insuficiență renală acută, corespunde unui declin al funcției renale pe o perioadă de câteva ore până la câteva zile, ceea ce duce la retenția de produse reziduale azotate (cum ar fi azotul ureic din sânge) și creatinină în sânge. Retenția acestor substanțe se numește azotemie. Insuficiența renală cronică (nefropatie cronică) rezultă dintr-o pierdere a funcției renale pe parcursul a luni până la ani. Este important să se facă distincția între aceste două tipuri pentru a stabili diagnosticul, tratamentul și prognosticul. Oliguria este neobișnuită în boala renală cronică. Anemia (datorată scăderii sintezei renale a eritropoietinei) este rară în perioada inițială a insuficienței renale acute. Prezența rinichilor mici este mai degrabă compatibilă cu boala renală cronică, dar rinichii normali până la mari pot fi întâlniți atât în boala renală cronică, cât și în cea acută.

► Test general de urină

Analiza urinei a fost comparată cu o „biopsie renală a săracului”. Urina este colectată la mijlocul jetului urinar sau, dacă acest lucru nu este posibil, prin cateterizare vezică urinară. Urina trebuie examinată în decurs de o oră de la recoltare pentru a evita distrugerea elementelor formate. Studiul include un test cu bandă de dipstick, urmat de o evaluare microscopică dacă se obțin rezultate pozitive. Acest test cuantifică greutatea specifică, pH-ul, proteinele, hemoglobina, glucoza, cetonele, bilirubina, nitriții și esteraza leucocitară a urinei. De asemenea, se raportează adesea și greutatea specifică. Examinarea microscopică caută toate elementele formate: cristale, celule, cilindri și microorganisme infecțioase.

Mai multe constatări ale unei analize de urină indică anumite tipare de boală renală. Un sediment urinar normal sau „moale” este frecvent observat, în special în boala renală cronică și în tulburările prerenale și postrenale. Cilindrii sunt compuși din mucoproteină urinară Tamm-Horsfall, având forma segmentului de nefron de unde Eritrocitele dismorfice sunt deformate pe măsură ce trec anormal din capilar, prin membrana bazală glomerulară și în spațiul urinar al capsulei Bowman. Prezența cilindrilor granulari pigmentați și a celulelor epiteliale tubulare renale, singure sau în cilindri, indică necroză tubulară acută. Leucocitele, inclusiv neutrofilele și eozinofilele, cilindrii leucocitari, eritrocitele și cantități mici de proteine pot fi găsite în nefrita interstițială și pielonefrită (Tabelul 22-1). Colorațiile Wright și Hansel pot detecta eozinofiluria. Piuria singură poate indica o infecție a tractului urinar. Hematuria și proteinuria sunt descrise mai detaliat mai târziu.

A. Proteinurie

Proteinuria a fost definită ca excreția excesivă de proteine în urină, de obicei mai mult de 150 până la 160 mg/24 h la adulți. Proteinuria severă indică o anomalie renală primară sau ocultă, de obicei de origine glomerulară, dacă depășește 1 g/zi; cantități mai mici pot rezulta dintr-o gamă largă de cauze de-a lungul căii renale, așa cum vom discuta mai târziu. Proteinuria este adesea însoțită de alte anomalii clinice, cum ar fi creșterea *azotului ureic din sânge (BUN)* și a creatininei serice, sediment urinar anormal sau simptome sistemice (cum ar fi febră, erupții cutanate sau vasculită).

Există patru motive principale pentru dezvoltarea proteinuriei : 1) **Proteinuria funcțională** este un proces benign care rezultă din factori care cauzează stres, cum ar fi bolile acute, exercițiile fizice și proteinuria ortostatică. Aceasta din urmă, întâlnită de obicei la persoanele sub 30 de ani, rezultă din excreția urinară de proteine, în general mai mică de 1 g/zi. Natura ortostatică a proteinuriei este confirmată prin măsurarea excreției urinare de proteine după 8 ore de stat în decubit dorsal peste noapte, care ar trebui să fie mai mică de 50 mg. 2) **Proteinuria supraîncărcată** poate rezulta din...

Tabelul 22-1. Semnificația anumitor cilindri urinari.

Tip	Importanță
Cilindri hialini	Urina concentrată, stare febrilă, după exerciții fizice intense, în timpul tratamentului diuretic (nu indică o boală renală)
Mucegaiuri de globule roșii	Glomerulonefrită
Mucegaiuri de leucocite	Pielonefrită, nefrită interstițială (indicând infecție sau inflamație)
Mucegaiuri de celule tubulare renale	Necroză tubulară acută, nefrită interstițială
Cilindri granulari, grosieri	Nespecific; poate reprezenta necroză tubulară acută
Cilindri ceroși, lați	Insuficiență renală cronică (indicând staza în tubii colectori mari)

Producția excesivă de proteine plasmatice filtrabile circulante (gammapatii monoclonale), cum ar fi proteinele Bence Jones asociate cu mielomul multiplu. Electroforeza proteinelor urinare prezintă un vârf izolat. Alte exemple de proteinurie supraîncărcată includ mioglobinuria în rabdomioliză și hemoglobinuria în hemoliză. 3) **Proteinuria glomerulară** rezultă din subțierea proceselor digitiforme ale celulelor epiteliale și alterarea permeabilității glomerulare, cu o fracție de filtrare crescută a proteinelor plasmatice normale. Bolile glomerulare sunt însoțite de un anumit grad de proteinurie. Electroforeza proteinelor urinare prezintă un model cu un vârf mare de albumină, indicând o permeabilitate crescută a albuminei prin membrana bazală glomerulară (GBM) deteriorată. 4) **Proteinuria tubulară** rezultă din reabsorbția defectuoasă în tubulul proximal a proteinelor filtrate normal, cum ar fi microglobulina P2 și lanțurile ușoare de imunoglobuline. Cauzele includ necroza tubulară acută, leziunile toxice (plumb, aminoglicozide), nefrita interstițială indusă de medicamente și tulburările metabolice moștenite (boala Wilson și sindromul Fanconi).

Banda test de urină pentru proteinurie detectează în principal albumina, ignorând în mare măsură lanțurile ușoare de imunoglobuline încărcate pozitiv. Proteinele în cauză sunt detectate prin adăugarea de acid sulfosalicilic în proba de urină, iar precipitarea lor indică prezența paraproteinelor.

Următorul pas este calcularea proteinuriei dintr-o recoltare de urină din 24 de ore. O valoare mai mare de 150-160 mg în 24 de ore este anormală, iar un rezultat mai mare de 3,5 g în 24 de ore este compatibil cu sindromul nefrotic. O metodă mai simplă implică colectarea aleatorie a unei probe de urină. Raportul dintre concentrația proteinelor urinare și concentrația creatininei urinare ($U_{proteină}/U_{creatinină}$) este legat de recoltarea de urină din 24 de ore pentru proteine (<0,2 este normal și corespunde unei excreții mai mici de 200 mg în 24 de ore). Avantajul raportului proteină/creatinină este ușurința colectării și lipsa erorilor datorate supra- sau sub-colectării. Dacă un pacient are proteinurie cu sau fără pierderea funcției renale, poate fi indicată o biopsie renală, în special dacă insuficiența renală este cu debut acut. Consecințele clinice ale proteinuriei sunt descrise în secțiunea despre sindromul nefrotic.

B. Hematurie

Hematuria este considerată semnificativă atunci când sunt prezente mai mult de trei eritrocite per câmp de înaltă putere în cel puțin două ocazii. Este aproape întotdeauna descoperită întâmplător în timpul unei analize de urină de rutină folosind o bandă de urina sau prin observație clinică în urma unui episod de hematurie macroscopică. Diagnosticul trebuie confirmat prin examen microscopic, deoarece rezultatele bandei de urina sunt frecvent fals pozitive din cauza mioglobinei, agenților oxidanți, sfeclei roșii și rubarbei, acidului clorhidric și bacteriilor. Hematuria tranzitorie este frecventă, dar are o semnificație clinică mai mică la pacienții sub 40 de ani, deoarece riscul de cancer este mai puțin pronunțat.

Hematuria poate avea origine renală sau non-renală. Cauzele non-renale sunt descrise în capitolele 23 și 39; cele mai îngrijorătoare sunt tumorile maligne urologice. Cauzele renale reprezintă aproximativ 10% din cazuri și se clasifică cel mai bine din punct de vedere anatomic ca fiind glomerulare sau non-glomerulare. Cele mai frecvente surse non-glomerulare sunt chisturile, calculii, nefrita interstițială și neoplazia renală. Cauzele glomerulare includ nefropatia cu imunoglobulină A (IgA), boala membranei bazale glomerulare subțiate, glomerulonefrita membranoproliferativă și sindroamele nefritice sistemice.

În prezent, *Grupul Operativ pentru Servicii Preventive de Sănătate al Statelor Unite* nu recomandă screening-ul pentru hematurie. Evaluarea hematuriei este descrisă în Capitolul 23.

► Calculul ratei de filtrare glomerulară

Rata de filtrare glomerulară (RFG) este un indicator util al funcției renale la nivel glomerular; cu toate acestea, persoanele cu nefropatii pot avea rate de filtrare normale sau mai mari din cauza hiperfiltrării în glomerul sau a bolii într-un segment diferit al nefronului, în spațiul interstițial sau în vasele care alimentează rinichiul. RFG măsoară volumul de plasmă ultrafiltrat prin capilarele glomerulare și este legat de capacitatea rinichilor de a filtra fluide și diverse substanțe. RFG zilnic la persoanele normale este variabilă, variind de la 150 la 250 L/24 h (100 până la 120 ml/min/1,73 m^2 ^{suprafață} corporală). Poate fi măsurată indirect prin cuantificarea clearance-ului renal al substanțelor din plasmă care nu se leagă de proteinele plasmatice, sunt filtrate liber prin glomerul și nu sunt nici secretate, nici reabsorbite în tubii renali. Formula utilizată pentru a determina clearance-ul renal al unei substanțe este

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

unde C este clearance-ul, U și P sunt concentrațiile urinare și plasmatice ale substanței (mg/100 ml), iar V este debitul urinar (ml/min). În practica clinică, rata de clearance a creatininei endogene, clearance-ul creatininei, este o modalitate de a calcula RFG. Creatinina este un produs al metabolismului muscular care este sintetizat la o rată relativ constantă și eliminat prin excreție renală. Este filtrată liber în glomerul și nu este reabsorbită în tubii renali în condiții de stare staționară. Când funcția renală este stabilă, producția și excreția de creatinină sunt egale; prin urmare,

Tabelul 22-2. Situații care afectează creatinina serică, indiferent de rata de filtrare glomerulară.

Situație	Mecanism
Factorii care determină creșterea creatininei	
Cetoacidoză, cefalolină, cefoxitină, flucitozină	Cromogen altul decât creatinina
Alte medicamente: acid acetilsalicilic, cimetidină, probenecid, trimetoprim	Inhibarea secreției tubulare de creatinină
Factorii care determină o scădere a creatininei	
Vârstă înaintată	Scăderea fiziologică a masei musculare
Cașexia	Scădere patologică a masei musculare
Boală hepatică	Scăderea sintezei hepatice de creatinină și cașexie

Concentrațiile lor plasmatice rămân constante. Cu toate acestea , nu este un indicator perfect al RFG din următoarele motive: 1) de obicei, o cantitate mică este eliminată prin secreție tubulară, iar fracția secretată crește progresiv pe măsură ce RFG scade (supraestimarea RFG); 2) în cazurile de insuficiență renală severă, microorganismele intestinale degradează creatinina; 3) consumul de carne și masa musculară a unui individ afectează concentrațiile plasmatice inițiale de creatinină; 4) unele medicamente utilizate în mod obișnuit, cum ar fi acidul acetilsalicilic, cimetidina, probenecidul și trimetoprimul, reduc secreția tubulară de creatinină, crescând concentrația plasmatică a acesteia și indicând în mod înșelător disfuncția renală; și 5) acuratețea măsurătorii necesită ca concentrația plasmatică de creatinină să fie stabilă timp de 24 de ore, astfel încât în timpul dezvoltării și recuperării după insuficiența renală acută, clearance-ul creatininei are o valoare discutabilă (Tabelul 22-2).

Pentru a calcula clearance-ul creatininei, se recoltează o probă de urină din 24 de ore, iar concentrația plasmatică a creatininei este măsurată în aceeași zi. Colectarea incompletă sau prelungită este o sursă frecventă de eroare. O modalitate de a măsura integritatea colecției este de a calcula excreția de creatinină din 24 de ore; cantitatea trebuie să fie constantă.

$U_{cr} X V$ = 15 până la 20 mg/kg pentru femei tinere sănătoase

$U_{cr} X V$ = 20 până la 25 mg/kg pentru bărbații tineri sănătoși

Clearance-ul creatininei (Ccr) este de aproximativ 100 ml/min/1,73 m^2 la femeile tinere sănătoase și de 120 ml/min/1,73 m^2 la bărbații tineri sănătoși. Clearance-ul creatininei scade în medie cu 0,8 ml/min pe an după vârsta de 40 de ani, ca parte a procesului de îmbătrânire, dar 35% dintre subiecții dintr-un studiu nu au arătat nicio scădere a funcției renale pe o perioadă de 10 ani.

Formula Cockcroft-Gault poate fi utilizată pentru a calcula C _{cp} , care include vârsta, sexul și greutatea, din concentrațiile plasmatice de creatinină, fără a se efectua măsurători urinare:

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{vârstă}) \times \text{greutate (kg)}}{P_{cr} \times 72}$$

Tabelul 22-3. Situații care afectează BUN, indiferent de rata de filtrare glomerulară (RFG).

creșterea BUN
Scăderea volumului sanguin circulant (azotemie prerenală)
Stări catabolice (hemoragii gastrointestinale, utilizarea corticosteroizilor)
Diete bogate în proteine
Tetraciclină
Scăderea BUN-ului
Boală hepatică
Malnutriție
Anemia falciformă
SIADH

BUN, azot ureic sanguin; SIADH, sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic.

La femei, clearance-ul creatininei este înmulțit cu 0,85 deoarece masa musculară este mai mică. Această formulă supraestimează - RFG la pacienții obezi sau edematoși și este mai precisă atunci când este normalizată la o suprafață corporală de 1,73 m^2 .

Ureea este un alt indicator util pentru evaluarea funcției renale. Aceasta este sintetizată în principal în ficat și este produsul final al catabolismului proteic. Ureea este filtrată liber în glomerul și aproximativ 30 până la 70% este reabsorbită în nefron. Spre deosebire de clearance-ul creatininei, care supraestimează rata de filtrare glomerulară (RFG), clearance-ul ureei o subestimează. Reabsorbția ureei scade la pacienții euvolemici, în timp ce hipovolemia duce la o reabsorbție renală crescută a ureei, crescând astfel BUN-ul. Raportul normal BUN:creatinină este de 10:1. În cazul deshidratării, acest raport poate crește la 20:1 sau mai mult. Alte cauze ale creșterii BUN includ catabolismul crescut (sângerări gastrointestinale, liză celulară și utilizarea de corticosteroizi), proteinele alimentare crescute și hipoperfuzia renală (insuficiență cardiacă congestivă, stenoză a arterei renale) (Tabelul 22-3). Niveluri scăzute de BUN se observă în bolile hepatice și în sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH).

Pe măsură ce pacienții se apropie de boala renală în stadiu terminal (ESRD), o măsură mai precisă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) decât clearance-ul creatininei este media clearance-ului creatininei și a ureei. Clearance-ul creatininei supraestimează RFG, iar clearance-ul ureei îl subestimează. Prin urmare, media ambelor oferă o aproximare mai precisă a RFG reală.

Rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) se obține folosind o ecuație complexă cu patru variabile care include creatinina serică, vârsta, greutatea și rasa; este adesea raportată alături de măsurătorile creatininei serice și este mai precisă decât clearance-ul creatininei sau al ureei. Aceasta este derivată din datele colectate în studiul *Modificarea Dietei și a Bolilor Renale* și a fost validată în alte câteva populații. Unele instrumente online permit calcularea acesteia, cum ar fi www.nephron.com.

BIOPSIE RENALĂ

Indicațiile pentru biopsia percutanată cu ac includ: 1) insuficiență renală acută inexplicabilă sau nefropatie cronică; 2) sindroame nefritice acute; 3) proteinurie și hematurie inexplicabile ; 4) leziuni identificate și tratate anterior pentru planificarea intervenției chirurgicale.

tratament viitor; 5) boli sistemice asociate cu disfuncție renală, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sindromul Goodpasture și granulomatoza Wegener, pentru a confirma gradul de afectare renală și a ghida tratamentul; 6) suspiciunea de rejet de transplant pentru a-l diferenția de alte cauze de insuficiență renală acută; și 7) pentru a ghida tratamentul. Dacă un pacient nu este dispus să accepte tratamentul pe baza constatărilor biopsiei, riscul depășește probabil beneficiul. Contraindicațiile relative includ rinichiul solitar sau ectopic (excepție: alogrefe), rinichiul în potcoavă, tulburarea de sângerare necorectată, hipertensiunea arterială severă necontrolată, infecția renală, neoplazia renală, hidronefroza, boală renală în stadiu terminal (ESRD), anomalii congenitale, chisturi multiple și lipsa de cooperare din partea pacientului.

Înainte de prelevarea de biopsie, pacientul nu trebuie să primească medicamente care prelungesc timpul de coagulare, iar tensiunea arterială trebuie să fie bine controlată. Studiile hematologice includ măsurarea hemoglobinei, numărul de trombocite, timpul de protrombină și timpul parțial de tromboplastină. Hematuria este prezentă la aproape toți pacienții după biopsie. Mai puțin de 10% au hematurie macroscopică. Persoanele trebuie să rămână în decubit dorsal timp de 4 până la 6 ore după biopsie. Un pacient al cărui hematocrit este cu mai mult de 3% sub valoarea inițială la 6 ore după biopsie trebuie monitorizat îndeaproape.

Biopsiile renale percutanate sunt în general sigure. Aproximativ 1% dintre pacienți prezintă sângerări semnificative care necesită transfuzie de sânge. Mai mult de jumătate dintre indivizi dezvoltă cel puțin un hematom mic. Riscul de sângerare majoră persistă până la 72 de ore după biopsie. Dacă este posibil, orice tip de terapie anticoagulantă trebuie întreruptă timp de cinci până la șapte zile după procedură. Riscurile de nefrectomie și mortalitate sunt de aproximativ 0,06% până la 0,08%. Atunci când biopsia percutanată cu ac nu este fezabilă din motive tehnice și țesutul renal este esențial, se poate efectua o biopsie renală închisă folosind tehnici de radiologie intervențională sau o biopsie renală deschisă sub anestezie generală.

Bairy M și colab. Siguranța biopsiei renale ambulatorii: experiența unui centru cu 178 de biopsii renale native. Am J Kidney Dis. 2008 sept.;52(3):631-2. [PMID: 18725027]
Campbell KH și colab. Boala renală la vârstnici: actualizare a literaturii recente . Curr Opin Nephrol Hypertens. Mai 2008;17(3):298-303. [PMID: 18408482]
Johnson CA și colab. Ghiduri de practică clinică pentru boala renală cronică la adulți: Partea a II-a. Rata de filtrare glomerulară, proteinuria și alți markeri . Am Fam Physician. 15 septembrie 2004;70(6): 1091-7. [PMID: 15456118]
Patel JV și colab. Hematurie: etiologie și evaluare pentru medicul de familie. Can J Urol. 2008 Aug;15 (Supliment 1):54-61. [PMID: 18700066]
Wyatt C și colab. Raportarea RFG estimată în clinica de asistență medicală primară. Am J Kidney Dis. 2007 mai;49(5):634-41. [PMID: 17472845]

INSUFICIENȚĂ RENALĂ AGUDA

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Aumento súbito del BUN sau creatinina sérica.
- A menudo se acompaña de oliguria.
- Semnele și simptomele depind de cauză.

► Generalități

Leziunea renală acută, cunoscută și sub denumirea de insuficiență renală acută, este definită ca deteriorarea bruscă a funcției renale care are ca rezultat incapacitatea de a menține echilibrul fluidelor și electroliților și de a elimina deșeurile azotate. Creatinina serică este un marker convenabil. A fost stabilită o definiție clinic aplicabilă a leziunii renale acute. Criteriile RIFLE *(risc, leziune și insuficiență)* descriu trei niveluri progresive de leziune renală acută (risc, leziune și insuficiență), bazate pe creșteri ale creatininei serice sau scăderi ale debitului urinar, cu două criterii finale (pierdere și *boală renală în stadiu terminal; ESRD).* Primele trei elemente (risc, leziune și insuficiență) sunt definite, respectiv, ca o creștere de 1,5 ori a creatininei serice, de 2 sau 3 ori a aceleiași substanțe sau o scădere a debitului urinar la 0,5 ml/kg/h pe perioade de 6, 12 sau 24 de ore. Definițiile precedente au fost elaborate de un grup de consens internațional și sunt legate prin prognostic. La pacienții cu rinichi nefuncționali, concentrația serică a creatininei crește de obicei cu 1 până la 1,5 mg/100 ml pe zi, deși în unele afecțiuni, cum ar fi rabdomioliza, nivelurile de creatinină vor crește mai rapid. În medie, 5% din internările în spital și 30% din internările în unitatea de terapie intensivă (ATI) implică un diagnostic de leziune renală acută, iar această afecțiune va apărea la 25% dintre pacienții spitalizați. Persoanele cu leziuni renale acute de orice tip prezintă un risc crescut de mortalitate din orice cauză, conform datelor prospective recente ale cohortei, indiferent dacă există sau nu o recuperare substanțială a funcției renale.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Mediul uremic al leziunilor renale acute dă naștere la simptome nespecifice, iar atunci când acestea apar, ele provin de obicei din hiperazotemie sau din cauza principală. Hiperazotemia provoacă greață, vărsături, stare generală de rău și alterarea stării mentale. De asemenea, se dezvoltă hipertensiune arterială, iar homeostazia fluidelor este frecvent perturbată. Hipovolemia rezultă din boala prerenală, în timp ce hipervolemia este o consecință a bolii intrinseci sau postrenale. Revărsatul pericardic apare în cazurile de hiperazotemie și uneori se detectează o frecare pericardică. Revărsatele pot provoca tamponadă cardiacă. Apar aritmii, în special în cazul hiperkaliemiei. La examinarea pulmonară se pot auzi crepituri în prezența hipervolemiei. Insuficiența renală acută provoacă dureri abdominale difuze, nespecifice, ileus adinamic și disfuncție plachetară. Din acest motiv, tulburările de sângerare și coagulare sunt mai frecvente la pacienții cu această patologie. Examenul neurologic relevă modificări encefalopatice cu asterixis și confuzie, iar uneori apar convulsii.

B. Date de laborator

Se observă niveluri crescute de BUN și creatinină, deși acestea singure nu diferențiază între nefropatiile acute și cele cronice. Hiperkaliemia apare adesea din cauza excreției renale afectate de potasiu. ECG-ul arată unde T acutizate, interval PR prelungit și complex QRS lărgit. În cazul hipocalcemiei,

Cuadro 22-4. Clasificación y diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda.

				Enfermedad renal intrínseca	
Causas	Hiperazoemia prerrenal Hipoperfusión renal	Hiperazoemia posrenal Obstrucción de vías urinarias	Necrosis tubular aguda (oligúrica o poliúrica) Isquemia, nefrotoxinas	Glomerulonefritis aguda Mediada por complejo inmunitario, pauciinmunitaria, relacionada con anti-GBM	Nefritis intersticial aguda Reacción alérgica; reacción farmacológica; infección, vasculopatía de la colágena
Razón BUN:creatinina sérica	>20:1	>20:1	<20:1	>20:1	<20:1
Índices urinarios					
U_{NS} (meq/L)	<20	Variable	>20	<20	Variable
FENa (%)	<1	Variable	>1 (cuando es oligúrica)	<1	<1; >1
Osmolalidad urinaria (mosm/kg)	>500	<400	250-300	Variable	Variable
Sedimento urinario	Cilindros benignos o hialinos	Normal o eritrocitos, leucocitos o cristales	Cilindros granulares (café lodoso), cilindros tubulares renales	Eritrocitos, eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocitarios	Leucocitos, cilindros leucocitarios, con o sin eosinófilos

BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; FENa, excreción fraccional de sodio; U_{Na}, concentración urinaria de sodio.

Uneori se observă un interval QT prelungit. De asemenea, se detectează acidoză metabolică, cu sau fără deficit anionic (datorată eliminării scăzute a acizilor organici și anorganici). Hiperfosfatemia apare atunci când tubulilor afectați nu li se secretă fosfor, fie din cauza creșterii catabolismului celular, fie în absența acestuia. Când produsul calciu/fosfor crește (depășind 55 până la 65 mg/100 ml), uneori se observă hipocalcemie cu depunere metastatică de fosfat de calciu. Anemia apare ca o consecință a scăderii producției de eritropoietină pe parcursul a mai multor săptămâni, iar disfuncția plachetară este, de obicei, prezentă.

► Clasificare și cauze

Leziunile renale acute sunt împărțite în trei categorii: prerenală - (deficiență de perfuzie renală care scade filtrarea glomerulară); boală renală intrinsecă; și postrenală (uropatie obstructivă). Primul pas în tratarea pacientului este identificarea cauzei afecțiunii (Tabelul 22-4).

A. Cauze prerenale

Factorii de leziuni prerenale sunt cea mai frecventă cauză a afectării renale acute, reprezentând 40 până la 80% din cazuri, în funcție de populația studiată. Aceasta poate proveni din afectarea perfuziei renale, o modificare funcțională semnificativă. Dacă este posibilă inversarea imediată, odată ce fluxul sanguin către rinichi este restabilit, nu vor exista leziuni ale parenchimului renal. Cu toate acestea, dacă deficiența persistă, se va dezvolta ischemie, provocând leziuni intrinseci ale rinichilor.

Scăderea perfuziei renale poate apărea în mai multe moduri, cum ar fi scăderea volumului intravascular, modificări ale rezistenței vasculare sau scăderea debitului cardiac. Cauzele depleției de volum includ hemoragia, pierderile gastrointestinale , deshidratarea, diureza excesivă, sechestrarea în spațiul extravascular, pancreatita, arsurile, traumatismele și peritonita.

Modificări sistemice ale rezistenței vasculare pot apărea din cauza sepsisului, anafilaxiei, anesteziei și medicamentelor care reduc postsarcina . Inhibitorii ECA previn constricția arteriolară eferentă renală disproporționată în comparație cu constricția arteriolară aferentă, scăzând astfel rata de filtrare glomerulară (RFG). Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) previn vasodilatația arteriolelor aferente prin inhibarea semnalizării mediate de prostaglandine. În consecință, în ciroză și insuficiență cardiacă congestivă, atunci când prostaglandinele sunt utilizate pentru a crește fluxul sanguin renal, AINS au un efect deosebit de advers. Adrenalina, noradrenalina, dozele mari de dopamină, anestezicele și ciclosporina produc, de asemenea, vasoconstricție renală. Stenoza arterei renale crește rezistența și scade perfuzia.

Debitul cardiac scăzut este o stare de flux sanguin arterial renal eficient redus. Aceasta apare în stări de șoc cardiogen, insuficiență cardiacă congestivă, embolie pulmonară și tamponadă pericardică. Aritmiile și tulburările valvulare reduc, de asemenea, debitul cardiac. În unitatea de terapie intensivă, ventilația cu presiune pozitivă reduce returul venos, ceea ce scade și debitul cardiac.

Când rata de filtrare glomerulară (RFG) scade acut, este important să se determine dacă leziunea renală acută se datorează unor cauze prerenale sau renale intrinseci. Un istoric medical și un examen fizic amănunțit sunt importante, iar analiza urinei poate fi utilă. Raportul BUN:creatinină este aproape întotdeauna mai mare de 20:1 din cauza reabsorbției crescute a ureei. La un pacient oliguric, un alt indice util este excreția fracționată de sodiu (FeNa). Odată cu scăderea RFG, rinichiul reabsoarbe avid sarea și apa dacă nu există disfuncție tubulară intrinsecă. În consecință, pacienții cu insuficiență renală prerenală ar trebui să aibă o excreție fracționată scăzută de sodiu (<1%). Pacienții oligurici cu disfuncție renală intrinsecă vor prezenta o excreție fracționată crescută de sodiu (>1 până la 2%). FeNa se calculează după cum urmează: FENA = clearance-ul sodiului/rata de filtrare glomerulară = clearance-ul sodiului/clearance-ul creatininei:

$$FE_{N}^{Sodiu} = \frac{\text{în urină x sodiu în plasmă}}{\text{Creatinina în urină } \mathbf{x} \text{ creatinina în plasmă}} \text{ - ---------- x 100\%}$$

Formula prezentată permite o evaluare mai precisă a stărilor oligurice în comparație cu stările non-oligurice, deoarece FeNa poate fi relativ.

Fracția de sodiu (RFNa) este relativ mică în necroza tubulară acută non-oligurică dacă aportul și excreția de sodiu sunt relativ scăzute (oliguria este definită ca un debit urinar mai mic de 400 până la 500 ml/zi sau <20 ml/oră). Diureticele cresc excreția de sodiu. Astfel, dacă RFNa este ridicat la 12 până la 24 de ore după administrarea diureticelor, va fi imposibil de prezis cu exactitate cauza leziunii renale acute; această ultimă afecțiune, cauzată de glomerulonefrită, poate avea o valoare scăzută a RFNa deoarece reabsorbția de sodiu și funcția tubulară pot să nu fie reduse.

Tratamentul factorilor de afectare prerenală depinde în întregime de cauzele acestora, dar elementele de bază ale tratamentului sunt menținerea euvolemiei, atenția la potasiul seric și evitarea utilizării medicamentelor nefrotoxice; în acest scop este necesară o evaluare atentă a stării volemice, a funcției cardiace și a consumului de medicamente.

B. Cauze postrenale

Leziunile postrenale sunt cel mai puțin frecvent tip de leziune renală acută, reprezentând aproximativ 5 până la 10% din cazuri, dar detectarea lor este importantă deoarece sunt reversibile . Ele apar atunci când există o obstrucție a fluxului urinar de la ambii rinichi sau de la un singur rinichi funcțional. Uneori, uropatiile postrenale apar atunci când este obstrucționat doar un rinichi, dacă rinichiul contralateral nu poate compensa pierderea funcției (de exemplu, la o persoană cu boală renală cronică avansată). Obstrucția provoacă o creștere a presiunii intraluminale, care lezează parenchimul renal și are efecte semnificative asupra fluxului sanguin renal, funcției tubulare și filtrării glomerulare.

Cauzele postrenale includ obstrucția uretrală, disfuncția sau obstrucția vezicii urinare și obstrucția ambelor uretere sau a pelvisului renal. La bărbați, cea mai frecventă cauză este hiperplazia benignă de prostată. Persoanele care primesc medicamente anticolinergice prezintă un risc deosebit. Obstrucția este cauzată și de cancerele de vezică urinară, prostată și col uterin; afecțiuni retroperitoneale; și vezică neurogenă. Cauze mai puțin frecvente includ cheaguri de sânge, calculi în ambele uretere, calculi sau stricturi uretrale și necroză papilară bilaterală. La persoanele cu un singur rinichi funcțional, obstrucția unui singur ureter duce la azotemie postrenală.

Persoana poate opri urinarea (anurie) sau poate urina în volume mari (poliurie) și poate raporta dureri în abdomenul inferior. Obstrucția poate fi constantă sau intermitentă, parțială sau completă. La examinare, în timpul unui examen ginecologic se poate detecta o prostată mărită, distensie a vezicii urinare sau o masă.

Studiile de laborator pot arăta inițial o osmolalitate urinară crescută, o scădere a sodiului urinar, un raport BUN:creatinină ridicat și un nivel mai scăzut de sodiu liber (funcția tubulară poate să nu fie afectată inițial). Acești indici sunt similari cu cei observați în sindromul prerenal, deoarece nu au apărut încă leziuni intrinseci extinse. După câteva săptămâni, sodiul urinar crește pe măsură ce rinichii devin insuficienți și incapabili să concentreze urina; aceasta este cunoscută sub numele de izostenurie. Sedimentul urinar este de obicei benign.

La pacienții cu leziuni renale acute și suspiciunea de azotemie postrenală, trebuie efectuată cateterizarea vezicii urinare și ecografia pentru a căuta hidroureter și hidronefroză. Pacienții din această categorie prezintă adesea salureză și diureză postobstructivă și trebuie acordată o atenție deosebită pentru a evita depleția de volum. Ocazional, obstrucția nu este identificată prin ecografie. De exemplu, persoanele cu fibroză retroperitoneală cauzată de o tumoră sau radiații pot să nu prezinte dilatația tractului urinar. Dacă se suspectează obstrucția, diagnosticul este confirmat prin tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică . Corectarea imediată a obstrucției în câteva zile folosind catetere, stenturi sau tehnici chirurgicale poate realiza o rezoluție parțială sau completă a afecțiunii acute.

C. Insuficiență renală intrinsecă

Această afecțiune reprezintă jumătate din toate cazurile de leziuni renale acute. Disfuncția intrinsecă este luată în considerare după excluderea cauzelor prerenale și postrenale. Locurile de afectare sunt tubulilor, spațiul interstițial, vasele de sânge și glomerulii.

► Când să se facă referire

- Dacă o persoană prezintă semne de leziune renală acută care nu au prezentat o revenire în una sau două săptămâni, dar nu prezintă semne de uremie acută, aceasta poate fi trimisă la un nefrolog în loc să fie spitalizată.
- Dacă pacientul prezintă semne de obstrucție persistentă a tractului urinar, acesta trebuie trimis la un urolog.

► Când să se spitalizeze

Spitalizarea este necesară atunci când există o pierdere bruscă a funcției renale care provoacă anomalii ce nu pot fi corectate prompt în afara unui spital (cum ar fi hiperkaliemia, supraîncărcarea volemică sau uremia) sau în alte situații în care este necesară o intervenție imediată, cum ar fi intervenția urologică de urgență sau dializa.

Stevens L.M. și colab. Pagina pacientului JAMA. Insuficiență renală. JAMA. 11 februarie 2009; 301(6):686. [PMID: 19211477]

Necroză tubulară acută

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Leziune renală acută.

► Leziune ischemică sau toxică.

► Sedimentul urinar cu cilindri granulari pigmentați și celule epiteliale tubulare renale este patognomonic, dar nu esențial.

► Informații generale

Leziunea renală acută cauzată de leziuni tubulare se numește - necroză tubulară acută și reprezintă aproximativ 85% din cazurile de leziuni renale intrinseci acute. Cele două cauze principale ale acestei necroze sunt ischemia și expunerea la nefrotoxine. Ischemia provoacă leziuni tubulare rezultate din afectarea fluxului sanguin și este adesea precedată de azotemie prerenală. Leziunea ischemică acută este caracterizată nu numai de filtrare glomerulară inadecvată, ci și de flux sanguin insuficient către rinichi pentru a menține formarea celulelor parenchimatoase; acest lucru se observă în cazurile de hipotensiune arterială prelungită sau hipoxemie, cum ar fi

A. Nefrotoxine exogene

Aminoglicozidele pot provoca un anumit grad de necroză tubulară acută la până **la** 25% dintre pacienții spitalizați care primesc aceste medicamente în concentrații terapeutice. Insuficiența renală fără oligurie apare de obicei la cinci până la zece zile după expunere. Factorii predispozanți includ afectarea renală subiacentă, pierderea de volum și vârsta înaintată. Aminoglicozidele pot rămâne în țesutul renal până la o lună, astfel încât funcția renală poate să nu se recupereze o perioadă de timp după întreruperea administrării

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

medicamentului. Este important să se monitorizeze concentrațiile maxime și minime, dar valorile minime sunt mai utile pentru prezicerea toxicității renale. Gentamicina este la fel de nefrotoxică ca tobramicina; dintre aminoglicozide, streptomicina are cea mai mică nefrotoxicitate, probabil datorită numărului de lanțuri laterale aminocationice din fiecare moleculă. Amfotericina B este nefrotoxică la doze mai mari de 2 până la 3 g. Acest medicament induce vasoconstricție severă cu leziuni tubulare distale și poate provoca acidoză tubulară renală distală cu hipokaliemie și diabet insipid nefrogenic. Vancomicina, aciclovirul intravenos și câteva cefalosporine provoacă necroză tubulară acută.

Substanțele de contrast radiografice pot avea un efect nefrotoxic direct. Nefropatia indusă de substanța de contrast este a treia cea mai frecventă cauză de leziune renală acută de nouă apariție la pacienții spitalizați. Probabil se datorează combinației sinergice dintre toxicitatea directă asupra celulelor epiteliale ale tubulilor renali și ischemia medulară renală. Factorii predispozanți includ vârsta înaintată, boala renală preexistentă (creatinină serică >2 mg/100 ml), depleția volemică, nefropatia diabetică, insuficiența cardiacă congestivă, mielomul multiplu, dozele repetate de substanțe de contrast și expunerea recentă la alte medicamente nefrotoxice, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și inhibitorii ECA. Combinația dintre diabet și disfuncție renală prezintă cel mai mare risc (15% până la 50%) de nefropatie indusă de substanță de contrast. La pacienții cu risc crescut, se recomandă un volum mai mic de substanță de contrast cu osmolalitate mai mică. Toxicitatea apare de obicei la 24 până la 48 de ore după studiul radiografic cu contrast. Substanțele de contrast neionice pot fi mai puțin toxice, dar acest lucru nu a fost niciodată dovedit. Când se utilizează astfel de agenți, obiectivul ar trebui să fie prevenția. Pilonul principal al tratamentului este 1 litru de soluție salină 0,9% timp de 10 până la 12 ore înainte și după administrarea contrastului, cu precauție la pacienții cu disfuncție cardiacă preexistentă. Manitolul și furosemida nu oferă niciun beneficiu în comparație cu soluția salină normală 0,9%. De fapt, furosemida poate provoca rate mai mari de disfuncție renală în acest context. În unele studii, dar nu în toate, administrarea de *N* -acetilcisteină înainte și după administrarea contrastului a redus incidența nefrotoxicității induse de contrast. Acetilcisteina este un antioxidant care conține tiol cu toxicitate scăzută; mecanismul său de acțiune este necunoscut. Beneficiul său pare a fi cel mai mare la subiecții cu RFG scăzut. La persoanele cu risc crescut de leziuni renale acute, o abordare rezonabilă, cu puține daune și potențial beneficiu, este administrarea orală a două doze de 600 mg de acetilcisteină la fiecare 12 ore, înainte și după administrarea contrastului. Administrarea intravenoasă *de N* -acetilcisteină, 1200 mg, înainte de o procedură urgentă, este benefică în comparație cu placebo și poate fi o opțiune potrivită dacă pacientul necesită urgent substanță de contrast. Unii cercetători au demonstrat utilitatea administrării de bicarbonat de sodiu (154 mEq/L intravenos la o rată de 3 mL/kg/oră timp de 1 oră înainte de procedură și apoi la 1 mL/kg/oră timp de 6 ore după procedură) în locul unui regim mai convențional care utilizează soluție salină normală ca agent de expandare a volumului izotonic. Cu toate acestea, alții au arătat că bicarbonatul de sodiu nu este superior clorurii de sodiu cu scheme de administrare similare. Alte substanțe nefrotoxice trebuie evitate cu o zi înainte și după administrarea mediului.

Efectele toxice ale **ciclosporinei** sunt în general dependente de doză. Aceasta provoacă disfuncție tubulară distală (acidoză tubulară renală de tip IV) din cauza vasoconstricției severe. Măsurarea serială regulată a nivelului medicamentului în sânge este importantă pentru a evita efectele toxice acute și cronice asupra nefronului. La persoanele care iau ciclosporină pentru a preveni rejetul unui transplant de rinichi, este adesea necesară o biopsie renală pentru a distinge între rejetul transplantului și toxicitatea ciclosporinei. În majoritatea cazurilor, funcția renală se îmbunătățește după reducerea dozei sau întreruperea administrării medicamentului.

Alte nefrotoxine exogene includ agenți antineoplazici, cum ar fi cis -platina și solvenți organici, și metale grele, cum ar fi mercurul, cadmiul și arsenicul.

B. Nefrotoxine endogene

Nefrotoxinele endogene includ produse care conțin hem, acid uric și paraproteine. **Mioglobinuria** rezultată din rabdomioliză provoacă necroză tubulară acută. Mușchiul necrotic eliberează cantități mari de mioglobină, care este filtrată liber în glomerul. Mioglobina este reabsorbită în tubii renali și pot apărea leziuni directe. Obstrucția tubulară distală de către cilindri pigmentați și vasoconstricția intrarenală sunt, de asemenea, dăunătoare. Acest tip de insuficiență renală apare în cazurile de leziuni prin strivire sau necroză musculară secundară inconștienței prelungite, convulsiilor, consumului de cocaină și abuzului de alcool. Deshidratarea și acidoza predispun la dezvoltarea insuficienței renale acute mioglobinurice. Pacienții sunt predispuși să se plângă de dureri musculare și există adesea semne de leziuni musculare. Rabdomioliza semnificativă clinic este frecvent însoțită de o concentrație serică de creatin kinază mai mare de 20.000 până la 50.000 de unități internaționale (UI)/L. Un studiu a arătat că 58% dintre persoanele cu leziuni renale acute cauzate de rabdomioliză au avut concentrații de creatin kinază mai mari de 16.000 UI/L. Doar 11% dintre pacienții fără leziuni renale au avut valori mai mari de 16.000 UI/L. Fracția de globină a mioglobinei produce rezultate fals pozitive pentru hemoglobină pe benzile de reactivi, iar urina este maro închis, dar nu sunt prezente globule roșii. Când este prezentă liza celulelor musculare, pacienții prezintă, de asemenea, hiperkaliemie, hiperfosfatemie și hiperuricemie. Hipocalcemia poate apărea din cauza precipitării fosforului și calciului. Piatra de temelie a tratamentului este resuscitarea volemică. Alte tratamente complementare includ utilizarea manitolului pentru eliminarea radicalilor liberi și diureză, precum și alcalinizarea urinei. Studiile clinice efectuate la om nu au demonstrat că aceste măsuri modifică rezultatul. Hipocalcemia nu trebuie corectată decât dacă pacientul prezintă simptomatic. Pe măsură ce pacientul se recuperează, calciul...

cio regresa de los tejidos al plasma, por lo que la administración exógena de calcio puede ocasionar hipercalciemia.

Hemoglobina poate provoca o formă similară de necroză tubulară renală acută. Hemoliza intravasculară masivă apare în reacțiile transfuzionale și în anumite anemii hemolitice. Pietrele de temelie ale tratamentului sunt inversarea afecțiunii subiacente și hidratarea .

Hiperuricemia poate apărea în cazuri de regenerare celulară **rapidă** și liză celulară. Principalele cauze sunt chimioterapia pentru celule stem pluripotente, alături de leucemie și limfom. Leziunile renale acute rezultă din depunerea intratubulară de cristale de acid uric; concentrațiile de acid uric sunt adesea mai mari de 15 până la 20 mg/100 ml și depășesc 600 mg în 24 de ore de urină. Un raport acid uric urinar/creatinină urinară mai mare de 1,0 indică un risc de leziuni renale acute.

Proteina **Bence Jones,** întâlnită la persoanele cu mielom multiplu, poate provoca toxicitate tubulară directă și obstrucție tubulară. Alte complicații renale ale mielomului multiplu includ hipercalcemia și disfuncția tubulară renală, inclusiv acidoza tubulară renală proximală (vezi Mielom multiplu, mai jos).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Vezi Insuficiență renală acută.

B. Date de laborator

Hiperkaliemia și hiperfosfatemia sunt frecvente. Raportul BUN:creatinină este de obicei mai mic de 20:1 deoarece funcția tubulară este afectată din cauza mecanismelor descrise în secțiunea generală despre leziunile renale acute (Tabelul 22-4). Analiza urinei relevă semne de afectare tubulară acută. Urina poate fi maronie. În ceea ce privește volumul, poate fi prezentă oligurie sau prezentarea poate fi non-oligurică; prima are un prognostic mai slab. De obicei, concentrația urinară de sodiu crește, dar FeNa este mai indicativ pentru funcția tubulară, așa cum s-a discutat anterior. Examinarea microscopică a sedimentului activ poate include cilindri granulari pigmentați, cunoscuți sub numele de „cilindrii maronii". Se observă, de asemenea, celule epiteliale tubulare renale și cilindri ai acestor celule (Tabelul 22-1).

► Tratament

Tratamentul are ca scop accelerarea recuperării și prevenirea complicațiilor. Este important să se ia măsuri preventive pentru a evita supraîncărcarea volemică și hiperkaliemia. Diureticele de ansă cu doze mari (doze de furosemidă cuprinse între 20 mg și 160 mg, administrate oral sau intravenos de două ori pe zi sau prin perfuzie intravenoasă continuă) au fost utilizate pentru a obține o diureză adecvată și pot fi utile în conversia insuficienței renale oligurice în insuficiență renală non-oligurică. O astfel de conversie nu a demonstrat niciodată că modifică criterii de evaluare precum mortalitatea. Un studiu retrospectiv a raportat rezultate potențial mai slabe la pacienții care au primit doze mari de furosemidă, inclusiv incapacitatea de a recupera funcția renală și un risc crescut de deces. Datele dintr-un studiu prospectiv, randomizat, comparativ nu au arătat nicio diferență între diureticele cu doze mari și placebo în recuperarea după leziuni renale acute sau deces. Este important ca diureticele să nu fie utilizate pe scară largă la pacienții în stare critică cu leziuni renale acute. Reacțiile adverse invalidante ale dozelor normale includ deficiența de auz și disfuncția cerebeloasă, care se datorează în principal concentrațiilor maxime de furosemidă și pot fi evitate prin administrarea medicamentului prin perfuzie intravenoasă. Se recomandă o doză inițială de 0,1 până la 0,3 mg/kg/oră, crescând până la un maxim de 0,5 până la 1 mg/kg/oră. La începutul fazei de creștere a dozei, se administrează în bolus 1 până la 1,5 mg/kg. Diureticele tiazidice se utilizează intravenos pentru a îmbunătăți diureza; un produs utilizat în mod rezonabil este clorotiazida în doză de 250 până la 500 mg intravenos la fiecare 8 până la 12 ore. Printre efectele sale pe termen scurt se numără activarea sistemului renină-angiotensină. Un studiu prospectiv randomizat a evidențiat beneficiile pe termen lung ale ultrafiltrării plasmatice comparativ cu diureticele intravenoase la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată; această intervenție trebuie luată în considerare la pacienții de la ATI cu leziuni renale acute care necesită înlocuire a volumului, situație în care diureticele nu se ameliorează. Suportul nutrițional trebuie să mențină un aport adecvat, prevenind în același timp catabolismul excesiv. Administrarea de proteine alimentare în cantități de 0,6 g/kg/zi este utilă în prevenirea acidozei metabolice. Hipocalcemia și hipofosfatemia se ameliorează pe termen scurt prin dietă și agenți care leagă fosfatul, cum ar fi hidroxidul de aluminiu (500 mg ingerate cu alimente). Carbonatul de calciu (500 până la 1500 mg administrat de trei ori pe zi), acetatul de calciu (667 mg, unul, două sau trei comprimate administrate înainte de mese), carbonatul de sevelamer (800 până la 1600 mg administrat de trei ori pe zi) și carbonatul de lantan (1000 mg administrat cu alimente) pot fi utilizate pentru perioade mai lungi de timp. Este important să nu se trateze hipocalcemia la pacienții cu rabdomioliză, cu excepția cazului în care aceasta provoacă simptome. Hipermagneziemia apare uneori din cauza scăderii excreției de magneziu de către tubii renali; prin urmare, la acești pacienți, este recomandat să se evite antiacidele și laxativele care conțin magneziu. Dozele tuturor medicamentelor trebuie ajustate în funcție de gradul estimat de insuficiență renală pentru medicamentele eliminate prin rinichi.

Indicațiile pentru dializă și leziunile renale acute cauzate de necroza tubulară acută și alte tulburări intrinseci includ tulburări electrolitice care pun viața în pericol (cum ar fi hiperkaliemia), supraîncărcarea volemică neameliorată de diureză, agravarea acidozei și complicațiile uremice (cum ar fi encefalopatia, pericardita și convulsiile). La pacienții în stare critică, anomaliile mai puțin severe, dar care se agravează, constituie, de asemenea, indicații pentru inițierea dializei de susținere. Datele din două studii prospective, randomizate, controlate, fiecare implicând peste 1.100 de pacienți, au indicat că dializa intensivă nu a fost mai bună decât dializa cu doze standard.

► Evoluție și prognostic

Cursul clinic al necrozei tubulare acute este de obicei împărțit în trei faze: leziune inițială, întreținere și recuperare. Faza de întreținere este subdivizată în oligurică (volum de urină mai mic de 500 ml/zi) și non-oligurică. Necroza tubulară acută non-oligurică are un prognostic mai bun. Au fost făcute încercări de a trece de la o stare oligurică la una non-oligurică, deși nu s-a demonstrat că acestea modifică prognosticul. Medicamente precum dopamina și diureticele sunt uneori utilizate în acest scop, dar nu s-a demonstrat că îmbunătățesc criteriile de evaluare. Numeroase studii nu au găsit niciun beneficiu al dopaminei

în această situație. Durata medie a fazei de întreținere este de una până la trei săptămâni, dar poate dura luni de zile. În această perioadă, are loc repararea celulară și eliminarea resturilor tubulare. Faza de recuperare este anunțată de diureză; rata de filtrare glomerulară începe să crească, iar nivelurile de azot din sânge și creatinină serică scad.

Rata mortalității asociată cu leziunile renale acute variază de la 20% la 50% în mediul spitalicesc și ajunge la 70% dacă sunt prezente și alte boli coexistente. Mortalitatea mai mare este legată de vârsta înaintată, boala primară severă și insuficiența multiplă de organe. Principalele cauze ale decesului includ infecțiile, dezechilibrele hidroelectrolitice și agravarea afecțiunii primare. Ratele mortalității ar putea începe să se îmbunătățească oarecum, conform datelor din două studii de cohortă retrospective efectuate în ultimii 10 ani.

► Când să se facă referire

- Un pacient cu insuficiență renală acută trebuie trimis la un nefrolog dacă cauza este necunoscută sau când deteriorarea - funcției renale continuă în ciuda intervenției.
- În plus, trimiterea la un medic este potrivită dacă tulburările de echilibru fluid, electrolitic și acido-bazic nu răspund la tratament.
- Studiile arată că trimiterea la medic nefrologic îmbunătățește prognosticul în insuficiența renală acută.

► Când trebuie spitalizat/ă

Spitalizarea este potrivită atunci când un pacient prezintă semne sau simptome de insuficiență renală acută care necesită intervenție imediată, cum ar fi administrarea intravenoasă de fluide, tratamentul prin dializă sau o abordare multidisciplinară ce nu poate fi coordonată în îngrijirea ambulatorie.

NEFRITĂ INTERSTITIALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Febră.
- Erupție maculopapulară tranzitorie.
- Insuficiență renală acută sau cronică.
- Piurie (inclusiv eozinofilurie), cilindri leucocitari și hematurie.

► Informații generale

Nefrita interstițială acută reprezintă 10 până la 15% din cazurile de insuficiență renală intrinsecă. Constatările histopatologice tipice includ reacția inflamatorie interstițială cu edem și posibilă afectare a celulelor tubulare. Reacțiile imune mediate celular predomină asupra răspunsurilor umorale. Limfocitele T pot provoca citotoxicitate directă sau pot elibera limfokine care recrutează monocite și celule inflamatorii.

Deși medicamentele cauzează peste 70% din cazuri, nefrita interstițială acută apare și în boli infecțioase, tulburări imunitare sau ca afecțiune idiopatică. Cele mai frecvente medicamente sunt penicilinele și cefalosporinele, sulfonamidele și diureticele sulfonamide, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), rifampicina, fenitoina și alopurinolul. Inhibitorii pompei de protoni (IPP)

► Informații generale

Glomerulonefrita acută este o cauză relativ rară de leziuni renale acute, reprezentând aproximativ 5% din cazuri. Examenul histopatologic relevă leziuni glomerulare inflamatorii, inclusiv leziuni mezangioproliferative, proliferative focale și difuze și Protonii au fost, de asemenea, recunoscuți ca o cauză a nefritei interstițiale acute . Factorii infecțioși includ bolile streptococice, leptospiroza, citomegalovirusul, histoplasmoza și febra pătată a Munților Stâncoși. Tulburările mediate imun cauzează cel mai frecvent glomerulonefrita, dar lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, sarcoidoza și crioglobulinemia pot produce, de asemenea, nefrită interstițială.

► Manifestări clinice

Manifestările clinice posibile includ febră (>80%), erupție cutanată (25 până la 50%), artralgie și eozinofilie în sângele periferic (80%). Urina conține adesea eritrocite (95%), leucocite și cilindri leucocitari. Proteinuria poate fi prezentă, în special în nefrita interstițială indusă de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, dar este de obicei ușoară. Eozinofiluria se detectează cu ajutorul colorațiilor Wright sau Hansel.

► Tratament și prognostic

Nefrita interstițială acută are adesea un prognostic bun. Recuperarea durează săptămâni până la luni; dializa este necesară în stadiul acut la până la o treime dintre pacienți înainte de rezoluție . Pacienții rareori progresează către boală renală în stadiu terminal. Cel mai rău prognostic este asociat cu insuficiența renală oligurică prelungită și vârsta înaintată. Tratamentul constă în măsuri de susținere și eliminarea factorului precipitant. Când leziunea renală persistă după aceste etape, se administrează o cură scurtă de corticosteroizi, deși dovezile care susțin utilizarea acestor medicamente sunt limitate. În cazurile mai severe de nefrită interstițială indusă de medicamente, se poate utiliza pe termen scurt doze mari de metilprednisolon (0,5 până la 1 g/zi intravenos timp de una până la patru zile) sau prednison (60 mg/zi oral timp de una până la două săptămâni), urmat de reducerea treptată a dozei de prednison.

GLOMERULONEFRITIS

- Hematurie, eritrocite dismorfice, cilindri eritrocitari și proteinurie ușoară.
- Edem în zonele dependente și hipertensiune arterială.
- Insuficiență renală acută.

semilunare. Cu cât procentul de glomeruli afectați este mai mare și cu cât leziunea este mai severă, cu atât este mai probabil ca pacientul să aibă un prognostic clinic slab.

Clasificarea glomerulonefritei acute poate fi efectuată folosind teste serologice. Markerii includ anticorpi împotriva membranei bazale glomerulare, anticorpi împotriva citoplasmei neutrofilelor (ANCA) și alți markeri imuni ai bolii (Tabelul 20-10).

Complexele imune se formează de obicei atunci când există un exces moderat de antigen în raport cu producția de anticorpi. Complexele formate cu exces de antigen marcat tind să rămână în circulație. Excesul de anticorpi cu agregate mari antigen-anticorp duc aproape întotdeauna la fagocitoză și eliminarea precipitatelor de către sistemul fagocitar mononuclear al ficatului și splinei. Cauzele includ nefropatia IgA (boala Berger), glomerulonefrita peri- sau postinfecțioasă, endocardita , nefrita lupică, crioglobulinemia (adesea asociată cu virusul hepatitei C) și glomerulonefrita membranoproliferativă.

Glomerulonefrita acută legată de anticorpii împotriva membranei *bazale glomerulare* (GBM) poate fi limitată la rinichi sau însoțită de hemoragie pulmonară, caz în care se numește sindrom Goodpasture. Leziunea rezultă din anticorpii îndreptați

împotriva colagenului de tip IV din GBM și nu din depozitele de complexe imune.

Glomerulonefrita acută pauci-imună este o formă de vasculită a vaselor mici asociată cu ANCA, care provoacă boală renală primară și secundară fără depunere directă de complexe imune sau legare de anticorpi. Se consideră că deteriorarea țesuturilor rezultă din procese imune mediate celular. Un exemplu este granulomatoza Wegener, o vasculită necrozantă sistemică a arterelor și venelor mici, însoțită de formarea de granuloame intravasculare și extravasculare. Acești pacienți prezintă uneori manifestări la nivelul tractului respirator superior, plămânilor și pielii, pe lângă glomerulonefrită. ANCA citoplasmatice (C-ANCA) este un model comun. Poliangeita microscopică este un alt tip de vasculită pauci-imună care provoacă glomerulonefrită acută. Modelul comun este ANCA perinuclear (P-ANCA). Glomerulonefrita acută asociată cu ANCA și GBM poate progresa spre glomerulonefrită semilunară și are adesea un prognostic rezervat, cu excepția cazului în care tratamentul este inițiat prompt. Ambele tipuri sunt descrise mai detaliat ulterior.

Alte cauze vasculare ale glomerulonefritei acute includ urgențele hipertensive și microangiopatiile trombotice, cum ar fi sindromul hemolitic uremic și purpura trombotică trombocitopenică (Capitolul 14).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu glomerulonefrită acută prezintă adesea hipertensiune arterială și edem, iar sedimentul urinar este anormal. Edemul se dezvoltă de obicei mai întâi în zonele corpului cu tensiune tisulară scăzută, cum ar fi regiunile periorbitală și scrotală.

B. Date de laborator

Creatinina serică crește în câteva zile sau luni, în funcție de progresia rapidă a afecțiunii subiacente. Raportul BUN:creatinină nu este un marker fiabil al funcției renale și reflectă mai mult starea volumului inițial al pacientului. Testarea colorimetrică cu dipstick și examinarea microscopică vor releva semne de hematurie, proteinurie moderată (de obicei mai puțin de 3 g/zi) și elemente celulare precum eritrocite, cilindri eritroizi și leucocite. Cilindrii eritroizi sunt specifici glomerulonefritei și, în aceste cazuri, este necesară o căutare amănunțită a acestora. Raportul proteină/creatinină obținut din colectarea aleatorie de urină sau din 24 de ore permite cuantificarea excreției de proteine și, în consecință, a eliminării creatininei dacă funcția renală este stabilă. Cu toate acestea, în cazurile de modificări rapide ale nivelurilor de creatinină serică, excreția urinară de creatinină nu este un marker fiabil al ratei de filtrare glomerulară. Fr.Na este de obicei mic, cu excepția cazului în care există afectarea spațiului tubulointerstițial renal și disfuncție renală severă (Tabelul 22-4).

Alte studii includ măsurarea concentrațiilor complementului (C3, C4, CH50), cuantificarea ASO, concentrațiile de anticorpi împotriva membranei bazale glomerulare, ANCA, cuantificarea anticorpilor antinucleari, crioglobulinele, serologia pentru hepatită, hemoculturi, ecografie renală și uneori biopsie renală (Tabelul 20-10).

► Tratament

În funcție de natura și severitatea bolii, tratamentul constă în doze mari de corticosteroizi și agenți citotoxici, cum ar fi ciclofosfamida. În boala Goodpasture și glomerulonefrita pauciimună, schimbul de plasmă poate fi utilizat ca măsură temporară până la producerea efectului chimioterapiei. Tratamentul și prognosticul pentru fiecare boală sunt descrise mai detaliat mai jos.

Bagshaw SM și colab. Diuretice de ansă în tratamentul insuficienței renale acute: o revizuire sistematică și o meta-analiză. Crit Care Resusc. 2007 Mar;9(1):60-8. [PMID: 17352669]

Brar SS și colab. Bicarbonat de sodiu vs. clorură de sodiu pentru prevenirea nefropatiei induse de substanța de contrast la pacienții supuși angiografiei coronariene: un studiu randomizat. JAMA. 3 septembrie 2008;300(9): 1038-46. [PMID: 18768415]

Costanzo MR și colab. Ultrafiltrare versus diuretice intravenoase pentru pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută decompensată. J Am Coll Cardiol. 13 februarie 2007;49(6):675-83. [PMID: 17291932]

Cruz DN și colab. Leziuni renale acute în unitatea de terapie intensivă: tendințe actuale în ceea ce privește incidența și prognosticul. Crit Care. 24 iulie 2007; 11 (4): 149. [PMID: 17666115]

Cruz DN și colab. Analiză clinică: RIFLE și AKIN - timpul necesar reevaluării. Crit Care. 2009;13(3):211. [PMID: 19638179]

Lafrance JP și colab. Leziunile renale acute sunt asociate cu o mortalitate crescută pe termen lung. J Am Soc Nephrol. 17 decembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20019168]

Boală renală cronică

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Hiperazotemie progresivă pe parcursul a lunilor până la ani.
- ► se apropie o boală terminală .
- ► Hipertensiune arterială în majoritatea cazurilor.
- ► Izostenuria și cilindrii lați sunt frecvente în sedimentul urinar.
- ► Prezența ambilor rinichi mici la ecografie este diagnostică.

► Informații generale

Boala cronică de rinichi afectează 20 de milioane de americani , sau unul din nouă adulți. Majoritatea oamenilor

Ea nu este conștientă de problemă deoarece rămâne asimptomatică până când boala progresează semnificativ. *Fundația Națională a*

Cuadro 22-5. Etapas de la enfermedad renal crónica: un plan de acción clínica.[1][2]

Etapa	Descripción	GFR (ml/min/1.73 m)	Acción
1	Daño renal con GFR normal o aumentada	>90	Diagnóstico y tratamiento. Tratamiento de comorbilidades. Disminución del ritmo de avance. Reducción del riesgo cardiovascular
2	Daño renal con disminución ligera	60-89	Cálculo de la progresión
3	Disminución moderada	30-59	Valoración y tratamiento de complicaciones
4	Disminución grave	15-29	Preparación para tratamiento de remplazo renal
5	Insuficiencia renal	<15 (o diálisis)	Remplazo (si hay uremia)

[1]Tomado de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, lincamientos para la enfermedad renal crónica.

[2]La enfermedad renal crónica se define como daño renal o GFR <60 ml/min/1.73 m^2 por tres meses o más. El daño renal se define como alteraciones patológicas o marcadores de lesión, incluidas las anomalías en las pruebas sanguíneas o urinarias, o los estudios de imagen.

[3]Incluye acciones de las etapas previas.

GFR, tasa de filtración glomerular.

Rinichiului a dezvoltat un nou sistem de stadializare care ajută medicii să formuleze planuri de tratament (Tabelul 22-5). Peste 70% din cazurile de boală renală cronică avansată (stadiul 5) se datorează diabetului sau hipertensiunii arteriale . Glomerulonefrita, bolile chistice și alte afecțiuni urologice reprezintă încă 12%, iar 15% dintre pacienți au alte cauze sau cauze necunoscute. Principalele cauze ale insuficienței renale cronice sunt enumerate în Tabelul 22-6.

Boala renală cronică este rareori reversibilă și duce la declinul progresiv al funcției renale. Aceasta apare chiar și după eliminarea evenimentului declanșator. Scăderea masei renale provoacă hipertrofia nefronilor rămași, cu hiperfiltrare; filtrarea glomerulară în acești nefroni poate fi tranzitoriu supranormală. Aceste adaptări pun o povară asupra nefronilor rămași și produc glomeruloscleroză progresivă și fibroză interstițială, sugerând că o filtrare crescută poate agrava funcția renală. Cu toate acestea, scăderea masei renale la donatori nu este asociată cu boala renală cronică.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele bolii renale cronice se dezvoltă adesea lent și sunt nespecifice (Tabelul 22-7). Persoanele pot rămâne asimptomatice până când insuficiența renală este foarte avansată (RFG <10 până la 15 ml/min). Manifestările includ oboseală, slăbiciune și stare generală de rău. Simptomele gastrointestinale, cum ar fi anorexia, greața, vărsăturile, gustul metalic și sughițul, sunt frecvente. Problemele neurologice includ iritabilitate, dificultăți de concentrare, insomnie, deficite subtile de memorie, sindromul picioarelor neliniștite și fasciculații. Pruritul este frecvent și dificil de tratat. Pe măsură ce uremia progresează, poate exista scăderea libidoului, nereguli menstruale, dureri în piept cauzate de pericardită și parestezii. Simptomele toxicității medicamentoase, în special cele cauzate de medicamentele eliminate prin rinichi, devin mai pronunțate pe măsură ce clearance-ul renal se deteriorează.

La examenul fizic, pacientul pare a fi o boală cronică. Hipertensiunea arterială este frecventă. Pielea poate fi gălbuie, cu vânătăi ușoare. Escar-

Tabelul 22-6. Principalele cauze ale insuficienței renale cronice.

Glomerulopatii
Boli glomerulare primare
Glomeruloscleroză segmentară focală
Glomerulonefrita membranoproliferativă
Nefropatie IgA
Nefropatie membranoasă
Boli glomerulare secundare
Nefropatie diabetică
Amiloidoză
Glomerulonefrita postinfecțioasă
Nefropatia asociată cu HIV
Colagenopatii vasculare
Nefropatia cu celule falciforme
Glomerulonefrita membranoproliferativă asociată cu HIV
Nefrita tubulointerstițială
Hipersensibilitate la medicamente
Metale grele
Nefropatia indusă de analgezice
Reflux idiopatic/pielonefrită cronică
Boli ereditare
Boala renală polichistică
Boala chistică spinală
Sindromul Alport
Nefropatii obstructive
Boala prostatei
Nefrolitiază
Fibroză sau tumoră retroperitoneală
Congenital
Boli vasculare
Nefroscleroză hipertensivă. Stenoză a arterei renale.

Tabelul 22-7. Semne și simptome ale uremiei.

Aparat sau sistem	Simptome	Semne
General	Oboseală, slăbiciune	Ten palid, ca al unei persoane bolnave cronic
Blană	Mâncărime, vânătăi ușoare	Paloare, echimoze, excoriații, edeme, xeroză
Ureche, nas, faringe	Gust metalic, sângerări nazale	Respirație uremică
Ochi		Conjunctive palide
Pulmonar	Dificultăți de respirație	Raluri, revărsat pleural
Cardiovascular	Dispnee de efort, durere retrosternală la inspirație (pericardită)	Hipertensiune arterială, cardiomegalie, frecare pericardică
Gastrointestinal	Anorexie, greață, vărsături, sughiț	
Genitourinar	Nicturie, impotență	Izostenurie
Neuromuscular	Senzație de picioare neliniștite, amorțeală și crampe la nivelul picioarelor	
Neurologic	Iritabilitate generală și incapacitate de concentrare, scăderea libidoului	Stupor, asterixis, mioclonus, neuropatie periferică

Termenul „uremie” este folosit pentru a descrie acest sindrom clinic, dar cauza exactă rămâne necunoscută. Ureea ureică și -creatinina serică sunt considerate markeri ai unor toxine necunoscute. La orice pacient cu insuficiență renală, este important să se identifice și să se corecteze toate cauzele reversibile. Infecțiile tractului urinar, obstrucțiile, depleția volumului extracelular, nefrotoxinele, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă congestivă trebuie excluse (Tabelul 22-8). Oricare dintre aceste probleme poate exacerba boala renală cronică subiacentă.

Tabelul 22-8. Cauze reversibile ale insuficienței renale.

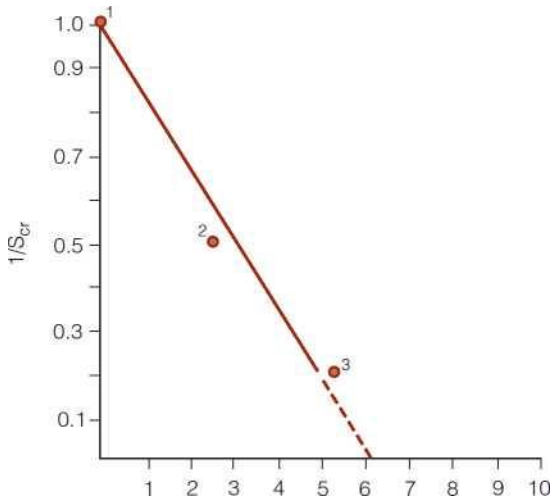
Factori reversibili	Chei de diagnosticare
Infecție	Cultură de urină și teste de sensibilitate
Obstrucție	Cateterizare vezică urinară, urmată de ecografie renală
Depleția volumului extracelular	Tensiunea arterială ortostatică și pulsul: scăderea tensiunii arteriale și creșterea pulsului la trecerea din poziția culcat pe spate în poziția așezat
Hipokaliemie, hipercalcemie și hiperuricemie (aproape întotdeauna > 15 mg/100 ml)	Electroliți serici, calciu, fosfat, acid uric
Substanțe nefrotoxice	Istoric farmacologic
Hipertensiune arterială	Tensiune arterială, radiografie toracică
Insuficiență cardiacă congestivă	Examen fizic, radiografie toracică

B. Date de laborator

Diagnosticul insuficienței renale se stabilește prin documentarea -creșterilor BUN și creatininei serice (Tabelul 22-4). Sunt necesare evaluări suplimentare pentru a distinge între insuficiența renală acută și cea cronică. Dovezile creșterilor anterioare ale BUN și creatininei, rezultatele anormale anterioare ale analizelor de urină și creatinina serică anormală, dar stabilă, în zilele succesive sunt mai consistente cu un proces cronic. Este convenabil să se reprezinte grafic inversul creatininei serice (1/Scr) în funcție de timp dacă sunt disponibile trei sau mai multe măsurători anterioare; acest lucru permite estimarea timpului până la ESRD (Fig. 22-1). Dacă panta liniei scade acut, trebuie excluse noi cauze de insuficiență renală, așa cum s-a menționat anterior. Atât în insuficiența renală acută, cât și în cea cronică, pot fi prezente anemia, acidoza metabolică, hiperfosfatemia, hipocalcemia și hiperkaliemia. Analiza urinei arată izostenurie atunci când concentrația tubulară și capacitatea de diluție sunt afectate. Sedimentul urinar dezvăluie tumori ceroase largi ca urmare a nefronilor dilatați și hipertrofici.

C. Imagistică

Constatarea la ecografie a unor rinichi mici, ecogenici, bilateral (<10 cm), susține diagnosticul de boală renală cronică, deși se pot găsi rinichi normali sau chiar mari atunci când această afecțiune se datorează bolii renale polichistice la adulți, nefropatiei diabetice, nefropatiei asociate cu HIV, mielomului multiplu, amiloidozei și uropatiei obstructive. Semnele radiografice ale osteodistrofiei renale sunt o altă constatare utilă, deoarece modificările radiografice ale hiperparatiroidismului secundar și ale tulburărilor minerale din bolile cronice renale și osoase nu apar decât dacă există concentrații crescute de...



▲ **Figura 22-1.** Declinul funcției renale reprezentat grafic în funcție de timpul până la boala renală în stadiu terminal (ESRD). Linia continuă indică declinul liniar al funcției renale în timp. Linia punctată indică timpul aproximativ până la ESRD.

Complicații

A. Hiperkaliemie

Echilibrul potasiului este de obicei menținut în boala renală cronică până când rata de filtrare glomerulară (RFG) scade sub 10 până la 20 ml/min. Cu toate acestea, unele situații prezintă un risc mai mare de hiperkaliemie, cu o RFG mai mare. Cauzele endogene includ orice tip de distrugere celulară care are ca rezultat eliberarea de

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

conținut intracelular bogat în potasiu, cum ar fi hemoliza și traumatismele; hipoaldosteronismul hiporeninemic (acidoza tubulară de tip 4, care apare în special în diabetul zaharat); alte cauze ale scăderii secreției de potasiu de către tubulii renali; și stările acidemice (o creștere de 0,6 mEq de potasiu pentru fiecare scădere de 0,1 unități a pH-ului). Cauzele exogene includ alimentele (cum ar fi citricele și înlocuitorii de sare de masă care conțin potasiu) și medicamentele care scad excreția de K^+ (amilorid, triamteren, spironolactonă, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori ai ECA) sau blocantele absorbției celulare (blocantele P).

Tratamentul hiperkaliemiei acute este discutat în Capitolul 21 (vezi Tabelul 21-6). Monitorizarea cardiacă atentă este indicată pentru orice modificări ale ECG care apar în cazul hiperkaliemiei sau cu un nivel seric de potasiu mai mare de 6,0 până la 6,5 mEq/L. Sulfonatul de polistiren sodiu, o rășină schimbătoare de ioni, schimbă potasiul cu sodiu și poate administra o cantitate substanțială de sodiu unei persoane, deși poate provoca diaree abundentă și depleție de volum. Hiperkaliemia cronică este cel mai bine tratată cu restricție alimentară de potasiu (2 g/zi) și utilizarea de sulfonat de polistiren sodiu atunci când este necesar. Doza uzuală este de 15 până la 30 g o dată pe zi în suc de fructe sau sorbitol.

B. Tulburări acido-bazice

Rinichii afectați nu pot excreta miliechivalentul (1 mEq) de acid/kg/zi eliberat prin metabolismul proteinelor alimentare dintr-o dietă occidentală tipică. Acidoza metabolică rezultată se datorează în principal pierderii masei renale. Aceasta limitează producția de amoniac (NH_3) și tamponarea H^+ în urină. (Alte cauze includ - reducerea reglabilă a filtrării acizilor, cum ar fi sulfații și fosfații, scăderea reabsorbției tubulare proximale a bicarbonatului și scăderea secreției tubulare de ioni de hidrogen.) Deși persoanele cu boală renală cronică au un echilibru pozitiv al ionilor de hidrogen, pH-ul sângelui arterial este menținut la 7,33 până la 7,37, iar concentrația de bicarbonat scade rareori sub 15 mEq/L. Excesul de ioni de hidrogen este tamponat de depozitele osoase mari de carbonat de calciu și fosfat. Acest lucru contribuie la osteodistrofia renală a bolii renale cronice, care este descrisă mai târziu.

Concentrația serică de bicarbonat trebuie menținută peste 21 mEq/L, conform ghidurilor americane publicate recent. Suplimentele alcaline includ bicarbonatul de sodiu, bicarbonatul de calciu și citratul de sodiu. Sărurile de citrat cresc absorbția aluminiului alimentar și trebuie evitate la pacienții expuși la acest metal. Administrarea trebuie începută cu 20 până la 30 mmol/zi de alcali pe cale orală, împărțit în două doze zilnice; ajustați după cum este necesar. Dozele tipice vor ajunge la 60 până la 80 mmol/zi pentru a neutraliza cantitățile medii de echivalenți de acid ingerați.

C. Complicații cardiovasculare

Complicațiile pe termen lung ale bolii renale cronice includ un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară în comparație cu populația generală. Mortalitatea cardiovasculară este responsabilă pentru 45% din decesele pacienților supuși dializei. Peste 80 până la 90% dintre pacienții cu boală renală cronică mor din cauza bolilor cardiovasculare înainte ca dializa să devină necesară. Mecanismele biologice exacte pentru aceasta sunt necunoscute, dar sunt probabil legate de mediul uremic, bolile subiacente și reticența de a efectua proceduri de diagnostic la persoanele cu boală renală cronică.

1. Hipertensiune arterială. Pe măsură ce insuficiența renală progresează, hipertensiunea arterială secundară se dezvoltă aproape întotdeauna din cauza retenției de sare și apă. Stările hiperrenimice și administrarea de eritropoietină exogenă o exacerbează. Hipertensiune arterială este cea mai frecventă complicație a bolii renale în stadiu terminal și trebuie ținută sub control meticulos; în caz contrar, progresia afectării renale și cardiovasculare se accelerează.

Hipertensiunea arterială poate fi controlată prin restricție de sare și apă, pierdere în greutate atunci când este indicat și tratament farmacologic. Capacitatea rinichilor de a se adapta la variațiile aportului de sodiu și apă devine limitată pe măsură ce insuficiența renală progresează. Creșterea aportului de clorură de sodiu duce la insuficiență cardiacă congestivă, edem și hipertensiune arterială, în timp ce aportul scăzut de sare provoacă contracție volemică și hipotensiune arterială. Tratamentul poate fi inițiat cu o dietă care reduce ușor aportul de sodiu (4 g/zi); aportul de sare trebuie redus la 2 g zilnic dacă hipertensiunea arterială persistă. Tratamentul farmacologic inițial include inhibitori ai ECA sau blocante ale receptorilor de angiotensină II (dacă potasiul seric și RFG permit), blocante ale canalelor de calciu, diuretice și beta-blocante. La inițierea utilizării unui inhibitor a ECA sau a unui blocant al receptorilor de angiotensină (BRA*)* sau la creșterea dozei, nivelurile serice de creatinină și potasiu trebuie măsurate în decurs de cinci până la 14 zile. Medicația adjuvantă care este adesea necesară (cum ar fi alfa-blocantele, clonidina și vasodilatatoarele precum hidralazina și minoxidilul) reflectă dificultatea de a obține și menține controlul hipertensiunii arteriale la acești pacienți. Literatura actuală sugerează o tensiune arterială țintă mai mică de 130/80 mmHg la persoanele cu boală renală cronică, deși această țintă a fost evaluată într-un studiu comparativ amplu, în curs de desfășurare, randomizat, multicentric. Până când rezultatele studiului respectiv vor fi disponibile, această țintă a tensiunii arteriale este adecvată.

2. Pericardită. Pericardita poate apărea în uremie, deși este mai puțin frecventă. Se consideră că este cauzată de retenția toxinelor metabolice . Simptomele includ durere în piept și febră, iar ocazional este prezent pulsul paradoxal. Se poate auzi o frecare pericardică, dar absența acesteia nu exclude o efuziune pericardică semnificativă. Radiografia toracică arată mărirea siluetei cardiace, iar ECG prezintă constatările caracteristice descrise în Capitolul 10. Se poate dezvolta tamponadă cardiacă, caz în care pacientul prezintă semne de debit cardiac scăzut, cu distensie venoasă jugulară și câmpuri pulmonare libere la auscultație. Pericardita este o indicație absolută pentru inițierea hemodializei.

3. Insuficiență cardiacă congestivă. Pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ESRD) au de obicei un debit cardiac crescut. Aceștia prezintă adesea supraîncărcare cu lichide extracelulare, șuntare prin fistula arteriovenoasă pentru dializă și anemie. Pe lângă hipertensiune arterială , aceste anomalii cresc volumul de muncă miocardic și necesarul de oxigen. Pacienții cu boală renală cronică sunt, de asemenea, predispuși la ateroscleroză accelerată. Toți acești factori contribuie la hipertrofia și dilatarea ventriculului stâng, prezente la 75% dintre pacienții care încep dializa. Nivelurile crescute de PTH pot juca, de asemenea, un rol în fiziopatologia cardiomiopatiei asociate cu insuficiența renală.

La pacienții cu oligurie sau anurie, este necesară monitorizarea aportului de apă și sodiu. Diureticele sunt utile și pot modifica volumul crescut de urină, deși tiazidele administrate singure sunt ineficiente dacă rata de filtrare glomerulară este mai mică de 20 până la 30 ml/min. Diureticele de ansă sunt utilizate frecvent și pot fi combinate cu tiazide, fiind necesare doze progresiv mai mari pe măsură ce funcția renală scade. Digoxina trebuie utilizată cu precauție deoarece este excretată prin rinichi. Eficacitatea dovedită a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în insuficiența cardiacă congestivă este aceeași la pacienții cu boală renală cronică. În ciuda riscurilor de hiperkaliemie și agravare a funcției renale, acești inhibitori pot fi utilizați la pacienții cu creatinină serică mai mare de 3 mg/100 ml, cu monitorizare atentă. La inițierea sau

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

ajustarea dozei unui inhibitor ECA sau ARB, este important să se măsoare nivelurile serice de creatinină și calciu în decurs de cinci până la 14 zile. Similar blocantelor receptorilor de angiotensină II, s-a demonstrat că inhibitorii ECA încetinesc progresia către boala renală în stadiu terminal, chiar și la persoanele cu boală renală cronică avansată (vezi secțiunea despre Sindromul Nefrotic de mai jos și, în cadrul acelei secțiuni, tratamentul proteinuriei). Aceste riscuri devin mai puțin semnificative odată ce dializa este inițiată.

D. Complicații hematologice

1. Anemia. De obicei, anemia în boala renală cronică este normocromă și normocitară. Aceasta rezultă în principal din scăderea producției de eritropoietină, o situație care poate deveni semnificativă clinic dacă rata de filtrare glomerulară scade sub 20 până la 40 ml/min. Deficitul de fier apare și la mulți pacienți. În plus, hemoliza de intensitate scăzută și pierderea de sânge din cauza disfuncției plachetare sau a hemodializei contribuie la anemie.

Agenții modificați genetic care stimulează eritropoietina (cum ar fi eritropoietina și darbepoetina) sunt utilizați la pacienții ale căror concentrații de hemoglobină sunt sub 9 până la 11 g/100 ml, dacă nu există nicio altă cauză subiacentă. Doza eficientă variază, doza inițială de eritropoietină fiind de 50 unități/kg (3.000 până la 4.000 unități/doză) o dată sau de două ori pe săptămână. Tratamentul cu darbepoetină se inițiază cu 0,45 mcg/kg și se repetă la fiecare două până la patru săptămâni. Acești agenți pot fi administrați intravenos (ca la pacienții care efectuează dializă) sau subcutanat (ca la orice pacient înainte sau în timpul dializei). Dozele de medicament trebuie ajustate pentru a atinge un nivel de hemoglobină de 10 până la 12 g/100 ml, conform ghidurilor naționale relevante, pentru o siguranță optimă. Administrarea subcutanată de eritropoietină este preferabilă administrării intravenoase, deoarece doza necesară pentru a obține același efect este cu 33% mai mică. Hipertensiunea arterială se dezvoltă ca o complicație la aproximativ 20% dintre pacienți și apare mai brusc la cei cu cele mai scăzute niveluri de hemoglobină la începutul tratamentului și la cei cu cea mai rapidă și maximă creștere a acestui pigment. Uneori este necesară ajustarea dozei sau utilizarea de medicamente antihipertensive. Concentrațiile de hemoglobină trebuie să crească, dar nu trebuie să depășească 1 g/100 ml la fiecare trei până la patru săptămâni.

Rezervele de fier trebuie să fie adecvate pentru un răspuns optim. De obicei, pacienții supuși hemodializei necesită 50 până la 200 mg de fier intravenos în fiecare lună pentru a compensa pierderea calculată de sânge în timpul dializei. Alte persoane cu niveluri de feritină serică sub 100 până la 200 ng/ml sau saturație de fier sub 20% ar trebui să primească suplimente de fier. În funcție de situația clinică, suplimentarea cu fier trebuie întreruptă dacă nivelul feritinei serice depășește 500 până la 800 ng/ml. Sulfatul feros oral, administrat în doză de 325 mg de una până la trei ori pe zi, este adecvat, deși nu este întotdeauna bine tolerat, iar la persoanele uremice reduce absorbția intestinală a fierului. Gluconatul și fumaratul feros sunt mai bine tolerate în doză de 325 mg de trei ori pe zi. Fierul intravenos este uneori necesar, indiferent dacă pacientul este sau nu supus dializei.

2. Coagulopatie. Coagulopatia din boala renală cronică se datorează în principal disfuncției plachetare. Numărul de trombocite scade doar ușor, dar timpul de sângerare este prelungit. Aderența și agregarea plachetară sunt anormale . Tabloul clinic include peteșii, purpură și o tendință crescută de sângerare în timpul procedurilor chirurgicale.

Tratamentul este necesar doar la pacienții simptomatici. Creșterea hematocritului la 30% poate reduce timpul de sângerare la pacienții cu concentrații foarte scăzute de hemoglobină (<10 g/100 ml) datorită proprietăților reologice ale eritrocitelor din plasmă. Desmopresina (25 mcg intravenos la fiecare 8 până la 12 ore, în două doze) este eficientă și este frecvent utilizată ca pregătire pentru intervenția chirurgicală. Induce eliberarea factorului VIII legat de factorul von Willebrand din celulele endoteliale. Estrogenii conjugați sunt eficienți timp de câteva săptămâni; se administrează în doză de 0,6 mg/kg diluată în 50 ml de soluție salină 0,9%, administrată în perfuzie timp de 30 până la 40 de minute zilnic sau 2,5 până la 5 mg oral, timp de cinci până la șapte zile. Dializa îmbunătățește timpul de sângerare, dar nu îl normalizează. Crioprecipitatul este rar utilizat (10 până la 15 pungi); efectul durează mai puțin de 24 de ore.

E. Complicații neurologice

Encefalopatia uremică nu apare până când rata de filtrare glomerulară (RFG) nu scade sub 5 până la 15 ml/min. Encefalopatia este probabil cauzată de toxine uremice sau de agregarea fluidelor. Rareori, cauza poate fi hipercalcemia. Manifestările inițiale includ dificultăți de concentrare, care uneori progresează spre letargie, confuzie și comă. Constatările fizice includ nistagmus, slăbiciune, asterixis și hiperreflexie. Aceste semne și simptome se ameliorează uneori odată cu inițierea dializei.

La 65% dintre persoanele care efectuează dializă sau care vor necesita dializă foarte curând, se identifică o formă de neuropatie; această problemă apare mai rar la persoanele cu boală renală cronică în stadiul 4 (rată de filtrare glomerulară de 15 până la 29 ml/min/1,73 m^2) . Neuropatiile periferice se manifestă ca polineuropatii senzoriomotorii (distribuție în șosete și mănuși) și mononeuropatii izolate sau multiple. Persoanele pot prezenta sindromul picioarelor neliniștite, areflexia reflexului tendinos profund și durere distală. Inițierea mai timpurie a dializei previne uneori neuropatiile periferice și răspunsul la...

F. Tulburare a metabolismului mineral

Afecțiunile osoase **legate de dezechilibrele minerale în boala renală cronică** cuprind modificări ale metabolismului calciului și fosforului în cadrul acestei entități patologice. Cea mai frecventă afecțiune detectată în biopsiile osoase este osteita fibroasă chistică, adică modificările osoase ale hiperparatiroidismului secundar. Această problemă afectează aproximativ jumătate dintre pacienții care se apropie de faza terminală a bolii renale. Pe măsură ce rata de filtrare glomerulară scade la mai puțin de 25% din normal, excreția de fosfor diminuează, deși această situație apare uneori cu rate de filtrare mai mari, în funcție de aportul de fosfor. Hiperfosfatemia provoacă hipocalcemie, care stimulează secreția de hormon paratiroidian (PTH), care are un efect fosfaturic și normalizează fosforul seric. Acest proces continuu duce la o creștere marcată a concentrațiilor de PTH și la un turnover osos intens, cu resorbție osoasă osteoclastică și leziuni subperiostale. Pot fi prezente calcificări metastatice, cum ar fi calcinoza tumorală. În imaginile radiografice, leziunile sunt cel mai vizibile la nivelul falangelor și al capătului exterior al claviculelor.

Osteomalacia este o formă de **osteodistrofie renală** cu o regenerare osoasă deficitară (afectând aproximativ 10% dintre pacienții care se apropie de stadiul terminal al bolii renale). Pe măsură ce funcția renală se înrăutățește, conversia renală a 25-hidroxicolecalciferolului în 1,25-dihidroxicolecalciferol scade. - Absorbția intestinală a calciului scade, ducând la hipocalcemie și mineralizare osoasă anormală. Depunerea de aluminiu în os provoacă, de asemenea, osteomalacie. Niveluri ridicate de aluminiu se observă după ani de administrare cronică de hidroxid de aluminiu pentru a lega fosforul. Această afecțiune devine din ce în ce mai puțin frecventă deoarece agenții de legare care conțin aluminiu sunt utilizați mai puțin frecvent în cazurile cronice, iar apa utilizată pentru hemodializă este acum fără aluminiu.

Boala osoasă adinamică este o afecțiune caracterizată prin - reînnoire osoasă minimă. Peste 25% dintre persoanele consultate la clinica ESRD prezintă dovezi de osteoid minim și remodelare osoasă scăzută sau absentă. Prevalența acestei afecțiuni este în creștere datorită utilizării sporite a analogilor de vitamina D, care

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.
suprimă producția de hormon paratiroidian.

Toate afecțiunile menționate anterior cauzează dureri osoase și slăbiciune musculară proximală. Pot apărea fracturi spontane care se vindecă lent. Pacienții cu boală renală cronică avansată prezintă, de asemenea, un risc crescut de fracturi osoase. Fracturile la persoanele cu boală renală cronică prezintă un risc ridicat de deces în comparație cu cele fără această afecțiune. Atunci când produsul calciu-fosfor (calciu seric [mg/100 mL] x fosfat seric [mg/100 mL]) este mai mare de 60 până la 70, calcificările metastatice sunt frecvente în vasele de sânge, țesuturile moi, plămâni și miocard. Tratamentul trebuie să înceapă cu restricție alimentară a fosforului la 1.000 mg zilnic.

Medicamentele orale care leagă fosforul, cum ar fi carbonatul de calciu (650 mg oral) sau acetatul de calciu (667 mg oral), acționează la nivelul intestinului; acestea sunt împărțite în mai multe doze, de trei sau patru ori pe zi, în timpul meselor. Acești compuși trebuie măsurați pentru a obține niveluri serice de calciu sub 10 mg/100 ml (prevenirea hipercalcemiei) și niveluri serice de fosfor între 2,7 și 4,6 mg/100 ml la persoanele cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) de 15 până la 59 ml/min/1,73 m^2 ^{si} 3,5 până la 5,5 mg/100 ml la cele cu o rată de filtrare glomerulară sub 15 ml/min/1,73 m^2 · Ghidurile americane recomandă doze maxime de calciu elementar de 1500 mg/zi (de exemplu, nouă comprimate de acetat de calciu).

Medicamentele fără calciu care leagă fosfatul sunt sevelamerul și lantanul. Sevelamerul, 800 mg pe cale orală, și carbonatul de lantan, 1000 mg pe cale orală, se administrează la începutul meselor; sunt foarte utile la pacienții cu hipercalcemie, deși efectele lor pe termen lung sunt necunoscute. Hidroxidul de aluminiu este un medicament eficient care leagă fosfatul, dar poate provoca osteomalacie și complicații neurologice. Poate fi utilizat imediat când fosforul seric este mai mare de 7 mg/100 ml sau pentru perioade scurte (de exemplu, trei săptămâni) la pacienții cu boală renală cronică, dar trebuie evitată utilizarea prelungită. Dacă nivelurile de aluminiu sunt ridicate, chelarea cu deferoxamină poate fi eficientă. Vitamina D sau analogii săi pot fi administrați în hiperparatiroidismul secundar al bolii renale cronice în stadiile 3 până la 5 (iPTH mai mare de două până la trei ori decât nivelul normal, în funcție de RFG), dacă concentrația de fosfor este mai mică de 5,5 mg/100 ml și concentrația de calciu este mai mică de 10 mg/100 ml. Cu toate acestea, o meta-analiză recentă nu a arătat un beneficiu clar al vitaminei D sau al analogilor săi în boala renală cronică în stadiile 3 și 4. Vitamina D suprimă PTH și crește concentrațiile serice de calciu și fosfor; aceste concentrații trebuie Ar trebui făcute recomandări specifice privind consumul de proteine, sare, apă, potasiu și fosfor.

1. Restricția proteinelor. Modelele experimentale arată că restricția proteinelor atenuează rata de progresie către ESRD; cu toate acestea, acest lucru nu a fost demonstrat în mod constant în studiile clinice. *Studiul privind modificarea dietei în bolile renale* a urmărit să clarifice această problemă, dar rezultatele au fost neconcludente. O meta-analiză ulterioară a cinci studii clinice a arătat un beneficiu semnificativ, dar nu a controlat anumite efecte, cum ar fi tratamentul cu inhibitori ai ECA. Beneficiile restricției proteinelor în încetinirea ratei de declin al RFG trebuie evaluate în raport cu riscul de cașexie după inițierea dializei. Concentrația scăzută de albumină serică la începutul dializei este unul dintre cei mai puternici factori prognostici pentru mortalitate la această populație. În general, aportul de proteine nu trebuie să depășească 1 g/kg/zi, iar dacă restricția proteinelor se dovedește benefică, gradul de restricție poate fi intensificat la 0,6 până la 0,8 g/kg/zi.

2. Restricția de sare și apă. În insuficiența renală avansată, rinichii nu se pot adapta la modificări mari ale aportului de sodiu. Aporturile mai mari de 3 până la 4 g/zi pot provoca edeme, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă congestivă, în timp ce aporturile mai mici de 1 g/zi duc la depleție volemică și hipotensiune arterială. Pentru pacienții nedializați care se apropie de boală renală în stadiu terminal (ESRD), recomandarea inițială este de 2 g de sodiu pe zi. Aportul zilnic de lichide de 1 până la 2 litri ajută la menținerea echilibrului hidric.

3. Restricția de potasiu. Restricția este necesară odată ce RFG scade sub 10 până la 20 ml/min. Pacienții trebuie să primească liste detaliate cu conținutul de potasiu din alimente pentru a limita aportul la mai puțin de 50 până la 60 mEq/zi (2 g). Aportul normal este aproape de 100 mEq zilnic.

4. Restricție de fosfor. Înainte de dializă, concentrația de fosfor trebuie menținută în intervalul „normal" (sub 4,6 mg/100 ml), iar în timpul dializei între 3,5 și 5,5 mg/100 ml, cu o restricție alimentară de 800 până la 1.000 mg zilnic. Este important să se limiteze alimentele care conțin fosfor, cum ar fi băuturile cola, ouăle, produsele lactate, nucile și carnea. Când rata de filtrare glomerulară (RFG) scade sub 20 până la 30 ml/min, sunt necesari chelatori de fosfat. Tratamentul hiperfosfatemiei este descris în secțiunea despre tulburările metabolismului mineral.

5. Restricție de magneziu. Magneziul este excretat în principal prin rinichi. Hipermagneziemia periculoasă este rară, cu excepția cazului în care pacientul ingeră medicamente bogate în magneziu

monitorizate îndeaproape pentru a preveni hipercalcemia și hiperfosfatemia. Dacă se utilizează calcitriol, doza orală trebuie să fie de 0,25 sau 0,5 mcg zilnic sau inițial la fiecare 48 de ore. Cinacalcetul este un calcimimetic care acționează asupra receptorului care detectează cantitatea de calciu din celulele principale ale glandelor paratiroide. Acest medicament poate fi utilizat într-o doză de 30 până la 90 mg administrată oral, o dată pe zi, dacă nivelurile serice mai ridicate de fosfor sau calciu împiedică utilizarea analogilor de vitamina D.

G. Tulburări endocrine

Concentrațiile circulante de insulină sunt mai mari deoarece rinichii scad eliminarea acestui hormon. Intoleranța la glucoză apare uneori în boala renală cronică dacă rata de filtrare glomerulară este mai mică de 10 până la 20 ml/min. Aceasta se datorează predominant rezistenței periferice la insulină. Concentrațiile de glucoză din sânge à jeun sunt de obicei normale sau prezintă o creștere minimă. În consecință, persoanele pot fi hiperglicemice sau hipoglicemice, în funcție de afecțiunea de bază. De cele mai multe ori, diabeticii necesită doze mai mici de agenți hipoglicemianți.

În boala renală cronică avansată, scăderea libidoului și impotența sunt frecvente. Bărbații au niveluri mai scăzute de testosteron, iar femeile adesea nu ovulează. Femeile cu niveluri de creatinină serică sub 1,4 mg/100 ml nu prezintă un risc crescut de rezultate nesatisfăcătoare; cu toate acestea, cele cu niveluri de creatinină serică peste 1,4 mg/100 ml pot experimenta o progresie mai rapidă a bolii renale cronice. Supraviețuirea fetală nu este redusă, cu excepția cazului în care boala renală cronică se află într-un stadiu avansat. În ciuda ratei ridicate de infertilitate la femeile aflate în stadiul terminal al bolii renale, sarcina este posibilă, în special pentru cele a căror dializă și nutriție sunt satisfăcătoare. Mortalitatea fetală se apropie de 50%, iar copiii supraviețuitori se nasc de obicei prematur. Din acest motiv, contracepția este recomandată femeilor care nu doresc să rămână însărcinate. Transplantul de rinichi după ce alografa este funcțională și stabilă oferă cea mai bună șansă de sarcină reușită.

► Tratament

A. Controlul dietei

Fiecare pacient cu insuficiență renală cronică trebuie să fie evaluat de un nutriționist specializat în boli renale.

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

sau le primește parenteral. Laxativele și antiacidele care conțin magneziu sunt relativ contraindicate în insuficiența renală.

B. Dializă

Când tratamentul conservator al ESRD este insuficient, alternativele sunt hemodializa, dializa peritoneală și transplantul de rinichi (vezi mai jos). Conform ghidurilor *Inițiativei pentru Calitatea Rezultatelor în Bolile Renale* (KDOQI), dializa trebuie inițiată atunci când rata de filtrare glomerulară (RFG) atinge 10 ml/min sau când creatinina serică atinge 8 mg/100 ml. Pacienții diabetici ar trebui să înceapă tratamentul când RFG este de 15 ml/min sau creatinina serică este de 6 mg/100 ml. Alte indicații pentru dializă includ: 1) simptome uremice, cum ar fi pericardita, encefalopatia sau coagulopatia; 2) supraîncărcarea cu lichide care nu răspunde la diureză; 3) hiperkaliemie refractară; 4) acidoză metabolică severă (pH <7,20); și 5) simptome neurologice, cum ar fi convulsii sau neuropatie. Pregătirea pentru dializă necesită muncă în echipă. Nutriționiștii, asistenții sociali, psihiatrii, medicii de familie și nefrologii ar trebui să fie implicați. Pacientul și familia sa necesită consiliere timpurie cu privire la riscurile și beneficiile tratamentului. Posibilitatea ca pacientul să efectueze o perioadă de probă de 90 de zile, amânarea începerii dializei sau întreruperea acesteia ar trebui discutată deschis. Posibilitatea unui transplant de rinichi ar trebui luată în considerare înainte de începerea dializei. Acest lucru va accelera procesul lung și detaliat de selectare a candidaților eligibili pentru transplant.

1. Hemodializa. Hemodializa necesită un flux constant de sânge pe o parte a membranei semipermeabile și o soluție de curățare, sau dializat, pe cealaltă. Difuzia și convecția permit soluției de dializă să elimine substanțele nedorite din sânge, adăugând în același timp componentele necesare. Accesul vascular pentru hemodializă poate fi stabilit printr-o fistulă arteriovenoasă (metoda preferată) sau o grefă protetică. Plasarea unui cateter trebuie considerată o măsură temporară. Fistulele realizate cu propriul țesut al pacientului durează mai mult decât grefele protetice, dar necesită mai mult timp (șase până la opt săptămâni sau mai mult după procedură) înainte de a putea fi utilizate. Cele mai frecvente complicații ale grefelor și fistulelor sunt infecția, tromboza și anevrismele. Cel mai frecvent microorganism infecțios este *Staphylococcus aureus.*

Pacienții necesită de obicei hemodializă de trei ori pe săptămână. Ședințele durează între 3 și 5 ore, în funcție de mărimea pacientului, tipul de dializor și alți factori. Programele de dializă de zi și de noapte îmbunătățesc parametrii medicali și psihosociali ai persoanelor care urmează hemodializă, cum ar fi controlul tensiunii arteriale, metabolismul mineralelor și calitatea vieții. Hemodializa la domiciliu necesită un asistent instruit, echipamente extinse și implică costuri suplimentare. Utilizarea acestor modalități disponibile (hemodializă de zi, de noapte sau la domiciliu) devine din ce în ce mai frecventă.

2. Dializa peritoneală. În acest tip de dializă, agentul de dializă este membrana peritoneală. Fluidele și substanțele dizolvate traversează patul capilar situat între straturile visceral și parietal ale membranei și trec în „dializat". Dializatul este introdus în cavitatea peritoneală prin intermediul unui cateter și rămâne acolo între schimburile de soluții.

Există trei tipuri de dializă peritoneală: *dializa peritoneală ambulatorie continuă* (CAPD), în care schimburile se efectuează de patru până la șase ori pe zi; *dializa peritoneală ciclică continuă* (CCPD), care utilizează un aparat de ciclism pentru a gestiona automat schimburile nocturne; și *dializa peritoneală intermitentă nocturnă (NIPD*), în care pacienții utilizează un aparat de ciclism noaptea, fără nicio soluție în cavitatea peritoneală în timpul zilei. Ca și în cazul hemodializei, prescripțiile efective de dializă sunt ghidate de măsurători adecvate.

Dializa peritoneală oferă pacientului o autonomie considerabilă, iar natura sa continuă minimizează fluctuațiile simptomatice - observate la persoanele supuse acestei metode. De asemenea, permite o mai bună eliminare a compușilor greu dializabili, cum ar fi fosfații, permițând astfel restricții alimentare mai mici. Soluția de dializă („dializatul") este utilizată pentru a elimina...

În ultimii ani, procentul de persoane care efectuează dializă peritoneală a scăzut, iar acum începe să se stabilizeze. Cea mai frecventă complicație a acestui tip de dializă este peritonita. Cifrele s-au îmbunătățit, iar în prezent, numărul de episoade per pacient-an este mai mic de 0,5. Pacienții pot prezenta greață și vărsături, dureri abdominale, diaree sau constipație și febră. Lichidul de dializă poate fi tulbure dacă criteriile de diagnostic sunt mai mari de 100 leucocite/μL, dintre care mai mult de jumătate sunt leucocite polimorfonucleare. Cel mai frecvent microorganism infectant este *Staphylococcus aureus,* dar se identifică frecvent și streptococi și specii gram-negative.

Costul total al dializei peritoneale este mai mic decât cel al hemodializei. Persoanele tratate prin ambele modalități preferă mai des dializa peritoneală în locul hemodializei.

C. Transplant de rinichi

Până la 50% dintre toți pacienții cu ESRD sunt eligibili pentru transplant . Vârsta este considerată o barieră mai rar. Două treimi din transplanturile de rinichi sunt efectuate folosind donatori decedați, iar restul folosind donatori vii, înrudiți sau neînrudiți. Imunosupresoarele includ corticosteroizi, azatioprină, micofenolat de mofetil, tacrolimus, ciclosporină și sirolimus. Pacienții care primesc transplanturi de rinichi de la donatori decedați necesită, în general, imunosupresie mai intensivă decât cei care primesc transplanturi de la rude în viață. Cu toate acestea, acest lucru depinde în mare măsură de gradul de compatibilitate a tipului HLA. Ratele de supraviețuire a grefei renale după unu și trei ani sunt de aproximativ 96%, respectiv 90%, pentru transplanturile de la donatori vii și de 92%, respectiv 82%, pentru transplanturile de la donatori decedați. Factorii care determină rezultatul includ disparitatea antigenică (grupele sanguine ABO și complexul major de histocompatibilitate sau HLA) dintre donator și primitor, tipul de răspuns imun stabilit de primitor și regimul imunosupresor utilizat pentru a preveni rejecția grefei. Factorii non-imuni care afectează riscul de rejet cronic includ vârsta și rasa receptorului; vârsta donatorului; durata dializei; și hiperlipidemia concomitentă, hipertensiunea arterială sau infecția cu citomegalovirus. Rinichii de la donatori rude în viață cu tipuri HLA identice, precum și alogrefele cu grupe sanguine ABO concordante, au rate de supraviețuire mai mari după un an decât donatorii neînrudiți cu nepotrivire ABO. Se evaluează concordanța antigenului pentru locusurile HLA-A, HLA-B și HLA-DR; compatibilitatea HLA-DR este cea mai importantă pentru supraviețuirea pe termen lung a grefei. Grefele de la donatori decedați fără nepotrivire HLA au o durată mediană de viață de 11 ani. Cei cu șase nepotriviri au o durată mediană de viață de șapte ani, comparativ cu cei de la frați cu HLA identic, a căror durată mediană de viață este de 24 de ani.

Perioada medie de așteptare pentru un transplant de la donator decedat este de doi până la șase ani, în funcție de locația geografică. Această perioadă devine din ce în ce mai lungă, pe măsură ce tot mai multe persoane sunt adăugate pe listele de așteptare, dar numărul donatorilor decedați nu crește. Unii donatori sunt foarte sensibilizați la antigenele HLA din cauza transfuziilor sau transplanturilor anterioare, ceea ce înseamnă că au niveluri ridicate de anticorpi

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

reactivi la acest test. Găsirea unui donator potrivit poate fi dificilă, deoarece este probabil un rezultat pozitiv la testul de citotoxicitate încrucișată, ceea ce ar fi o contraindicație pentru transplant. Screening-ul donatorului se efectuează în toate cazurile pentru a evalua adecvarea, a exclude hipertensiunea arterială sau anomaliile anatomice și a preveni transmiterea virusurilor hepatitice, HIV și a altor microorganisme infecțioase.

Regimurile imunosupresoare de întreținere sunt caracterizate - prin doze mai mici de imunosupresoare decât cele utilizate în momentul transplantului, cu scopul de a preveni rejetul recurent și nefropatia cronică a alogrefei. Acest lucru prelungește supraviețuirea grefei și minimizează efectele secundare potențial grave ale medicamentelor. Pe lângă medicație, viața beneficiarului transplantului poate reveni la un nivel aproape normal.

► Prognoză

Mortalitatea este mai mare la persoanele care efectuează dializă decât la cele care primesc un transplant renal și, de asemenea, mai mare în comparație cu grupul sănătos de control de aceeași vârstă. Rezultatele studiilor sunt contradictorii în ceea ce privește avantajul supraviețuirii oferit de dializa peritoneală în comparație cu hemodializa, dar cele mai recente analize ale mortalității în cazul dializei peritoneale indică faptul că aceasta este ușor mai mică în primii doi ani de utilizare a acestei tehnici.

Ratele de supraviețuire pentru pacienții care efectuează dializă depind de boala de bază. Ratele de supraviețuire la cinci ani utilizând metoda Kaplan-Meier variază de la 21% pentru diabetici la 47% pentru pacienții cu glomerulonefrită. Rata generală de supraviețuire la cinci ani este estimată în prezent la 36%. Pacienții care efectuează dializă au o speranță medie de viață de trei până la cinci ani, dar supraviețuirea poate ajunge până la 25 de ani, în funcție de boala specifică. Cea mai frecventă cauză de deces este disfuncția cardiacă (45%), iar alte cauze includ infecțiile (14%), bolile cerebrovasculare (6%) și cancerele (4%). Factorii importanți care prezic mortalitatea includ diabetul, vârsta, hipoalbuminemia, statutul socioeconomic scăzut și dializa inadecvată.

În cazul persoanelor care au nevoie de dializă pentru a prelungi viața, dar care aleg să nu o facă, acestea decedează în câteva zile sau săptămâni. În general, se dezvoltă uremia, iar pacientul își pierde cunoștința înainte de a muri. Aritmiile apar ca o consecință a dezechilibrului electrolitic. Supraîncărcarea volemică și dispneea pot fi tratate prin restricție de lichide și utilizarea de opioide, așa cum este descris în Capitolul 5. Încercările meticuloase de îngrijire paliativă sunt esențiale.

► Când să se facă referire

- Este important să se trimită toți pacienții cu boală renală cronică în stadiile 3 până la 5 la un nefrolog pentru tratament, împreună cu medicul de familie sau medicul de familie.
- Pacienții cu alte tipuri de boli renale cronice ar trebui să consulte inițial un nefrolog pentru a discuta nevoile viitoare.

► Când să se spitalizeze

- Posibilitatea spitalizării pacientului trebuie anticipată dacă acesta prezintă decompensarea problemelor secundare nefropatiei cronice, cum ar fi agravarea problemelor acido-bazice, anomalii electrolitice și modificări ale volumului care nu pot fi corectate ambulatoriu.
- Pacientul trebuie spitalizat atunci când necesită inițierea terapiei de substituție renală și nu are suficientă stabilitate pentru a face acest lucru în regim ambulatoriu.

Coresh J și colab. Prevalența bolii cronice de rinichi în Statele Unite. JAMA. 7 noiembrie 2007;298(17):2038-47. [PMID: 17986697]

Fox CH și colab. Un ghid rapid pentru îngrijirea bolilor renale cronice bazată pe dovezi pentru medicul de familie. Postgrad Med. 31 iulie 2008;120(2):E01—6. [PMID: 18654062]

Go AS și colab. Boala cronică de rinichi și riscurile de deces, evenimente cardiovasculare și spitalizare. N Engl J Med. 23 septembrie 2004;351(13):1296—305. [PMID: 15385656]

Meyer TW și colab. Uremia. N Engl J Med. 27 septembrie 2007;357(13):1316-25. [PMID: 17898101]

Paige NM și colab. Cele mai importante 10 lucruri pe care nefrologii și-ar dori ca fiecare medic de familie să le știe. Mayo Clin Proc. 2009 Feb;84(2):180-6. [PMID: 19181652]

Palmer S și colab. Meta-analiză: compuși ai vitaminei D în boala renală cronică. Ann Intern Med. 2007 18 dec;147(12):841-853. [PMID: 18087055]

Schiffrin EL și colab. Boala cronică de rinichi: efecte asupra sistemului cardiovascular. Circulation. 3 iulie 2007;116(1):85-97. [PMID: 17606856]

Torpy JM. Pagina pacientului JAMA. Boală cronică de rinichi. JAMA. 12 septembrie 2007;298(10):1244. [PMID: 17848660]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Transplant de rinichi. JAMA. 22 aprilie 2009;301(16):1730. [PMID: 19383965]

Stenoza arterei renale

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Se datorează bolii aterosclerotice ocluzive (80 până la 90% dintre pacienți) sau displaziei fibromusculare (10 până la 15%).

► Hipertensiune arterială.

► Insuficiență renală acută la persoanele care încep tratamentul cu un inhibitor al ECA.

► Generalități

Nefropatia ischemică aterosclerotică este responsabilă pentru aproape toate cazurile de stenoză a arterei renale. Displazia fibromusculară este o cauză rară de stenoză a arterei renale. Aproximativ 5% dintre americanii cu hipertensiune arterială au stenoză a arterei renale. Este mai frecventă la persoanele cu vârsta peste 45 de ani cu antecedente de boală aterosclerotică. Alți factori de risc includ insuficiența renală, diabetul, fumatul și hipertensiunea arterială.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu boală renală ischemică aterosclerotică pot prezenta hipertensiune arterială refractară, hipertensiune arterială de nouă apariție (la o persoană mai în vârstă), edem pulmonar cu tensiune arterială necontrolată și leziuni renale acute la inițierea terapiei cu inhibitori ai ECA. Pe lângă hipertensiune arterială, examenul fizic poate releva un suflu abdominal audibil pe partea afectată. Displazia fibromusculară afectează în principal femeile tinere. Hipertensiunea arterială inexplicabilă la o femeie sub 40 de ani justifică o evaluare sistematică pentru această afecțiune.

B. Date de laborator

Testele de laborator pot arăta creșteri ale ureei ureice și ale creatininei serice în prezența ischemiei renale semnificative .

C. Imagistică

Ecografia abdominală relevă asimetrie în dimensiunea rinichilor atunci când o arteră renală este afectată disproporționat în comparație cu cealaltă.

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

Cele trei metode principale de detectare sunt ecografia Doppler, angiografia CT și angiografia MR. **Ecografia Doppler** este foarte sensibilă și specifică (>90% în mâinile unui ecografist experimentat) și este, de asemenea, relativ ieftină. Cu toate acestea , această metodă depinde în mare măsură de operator și de pacient. Măsurătorile fluxului sanguin în aortă și în fiecare treime a arterei renale trebuie efectuate pentru a evalua boala. Acest test este o opțiune slabă pentru persoanele obeze, cele care nu pot sta în decubit dorsal sau cele cu modele interferente ale gazelor intestinale.

Angiografia computerizată constă în angiografia intravenoasă digitală prin substracție și arteriografia și este o tehnică neinvazivă. Această procedură utilizează un scaner de tomografie computerizată helicoidală cu injecție de substanță de contrast. Sensibilitatea diferitelor studii variază de la 77% la 98%, iar specificitatea lor de la 90% la 94%.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este o metodă excelentă, dar costisitoare, pentru detectarea stenozei arterei renale, în special la pacienții cu ateroscleroză. Sensibilitatea sa variază de la 77% la 100%, deși un studiu cu unele erori a arătat o sensibilitate de doar 62%. Specificitatea sa variază de la 71% la 96%. Fluxul sanguin turbulent poate duce la rezultate fals pozitive. Utilizarea gadoliniului ca agent de contrast în angiografia RMN a fost asociată cu fibroza sistemică nefrogenică, iar această problemă este mai prevalentă la persoanele cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mică de 30 mL/min/1,73 m² · leziuni renale acute și transplant renal.

Angiografia renală este metoda standard de diagnostic . În loc de substanță de contrast, angiografia cu substracție de CO2 poate fi utilizată dacă există riscul de nefropatie indusă de CO2, de exemplu, la diabeticii cu leziuni renale. Leziunile sunt cel mai adesea identificate în treimea proximală sau la orificiul arterei renale. Riscul de evenimente ateroembolice după angiografie variază de la 5% la 10%. Displazia fibromusculară prezintă un aspect caracteristic de „mărgele pe un șir" la angiografie.

► Tratament

Nu există un consens privind tratamentul nefropatiei ischemice aterosclerotice. Opțiunile includ terapia medicamentoasă, angioplastia cu sau fără plasarea de stent și bypass-ul chirurgical. Datele dintr-un studiu din 2009 au indicat că intervenția nu este mai bună decât terapia medicamentoasă optimă la subiecții tipici diagnosticați cu stenoză de arteră renală prin mecanisme standard, de rutină. Angioplastia ar trebui să reducă numărul de medicamente antihipertensive necesare, dar nu modifică semnificativ cursul disfuncției renale în comparație cu subiecții care primesc tratament medical. Plasarea de stenturi produce rezultate angioplastice semnificativ mai bune. Cu toate acestea, crește și tensiunea arterială, iar nivelurile creatininei serice sunt similare la șase luni de urmărire, comparativ cu datele obținute prin angioplastie și plasarea de stent. Angioplastia demonstrează o eficacitate egală și o siguranță mai mare decât revizia chirurgicală. Tratamentul displaziei fibromusculare prin intermediul angioplastiei transluminale percutanate permite vindecarea.

Balk E și colab. Eficacitatea strategiilor de gestionare a stenozei arterei renale : o analiză sistematică. Ann Intern Med. 2006 Dec 19;145(12):901—12. [PMID: 17062633]

Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Stenoza arterei renale. JAMA. 5 noiembrie 2008;300(17):2084. [PMID: 18984899]

NEFROPATIA GLOMERULARĂ

Alterările funcției glomerulare pot rezulta din deteriorarea principalelor componente ale glomerulului: epiteliul (podocitele), membrana bazală, endoteliul capilar sau mezangiul. Această afectare se manifestă de obicei ca un proces inflamator. Un model histologic specific al leziunii glomerulare poate fi recunoscut într-o biopsie renală, ceea ce face ca biopsia să fie una dintre cele mai utile tehnici pentru determinarea cauzei bolii glomerulare. Clinic, hematuria, proteinuria, hipertensiunea arterială și scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sunt manifestări tipice în bolile glomerulare care se prezintă ca *sindroame nefritice;* proteinuria severă (>3,5 g/24 h), hipoalbuminemia, hiperlipidemia și edemul sunt manifestări tipice ale bolilor glomerulare care se prezintă ca *sindroame nefrotice.*

Clasificare

Bolile glomerulare sunt în general clasificate într-unul din trei sindroame principale: boală renală nefritică, nefrotică și - asimptomatică. Afecțiunile glomerulare specifice prezintă de obicei caracteristici ale unuia dintre aceste sindroame, deși unele au componente variabile ale tuturor trei.

Aceste anomalii pot fi clasificate și ca boli renale primare (dacă există doar probleme renale) sau boli renale secundare (când anomaliile renale sunt rezultatul unei afecțiuni sistemice).

SINDROMUL NEFRITIC

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Edem.
- Hipertensiune arterială.
- Hematurie (cu sau fără eritrocite dismorfice, cilindri eritrocitari).

► Informații generale

Glomerulonefrita acută implică aproape întotdeauna un proces inflamator care provoacă disfuncție renală pe parcursul a câteva zile sau săptămâni, care se poate rezolva sau nu. Dacă procesul inflamator este sever, glomerulonefrita poate duce la o pierdere funcțională de peste 50% a nefronilor într-o perioadă de doar câteva zile, săptămâni sau luni. Acest proces, numit glomerulonefrită acută rapid progresivă, provoacă leziuni permanente ale glomerulilor atunci când nu este identificat și tratat prompt. Modificările inflamatorii prelungite pot duce la glomerulonefrită cronică, cu anomalii renale persistente care progresează până la boală renală în stadiu terminal.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Edemul apare mai întâi în regiunile cu presiune tisulară scăzută, cum ar fi zonele periorbitală și scrotală. Dacă este prezentă hipertensiune arterială , aceasta se datorează supraîncărcării de volum și nu substanțelor vasoactive, cum ar fi angiotensina II, ale cărei concentrații sunt scăzute.

B. Date de laborator

1. Chimia sângelui. Nu există o caracteristică a sindromului nefritic în chimia sângelui, dar adesea se efectuează studii speciale pe baza datelor din istoricul medical și a rezultatelor evaluării preliminare; acestea includ măsurarea concentrațiilor

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.
complementului, anticorpilor antinucleari (ANA), crioglobulinelor, serologiei hepatitei, ANCA, anticorpilor împotriva GBM și cuantificarea anti-streptolizinei O (ASO) (Fig. 22-2).

2. Analiza urinei. Analiza urinei evidențiază eritrocite, care pot fi deformate din cauza trecerii printr-o membrană capilară deteriorată și, în astfel de cazuri, sunt cunoscute sub numele de eritrocite dismorfice. Cilindrii eritrocitari și proteinuria moderată sunt, de asemenea, caracteristice sedimentului urinar. Plasarea pacientului în poziție lordotică timp de 1 oră crește sensibilitatea pentru detectarea cilindrilor eritrocitari în proba de urină ulterioară.

3. Biopsie. Biopsia renală trebuie luată în considerare dacă nu există contraindicații (de exemplu, tulburări de sângerare, trombocitopenie, hipertensiune arterială necontrolată). Glomerulonefrita cu progresie rapidă este probabilă atunci când mai mult de 50% din glomeruli conțin formațiuni în semilună. Tipul bolii poate fi clasificat în funcție de modelul de imunofluorescență și de aspectul la microscopia electronică (Tabelul 22-9).

► Tratament

Tratamentul include reducerea agresivă a hipertensiunii arteriale și a supraîncărcării cu lichide, precum și manevre terapeutice specifice direcționate către cauza subiacentă. Sunt necesare restricții de sare și apă, terapie diuretică și, eventual, dializă. Leziunile glomerulare inflamatorii pot necesita corticosteroizi și agenți citotoxici. (Vezi bolile specifice descrise mai jos.)

► Când să se facă referire

Orice pacient cu suspiciune de glomerulonefrită trebuie trimis imediat la un nefrolog.

GLOMERULONEFRITA POST-INFEȚIOSĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Proteinurie.
- Hematurie glomerulară.
- Simptomele apar la una până la trei săptămâni după infecție.

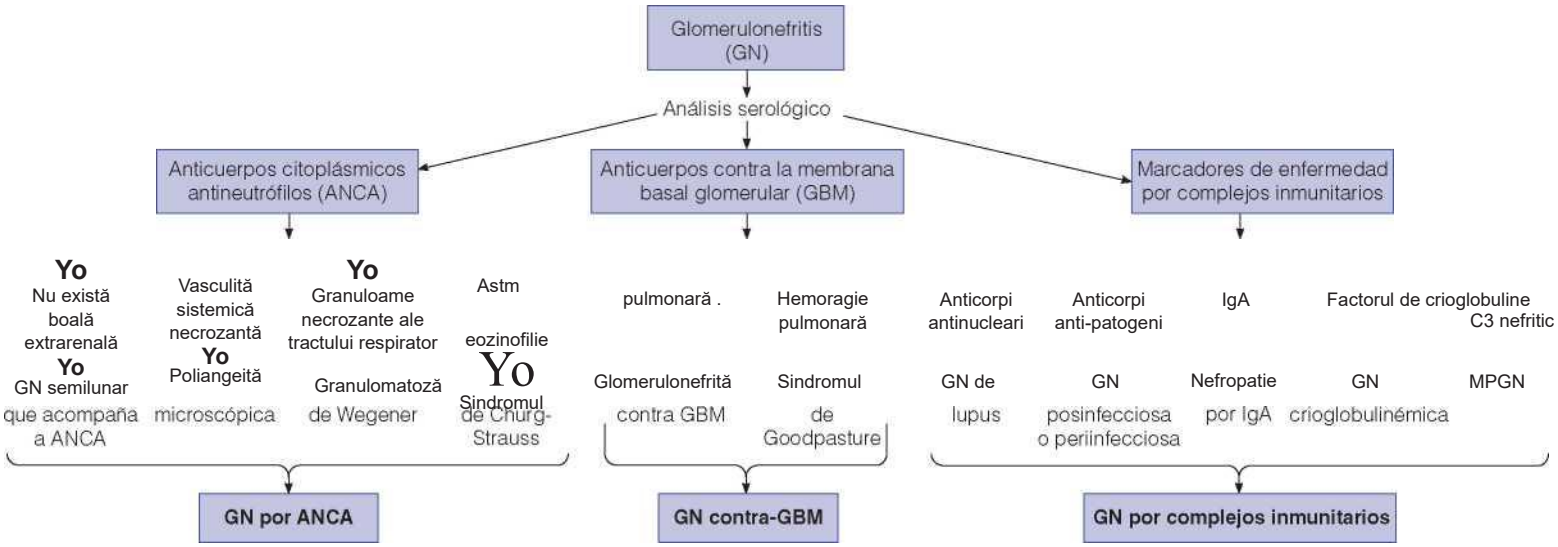

Glomerulonefritis (GN)
Análisis serológico
Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA)
Anticuerpos contra la membrana basal glomerular (GBM)
Marcadores de enfermedad por complejos inmunitarios
Yo
Nu există boală extrarenală
Yo
GN semilunar que acompaña a ANCA
Vasculită sistemică necrozantă
Yo
Poliangeită microscópica
Yo
Granuloame necrozante ale tractului respirator
Granulomatoză de Wegener
Astm
eozinofilie
Yo
Sindromul de Churg-Strauss
pulmonară .
Hemoragie pulmonară
Glomerulonefrită contra GBM
Sindromul de Goodpasture
Anticorpi antinucleari
Anticorpi anti-patogeni
IgA
Factorul de crioglobuline
C3 nefritic
GN de lupus
GN posinfecciosa o periinfecciosa
Nefropatie por IgA
GN crioglobulinémica
MPGN
GN por ANCA
GN contra-GBM
GN por complejos inmunitarios

Figura **22-2. Analiza serologică a pacienților cu glomerulonefrită. GNMP, glomerulonefrită membranoproliferativă.** (Cu permisiunea lui Greenberg A și colab. *Primer on Kidney Diseases.* Academic Press, 1994 și a lui Jennette JC, Falk RJ. Diagnostic and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting acute renal failure. Med Clin North Am. 1990 ; 74(4):893-908. © Elsevier.)

Tabelul 22-9. Clasificarea și datele glomerulonefritei: sindroame nefritice.

	Cauze	Histopatologie	Fiziopatologie
Glomerulonefrita acută (post-infecțios)	Streptococi, alte bacterii	Microscop optic: glomerulonefrită proliferativă difuză Imunofluorescență: IgG, C3, model granular Microscop electronic: depozite subepiteliale sau „gibbe”	Captarea complexelor imune
Nefropatie IgA (boala Berger și purpura Henoch-Schönlein)	Legate de infecții virale ale tractului respirator superior; infecție gastrointestinală sau afecțiuni asemănătoare gripei	Microscop optic: glomerulonefrită mesangioproliferativ Imunofluorescență: IgA (cu sau fără IgG, C3) Microscop electronic: depozite mezangiale	Necunoscut
Glomerulonefrită rapid progresivă	Lupus eritematos sistemic, crioglobulinemie mixtă, endocardită infecțioasă subacută, infecții ale șunturilor	Microscop optic: glomerulonefrită în formă de semilună. Imunofluorescență: IgG, IgA, C3, model granular. Microscop electronic: depozite subepiteliale, subendoteliale sau mezangiale.	Captarea complexelor imune
	Sindromul Goodpasture sau idiopatic		Anticorpi anti-GBM
	Pauci-imune (granulomatoza Wegener, boala Churg-Strauss, poliarterita idiopatică)	Microscop optic: glomerulonefrită semilunară. Imunofluorescență: IgG, C3, model liniar. Microscop electronic: lărgirea GBM. Microscop optic: glomerulonefrită semilunară. Imunofluorescență: fără imunoglobuline. Microscop electronic: fără depuneri.	Funcția necunoscută a ANCA

GBM, membrană bazală glomerulară.

► Generalități

Cea mai frecventă cauză a glomerulonefritei postinfecțioase este infecția cu streptococi hemolitici nefritogeni de grup A, în special tipul 12. Poate apărea sporadic sau în grupuri; în timpul epidemiilor, reprezintă uneori până la 10% din infecțiile streptococice cunoscute. Apare adesea după faringită sau impetigo. Începe la una până la trei săptămâni după infecție (în medie, șapte până la zece zile).

Alte cauze ale glomerulonefritei postinfecțioase includ bacteriemia , cum ar fi infecția sistemică *cu S. aureus* . Endocardita infecțioasă și infecțiile șunturilor vasculare produc leziuni similare.

Printre cauzele virale, fungice și parazitare ale glomerulonefritei periinfecțioase se numără hepatita B sau C, infecția cu citomegalovirus, mononucleoza infecțioasă, coccidioidomicoza, malaria și toxoplasmoza.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacientul poate prezenta oligurie sau edeme și, de obicei, are hipertensiune arterială.

B. Date de laborator

Nivelurile serice ale complementului sunt scăzute; în glomerulonefrita postinfecțioasă cauzată de infecția cu streptococ de grup A, nivelurile de ASO sunt ridicate, cu excepția cazului în care răspunsul imun a fost suprimat prin tratament antibiotic anterior. Descrierea tipică a urinei este de culoarea cola. Urina conține eritrocite, cilindri de globule roșii și proteinurie mai mică de 3,5 g/zi. Examinarea microscopică relevă glomerulonefrită proliferativă difuză. Imunofluorescența arată IgG și C3 cu un model granular în mezangiu și membrana bazală capilară. Microscopia electronică arată depozite subepiteliale mari și dense sau „umflături”.

► Tratament

Tratamentul pentru această boală este de susținere. Trebuie prescrise antibiotice adecvate. Atunci când este necesar, se utilizează antihipertensive, restricție de sare și diuretice. Corticosteroizii nu au demonstrat o îmbunătățire a prognosticului , dar acesta este foarte favorabil la copii, în timp ce adulții au o tendință mai mare de a dezvolta corpi semilunari și boală renală cronică. Mai puțin de 5% dintre adulți dezvoltă glomerulonefrită rapid progresivă, iar un procent și mai mic progresează către boală renală în stadiu terminal.

NEFROPATIA IgA

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Se poate manifesta cu hematurie sau proteinurie.
- ► Proteinurie: de la niveluri minime până la niveluri nefrotice.
- ► Hematuria glomerulară: hematuria microscopică este frecventă; hematuria macroscopică (evidentă) apare după o infecție .
- ► IgA seric crescut în 50% din cazuri.
- ► Colorație IgA pozitivă la biopsia renală, dacă este efectuată.

► Informații generale

Nefropatia cu IgA (boala Berger) este o boală renală primară cauzată de depunerea de IgA în mezangiul glomerular. Cauza principală este necunoscută, dar aceeași leziune este observată în purpura Henoch-Schönlein. Această nefropatie este asociată și cu ciroza hepatică, boala celiacă și infecții precum HIV și citomegalovirus.

În Statele Unite, nefropatia cu IgA este cea mai frecventă formă de glomerulonefrită acută, iar prevalența sa este chiar mai mare în restul lumii, în special în Asia. Se observă cel mai adesea la copii și adulți tineri; bărbații sunt de două până la trei ori mai predispuși să fie afectați decât femeile.

► Manifestări clinice

Cel mai frecvent simptom este un episod de hematurie macroscopică

. Aceasta este adesea asociată cu o infecție a tractului respirator superior (50%), simptome gastrointestinale (10%) sau o afecțiune asemănătoare gripei (15%). Urina devine roșie sau de culoarea cola la una sau două zile după debut. Spre deosebire de glomerulonefrita postinfecțioasă, această caracteristică se numește „hematurie simforangită", deoarece nu există o perioadă de latență semnificativă. Alte constatări includ hematuria microscopică asimptomatică ca descoperire incidentală și sindromul nefrotic (vezi mai jos). Aproximativ o treime dintre pacienți prezintă remisie clinică. Se știe că 40 până la 50% dintre pacienți vor dezvolta boală renală cronică progresivă; restul vor prezenta hematurie microscopică cronică și o concentrație stabilă a creatininei serice. Cel mai nefavorabil indicator prognostic este proteinuria mai mare de 1 g/zi; alți autori includ hipertensiunea arterială, hematuria microscopică persistentă și proteinuria, glomeruloscleroza și funcția renală anormală.

La jumătate dintre pacienți, nivelurile serice de IgA sunt crescute și, prin urmare, un nivel normal al acestei imunoglobuline nu exclude boala. Nivelurile serice ale complementului sunt de obicei normale, iar o imagine bioptică renală este standardul pentru diagnostic. Glomerulii prezintă inflamație focală cu depozite mezangiale difuze de IgA și proliferare a celulelor mezangiale. IgG și C3 sunt, de asemenea, identificate în aceste celule ale tuturor glomerulilor. Depozite granulare de IgA sunt adesea detectate în capilarele dermice ale persoanelor afectate la biopsia cutanată.

► Tratament

La persoanele cu proteinurie semnificativă (mai mult de 1 g/zi), trebuie utilizați inhibitori ai ECA sau ARA pentru a reduce proteinuria și hipertensiunea arterială (Tabelul 11-8). Tensiunea arterială țintă este mai mică de 130/80 mmHg. Corticosteroizii au fost benefici la persoanele cu proteinurie de 1,0 până la 3,5 g/zi. Cu un astfel de regim, s-a observat o dublare cu 2% a creatininei după șase ani în grupul de tratament, comparativ cu o dublare cu 21% a acestui metabolit în grupul de control. Regimul a constat în administrarea intravenoasă a 1 g de metilprednisolon zilnic timp de trei zile în lunile 1, 3 și 5, pe lângă administrarea orală a 0,5 mg de prednison/kg la fiecare 48 de ore timp de șase luni; scopul acestui regim a fost de a obține un clearance al creatininei mai mare de 70 ml/min. Alte tratamente au inclus ulei de pește, cu rezultate variabile în studiile clinice. Unele studii care au demonstrat beneficii indică, de asemenea, că dozele mici (2 până la 5 g/zi) sunt la fel de eficiente ca dozele mari (9 până la 12 g/zi). Studiile anterioare, inclusiv o meta-analiză, nu au arătat niciun beneficiu al uleiului de pește, dar au observat o tendință spre un efect benefic la subiecții cu mai multă proteinurie. Administrarea pe termen lung a acestui ulei, în afară de respirația cu miros de pește și eructații, a cauzat foarte puține efecte secundare. Transplantul de rinichi este o opțiune excelentă pentru persoanele cu boală renală în stadiu terminal, dar recidiva a fost dovedită la 30% dintre subiecți la cinci până la zece ani după transplant. Din fericire, recidiva duce rareori la eșecul alografei.

Berthoux FC și colab. Istoricul natural al nefropatiei IgA primare. Semin Nephrol. Ianuarie 2008;28(1):4-9. [PMID: 18222341]
Cheng J și colab. Eficacitatea și siguranța terapiei cu glucocorticoizi pentru nefropatia IgA: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. Am J Nephrol. 2009;30(4):315-22. [PMID: 19546530]
Donadio JV et al. nefropatie IgA. N Engl J Med. 5 septembrie 2002; 347(10): 738-48. [PMID: 12213946]

PURPUREA DE HENOCH-SCHONLEIN

Această boală este o vasculită leucocitoclastică de origine necunoscută. Este mai frecventă la copii și predomină la bărbați . Tabloul tipic include purpură palpabilă, artralgie și simptome abdominale precum greață, colici și melenă. Leziunile cutanate purpurice sunt cel mai frecvent localizate la nivelul extremităților inferioare. Manifestările nefritice sunt adesea însoțite de o rată de filtrare glomerulară (RFG) redusă. Leziunile renale sunt identice cu cele observate în nefropatia cu IgA. Majoritatea pacienților se recuperează complet după câteva săptămâni.

Capitolul 20 prezintă mai multe detalii despre purpuriul Henoch-Schönlein.

Sanders JT și colab. Nefropatia IgA și nefrita purpurei Henoch-Schonlein . Curr Opinion Pediatr. 2008 Apr;20(2):163-70. [PMID: 18332712]

GLOMERULONEFRITA PAUCINEMICALĂ (legată de ANCA)

Leziunile glomerulare pauciimune se găsesc în granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss și polivasculita microscopică. Toate sunt vasculite ale vaselor mici . Granulomatoza Wegener include, de asemenea, inflamația granulomatoasă a căilor respiratorii, cu vasculită necrozantă a vaselor mici și mijlocii. Polivasculita microscopică (poliarterita) este similară cu granulomatoza Wegener, lipsită de inflamație granulomatoasă, dar glomerulonefrita necrozantă este frecventă în ambele. Glomerulonefrita legată de ANCA se poate prezenta și ca o leziune renală primară. Fiziopatologia acestor entități este necunoscută, dar peste 95% din cazurile de glomerulonefrită pauciimune sunt asociate cu anticorpi anticitoplasmatici neutrofile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pot fi prezente simptome ale unei boli inflamatorii sistemice, inclusiv febră, stare generală de rău și pierdere în greutate. Pe lângă hematurie și proteinurie datorate inflamației glomerulare, unii pacienți dezvoltă purpură din cauza afectării capilarelor dermice și mononeurită multiplexă din cauza afectării nervului arteriolar. Până la 90% dintre pacienții cu granulomatoză Wegener prezintă simptome ale tractului respirator superior sau inferior, cu leziuni nodulare care pot deveni carii și pot sângera.

B. Date de laborator

Se poate efectua o analiză serologică a subtipului ANCA. Modelul citoplasmatic (C-ANCA) este specific pentru anticorpii împotriva proteinazei 3, în timp ce modelul perinuclear (P-ANCA) este specific pentru anticorpii împotriva mieloperoxidazei. Peste 80% dintre pacienții cu granulomatoză Wegener au C-ANCA; restul pot prezenta un model P-ANCA. Vasculita microscopică prezintă un model P-ANCA sau C-ANCA în 80% din cazuri. La evaluarea histopatologică, vasele mici și glomerulii nu prezintă depozite imune (pauci-imune); cu toate acestea, se constată adesea o reacție imună mediată celular. Leziunile necrozante și semilunare indică glomerulonefrită cu progresie rapidă.

► Tratament

Tratamentul trebuie inițiat devreme dacă se suspectează o boală agresivă. Pentru a controla afectarea organelor țintă, se recomandă doze mari de corticosteroizi (metilprednisolon, 1 până la 2 g/zi

intravenos timp de trei zile, urmat de prednison, 1 mg/kg oral timp de o lună, cu reducere treptată în următoarele șase luni) și agenți citotoxici (ciclofosfamidă, 0,5 până la 1,0 g/m² intravenos în fiecare lună sau 1,5 până la 2 mg/kg oral timp de trei până la șase luni, cu posibila conversie la medicamente mai puțin toxice, cum ar fi azatioprina sau micofenolatul de mofetil, timp de 12 până la 18 luni). Ciclofosfamida intravenoasă are probabil mai puține efecte secundare și este la fel de eficientă ca ciclofosfamida orală. Fără tratament, prognosticul este foarte slab, dar cu regimul menționat anterior, aproape 75% dintre pacienți pot obține o remisie completă. Într-un studiu randomizat efectuat pe 137 de pacienți cu glomerulonefrită asociată cu ANCA, un regim de corticosteroizi și agenți citotoxici a fost comparat cu un regim similar cu adăugarea de plasmafereză. S-a constatat că acest din urmă grup are o funcție renală mai bună și o mortalitate mai mică decât primul. Prognosticul depinde în principal de amploarea afectării glomerulare înainte de inițierea tratamentului. Nivelurile ANCA pot fi monitorizate pentru a evalua eficacitatea terapeutică. Pacienții care primesc ciclofosfamidă trebuie să fie supuși și profilaxiei împotriva *Pneumocystis jiroveci,* cum ar fi administrarea de trimetoprim-sulfametoxazol în doze duble de trei ori pe săptămână.

Pallan L și colab. Vasculita asociată cu ANCA: de la cercetări de laborator la tratamente inovatoare. Nat Rev Nephrol. Mai 2009;5(5):278-86. [PMID: 19384329] se referă la infecția cu gripă A, expunerea la solvenți hidrocarbonati și antigenii HLA-DR2 și HLA-B7.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În 20 până la 60% din cazuri, o infecție a tractului respirator superior precede debutul bolii. Pacienții prezintă hemoptizie, dispnee și uneori insuficiență respiratorie. Hipertensiunea arterială și edemul sunt observate ca parte a sindromului nefritic.

B. Date de laborator

Testele de laborator pot evidenția anemie feriprivă; nivelurile complementului sunt normale. Sputa conține macrofage încărcate cu hemosiderină. Radiografiile toracice arată infiltrate pulmonare din hemoragii pulmonare. Capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon este semnificativ crescută. Diagnosticul este confirmat de prezența anticorpilor circulanți împotriva GBM, care sunt pozitivi la peste 90% dintre pacienți. Aproximativ 15% dintre pacienți au, de asemenea, rezultate pozitive ale ANCA serice, subliniind importanța efectuării unei biopsii renale la acești indivizi.

► Tratament

Tratamentul de elecție este o combinație de schimb plasmatic pentru a elimina anticorpii circulanți și administrarea de imunosupresoare pentru a preveni formarea de noi anticorpi și a controla răspunsul inflamator. Corticosteroizii sunt de obicei administrați inițial sub formă de pulsuri de metilprednisolon în doză de 1 până la 2 g/zi timp de trei zile, urmați de prednison oral la 1 mg/kg/zi. Ciclofosfamida se administrează intravenos în doză de 0,5 până la 1,0 g/m² pe lună sau oral în doză de 2 până la 3 mg/kg/zi. Plasmafereza zilnică se efectuează timp de până la două săptămâni. Prognosticul este mai slab pentru pacienții cu oligurie și creatinină serică mai mare de 6 până la 7 mg/100 ml sau care necesită dializă la prezentare. Nivelurile de anticorpi anti-GBM ar trebui să scadă pe măsură ce starea clinică se îmbunătățește.

Levy JB și colab. Caracteristici clinice și prognostic la pacienții cu anticorpi atât ANCA, cât și anticorpi anti-GBM. Kidney Int. Octombrie 2004;66(4):1535-40. [PMID: 15458448]

Glomerulonefrita cauzată de anticorpi anti-membrană bazală glomerulară și sindrom Goodpasture

Sindromul Goodpasture este definit ca un grup de manifestări clinice de glomerulonefrită și hemoragie pulmonară; lezarea ambelor organe este mediată de anticorpi împotriva GBM (Fig. 22-2). Până la o treime dintre pacienții cu glomerulonefrită cu anticorpi anti-GBM nu prezintă dovezi de leziuni pulmonare. Acest tip de afectare reprezintă aproximativ 10% din cazurile de glomerulonefrită acută cu progresie rapidă. Incidența la bărbați este de aproape șase ori mai mare decât la femei, iar boala apare cel mai des în a doua și a treia decadă de viață, deși intervalul de incidență este larg.

GLOMERULONEFRITA ASOCIATĂ CU CRIOGLUBINE

Crioglobulinemia esențială (mixtă) este o afecțiune legată de imunoglobulinele (crioglobuline) precipitate la rece. Boala glomerulară rezultă din precipitarea crioglobulinelor în capilarele glomerulare (Fig. 22-2). Cauza tipică este o infecție subiacentă, cum ar fi hepatita B, C sau alte infecții virale, bacteriene și fungice oculte.

Pacienții prezintă leziuni cutanate necrozante în zonele dependenți, artralgie, febră și hepatosplenomegalie. Nivelurile complementului seric sunt scăzute. Factorul reumatoid este adesea crescut în prezența crioglobulinelor. Studiile histopatologice relevă glomerulonefrită cu progresie rapidă, cu formațiuni semilunare.

Tratamentul constă în corectarea radicală a infecției subiacente. Se pot utiliza pulsuri de corticosteroizi, schimb plasmatic și medicamente citotoxice. Interferonul ***alfa*** (IFN-α) a fost benefic la persoanele cu crioglobulinemie asociată cu hepatita C.

SINDROMUL NEFROTIC

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Excreție urinară de proteine > 3,5 g/1,73 m2 în 24 h.
- ► Hipoalbuminemie (albumina < 3 g/100 ml).
- ► Edem periferic.

► Generalități

În rândul adulților, aproximativ o treime dintre pacienții cu sindrom nefrotic au o formă de boală renală sistemică, cum ar fi diabetul zaharat, amiloidoza sau lupusul eritematos sistemic. Odată cu epidemia actuală de diabet zaharat de tip 2, această proporție a crescut treptat. Restul vor dezvolta sindrom nefrotic din cauza leziunilor renale primare. Cele patru tipuri cele mai frecvente sunt boala cu modificări minime, glomeruloscleroza focală, nefropatia membranoasă și glomerulonefrita membranoproliferativă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Edemul periferic este semnul distinctiv al sindromului nefrotic și apare atunci când concentrația de albumină serică este mai mică de

3 g/100 ml. Edemul se datorează cel mai probabil retenției de sodiu (din cauza bolilor renale), mai degrabă decât umplerii arteriale deficitare din cauza presiunii oncotice plasmatice scăzute. Inițial se prezintă în zonele inferioare ale corpului, cum ar fi extremitățile inferioare; cu toate acestea, este probabil să se generalizeze. Unii pacienți prezintă dispnee din cauza edemului pulmonar, a revărsatului pleural și a compromiterii diafragmatice din cauza ascitei. Pacienții cu ascită se plâng, de asemenea, de senzație de plenitudine abdominală.

Pacienții sunt predispuși să prezinte semne și simptome de infecție mai frecvent decât populația generală din cauza pierderii urinare de imunoglobuline și a anumitor fracții ale complementului.

B. Date de laborator

1. Examen general de urină. Proteinuria rezultă din subțierea proceselor celulare epiteliale și o modificare a sarcinii negative a substanței albe. Testul de detectare a proteinuriei se efectuează cu o bandă reactivă; totuși, acest test indică doar prezența albuminei. Adăugarea de acid sulfosalicilic în sedimentul urinar permite detectarea paraproteinelor anormale. Testul cu bandă reactivă poate detecta proteine de până la 15 mg/100 ml, dar rezultatele trebuie interpretate în conjuncție cu greutatea specifică a urinei. Urmele de proteine găsite în probele foarte concentrate nu au nicio semnificație, dar pot indica nefropatie reală dacă sunt găsite în probe diluate. Măsurarea raportului dintre proteinele urinare și creatinina într-o singură probă oferă o aproximare rezonabilă a gramelor de proteine excretate pe zi.

La examinarea microscopică, sedimentul urinar conține relativ puține elemente celulare sau cilindri. Cu toate acestea, dacă este prezentă o hiperlipidemie marcată, în urină se identifică corpi grași ovali, reprezentând depozite lipidice din celulele epiteliale eliberate din tubii renali. La microscop optic, aceștia apar ca „ciorchini de struguri” și „cruci malteze” în lumină polarizată.

2. Chimie sanguină. Constatările caracteristice ale chimiei sanguine includ scăderea albuminei serice (<3 g/100 ml) și a proteinelor serice totale (<6 g/100 ml). Peste 50% dintre pacienții cu sindrom nefrotic incipient prezintă hiperlipidemie. Pe măsură ce zilnic se excretă mai multe proteine, frecvența și severitatea hiperlipidemiei cresc. Există o producție hepatică crescută de lipide (colesterol și apolipoproteină B) din cauza presiunii oncotice reduse. Eliminarea lipoproteinelor cu densitate foarte mică scade, de asemenea, ducând la hipertrigliceridemie. Rata de sedimentare a eritrocitelor este probabil crescută ca urmare a modificărilor unor componente plasmatice, cum ar fi creșterea concentrației de fibrinogen.

În funcție de tabloul clinic al pacientului, pot fi necesare alte teste mai puțin frecvente, cum ar fi nivelurile complementului, electroforeza proteinelor serice și urinare, ANA și teste serologice pentru hepatită. Pot fi prezente deficiențe de vitamina D, zinc și cupru din cauza pierderii urinare a proteinelor de legare; există o tendință spre infecție, parțial din cauza pierderii urinare a imunoglobulinelor.

3. Biopsie renală. Clasificarea specifică și constatările sunt prezentate în Tabelul 22-10. Specimenele sunt examinate prin - microscopie optică, colorare cu imunofluorescență și microscopie electronică. Biopsia renală este adesea efectuată la adulții cu sindrom nefrotic idiopatic nou diagnosticat, dacă se suspectează o boală renală primară care necesită terapie medicamentoasă (de exemplu, corticosteroizi, medicamente citotoxice). Nivelurile foarte ridicate de creatinină pot indica o boală renală ireversibilă, diminuând astfel utilitatea biopsiei renale. Obținerea de material bioptic este probabil inutilă în bolile cauzate de amiloidoză sau diabet zaharat, deoarece în aceste afecțiuni, proteinuria în limitele nefrotice reprezintă o leziune ireversibilă, deși poate fi luată în considerare la unii indivizi cu amiloidoză, transplant de măduvă osoasă și chimioterapie cu doze mari. Nu există un consens cu privire la utilitatea biopsiei în alte boli renale sistemice. Cu toate acestea, aceasta poate fi utilă pentru diagnostic și gestionare. Uneori se pune un diagnostic neașteptat, ca nefropatie membranoasă cauzată de lupus eritematos fără manifestări serologice ale bolii respective.

► Tratament

A. Pierderea de proteine

Prin consumul zilnic de proteine alimentare totale, va fi necesară înlocuirea proteinelor pierdute zilnic prin urină și, astfel, evitarea unui bilanț negativ al azotului. Dacă pierderile de proteine în urină depășesc 10 g/zi, va rezulta adesea malnutriție proteică. Restricția proteinelor a fost sugerată anterior pentru pacienții cu boli de rinichi. Cel mai mare studiu efectuat la om până în prezent (MDRD) nu a arătat niciun beneficiu semnificativ.

Cuadro 22-10. Clasificación y datos de glomerulonefritis: síndromes nefróticos.

	Causas	Histopatología	Fisiopatología
Enfermedad de cambios mínimos (enfermedad nula; nefrosis lipoide)	Relacionada con alergia, enfermedad de Hodgkin, AINE	Microscopio óptico: normal (con o sin proliferación mesangial) Inmunofluorescencia: sin inmunoglobulinas Microscopio electrónico: fusión de prolongaciones podocíticas	Desconocida
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Relacionada con consumo de heroína, infección por VIH, nefropatía por reflujo, obesidad	Microscopio óptico: esclerosis segmentaria focal Inmunofluorescencia: IgM y C3 en segmentos escleróticos Microscopio electrónico: fusión de prolongaciones podocíticas	Desconocida
Nefropatía membranosa	Relacionada con linfoma no Hodgkin, carcinoma (gastrointestinal, renal, broncógeno, tiroideo), tratamiento con oro, penicilamina, lupus eritematoso	Microscopio óptico: engrosamiento de GBM y espigas Inmunofluorescencia: IgG granular y C3 a lo largo de las asas capilares Microscopio electrónico: depósitos densos en región subepitelial	Formación *in situ* de complejos inmunitarios
Glomerulonefropatía membranoproliferativa	El tipo I se vincula con infección respiratoria superior		Desconocida
		Microscopio óptico: aumento de células mesangiales y matriz con separación de GBM Inmunofluorescencia: C3 granular, C1q, C4 con IgG e IgM Microscopio electrónico: depósitos densos subendoteliales	
	Tipo II	Microscopio óptico: igual que el tipo I Inmunofluorescencia: sólo C3 Microscopio electrónico: material denso en la GBM	Desconocida

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; GBM, membrana basal glomerular.

Cu toate acestea, două meta-analize din 1999 și 2001 au indicat un beneficiu renal mic și, din acest motiv, KDOQI recomandă restricționarea proteinelor la 0,6 până la 0,8 g/kg greutate corporală/zi la persoanele cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mică de 25 ml/min înainte de începerea dializei. Cu toate acestea, trebuie acordată o atenție deosebită pentru a evita malnutriția la acești pacienți.

Atât la pacienții diabetici, cât și la cei non-diabetici, terapia care vizează reducerea proteinuriei poate, de asemenea, încetini progresia nefropatiei. Inhibitorii ECA sunt eficienți prin scăderea rezistenței arteriolelor eferente în mod disproporționat față de rezistența arteriolelor aferente, reducând astfel presiunea capilară glomerulară, afectarea renală și excreția urinară de proteine. Alte efecte includ modificări ale proliferării mezangiale glomerulare. Inhibitorii ECA pot fi utilizați la pacienți în ciuda unei scăderi a ratei de filtrare glomerulară (RFG), atâta timp cât nu se dezvoltă hiperkaliemie semnificativă ($K^+ > 5,2$ până la 5,5 mEq/L), creatinina serică crește cu mai puțin de 30% și se stabilizează în decurs de două luni (Tabelul 11-8). Datele din studii comparative ample, randomizate (cum ar fi RENAAL și IDNT) au demonstrat, de asemenea, beneficiul blocantelor receptorilor de angiotensină II în reducerea proteinuriei și prevenirea progresiei nefropatiei către nefropatie diabetică. Comparațiile dintre un inhibitor ECA și un ARA au indicat că acesta din urmă nu este mai bun decât primul în prevenirea progresiei bolii renale la diabeticii cu proteinurie. Un alt studiu multicentric, prospectiv, randomizat, este în curs de desfășurare, comparând combinația dintre un inhibitor ECA și un ARA cu un ARA singur pentru a încetini progresia nefropatiei diabetice.

B. Edem

Restricția de sodiu în dietă este esențială pentru combaterea edemelor, iar mulți pacienți necesită și diuretice. Cele mai frecvent utilizate diuretice sunt tiazidele și diureticele de ansă. Ambele se leagă în mare măsură de proteine. În cazurile de hipoalbuminemie și insuficiență renală, livrarea diureticelor către rinichi este redusă și, prin urmare, pacienții necesită doze mari. Combinarea diureticelor de ansă cu tiazidele sporește efectul diuretic; o astfel de combinație este uneori necesară la pacienții cu retenție de lichide refractară însoțită de revărsate pleurale și ascită.

C. Hiperlipidemie

Hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia apar cu simptomele caracteristice deja descrise. Tratamentul nutrițional este de puțin folos la persoanele cu sindrom nefrotic, deși ar trebui recomandate modificări ale dietei și exerciții fizice. Se recomandă un tratament farmacologic intensiv (Capitolul 28). Statinele sunt eliminate de ficat, astfel încât dozele lor nu sunt modificate în cazurile de boală renală cronică. Cu toate acestea, rabdomioliza este mai frecventă la persoanele cu acest tip de boală care primesc Fibrozil în combinație cu statine, în special lovastatină.

D. Stare hipercoagulabilă

Persoanele cu niveluri de albumină serică sub 2 g/100 ml pot prezenta hipercoagulabilitate. Pacienții nefrotici prezintă pierderi urinare de antitrombină, proteine C și S și o activare plachetară crescută. Acești pacienți sunt predispuși la tromboză venoasă renală și alte tromboembolii venoase, în special cu glomerulopatie membranoasă. Anticoagularea este justificată timp de cel puțin trei până la șase luni la persoanele cu orice manifestare de tromboză. Pacienții cu tromboză venoasă renală și tromboembolii recurente necesită anticoagulare pe termen nelimitat.

► Când să se facă referire

Este important să se trimită imediat toți pacienții cu sindrom nefrotic la un nefrolog pentru un tratament intensiv al diferitelor aspecte.

volumétricos y tensoarteriales, evaluación para obtener material de biopsia de riñones y tratamiento de la enfermedad primaria.

► Când trebuie spitalizat/ă

Persoanele cu edeme rezistente la tratamentul ambulatoriu sau cu funcție renală care se deteriorează rapid trebuie spitalizate pentru a efectua acțiunile necesare în spital.

Glassock RJ. Anticoagularea profilactică în sindromul nefrotic: o dilemă clinică. J Am Soc Nephrol. 2007 Aug;18(8):2221-5. [PMID: 17599972]

BOALA NEFROTICĂ ÎN NEFROPATIILE PRIMARE

BOALA CU SCHIMBĂRI MINIME

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Proteinurie la limita nefrotică.
► Biopsie renală care nu prezintă modificări la microscopul optic.
► La microscopul electronic se observă o estompare caracteristică a podocitelor.

► Generalități

Boala cu modificări minime este cel mai adesea întâlnită la copii, dar este identificată ocazional și la adulți. La pacienții cu vârsta peste 40 de ani cu sindrom nefrotic primar, incidența acestei boli este de 20 până la 25%, cu o distribuție similară la bărbați și femei. La persoanele mai tinere, există o predominanță masculină. Boala cu modificări minime poate fi idiopatică, dar apare și după infecții virale ale tractului respirator superior; în prezența tumorilor, cum ar fi boala Hodgkin; în legătură cu anumite medicamente (aur și litiu); și cu reacții de hipersensibilitate (în special la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și înțepături de albină).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții sunt predispuși la manifestări ale sindromului nefrotic. Aceștia sunt mai susceptibili la infecții, în special cu bacterii gram-pozitive, prezintă o tendință spre evenimente tromboembolice, dezvoltă hiperlipidemie severă și suferă de malnutriție proteică. Boala cu modificări minime rareori precipită leziuni renale acute din cauza modificărilor tubulare și a edemului interstițial.

B. Rezultatele procedurii histopatologice

Nu s-au observat modificări ale glomerulilor la microscopul optic sau la studiul cu imunofluorescență. Microscopia electronică relevă o fuziune caracteristică a proceselor celulare epiteliale. Un subgrup de pacienți prezintă, de asemenea, proliferare celulară mezangială. Acești indivizi au o hepatită mai mare.

► Tratament

Tratamentul include prednison, 1 mg/kg/zi, administrat oral. Spre deosebire de copii, adulții necesită adesea un tratament mai lung. Maturie și hipertensiune arterială răspund slab la tratamentul cu corticosteroizi.

Poate dura până la 16 săptămâni pentru a obține un răspuns la corticosteroizi. Tratamentul trebuie continuat timp de câteva săptămâni după remisiunea completă a proteinuriei. Un număr semnificativ de pacienți au recidive și necesită tratament suplimentar cu corticosteroizi. Pacienții cu recidive frecvente și rezistență la corticosteroizi pot necesita ciclofosfamidă sau clorambucil pentru a induce remisiuni ulterioare. Progresia către ESRD este rară. Complicațiile rezultă de obicei din utilizarea prelungită a corticosteroizilor.

Palmer SC și colab. Intervenții pentru boala cu modificări minime la adulții cu sindrom nefrotic. Cochrane Database Syst Rev. 23 ianuarie 2008;(1): CD001537. [PMID: 18253993]

NEFROPATIE MEMBRANOSĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Proteinurie la limita nefrotică.
► Este însoțită de o anumită coagulopatie, de exemplu, tromboza venei renale.
► Configurația „vârf și cupolă" din biopsia renală reprezintă depozite subepiteliale.
► Imunofluorescența din proba de biopsie renală arată depozite de IgG și C3 de-a lungul buclelor capilare .

► Generalități

Nefropatia membranoasă este cea mai frecventă cauză a sindromului nefrotic primar la adulți. Este o boală mediată imun, caracterizată prin depunerea de complexe imune în porțiunea subepitelială a pereților capilari glomerulari. Antigenul într-o formă primară a bolii pare a fi receptorul fosfolipază A2 de pe podocit. Boala secundară este asociată cu infecții, cum ar fi hepatita B, endocardita și sifilisul; boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv și tiroidita; carcinom; și anumite medicamente, cum ar fi sărurile de aur, penicilamina și captoprilul. Nefropatia membranoasă este cea mai frecventă între a cincea și a șasea decadă de viață, aproape întotdeauna după vârsta de 30 de ani.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții prezintă semne de sindrom nefrotic și au o incidență mai mare a trombozei venoase renale decât majoritatea persoanelor cu acest sindrom. Cei cu vârsta peste 50 de ani prezintă mai frecvent tumori maligne ocult la nivelul plămânilor, stomacului și colonului. Evoluția bolii este variabilă, iar aproximativ 50% dintre pacienți progresează spre boală renală în stadiu terminal (ESRD).

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

B. Date de laborator

Este recomandabil să se facă referire la rezultatele de laborator privind sindromul nefrotic din paragrafele anterioare. Microscopia optică relevă o grosime crescută a peretelui capilar, fără modificări inflamatorii sau proliferare celulară. Când este colorată cu argint metenamină, se observă un model de tip „vârf și dom" datorită proiecțiilor de GBM excesiv între depozitele subepiteliale. Imunofluorescența arată IgG și C3 distribuite uniform de-a lungul buclelor capilare. Microscopia electronică relevă un model discontinuu de depozite dense pe suprafața subepitelială a membranei bazale.

► Tratament

Tratamentul este un subiect de dezbatere. După excluderea cauzelor subiacente, tratamentul depinde de riscul de progresie a bolii renale. Un algoritm se bazează pe gradul de proteinurie . La persoanele cu proteinurie mai mică de 3,5 g/zi, riscul de progresie este scăzut. Aceste persoane trebuie monitorizate îndeaproape, cu o dietă săracă în sare, control strict al tensiunii arteriale și un inhibitor ECA pentru a reduce proteinuria. Pacienții cu proteinurie de 3,5 până la 8 g/zi, dar cu funcție renală normală, prezintă un risc intermediar. Aceștia ar trebui să respecte recomandările menționate anterior, iar schemele imunosupresoare cu corticosteroizi și clorambucil sau ciclofosfamidă timp de șase luni sunt opțiuni, deși 65% dintre acești pacienți prezintă o remisiune parțială sau completă în decurs de trei până la patru ani. Ciclosporina este o opțiune de linia a doua. Pacienții cu risc mai mare, cei cu proteinurie mai mare de 8 g/zi și posibilă disfuncție renală, pot primi corticosteroizi cu un medicament citotoxic ca terapie imunosupresoare de primă linie, deși ciclosporina este, de asemenea, o alegere rezonabilă. Aceste tratamente trebuie atent selectate în urma consultării cu un nefrolog. Pacienții cu nefropatie membranoasă sunt eligibili pentru transplant.

Beck LH Jr și colab. Receptorul fosfolipazei A2 de tip M ca antigen țintă în nefropatia membranoasă idiopatică. N Engl J Med. 2 iulie 2009;361(1): 11-21. [PMID: 19571279]
Deegens JK și colab. Nefropatia membranoasă la adulții în vârstă: epidemiologie , diagnostic și tratament. Drugs Aging. 2007;24(9):717-32. [PMID: 17727303]

GLOMERULOESCLEROZA SEGMENTARIA FOCAL

Această leziune se poate prezenta ca o boală idiopatică sau secundară unor afecțiuni precum consumul de heroină, obezitatea morbidă și infecția cu HIV. Tabloul clinic include dovezi de sindrom nefrotic, dar există și mai multe caracteristici nefritice decât în nefropatia membranoasă sau boala cu modificări minime. Până la 80% dintre pacienți prezintă hematurie microscopică la prezentare; mulți sunt hipertensivi. În 25% până la 50% din cazuri, există o funcție renală scăzută la momentul diagnosticului. Persoanele cu glomeruloscleroză segmentară focală și sindrom nefrotic progresează aproape întotdeauna spre insuficiență renală sistemică (SRD) în decurs de șase până la opt ani.

O biopsie renală este necesară pentru stabilirea diagnosticului. Microscopia optică evidențiază leziuni de glomeruloscleroză segmentară focală. Se crede că aceste leziuni apar mai întâi în glomerulii juxtamedulari și apoi se răspândesc la cortexul renal superficial. Imunofluorescența arată IgM și C3 în leziunile sclerotice. Microscopia electronică arată fuziunea proceselor podocitare epiteliale, așa cum se observă în boala cu modificări minime (Tabelul 22-10).

Tratamentul este controversat, deși este indicată o terapie de susținere pentru pacienții cu sindrom nefrotic. Dozele orale mari de prednison (1 până la 1,5 mg/kg/zi) timp de două până la trei luni, urmate de o reducere treptată a dozelor, pot induce remisia în mai mult de jumătate din cazuri. Majoritatea pacienților obțin remisia în cinci până la nouă luni. Se poate lua în considerare tratamentul cu un alt medicament citotoxic, dar este dezamăgitor (remisie <20% în majoritatea seriilor).

Thomas DB și colab. Caracteristici clinice și patologice ale variantelor patologice ale glomerulosclerozei segmentare focale . Kidney Int. 2006 Mar;69(5): 920-6. [PMID: 16518352]

BOALA NEFROTICĂ DACĂTUITĂ PENTRU TULBURĂRI SISTEMICE

AMILOIDOZĂ

Amiloidoza este depunerea extracelulară a proteinei fibroase amiloide în unul sau mai multe locuri din organism. Fibrilele amiloide sunt compuse din proteine care formează foi plisate p, o caracteristică definitorie. Amiloidoza renală primară (amiloidoza AL) poate apărea în absența unei boli sistemice sau poate fi asociată cu mielom multiplu; de fapt, ambele sunt discrazii ale celulelor plasmatice. Amiloidoza secundară (amiloidoza AA) rezultă dintr-o boală inflamatorie cronică, cum ar fi artrita reumatoidă, enteropatia inflamatorie sau infecția cronică. Amiloid seric Un reactant de fază acută este sintetizat în ficat și depus în țesuturi. Amiloidoza primară apare aproape întotdeauna la grupele de vârstă mai înaintată și este însoțită de sediment urinar benign; amiloidul este derivat din lanțul ușor al imunoglobulinei. Gradul de proteinurie nu este legat de extinderea leziunilor renale. Rinichii se pot mări ca urmare a depunerii de amiloid. În ceea ce privește fiziopatologia, glomerulii sunt umpluți cu depozite amorfe care se colorează pozitiv cu roșu Congo și prezintă birefringență verde.

Sunt disponibile puține opțiuni terapeutice. Remisiunile în amiloidoza secundară pot apărea dacă factorul declanșator este eliminat. Amiloidoza renală primară progresează spre boală renală sistemică (SRRD) într-o medie de doi până la trei ani. Supraviețuirea generală după cinci ani este mai mică de 20%, iar decesul este cauzat de SRRD și boli de inimă. Utilizarea agenților alchilanți și a corticosteroizilor, cum ar fi melfalanul și prednisonul, reduce proteinuria și îmbunătățește funcția renală la un procent mic de pacienți. Melfalanul și transplantul de celule stem pluripotente au o toxicitate ridicată (mortalitate de 45%), dar induc remisie la 80% dintre pacienții rămași. Transplantul de rinichi este o opțiune pentru cei cu amiloidoză secundară.

Bergesio F și colab. Grupul de Imunopatologie, Societatea Italiană de Nefrologie. Implicarea renală în amiloidoza sistemică - un studiu retrospectiv italian asupra datelor epidemiologice și clinice la momentul diagnosticului. Nephrol Dial Transplant. Iunie 2007;22(6):1608-18. [PMID: 17395661]

Nefropatie DIABETICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Manifestări anterioare ale diabetului zaharat, de obicei în ultimii 10 ani.

► Albuminuria (microscopică sau macroscopică) precede scăderea filtrării glomerulare.

► Semne de nefropatie diabetică la biopsia renală, dacă este efectuată.

► Afectarea altor organe țintă, cum ar fi retinopatia diabetică, este frecventă, dar nu este o necesitate.

► Generalități

Nefropatia diabetică este cea mai frecventă cauză a bolii renale în stadiu terminal (ESRD) în Statele Unite (aproximativ 4.000 de cazuri pe an). Diabetul zaharat de tip 1 are o probabilitate de 30 până la 40% de a dezvolta nefropatie după 20 de ani, în timp ce probabilitatea pentru diabetul zaharat de tip 2 este de 15 până la 20% după aceeași perioadă. Persoanele cu diabet zaharat de tip 1 sunt mult mai predispuse să dezvolte ESRD, probabil pentru că prezintă mai puține comorbidități și decese înainte de debutul ESRD. Având în vedere epidemia actuală de diabet zaharat de tip 2, se preconizează că ratele de nefropatie vor continua să crească în următorii 20 de ani. Persoanele cu cel mai mare risc sunt bărbații, persoanele de culoare și nativii americani.

Cea mai frecventă leziune în nefropatia diabetică este glomeruloscleroza difuză, dar glomeruloscleroza nodulară (nodulii Kimmelstiel-Wilson) este patognomonică. Rinichii acestor pacienți sunt aproape întotdeauna măriți din cauza hipertrofiei și proliferării celulare. La debutul nefropatiei diabetice, boala glomerulară determină o creștere a ratei de filtrare glomerulară. Pe măsură ce nefropatia progresează, odată cu apariția macroalbuminuriei, RFG revine la concentrația normală și continuă să scadă.

Pacienții diabetici sunt predispuși la alte boli renale, inclusiv necroză papilară, nefrită interstițială cronică și acidoză tubulară renală de tip IV (hiporeninemică-hipoaldosteronemică). Acești indivizi sunt mai susceptibili la leziuni renale acute induse de substanța de contrast și au un prognostic rezervat odată ce dializa este inițiată.

► Manifestări clinice

Sindromul nefrotic apare la pacienții cu risc de nefropatie, care adesea prezintă retinopatie diabetică. Screening-ul inițial al diabeticilor trebuie să includă întotdeauna testarea urinei pentru microalbuminurie, semn care precede o scădere a ratei de filtrare glomerulară. Utilizarea unei bandelete colorimetrice poate să nu fie suficient de sensibilă, iar metoda standard acceptată este colectarea urinei din 24 de ore (excreția a mai mult de 30 mg de albumină/zi este anormală). Cu toate acestea, raportul albumină/creatinină sau albumina singură în prima urină de dimineață este suficient. (Peste 30 mg de albumină per gram de creatinină este considerat anormal.) La persoanele predispuse la nefropatie, microalbuminuria se va dezvolta în decurs de 10 până la 15 ani de la debutul diabetului și va progresa spre proteinurie manifestă în următorii trei până la șapte ani.

► Tratament

Sunt necesare măsuri intensive în timpul debutului - microalbuminuriei, dar înainte de apariția proteinuriei clinice. Progresia bolii este încetinită prin controlul strict al glicemiei și tratamentul hipertensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și ARA opresc progresia către proteinurie clinică și, de asemenea, încetinesc progresia către boală renală în stadiu terminal (vezi secțiunea Tratament de la Sindromul nefrotic din paragrafele anterioare și Tabelul 11-8). Medicamentele pot scădea presiunea intraglomerulară și pot combate hipertensiunea arterială. Chiar și în subgrupul de pacienți cu insuficiență renală extraordinară, acești agenți par să fie benefici pentru rinichi dacă individul poate evita hiperkaliemia și poate tolera posibila scădere imediată a ratei de filtrare glomerulară.

Araki S și colab. Reducerea microalbuminuriei ca indicator integrat pentru reducerea riscului renal și cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Diabetes. 2007 iunie;56(6):1727-30. [PMID: 17360976]
Finne P și colab. Incidența bolii renale în stadiu terminal la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. JAMA. 12 octombrie 2005;294(14):1782-7. [PMID: 16219881]
Gaede P și colab. Efectul unei intervenții multifactoriale asupra mortalității în diabetul de tip 2. N Engl J Med. 2008 7 februarie;358(6):580-91. [PMID: 18256393]

BOLI CU COMPONENTE NEFRITICE ȘI NEFROTICE

LUPUS ERITEMATOZ SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună sistemică în care afectarea renală este frecventă. În mai multe serii, afectarea clinică a rinichilor variază de la 35% la 90% (Capitolul 20).

Pacienții prezintă sindroame glomerulare, cum ar fi sindroame nefritice sau nefrotice și boli renale asimptomatice. Sindroamele non-glomerulare includ nefrita tubulointerstițială și vasculita. Persoanele cu lupus eritematos sistemic trebuie să fie supuse unor analize de urină de rutină pentru a monitoriza hematuria sau proteinuria. Dacă se detectează anomalii urinare, se efectuează adesea o biopsie renală. Tipul de leziune glomerulară depinde de locul în care se depun complexele imune. Organizația Mondială a Sănătății clasifică leziunile glomerulare renale după cum urmează: tip I, normal; tip II, proliferativ mezangial; tip III, proliferativ segmentar focal; tip IV, proliferativ difuz; și tip V, nefropatie membranoasă. Acestea sunt clasificate în continuare ca acute sau cronice și globale sau segmentare; ambele clasificări par să aibă valoare prognostică.

NEFROPATÍA RELACIONADA CU VIH

Nefropatia cu HIV se manifestă uneori ca sindrom nefrotic la pacienții cu SIDA. Scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) progresează rapid. Majoritatea acestor persoane sunt de culoare, probabil din cauza unei predispoziții genetice (de exemplu, *gena MYH9).* Cea mai frecventă metodă de transmitere a HIV la acești pacienți este utilizarea drogurilor injectabile. Adesea, aceste persoane au un număr scăzut de celule CD4 și SIDA avansată, dar la altele, nefropatia cu HIV este manifestarea inițială a bolii.

Unii dintre acești indivizi prezintă sindrom nefrotic și niveluri normale ale complementului. Microscopia optică relevă glomeruloscleroză segmentară focală, așa cum s-a descris anterior. Leziunile sunt adesea în colaps, iar probele de biopsie renală prezintă leziuni tubulointerstițiale semnificative.

O serie de studii de mică amploare, necomparative, au arătat că terapia antiretrovirală extrem de activă (HAART *)* pentru HIV pe termen lung încetinește progresia bolii. În ciuda acestor dovezi limitate, HAART este recomandată acestor pacienți datorită altor efecte benefice și profilului de toxicitate relativ rezonabil. Atât inhibitorii ECA, cât și blocanții receptorilor de angiotensină II - îmbunătățesc tratamentul. De asemenea, corticosteroizii au fost administrați cu succes variabil la o doză de 1 mg/kg/zi, pe lângă ciclosporină.

Atta MG. Diagnosticul și istoricul natural al nefropatiei asociate cu HIV. Adv Chronic Kidney Dis. Ianuarie 2010;17(1):52-8. [PMID: 20005489]
Kalayjian RC. Tratamentul nefropatiei asociate cu HIV. Adv Chronic Kidney Dise. Ianuarie 2010;17(1):59-71. [PMID: 20005490]
Kao WH și colab. Grupul de cercetare privind nefropatia și diabetul, Investigații familiale. MYH9 este asociat cu boala renală terminală nondiabetică la afro-americani. Nat Genet. Octombrie 2008;40(10): 1185-92. [PMID: 18794854]

► Tratament

Persoanele cu tipuri de lup I și II nu necesită tratament. Transformarea acestor tipuri într-o leziune mai activă este aproape întotdeauna însoțită de o creștere a activității serologice a lupului și de dovezi ale insuficienței funcționale renale (de exemplu, creatinină serică crescută și proteinurie). Practica standard la acești pacienți este repetarea biopsiei renale pentru a confirma transformarea. Persoanele cu leziuni extinse de tip III și toate cele cu leziuni de tip IV ar trebui să primească terapie imunosupresoare intensivă. Caracteristicile prognostice slabe la persoanele cu leziuni de tip IV includ creatinină serică crescută, hematocrit sub 26% și rasă neagră. Indicațiile pentru tratamentul bolii de tip V sunt neclare, dar trebuie inițiată o terapie agresivă dacă sunt prezente leziuni proliferative suprapuse. Corticosteroizii și micofenolatul de mofetil au fost utilizați în două studii separate.

Corticosteroizii reprezintă principalul tratament la unii pacienți cu leziuni de tip III și la toți cei cu leziuni de tip IV (1 g de metilprednisolon intravenos zilnic timp de trei zile, urmat de 1 mg de prednison/kg greutate corporală zilnic, reducând treptat doza pe parcursul a patru până la șase săptămâni), dar sunt asociați cu numeroase efecte secundare și este posibil să nu prevină progresia leziunilor cronice. Tratamentul cu doze mai mari o dată la două zile, în colaborare cu un nefrolog sau reumatolog, poate fi luat în considerare pentru a reduce efectele secundare. Medicamentele citotoxice, cum ar fi ciclofosfamida, sunt aproape întotdeauna adăugate, deoarece acestea îmbunătățesc supraviețuirea renală pe termen lung la pacienții cu nefrită agresivă de tip III și IV. Cu toate acestea, unele studii au arătat beneficiul potențial al micofenolatului de mofetil ca terapie alternativă de inducție. Într-un studiu randomizat, de non-inferioritate, pacienții care au utilizat micofenolat de mofetil au avut rate similare de remisie completă la 24 de săptămâni cu cei care au primit ciclofosfamidă. Aceste medicamente sunt utilizate de obicei timp de 18 până la 24 de luni (de exemplu, ciclofosfamidă intravenoasă lunar timp de șase doze, apoi la fiecare trei luni timp de șase doze sau trecerea la micofenolat de mofetil după inducție). Studiile sugerează că micofenolatul de mofetil este mai puțin toxic decât ciclofosfamida, nu provoacă insuficiență ovariană și este mai tolerabil pentru paciente, deși este necesară monitorizarea pe termen lung. Studiile în curs de desfășurare care utilizează alte tratamente includ ciclosporina și azatioprina ca opțiuni pe termen lung. Normalizarea parametrilor serologici ajută la monitorizarea tratamentului. Markerii includ anticorpi împotriva ADN-ului dublu catenar (dsDNA), C3, C4, CH50 și creatininei serice. Proteinele și sedimentul urinar sunt, de asemenea, markeri utili. Pacienții cu lupus eritematos sistemic care efectuează dializă au o perspectivă favorabilă de supraviețuire pe termen lung. Până la 8% dintre pacienții cu transplant renal prezintă boală renală recurentă.

Contreras G și colab. Terapii secvențiale pentru nefrita lupică proliferativă. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):971-80. [PMID: 14999109]

Fine DM. Terapia farmacologică a nefritei lupice. JAMA. 22 iunie 2005;293(24):3053-60. [PMID: 15972568]

Ginzler EM și colab. Micofenolat de mofetil sau ciclofosamidă intravenoasă - pentru nefrita lupică. N Engl J Med. 24 noiembrie 2005;353(21):2219—28. [PMID: 16306519]

INFECȚIE CU VIRUS DE HEPATITA C

Până în 1993, boala renală în prezența infecției cu virusul hepatitei C nu era bine recunoscută. În prezent, aceasta reprezintă aproximativ 8% dintre pacienții cu boală renală sistemică (SRRD). Există trei sindroame glomerulare clinicopatologice asociate cu hepatita C: glomerulonefrita membranoproliferativă secundară, glomerulonefrita indusă de crioglobulinemie și nefropatia membranoasă. Glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) de tip I (vezi mai jos, Glomerulonefrita membranoproliferativă idiopatică) este cea mai frecventă leziune la pacienții care necesită biopsie renală. Acești pacienți prezintă de obicei hematurie și proteinurie, hipertensiune arterială și anemie. Uneori se dezvoltă sindromul nefrotic. Mulți au niveluri crescute ale transaminazelor și factorului reumatoid. Într-o serie de pacienți, 50% au avut hepatomegalie. Nivelurile reduse ale complementului sanguin sunt foarte frecvente, cu o scădere mai mare a C4 decât a C3. Boala crioglobulinemică a fost descrisă anterior. Glomerulopatia membranoasă este cea mai puțin frecventă dintre cele trei forme și se prezintă cu un sindrom nefrotic tipic. Nu sunt prezente crioglobuline sau factor reumatoid.

► Tratament

La pacienții cu GNMP care nu primesc tratament pentru boli hepatice, se pune întrebarea inițierii tratamentului pentru boli renale. Principalele indicații terapeutice sunt funcția renală afectată, sindromul nefrotic, hipertensiunea arterială nouă sau agravată, fibroza sau boala tubulointerstițială la biopsie și boala progresivă. Interferonul ***alfa*** poate induce supresia viremiei cu ameliorarea funcției hepatice. Funcția renală se îmbunătățește rareori dacă nu se obține supresia virală; cu toate acestea, funcția renală se agravează adesea la oprirea tratamentului. Boala renală reprezintă o contraindicație relativă pentru ribavirină din cauza hemolizei dependente de doză care apare în cazurile de disfuncție renală. În ciuda acestui fapt, unele serii de cazuri arată beneficii.

neficio con la combinación de interferón ***a*** y ribavirina mientras haya vigilancia estrecha.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPLIFERATIVĂ IDIOPATICĂ

Forma primară de GNMP este un sindrom idiopatic care poate avea manifestări nefritice sau nefrotice. (Forma secundară poate fi observată în glomerulonefrita cu complexe imune, glomerulonefrita cu depunere de paraproteine și microangiopatia trombotică, care au fost descrise anterior.) Majoritatea pacienților au sub 30 de ani. Sunt recunoscute cel puțin două subgrupuri principale: tipurile I și II.

Aproape o treime dintre persoanele cu **GNMP de tip I** au - antecedente de infecție recentă a tractului respirator superior. De obicei, se observă un sindrom nefrotic, iar nivelurile complementului sunt scăzute. Examinarea histologică relevă îngroșarea membranei bazale glomerulare din cauza depunerii de complexe imune și a proliferării anormale a celulelor mezangiale între membrana bazală glomerulară (MBG) și celulele endoteliale. Aceasta creează un aspect caracteristic de separare a pereților capilari. Imunofluorescența arată IgG, IgM și depozite granulare de C3, C1q și C4 (Tabelul 22-10).

GNMP de tip II se prezintă adesea cu nefrită și este mai puțin frecventă decât tipul I; imaginea obținută la microscopia optică este similară cu cea a tipului I. În ceea ce privește datele serologice, tipul II este asociat cu factorul nefritic C3, un anticorp IgG circulant. Microscopia electronică relevă un depozit dens caracteristic de material omogen care înlocuiește o parte a membranei bazale glomerulare.

Tratamentul acestei afecțiuni este controversat ; constă în corticosteroizi (nu există o doză standard pentru adulți) și medicamente antiplachetare (aspirină orală, 500 până la 975 mg/zi, plus dipiridamol oral, 225 mg zilnic), după excluderea cauzelor formei secundare a bolii. Eficacitatea acestui regim nu a fost stabilită cu precizie. Justificarea utilizării agenților antiplachetari se bazează pe faptul că consumul de trombocite este crescut în cazul GNMP, ceea ce ar putea contribui la leziuni glomerulare. Anterior, 50% dintre pacienți au progresat la boală renală în stadiu terminal (ESRD) în decurs de 10 ani; această cifră este acum puțin mai mică odată cu introducerea unui tratament mai agresiv. Factorii prognostici cei mai nefavorabili includ boala de tip II, insuficiența renală precoce, hipertensiunea arterială și sindromul nefrotic persistent. Ambele tipuri de GNMP recidivează după transplantul renal, dar tipul II recidivează mai frecvent.

Ahmed MS și colab. Deteriorarea rapidă a funcției renale cu glomerulonefrită membranoproliferativă de tip 1 asociată cu hepatita C tratată cu succes cu steroizi și terapie antivirală: un raport de caz și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Clin Nephrol. 2008 Apr;69(4):298-301. [PMID: 18397706]

Tabelul 22-11. Cauzele nefritei tubulointerstițiale acute (listă prescurtată).

Reacții farmacologice
Antibiotice
Betalactámicos: meticilina, penicilina, ampicilina, cefalosporinas
Ciprofloxacină
Eritromicină
Sulfonamide
Tetraciclină
Vancomicină
Trimetoprim-sulfametoxazol
Etambutol
Rifampicină
Antiinflamatorii fără esteroide
Diuretice
Tiazidas
Furosemid
Diversos
Alopurinol
Cimetidină
Fenitoină
Infecții sistemice
Bacterii
Streptococ
Corynebacterium diphtherioe
Legionella
Virus
Virusul Epstein-Barr
Alții
Mycoplasma
Rickettsia rickettsii
Leptospira icterohaemorrhagiae
Toxoplosm
Idiopatică
Nefrită-uveită tubulointerstițială (TIN-U)

Afecțiunile cronice sunt legate de o leziune acută sau o deteriorare progresivă fără o cauză acută evidentă. Sunt prezente fibroza interstițială și atrofia tubulară, cu o predominanță a celulelor mononucleare. Secțiunea următoare descrie afecțiunile cronice.

BOLI TUBULOINTERSTITIALE CRONICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Rinichii sunt mici și micșorați.
- Capacitate scăzută de a concentra urina.
- Acidoză metabolică hipercloremică.
- Scăderea ratei de filtrare glomerulară.

BOLI TUBULOINTERSTITIALE

Boala tubulointerstițială poate fi acută sau cronică. Forma acută este cel mai adesea legată de toxine și ischemie. Este probabil să se găsească edem interstițial, infiltrare cu neutrofile polimorfonucleare și necroză a celulelor tubulare. (Vezi Leziuni renale acute, mai sus, și Tabelul 22-11.)

► Informații generale

Există patru cauze principale ale bolii tubulointerstițiale cronice, care sunt descrise mai jos. Alte cauze includ mielomul multiplu și guta, care sunt discutate în secțiunea despre bolile sistemice multiple cu afectare renală variabilă.

A. Uropatie obstructivă

Cea mai frecventă cauză a bolii tubulointerstițiale cronice este obstrucția prelungită a tractului urinar. În cazurile de obstrucție parțială, se poate observa poliurie (datorată lipsei de sensibilitate la vasopresină) sau oligurie (datorată scăderii ratei de filtrare glomerulară). Hiperazotemia și hipertensiunea arterială (datorată creșterii producției de renină-angiotensină) sunt frecvente. Principalele cauze sunt bolile prostatice la bărbați; calculi ureterali într-un singur rinichi funcțional; calculi în ambii uretere; carcinomul cervical, de colon și al vezicii urinare; și tumorile retroperitoneale sau fibroza.

Este util să se examineze abdomenul, rectul și tractul genito-urinar. Analiza urinei poate releva hematurie, piurie și bacteriurie, deși acestea sunt de obicei benigne. Ecografia abdominală poate identifica mase anormale, hidroureter și hidronefroză. Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică oferă informații mai detaliate.

B. Refluxul vezicoureteral

Nefropatia de reflux este în principal o tulburare a copilăriei care apare atunci când urina curge înapoi din vezică spre rinichi în timpul urinării. Este a doua cea mai frecventă cauză a bolii tubulointerstițiale cronice și rezultă din insuficiența sfincterului vezico-ureteral. Urina se scurge în spațiul interstițial, declanșând un răspuns inflamator și fibroză ulterioară. Acest răspuns poate fi cauzat de o infecție bacteriană sau de prezența componentelor normale în urină.

De obicei, pacienții sunt adolescenți sau adulți tineri cu hipertensiune arterială, boală renală cronică și antecedente de infecții ale tractului urinar în copilărie. Glomeruloscleroza este adesea prezentă. Aceasta provoacă proteinurie marcată, ceea ce este neobișnuit în majoritatea bolilor tubulare. Ecografia renală sau pielografia intravenoasă arată cicatrici renale și hidronefroză. Deși majoritatea leziunilor apar înainte de vârsta de cinci ani, deteriorarea renală progresivă care duce la ESRD continuă ca o consecință a factorilor nocivi timpurii.

C. Analgezice

Nefropatia indusă de analgezice este observată cel mai frecvent la persoanele care ingerează cantități mari de analgezice combinate. Medicamentele implicate cel mai frecvent sunt fenacetina, paracetamolul , aspirina și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS); paracetamolul este o cauză posibilă, dar mai puțin sigură. Ingerarea a 1 g/zi timp de trei ani este doza tipică necesară pentru a provoca disfuncție renală. Această afecțiune este mai frecventă la persoanele care utilizează analgezice pentru dureri de cap cronice, dureri musculare și artrită. Majoritatea pacienților subestimează utilizarea analgezicelor.

Examenul histopatologic relevă inflamație tubulointerstițială și necroză papilară. Concentrațiile unor analgezice în vârful papilei și în medulara internă sunt de 10 ori mai mari decât în cortexul renal. Fenacetina, cândva o cauză frecventă a acestei afecțiuni, dar acum rar disponibilă, este metabolizată în papile prin intermediul căii prostaglandin hidroperoxidazei în intermediari reactivi care formează legături covalente cu macromoleculele celulare interstițiale, ducând la necroză. Acidul acetilsalicilic și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot exacerba afectarea prin reducerea fluxului sanguin medular (prin inhibarea sintezei prostaglandinelor) și atenuarea nivelurilor de glutation (necesar pentru detoxifiere).

Persoanele prezintă hematurie, proteinurie ușoară, poliurie (datorată afectării tubulare), anemie (datorată hemoragiei gastrointestinale) și piurie sterilă. Ca urmare a necrozei papilare, în urină pot fi găsite papilele detașate. Pielografia intravenoasă poate fi utilă pentru detectarea acestui fenomen, iar mediul de contrast umple zona papilelor detașate, rezultând semnul „umbrei inelare” la vârful papilei. Cu toate acestea, pielografia intravenoasă este rar utilizată la pacienții cu disfuncție renală semnificativă din cauza necesității de mediu de contrast și a leziunii renale acute concomitente.

D. Metale grele

Expunerea la metale grele, cum ar fi plumbul și cadmiul, din cauza mediului înconjurător, este mai puțin frecventă în Statele Unite în prezent . Expunerea cronică la plumb poate provoca boli tubulointerstițiale. Printre persoanele cu risc se numără cele cu expunere ocupațională (de exemplu, sudorii care lucrează cu vopsea pe bază de plumb) și persoanele care ingerează alcool distilat din radiatoarele mașinilor (cei care consumă băuturi alcoolice distilate ilegal). Plumbul este filtrat în glomerul și transportat prin tubii contorți proximali, unde se acumulează și provoacă leziuni celulare. Arteriolele fibroase și cicatricile corticale provoacă, de asemenea, leziuni renale. Leziunile tubulare proximale reduc secreția de acid uric, ducând la hiperuricemie și gută plumbică. Pacienții sunt adesea hipertensivi. Cea mai fiabilă modalitate de a stabili diagnosticul este utilizarea testului de chelare a edetatului de calciu disodic (EDTA). Excreția urinară >600 mg de plumb în 24 de ore după administrarea a 1 g de EDTA indică o expunere excesivă la plumb.

Expunerea ocupațională la cadmiu provoacă, de asemenea, disfuncție tubulară proximală. Sunt probabile hipercalciuria și nefrolitiaza. Alte metale grele care pot provoca boli tubulointerstițiale includ mercurul și bismutul.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Poliuria este frecventă deoarece afectarea tubulară duce la incapacitatea de a concentra urina. Deshidratarea poate apărea și ca urmare a pierderii de sare la unele persoane.

B. Date de laborator

Pacienții prezintă hiperkaliemie deoarece tubulilor distali li se dezvoltă rezistența la aldosteron. Acidoza tubulară hipercloremică este o trăsătură caracteristică atât a acidozei tubulare renale de tip 4, cât și a celei de tip 1 (având în vedere afectarea proximală care apare și ea). Cauza acidozei tubulare renale este triplă: 1) scăderea producției de amoniac; 2) incapacitatea de a acidifica tubulilor distali; și 3) pierderea de bicarbonat în tubulii proximali. Analiza urinei dă rezultate nespecifice, spre deosebire de ceea ce se observă în nefrita interstițială acută. Proteinuria este aproape întotdeauna mai mică de 2 g/zi (din cauza incapacității tubulului proximal de a reabsorbi proteinele filtrate liber), se pot observa câteva celule, iar tumorile ceroase late sunt frecvente.

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

► Tratament

Tratamentul depinde de identificarea cauzei care stă la baza disfuncției renale. Gradul de fibroză interstițială dezvoltat ajută la prezicerea probabilității de recuperare a funcției renale. Odată ce există dovezi ale pierderii parenchimatoase (rinichi mici, micșorați sau fibroză interstițială la biopsie), nimic nu poate preveni progresia către insuficiență renală sistemică (SRF). Prin urmare, tratamentul este medical. Disfuncția tubulară va necesita probabil restricție de potasiu și fosfor, precum și suplimentare cu sodiu, calciu sau bicarbonat.

Dacă este prezentă hidronefroză, obstrucția trebuie îndepărtată prompt, deoarece obstrucția prelungită provoacă leziuni tubulare suplimentare, în special la nivelul nefronului distal, și poate fi ireversibilă în ciuda îndepărtării sale. Nici corectarea chirurgicală a refluxului, nici tratamentul medical cu antibiotice nu pot preveni progresia către disfuncție renală odată ce apare cicatrizarea renală.

Pacienții cu suspiciune de nefropatie cu plumb trebuie să continue terapia de chelare cu EDTA dacă nu există dovezi de afectare renală ireversibilă (de exemplu, cicatrici renale sau rinichi mici). Expunerea continuă trebuie evitată.

Tratamentul pentru nefropatia indusă de analgezice este retragerea medicației. Funcția renală se poate stabiliza sau îmbunătăți dacă nu există fibroză interstițială semnificativă. Hidratarea în timpul expunerii la analgezice are, de asemenea, unele efecte benefice.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu boală renală cronică în stadiile 3 până la 5 trebuie îndrumați către un nefrolog atunci când se suspectează o problemă tubulointerstițială. Și alte cazuri de boală renală cronică în stadiile 1 până la 2 trebuie îndrumate.
- Subiecții cu anomalii urologice trebuie trimiși la un urolog.

Gooch K și colab. Utilizarea AINS și progresia bolii renale cronice. Am J Med. 2007 Mar;120(3):280.e1-7. [PMID: 17349452]

Boli renale chistice

Chisturile renale sunt cavități căptușite de epiteliu și umplute cu lichid sau material semisolid. Se dezvoltă în principal din elemente tubulare renale. Unul sau mai multe chisturi simple se găsesc la 50% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani. Acestea produc rareori simptome și au o semnificație clinică redusă. În schimb, bolile chistice generalizate sunt recunoscute prin chisturile răspândite în cortexul și medulara ambilor rinichi și pot evolua spre boală renală în stadiu terminal (Tabelul 22-12).

Cuadro 22-12. Características clínicas de la enfermedad renal quística.

	Quistes renales simples	Quistes renales adquiridos	Poliquistosis renal autosómica dominante	Riñón con médula esponjosa	Riñón quístico medular
Prevalencia	Frecuente	Pacientes con diálisis	1:1 000	1:5 000	Rara
Herencia	Ninguna	Ninguna	Autosómica dominante	Ninguna	Autosómica dominante
Edad de inicio			20-40	40-60	Vida adulta
Tamaño renal	Normal	Pequeño	Grande	Normal	Pequeño
Localización del quiste	Corteza y médula	Corteza y médula	Corteza y médula	Túbulos colectores	Unión corticomedular
Hematuria	Ocasional	Ocasional	Común	Rara	Rara
Hipertensión	Ninguna	Variable	Común	Ninguna	Ninguna
Complicaciones relacionadas	Ninguna	Adenocarcinoma en quistes	Infecciones urinarias, cálculos renales, aneurismas cerebrales 10-15%, quistes hepáticos 40-60%	Cálculos renales, infecciones urinarias	Poliuria, pérdida de sal
Insuficiencia renal	Nunca	Siempre	Frecuente	Nunca	Siempre

CHISTURI SIMPLE SAU SOLITARE

Chisturile simple reprezintă 65 până la 70% din toate masele renale . Acestea sunt de obicei situate în cortexul extern și conțin lichid care este un ultrafiltrat de plasmă. Majoritatea sunt descoperite întâmplător în timpul examinărilor ecografice. Chisturile simple sunt aproape întotdeauna asimptomatice, dar se pot infecta.

Principala preocupare în cazul chisturilor simple este diferențierea lor de tumorile maligne, abcese sau boala renală polichistică. Boala renală chistică se poate dezvolta la persoanele supuse dializei. Aceste chisturi pot evolua în mase maligne. Procedurile recomandate pentru evaluarea unor astfel de malformații sunt ecografia și tomografia computerizată. Chisturile simple trebuie să îndeplinească trei criterii sonografice pentru a fi considerate benigne: 1) să fie anecogene; 2) să formeze o masă bine definită cu pereți netezi; și 3) să aibă un perete posterior subliniat (indicând o bună transmitere prin chist). Chisturile complexe pot avea pereți groși, calcificări, componente solide și ecogenitate mixtă. La tomografia computerizată, un chist simplu ar trebui să aibă pereți netezi, subțiri și bine definiți. Nu ar trebui să prezinte contrast cu substanța de contrast. Adenocarcinomul renal devine mai radioopac cu substanța de contrast, dar aproape întotdeauna are o densitate mai mică decât restul parenchimului. Arteriografia poate fi, de asemenea, utilizată pentru a evalua o masă înainte de intervenția chirurgicală.

Dacă un chist îndeplinește criteriile de benignitate, standardul de îngrijire este reevaluarea periodică. Dacă leziunea nu este compatibilă cu un chist simplu, se recomandă explorarea chirurgicală.

Terada N și colab. Factori de risc pentru chisturile renale. BJU Int. 2004 iunie; 93(9):1300-2. [PMID: 15180627]

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

BOALA RENACALĂ POLICHISTICĂ AUTOSOMALM DOMINANTĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Chisturi multiple în ambii rinichi; numărul total depinde de vârstă.
- Rinichi mari și palpabili la examinare.
- Combinație de hipertensiune arterială și o masă abdominală - sugestivă pentru boală.
- Istoricul familial este foarte sugestiv, dar nu este necesar.
- Unii pacienți prezintă anomalii cromozomiale.

► Generalități

Această afecțiune se numără printre cele mai frecvente boli ereditare din Statele Unite, afectând 500.000 de persoane sau una din 800 de nou-născuți vii. Până la 50% dintre pacienți ajung la boală renală în stadiu terminal (ESRD) în jurul vârstei de 60 de ani. Boala are penetranță variabilă, dar afectează 10% dintre pacienții dializați din Statele Unite. Există cel puțin două gene care cauzează această afecțiune: *ADPKD1* pe brațul scurt al cromozomului 16 (85 până la 90% din cazuri) și *ADPKD2* pe cromozomul 4 (10 până la 15%). Persoanele cu mutația *PKD2* au o progresie mai lentă a bolii și o speranță de viață mai lungă decât cele cu *mutația PKD1.* Au fost identificate și cazuri sporadice fără aceste mutații .

► Manifestări clinice

Majoritatea pacienților prezintă dureri abdominale sau în flanc și hematurie microscopică sau evidentă. Un istoric de infecții ale tractului urinar și nefrolitiază este frecvent. Un istoric familial este prezent în 75% din cazuri, iar peste 50% dintre pacienți au hipertensiune arterială (vezi mai jos), care poate preceda manifestările clinice ale bolii. Pacienții au rinichi măriți, uneori palpabili la examenul abdominal. Combinația dintre hipertensiune arterială și o masă abdominală sugerează boala. Între 40% și 50% dintre subiecți au chisturi hepatice concomitente. Pot fi prezente și chisturi pancreatice și splenice. Nivelurile de hemoglobină și hematocrit tind să se mențină ca urmare a producției de eritropoietină în chisturi. Analiza urinei relevă hematurie și proteinurie ușoară. La pacienții cu *PKD1,* ecografia confirmă diagnosticul. Diagnosticul de boală renală polichistică autosomal dominantă se stabilește prin găsirea a două sau mai multe chisturi la persoanele sub 30 de ani (sensibilitate de 88,5%); două sau mai multe chisturi în fiecare rinichi la persoanele cu vârsta cuprinsă între 30 și 59 de ani (sensibilitate 100%) și patru sau mai multe chisturi în fiecare rinichi la persoanele cu vârsta de 60 de ani sau peste. Dacă rezultatele ecografiei sunt neconcludente, se recomandă tomografia computerizată, care este foarte sensibilă.

Complicații și tratament

A. Durere

Durerile abdominale sau de flanc pot fi cauzate de infecții, sângerări din chisturi sau pietre la rinichi. Se recomandă repaus la pat și analgezice. Decompresia chisturilor poate ajuta în cazul durerii cronice.

B. Hematurie

Cea mai frecventă cauză a hematuriei evidente este ruptura unui chist în pelvisul renal, dar poate rezulta și din cauza unui calcul renal sau a unei infecții a tractului urinar. Hematuria se rezolvă de obicei în decurs de șapte zile cu repaus la pat și hidratare. Sângerarea recurentă sugerează posibilitatea unui carcinom renal subiacent, în special la bărbații cu vârsta peste 50 de ani.

C. Infecție renală

La pacienții cu durere în flanc, febră și leucocitoză, trebuie suspectat un chist renal infectat. Hemoculturile pot fi pozitive, iar analiza urinei poate fi normală, deoarece chistul nu se conectează direct la tractul urinar. Imagistica CT poate fi utilă, deoarece un chist infectat are pereți mai groși. Infecțiile bacteriene ale unui chist sunt dificil de tratat. Trebuie administrate antibiotice care penetrează chistul, cum ar fi fluorochinolonele, trimetoprim-sulfametoxazolul și cloramfenicolul. Este probabil tratamentul parenteral timp de două săptămâni, urmat de terapie orală prelungită.

D. Nefrolitiază

Până la 20% dintre pacienți au pietre la rinichi, în principal pietre la rinichi de oxalat de calciu. Se recomandă hidratare (2 până la 3 litri zilnic).

E. Hipertensiune arterială

Până la 50% dintre pacienți prezintă hipertensiune arterială la prezentare, iar majoritatea o dezvoltă în cursul bolii. Ischemia indusă de chisturi pare să activeze sistemul renină-angiotensină, iar decompresia chisturilor poate scădea temporar tensiunea arterială. Hipertensiunea arterială trebuie tratată agresiv, deoarece prelungește timpul până la apariția bolii renale în stadiu terminal (ESRD). (Diureticele trebuie utilizate cu precauție, deoarece efectul lor asupra formării chisturilor renale este necunoscut.)

F. Anevrisme cerebrale

Aproximativ 10 până la 15% dintre pacienți prezintă anevrisme arteriale în Cercul lui Willis. Arteriografia nu este recomandată pentru detectare, cu excepția cazului în care pacientul are antecedente familiale de anevrisme sau este programat pentru o procedură chirurgicală cu risc ridicat de a dezvolta hipertensiune arterială.

G. Alte complicații

Problemele vasculare includ prolapsul valvei mitrale în până la 25% din cazuri, anevrismele aortice și anomaliile valvei aortice. Diverticulii colonici sunt mai frecventi la pacienții cu boală renală polichistică.

► Prognoză

Tratamentul este în prezent în curs de investigare activă . Antagoniștii receptorilor de vasopresină au fost utilizați cu succes în modele animale, dar nu sunt încă testați la om. Aceste medicamente reduc AMPc intracelular (AMPc) în epiteliul renal, iar dovezile *in vitro* sugerează că AMPc intracelular este implicat în cistogeneza bolii renale polichistice. Evitarea cofeinei previne formarea chisturilor datorită efectelor sale asupra receptorilor cuplați cu proteina G. Tratarea hipertensiunii arteriale și urmarea unei diete sărace în proteine încetinesc progresia afecțiunii, deși acest lucru nu a fost dovedit definitiv.

Grantham JJ. Practică clinică. Boală renală polichistică autosomal dominantă. N Engl J Med. 2008 Oct 2;359(14):1477-85. [PMID: 18832246]

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

Pei Y. Abordare diagnostică în boala renală polichistică autosomal dominantă. Clin J Am Soc Nephrol. 2006 sept.; 1 (5): 1108—14. [PMID: 17699332]
Torres VE şi colab. Boala renală polichistică autosomal dominantă. Lancet. 14 aprilie 2007;369(9569):1287-301. [PMID: 17434405]

RINICHI CU MĂDUVĂ SPONGIOSĂ

Această afecțiune relativ frecventă și benignă este prezentă de la naștere, deși este de obicei diagnosticată doar în a patra sau a cincea decadă de viață. Este cauzată de mutații autozomal dominante în genele *MCKD1* sau *MCKD2* de pe cromozomii 1 și respectiv 16. Rinichii prezintă o creștere extrem de neregulată a medulei și a ductelor colectoare interpapilare. Aceasta este însoțită de chisturi medulare difuze, dând acestor regiuni un aspect de „brânză elvețiană".

► Manifestări clinice

Rinichiul medular spongios se manifestă prin hematurie microscopică sau macroscopică, infecții recurente ale tractului urinar sau nefrolitiază. Anomaliile frecvente includ o capacitate redusă de a concentra urina și nefrocalcinoză; mai puțin frecventă este acidoza tubulară renală distală incompletă de tip I. Diagnosticul este confirmat prin pielografie intravenoasă, care evidențiază striații în porțiunile papilare ale rinichiului, rezultate din acumularea de substanță de contrast în canalele colectoare dilatate.

► Tratament

Nu există un tratament cunoscut. Aportul adecvat de lichide (2 l/zi) ajută la prevenirea formării calculilor. Dacă este prezentă hipercalciuria, se recomandă diureticele tiazidice deoarece acestea scad excreția de calciu. În cazurile de acidoză tubulară renală, se recomandă tratamentul cu alcali.

► Prognoză

Funcția renală este prezervată, cu excepția cazului în care există complicații din cauza infecțiilor recurente ale tractului urinar și a nefrolitiaziei.

BOLI SISTEMICE MULTIPLE CU IMPLICAȚIE RENALĂ VARIABILĂ *

MIELOM MULTIPLU

Mielomul multiplu este degenerarea malignă a celulelor plasmatice (Capitolul 13). Afectarea renală apare la aproximativ 25% dintre toți pacienții. „Rinichiul mielomic" reprezintă prezența lanțurilor ușoare de imunoglobuline (proteina Bence Jones) în urină, ceea ce provoacă toxicitate renală. Aceste proteine au un efect toxic direct asupra tubulilor renali, obstruându-i prin precipitarea în interiorul acestora. Afectarea tubulară precoce provoacă sindromul Fanconi (acidoză tubulară renală proximală de tip II). Proteinuria observată în mielomul multiplu se datorează în principal lanțurilor ușoare care nu sunt detectate de benzile reactive, care identifică în principal albumina. Hipercalcemia și hiperuricemia sunt, de asemenea, observate frecvent. Amiloidoza glomerulară apare la persoanele cu mielom multiplu, iar acești pacienți prezintă niveluri pozitive de proteine pe benzile colorimetrice din cauza eliminării podocitelor din celulele epiteliale glomerulare și a dispersiei albuminei în capsula Bowman, rezultând albuminurie. Alte afecțiuni care culminează cu disfuncție renală includ infiltrarea parenchimului renal de către celulele plasmatice și sindromul de hipervâscozitate, care reduce fluxul sanguin prin rinichi. Tratamentul leziunilor renale acute atribuite mielomului multiplu include corectarea hipercalcemiei, înlocuirea volumului și chimioterapia pentru cancerul primar. Plasmafereza a fost considerată o tehnică adecvată pentru reducerea cantității de proteine monoclonale în așteptarea efectelor schemelor de chimioterapie. Cu toate acestea, conform datelor din cel mai mare studiu prospectiv randomizat efectuat până în prezent, aceasta nu a produs niciun beneficiu asupra rinichilor acestor pacienți. Tratamentele de afereză rămân controversate.

Clark WF și colab. Schimbul de plasmă pentru rinichiul cu mielom: abandonat(e)?
Kidney Int. 2008 iunie;73(11):1211-3. [PMID: 18480853]

Korbet SM și colab. Mielom multiplu. J Am Soc Nephrol. 2006 sept.;17(9): 2533-45. [PMID: 16885408]

DREPANOCITOZĂ

Disfuncția renală asociată cu anemie falciformă se datorează aproape întotdeauna deformării în formă de seceră a globulelor roșii din medulara renală, cauzată de tensiunea scăzută a oxigenului și hipertonicitate. Congestia și staza duc la hemoragie, inflamație interstițială și infarcte papilare. Manifestările clinice includ hematurie. De asemenea, deteriorarea capilarelor renale reduce capacitatea de concentrare. Izostenuria (osmolalitatea urinei egală cu cea a serului) este frecventă, iar pacienții sunt predispuși la deshidratare. Necroza papilară este, de asemenea, recunoscută. Aceste anomalii sunt frecvent întâlnite în prezența anemiei falciforme. Glomerulopatia falciformă este mai puțin frecventă, dar...

Alte boli cu afectare variabilă descrise în altă parte în acest capitol includ lupusul eritematos sistemic, diabetul zaharat și vasculita, cum ar fi granulomatoza Wegener și boala Goodpasture.

Davenport A și colab. Rinichi cu celule falciforme. J Nephrol. 2008 Mar-Apr; 21(2): 253-5. [PMID: 18446721]

TUBERCULOZĂ

Manifestarea renală tipică a tuberculozei este prezența piuriei microscopice cu o cultură de urină sterilă sau piurie sterilă. Cel mai adesea, este prezentă și o altă bacterie. Hematuria microscopică este frecvent prezentă însoțită de piurie. Culturile de urină sunt metoda ideală de diagnostic. Trebuie obținute trei până la șase probe de urină de dimineață la mijlocul jetului pentru a îmbunătăți sensibilitatea. Necroza papilară și cavitația parenchimului renal sunt mai puțin frecvente, la fel ca și stricturile și calcificările ureterale. Tratamentul farmacologic adecvat permite rezolvarea afectării renale.

Figueiredo AA și colab. Epidemiologia tuberculozei urogenitale la nivel mondial. Int J Urol. 2008 sept.;15(9):827-32. [PMID: 18637157]

GUTA ȘI RINICHII

Rinichiul este principalul organ excretor al acidului uric. Pacienții cu disfuncție tubulară proximală au o excreție redusă de acid uric și o susceptibilitate mai mare la atacuri de gută. În funcție de pH și concentrația de acid uric, depunerea poate apărea în tubuli, interstițiu sau în tractul urinar. PH-ul mai alcalin al interstițiului duce la depunerea de săruri de urați, în timp ce mediul acid al tubulilor și al tractului urinar promovează depunerea de cristale de acid uric în concentrații mari.

Trei afecțiuni sunt frecvent identificate: 1) nefrolitiază; 2)

en la pérdida volumétrica, el choque y la sepsis. Muchos métodos operatorios mayores incluyen largos periodos de deficiencia de riego, situación exacerbada por los anestésicos vasodilatadores. Las nefrotoxinas exógenas originan daño más a menudo que las endógenas.

nefropatie acută, ambele datorate acidului uric; și 3) nefropatie cronică cu urați. Disfuncția renală în nefrolitiaza cu acid uric se datorează nefropatiei obstructive. Nefropatia acută cu acid uric se prezintă similar cu nefrita tubulointerstițială acută, cu toxicitate directă din partea cristalelor de acid uric. Nefropatia cronică cu urați rezultă din depunerea cristalelor de urați în mediul interstițial alcalin; aceasta poate duce la fibroză și atrofie. Din punct de vedere epidemiologic, hiperuricemia și guta au fost asociate cu un rezultat cardiovascular mai sever.

Tratamentul între atacurile de gută include evitarea alimentelor și medicamentelor care provoacă hiperuricemie, hidratare intensivă și farmacoterapie axată pe reducerea nivelului de acid uric. Aceste afecțiuni apar atât la persoanele cu producție excesivă de acid uric, cât și la cele cu excreție insuficientă de acid uric. Ultima situație poate părea derutantă, dar acești pacienți au urină foarte acidă, ceea ce explică depunerea de cristale de acid uric relativ insolubile.

Edwards NL. Rolul hiperuricemiei și gutei în bolile renale și cardiovasculare. Cleve Clin J Med. Iulie 2008;75 (Supl. 5):S13-6. [PMID: 18822470]

FIBROZA SISTEMICĂ NEFROGENICĂ

sistemică nefrogenică (FSN *)* este o afecțiune care afectează mai multe organe și apare doar la persoanele cu boală renală cronică, predominant la cele cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mică de 30 ml/min/1,73 m² , leziuni renale acute și în perioada post-transplant renal. Tabloul histopatologic include un număr crescut de celule fusiforme în derm, care prezintă pozitivitate pentru CD34 și procolagen.

I. Se identifică, de asemenea, fascicule de colagen cu mucină și fibre elastice.

Fibroza sistemică în cauză a fost identificată inițial la subiecții supuși hemodializei în 1997 și a fost puternic asociată cu utilizarea agenților de contrast care conțin gadoliniu. Incidența ajunge la 1% până la 4% în populația cu risc crescut (ESRD) care a primit gadoliniu și este mai mică la pacienții cu disfuncție renală mai puțin severă. FDA a emis un avertisment pentru a evita expunerea la acest agent la pacienții cu o RFG mai mică de 30 ml/min/1,73 m² , leziuni renale acute și pacienți cu transplant renal, cu avertismentul că hemodializa poate fi benefică. În ciuda acestei ultime recomandări, niciun studiu nu a demonstrat că îndepărtarea gadoliniului cu hemodializă previne această afecțiune.

► Manifestări clinice

Fibroza sistemică nefrogenică este o afecțiune multisistemică observată doar la pacienții cu boli renale, afectând mai multe sisteme de organe, inclusiv pielea, mușchii, plămânii și sistemul cardiovascular. Cea mai frecventă manifestare este o afecțiune debilitantă, fibroasă, non-cutanată, care variază de la decolorarea pielii până la papule eritematoase, care se coagulează în pete cărnoase. Pielea poate fi îngroșată și lemnoasă în unele zone și dureroasă, disproporționată față de constatările examinării.

► Tratament

Mai multe studii și serii de cazuri au descris un beneficiu pentru pacienți în urma tratamentului cu corticosteroizi, fotofereză, plasmofereză și tiosulfat de sodiu. Adevărata eficacitate a acestor intervenții rămâne necunoscută. La pacienții care necesită - imagistică prin rezonanță magnetică cu substanță de contrast și care prezintă risc de fibroză sistemică nefrogenă, trebuie utilizat un agent de contrast alternativ.

23 Tulburări urologice

Maxwell V. Meng, MD, FACS
Marshall L. Stoller, medic
Thomas J. Walsh, MD, MS

Hematurie

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Trebuie evaluată hematuria macroscopică și microscopică.
- Trebuie obținute imagini ale tractului urinar superior și trebuie efectuată cistoscopie dacă este prezentă hematurie în absența infecției.

► Generalități

Originea hematuriei în **tractul urinar superior** (rinichi și uretere) poate fi identificată în 10% din cazuri la pacienții cu hematurie macroscopică sau microscopică. Printre cauzele din tractul urinar superior, pietrele la rinichi reprezintă 40%; afecțiunile medicale renale (rinichi medular spongios, glomerulonefrită, necroză papilară) 20%; carcinomul cu celule renale 10%; și carcinomul urotelial al ureterului sau pelvisului renal 5%. Administrarea medicamentelor și afecțiunile medicale concomitente oferă indicii diagnostice. Trebuie identificate utilizarea analgezicelor (necroză papilară), a ciclofosfamidei (cistită chimică), a antibioticelor (nefrită interstițială), prezența diabetului zaharat, a anemiei falciforme (necroză papilară), antecedentele de pietre la rinichi sau a tumorilor maligne. În **tractul urinar inferior** , originea hematuriei macroscopice (în absența infecției) se datorează aproape întotdeauna carcinomului urotelial al vezicii urinare. Cea mai frecventă cauză a hematuriei microscopice la bărbați este hiperplazia benignă de prostată. Prezența hematuriei la pacienții care primesc anticoagulante nu poate fi atribuită anticoagulării în sine; este indicată o evaluare completă, inclusiv imagistica tractului urinar superior, cistoscopie și citologie urinară. **Capitolul 39 trece în revistă aspectele legate de cancerul de vezică urinară, cancerele ureterale și pelvine, carcinomul renal și tumorile renale și testiculare** .

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În prezența hematuriei macroscopice, descrierea momentului apariției acesteia (inițială, terminală, totală) poate oferi informații despre localizarea bolii. Simptomele asociate trebuie investigate (de exemplu, colică renală, iritație urinară, simptome sistemice). Examinarea fizică trebuie să se concentreze pe semnele de boală sistemică (febră, erupție cutanată, limfadenopatie, mase pelvine sau abdominale), precum și pe semnele de boală renală (hipertensiune arterială, supraîncărcare volemică). Evaluarea urologică poate releva mărirea prostatei, o masă în flanc sau anomalii uretrale.

B. Date de laborator

Studiile de laborator inițiale includ un examen general și culturi de urină. Proteinuria și cilindrii sugerează o origine renală. Simptomele de iritație în timpul urinării, bacteriurie și o cultură de urină pozitivă la femei indică o infecție a tractului urinar, dar o analiză generală de urină este importantă ca o urmărire după tratament pentru a asigura rezoluția hematuriei.

Evaluarea suplimentară include citologia urinară și este utilă pentru diagnosticarea neoplasmelor vezicale.

C. Imagistică

Imagistica tractului urinar superior (aproape întotdeauna tomografie computerizată [CT *] abdominală și pelvină* , cu și fără substanță de contrast) permite identificarea neoplasmelor renale sau ureterale, precum și a afecțiunilor benigne, cum ar fi urolitiaza, uropatia obstructivă, necroza papilară, rinichiul medular spongios sau boala renală polichistică. Urografia CT și RMN-ul au înlocuit urografia intravenoasă pentru imagistica tractului urinar superior în investigarea hematuriei. Utilitatea evaluării ecografice a tractului urinar în cazurile de hematurie este neclară. Deși poate oferi suficiente informații despre rinichi, sensibilitatea sa pentru detectarea anomaliilor ureterale este mai mică. În plus, necesită un operator experimentat.

D. Cistoscopie

Cistoscopia este utilă în evaluarea neoplasmelor vezicii urinare sau uretrale, a hiperplaziei benigne de prostată și a cistitei chimice sau iradiate. În cazurile de hematurie macroscopică, este ideal să se efectueze cistoscopia în timp ce sângerarea activă este încă prezentă, pentru a permite o localizare mai bună (adică, lateralizarea pe o parte a tractului urinar superior, a vezicii urinare sau a uretrei).

Urmare

La persoanele cu rezultate negative la evaluare, sunt indicate studii repetate pentru a evita trecerea cu vederea a unei tumori maligne; cu toate acestea, frecvența ideală a acestor evaluări nu este definită. Citologia urinară poate fi repetată în trei până la șase luni, iar cistoscopia și studiile imagistice ale tractului urinar superior după un

an.

► Când să se facă referire

En ausencia de infección, la hematuria (sea macroscópica o mi - croscópica) exigența de evaluare.

Grossfeld G și colab. Evaluarea hematuriei microscopice asimptomatice la adulți: politica de bune practici a Asociației Americane de Urologie - partea I: definiție, detectare, prevalență și etiologie. Urology. Aprilie 2001; 57(4):599-603. [PMID: 11306356]

Kelly JD și colab. Evaluarea și gestionarea hematuriei nevizibile în asistența medicală primară. BMJ. Ianuarie 2009;16(338):a3021. [PMID: 19151065]

Rao PK și colab. Cum se evaluează „hematuria cu dipstick": ce trebuie făcut înainte de a face o trimitere. Cleve Clin J Med. 2008 Mar;75(3):227-33. [PMID: 18383931] Rodgers MA și colab. Teste de diagnostic utilizate în investigarea hematuriei la adulți: o revizuire sistematică. BJU Int. 2006 Dec;98(6): 1154-60. [PMID: 16879444]

Yun EJ și colab. Evaluarea pacientului cu hematurie. Med Clin North Am. 2004 Mar;88(2):329-43. [PMID: 15049581]

INFECȚII GENITOURINARE

1. Cistită acută

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Simptome de iritație în timpul urinării.

► Pacientul este aproape întotdeauna afebril.

► Cultură de urină pozitivă; hemoculturile pot fi, de asemenea, pozitive.

► Generalități

Cistita acută este o infecție a vezicii urinare, cauzată de obicei de bacterii coliforme (în special *Escherichia coli)* și uneori de bacterii gram-pozitive (enterococi). Calea tipică de infecție este ascendentă din uretră. Cistita virală cauzată de adenovirus apare ocazional la copii, dar este rară la adulți. La bărbați, cistita este mai puțin frecventă și indică de obicei o afecțiune subiacentă, cum ar fi calculi infectați, prostatită sau retenție urinară cronică, care necesită investigații suplimentare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele de iritație urinară (frecvență, urgență, disurie) și durere suprapubiană sunt frecvente. Femeile sunt predispuse la hematurie macroscopică; simptomele apar adesea după actul sexual. Examenul fizic relevă sensibilitate suprapubiană la palpare, dar constatările sunt adesea normale. Nu există toxicitate sistemică.

B. Date de laborator

Analiza urinei relevă grade variabile de hematurie, precum și piurie și bacteriurie. Gradul acesteia din urmă nu se corelează întotdeauna cu severitatea simptomelor. Cultura de urină este pozitivă pentru microorganismul cauzator, dar un număr de colonii mai mare de 10^5 / ml nu este necesar pentru stabilirea diagnosticului.

C. Imagistică

Cistita necomplicată este rară la bărbați, așa că este necesară investigarea problemei subiacente folosind metode adecvate , cum ar fi ecografia abdominală sau cistoscopia (sau ambele). CT-ul este indicat pentru urmărire atunci când se suspectează pielonefrită, infecții recurente sau anomalii anatomice.

Diagnostic diferențial

La femei, procesele infecțioase precum vulvovaginita și boala inflamatorie pelvină pot fi distinse prin examen pelvin și analiză de urină. La bărbați, uretrita și prostatita sunt recunoscute prin examen fizic (secreții uretrale sau sensibilitate prostatică).

Cauzele non-infecțioase ale simptomelor asemănătoare cistitei includ radiațiile pelvine, chimioterapia (ciclofosfamidă), carcinomul vezicii urinare, cistita interstițială, tulburările de micțiune disfuncțională și anomaliile psihosomatice.

► Prevenirea

Femeile care prezintă mai mult de trei episoade de cistită pe an sunt considerate eligibile pentru antibiotice profilactice pentru a preveni recurența după tratamentul unei infecții a tractului urinar. O evaluare urologică amănunțită este indicată înainte de inițierea tratamentului pentru a exclude orice anomalii anatomice (de exemplu, calculi, reflux, fistule). Cele trei medicamente orale administrate cel mai frecvent pentru profilaxie sunt trimetoprim-sulfametoxazol (40 mg/200 mg), nitrofurantoină (100 mg) și cefalexină (250 mg). Un regim recomandat constă într-o singură doză la culcare sau în momentul actului sexual.

La pacienții spitalizați, riscul de a contracta o infecție a tractului urinar asociată cateterului (CAUTI) poate fi redus prin: utilizarea cateterelor permanente numai atunci când este necesar; implementarea unei proceduri standardizate pentru îndepărtarea în siguranță a cateterului atunci când acesta nu mai este necesar; utilizarea cateterelor antimicrobiene la pacienții cu risc crescut; utilizarea dispozitivelor de colectare externe la unele persoane; identificarea urinei reziduale post-micționale semnificative prin ecografie; utilizarea tehnicii de inserție adecvate; și utilizarea unor alternative, cum ar fi cateterizarea intermitentă. Începând cu octombrie 2008, costul tratamentului pentru infecțiile tractului urinar asociate cateterului dobândite în timpul unei internări în spital nu mai este rambursat de către *Centrele pentru Servicii Medicare și Medicaid.*

► Tratament

La femei, cistita necomplicată poate fi tratată cu o cură scurtă de antimicrobiene, constând într-o singură doză sau o cură de una până la trei zile. Fluorochinolonele și nitrofurantoina sunt medicamentele de elecție pentru cistita necomplicată (Tabelul 23-1). Trimetoprim-sulfametoxazol poate fi ineficient din cauza apariției organismelor rezistente. Infecția urinară necomplicată este mai puțin frecventă la bărbați, așa că durata tratamentului cu antibiotice depinde de cauza subiacentă. Băile calde de șezut sau analgezicele urinare (fenazopiridină, 200 mg oral de trei ori pe zi) oferă ameliorarea simptomatică.

► Prognoză

Infecțiile răspund aproape întotdeauna rapid la tratament, iar lipsa de răspuns sugerează rezistență la medicamentul selectat sau anomalii anatomice care necesită studii suplimentare.

► Când se referă

- Sospecha o signos radiográficos de anormalidades anató micas.
- Dovezi de urolitiază.
- Presencia de cistitis recurentă de persistență bacteriană.

Katchman EA și colab. Tratament cu antibiotice de trei zile vs. durată mai lungă pentru cistită la femei: revizuire sistematică și meta-analiză. Am J Med. 2005 Nov;118(11):1196-207. [PMID: 16271900]

Lo E și colab. Strategii pentru prevenirea infecțiilor tractului urinar asociate cateterului în spitalele de terapie acută. Infect Control Hosp Epidemiol. Octombrie 2008;29(S1): S41-50. [PMID: 18840088]

Norris DL 2nd și colab. Infecții ale tractului urinar: diagnostic și tratament în departamentul de urgență. Mai 2008;26(2):413-30. [PMID: 18406981]

Saint S și colab. Infecția tractului urinar asociată cu cateterul și modificările regulilor Medicare. Ann Intern Med. 16 iunie 2009;150(12):877-84. [PMID: 19528567]

2. Pielonefrita acută

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Febră.

Cuadro 23-1. Tratamiento empírico para las infecciones urinarias.

Diagnóstico	Antibiótico	Vía	Duración
Pielonefritis aguda	Ampicilina, 1 g c/6 h, y gentamicina, 1 mg/kg c/8 h	IV	21 días
	Ciprofloxacina, 750 mg c/12 h	Oral	21 días
	Ofloxacina, 200-300 mg c/12 h	Oral	21 días
	Trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg c/12 h[1]	Oral	21 días
Pielonefritis crónica	Como en la pielonefritis aguda, pero con tratamiento durante 3-6 meses		
Cistitis aguda	Cefalexina, 250-500 mg c/6 h	Oral	1-3 días
	Ciprofloxacina, 250-500 mg c/12 h	Oral	1-3 días
	Nitrofurantoína (macrocristales), 100 mg c/12 h	Oral	7 días
	Norfloxacina, 400 mg c/12 h	Oral	1-3 días
	Ofloxacina, 200 mg c/12 h	Oral	1-3 días
	Trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg, dos tabletas[1]	Oral	Dosis única
Prostatitis bacteriana aguda	Como en la pielonefritis aguda		21 días
Prostatitis bacteriana crónica	Ciprofloxacina, 250-500 mg c/12 h	Oral	1-3 meses
	Ofloxacina, 200-400 mg c/12 h	Oral	1-3 meses
	Trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg c/12 h[1]	Oral	1-3 meses
Epididimitis aguda			
Por transmisión sexual	Ceftriaxona, 250 mg como dosis única, más:	IM	Una vez
	Doxiciclina, 100 mg c/12 h	Oral	10 días
Sin transmisión sexual	Como en la prostatitis bacteriana crónica	Oral	3 semanas

[1]Se observó aumento de la resistencia (hasta 20%).

- Durere în flanc.
- Simptome de iritație în timpul urinării.
- Cultură de urină pozitivă.

► Generalități

Pielonefrita acută este o boală inflamatorie infecțioasă care afectează parenchimul renal și pelvisul. Cea mai frecventă cauză este invazia de către bacterii gram-negative, cum ar fi *E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter* și *Pseudomonas.* Bacteriile gram-pozitive sunt mai puțin frecvente, dar includ *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus.* Infecția ascende de obicei din tractul urinar inferior, cu excepția *S. aureus,* care se răspândește de obicei pe cale hematogenă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele includ febră, durere în flanc, frisoane intense și iritație urinară (urină imperioasă, urinare frecventă, disurie). Greața, vărsăturile și diareea sunt frecvente. Semnele includ febră și tahicardie. De obicei, există o sensibilitate intensă la palpare în unghiul costovertebral.

B. Date de laborator

Hemoleucograma completă arată leucocitoză și o deplasare la stânga. Analiza urinei relevă piurie, bacteriurie și grade variabile de hematurie. Este probabil să se observe cilindri leucocitari. Cultura de urină arată o creștere abundentă a microorganismului cauzal, iar hemocultura este uneori pozitivă.

C. Imagistică

În pielonefrita complicată, ecografia renală poate evidenția hidronefroză, fie din cauza unui calcul, fie din cauza unei alte cauze de obstrucție .

Diagnostic diferențial

Pielonefrita trebuie diferențiată de afecțiunile intraabdominale acute, cum ar fi apendicita, colecistita, pancreatita sau diverticulita . În tulburările gastrointestinale, analiza urinei este de obicei normală, deși ocazional inflamația intestinului adiacent (apendicită sau diverticulită) poate provoca hematurie sau piurie. Rezultatele anormale ale testelor funcționale hepatice sau nivelurile crescute de amilază ajută la stabilirea diagnosticului diferențial. Pneumonia lobului inferior se distinge prin anomalii constatate la radiografia toracică.

La bărbați, principalul diagnostic diferențial pentru pielonefrita acută include epididimită, prostatită și cistită acută. Examenul fizic și localizarea durerii ar trebui să permită diferențierea.

Complicații

În pielonefrita acută, poate apărea septicemie cu șoc. La diabetici, pielonefrita emfizematoasă, rezultată din microorganisme producătoare de gaze, poate pune viața în pericol dacă nu este tratată corespunzător. Adulții sănătoși își recuperează de obicei funcția renală completă, deși, dacă există o boală renală coexistentă, este posibilă cicatrizarea sau pielonefrita cronică. Tratamentul inadecvat poate duce la formarea de abcese.

► Tratament

Infecțiile severe sau prezența factorilor complicatori justifică spitalizarea. Se obțin hemoculturi și uroculturi pentru a identifica microorganismul cauzal și a determina sensibilitatea acestuia la antibiotice. Tratamentul se inițiază cu ampicilină intravenoasă și un aminoglicozid înainte de a fi disponibile rezultatele sensibilității (Tabelul 23-1). La pacienții ambulatori, se pot iniția chinolone sau nitrofurantoină (Tabelul 23-1). Antibioticele sunt ajustate în funcție de sensibilitate. Febra poate persista până la 72 de ore; lipsa de răspuns necesită studii imagistice (CT sau ecografie) pentru a exclude factorii agravanți care pot necesita intervenții suplimentare. Drenajul prin cateter este uneori necesar pentru retenția urinară, iar drenajul prin nefrostomie este necesar pentru obstrucția ureterală. La pacienții spitalizați, antibioticele intravenoase sunt continuate timp de 24 de ore după remiterea febrei, iar antibioticele orale sunt începute pentru a completa un tratament de 14 zile. Uroculturile de urmărire sunt obligatorii după finalizarea tratamentului.

► Prognoză

Cu un diagnostic la timp și un tratament adecvat, pielonefrita acută are un prognostic bun. Factorii agravanți, boala renală subiacentă și vârsta înaintată sunt asociate cu un prognostic mai puțin favorabil.

► Când să se facă referire

- Semne ale factorilor care complică problema (urolitiază, obstrucție).
- Lipsa ameliorării clinice în 48 de ore.

► Când să se spitalizeze

- Dovezi de septicemie și necesitatea administrării parenterale de antibiotice.
- Necesitatea efectuării unor studii radiografice sau a drenării unei obstrucții urinare.

Meng MV și colab. Infecții ale tractului urinar superior. În: *Urgențe urologice. Un ghid practic.* Wessells H și colab. (editori). Humana Press, 2005.

3. Prostatita bacteriană acută

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Febră.
- Simptome de iritație în timpul urinării.
- Durere perineală sau suprapubiană; adesea există o durere ascuțită la tușeul rectal.
- Cultură de urină pozitivă.

► Generalități

Cea mai frecventă cauză a prostatitei bacteriene acute este invazia bacililor gram-negativi, în special *E. coli* și *Pseudomonas;* microorganismele gram-pozitive (de exemplu, enterococii) sunt mai puțin frecvente. Cele mai frecvente căi de infecție sunt ascendente prin uretră și refluxul urinei infectate în canalele prostatice; căile limfatice și hematogene sunt foarte rare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Durerea perineală, sacrală sau suprapubiană, febra și iritația în timpul urinării sunt frecvente. Pot apărea grade variabile de simptome obstructive pe măsură ce prostata mărită crește în dimensiune, ducând la retenție urinară. Examenul fizic relevă febră mare și o prostată caldă, adesea cu sensibilitate intensă la palpare. Trebuie avută grijă la efectuarea unui tuș rectal blând, deoarece manipularea viguroasă ar putea provoca sepsis. Masajul prostatic este contraindicat.

B. Date de laborator

Hemoleucograma completă arată leucocitoză și o deplasare la stânga. Analiza urinei relevă piurie, bacteriurie și hematurie în grade variabile. Culturile de urină demonstrează agentul patogen cauzal.

Diagnostic diferențial

Pielonefrita acută sau epididimita acută se disting prin localizarea durerii, precum și prin constatările examenului fizic. Diverticulita acută este uneori confundată cu prostatita acută, dar istoricul medical și analiza urinei pacientului ar trebui să permită o diferențiere clară. Retenția urinară datorată măririi benigne sau maligne a prostatei este identificată prin constatările examenului rectal digital, fie inițial, fie la examenul ulterioar.

► Tratament

Spitalizarea este uneori necesară, iar antibioticele parenterale (ampicilină și un aminoglicozid) trebuie inițiate înainte ca rezultatele testelor de sensibilitate să fie disponibile (Tabelul 23-1). Dacă pacientul rămâne afebril timp de 24 până la 48 de ore, se administrează antibiotice orale (de exemplu, chinolone) pentru a completa patru până la șase săptămâni de tratament. Dacă este prezentă retenție urinară, cateterizarea sau instrumentarea uretrală sunt contraindicate și este necesar un cateter suprapubian percutanat. După finalizarea tratamentului, se recomandă culturi de urină ulterioare și examinarea secrețiilor prostatice pentru a confirma eradicarea.

► Prognoză

Cu un tratament eficient, prostatita bacteriană cronică este rară.

► Când să se facă referire

- Semne de retenție urinară.
- Prezența prostatitei cronice.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Semne de septicemie.
- Necesitatea efectuării drenajului chirurgical al unui abces al vezicii urinare sau al prostatei.

Benway BM și colab. Prostatita bacteriană. Urol Clin North Am. 2008 februarie; 35(1):23-32. [PMID: 18061021]

4. Prostatita bacteriană cronică

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Simptome de iritație în timpul urinării.
- Durere perineală sau suprapubiană, adesea surdă și slab localizată .
- Rezultate pozitive în studiile și culturile de secreție prostatică.

► Generalități

Deși prostatita bacteriană cronică se poate dezvolta din forma acută a bolii, mulți pacienți nu au antecedente de infecție acută. Cele mai frecvente microorganisme cauzatoare sunt bacilii gram-negativi, dar doar un microorganism gram-pozitiv *(Enterococcus)* provoacă infecție cronică. Căile de infecție sunt aceleași cu cele descrise pentru infecția acută.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Manifestările clinice sunt variabile. Unii pacienți rămân asimptomatici, dar majoritatea prezintă grade diferite de simptome din cauza iritației în timpul urinării. Durerile lombare și perineale sunt frecvente. Majoritatea pacienților raportează antecedente de infecții ale tractului urinar. Adesea, examenul fizic este nesemnificativ, deși prostata poate fi simțită normală, umflată sau indurată.

B. Date de laborator

Analiza de urină este normală, cu excepția cazului în care este prezentă cistită secundară. Secrețiile prostatice obținute prin masaj

arată un număr crescut de leucocite (>10 pe câmp de înaltă putere), în principal macrofage bogate în lipide. Cu toate acestea, această constatare este în concordanță cu inflamația și nu este diagnostică pentru prostatita bacteriană. Numărul de leucocite și bacterii din aceste secreții nu este corelat cu severitatea simptomelor. Cultura secrețiilor sau a probei de urină după masajul prostatic este necesară pentru stabilirea diagnosticului.

C. Imagistică

Studiile imagistice nu sunt necesare, deși radiografiile pelvine sau ecografia transrectală pot evidenția pietre la prostată.

Diagnostic diferențial

Uretrita cronică poate imita prostatita cronică, deși uroculturile din urină fracționată pot identifica focarul infecției prin corelarea acestuia cu proba inițială, care este prelevată din uretră. Cistita poate fi secundară prostatitei, dar probele de urină prelevate după masajul prostatic pot identifica prostata ca locul infecției. Boala anală are unele simptome comune cu prostatita, iar diferențierea dintre cele două trebuie efectuată prin examen pelvin.

► Tratament

Puține antimicrobiene ating concentrații terapeutice în absența inflamației acute. Trimetoprimul difuzează în prostată, iar combinația trimetoprim-sulfametoxazol atinge cele mai bune rate de vindecare (Tabelul 23-1). Alte medicamente eficiente includ carbenicilina, eritromicina, cefalexina și chinolonele. Durata optimă a tratamentului rămâne controversată și variază de la șase la 12 săptămâni. Ameliorarea simptomatică poate fi obținută cu medicamente antiinflamatoare (indometacin, ibuprofen) și băi calde de șezut.

► Prognoză

Prostatita bacteriană cronică este dificil de vindecat, dar simptomele și tendința de a provoca infecții urinare recurente pot fi controlate cu tratament antibiotic supresiv.

► Când să se facă referire

- Prezența simptomelor persistente.
- În ceea ce privește posibilitatea înscrierii în studii clinice.

5. Prostatita non-bacteriană

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Simptome de iritație în timpul urinării.

► Durere perineală sau suprapubiană, similară cu cea din prostatita bacteriană cronică.

► Rezultate pozitive în studiile secreției prostatice, dar cultura este negativă.

► Generalități

Prostatita nebacteriană este cel mai frecvent tip de sindrom de prostatită, iar cauza sa este necunoscută. Au fost implicate - *Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma și virusuri, dar nu* există dovezi substanțiale. În unele cazuri, prostatita nebacteriană reprezintă o tulburare inflamatorie sau autoimună neinfecțioasă. Deoarece cauza acestei afecțiuni rămâne necunoscută, diagnosticul se pune aproape întotdeauna prin excludere.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tabloul clinic este identic cu cel al prostatitei bacteriene cronice , dar nu există antecedente de infecții ale tractului urinar. *Indexul simptomelor prostatitei cronice al Institutului Național de Sănătate* (NIH-CPSI) (http://www2.niddk.nih.gov/NR/rdonlyres/93B6388F-B429-4603-9C3C-6765BDEB49A1/0/NIHCPSIEnglish.pdf) a fost validat pentru a cuantifica simptomele prostatitei cronice non-bacteriene sau ale sindromului durerii pelvine cronice.

B. Date de laborator

În secrețiile prostatice se observă cantități mari de leucocite, dar toate culturile sunt negative.

Diagnostic diferențial

Principalul diagnostic diferențial este cu prostatita bacteriană cronică. Absența antecedentelor de infecție urinară și a culturilor pozitive stabilește diferența (Tabelul 23-2). La pacienții vârstnici cu simptome de iritație urinară și culturi negative, cancerul de vezică urinară trebuie exclus. Sunt indicate citologia urinară și cistoscopia.

Cuadro 23-2. Características clínicas de la prostatitis y los síndromes de prostatodinia.

Hallazgos	Prostatitis bacteriana aguda	Prostatitis bacteriana crónica	Prostatitis no bacteriana	Prostatodinia
Fiebre	+	-	-	-
Examen general de orina	+	-	-	-
Secreciones prostéticas obtenidas por masaje prostético	Contraindicado	+	+	-
Cultivo bacteriano	+	+	-	-

► Tratament

Având în vedere incertitudinea privind cauza prostatitei non-bacteriene, *este indicată testarea antimicrobiană țintită* pentru *Ureaplasma, Mycoplasma* sau Chlamydia. Tratamentul poate fi inițiat cu eritromicină (250 mg oral la fiecare 6 ore) timp de 14 zile, deși trebuie continuat (timp de trei până la șase săptămâni) numai dacă există un răspuns clinic favorabil. O oarecare ameliorare simptomatică poate fi obținută cu medicamente antiinflamatorii sau băi de șezut. Restricțiile alimentare nu sunt necesare, cu excepția cazului în care pacientul raportează un istoric de exacerbare a simptomelor cu anumite substanțe, cum ar fi alcoolul, cofeina și, eventual, anumite alimente.

► Prognoză

Este frecvent să apară simptome deranjante și recurente, dar nu au fost identificate efecte grave pe termen lung.

Dhar NB și colab. Noi terapii în prostatita cronică. Iulie 2007;8(4):313-8. [PMID: 18519016]
Nickel JC și colab. Abordare fenotipică a gestionării prostatitei cronice/sindromului durerii pelvine cronice. Curr Urol Rep. Iulie 2009;10(4): 307-12. [PMID: 19570493]

6. Prostatodinie

Prostatodinia este o afecțiune neinflamatorie care afectează bărbații tineri și de vârstă mijlocie. Cauzele sale sunt variate, inclusiv disfuncție urinară și slăbiciune a mușchilor planșeului pelvin. Termenul „prostatodinie" este înșelător, deoarece glanda prostată este de fapt normală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele sunt aceleași cu cele observate în prostatita cronică, deși nu există antecedente de infecție a tractului urinar. Alte simptome includ ezitarea și întreruperea fluxului urinar. Pacienții pot raporta un istoric de disurie pe tot parcursul vieții. Examenul fizic este nesemnificativ, dar este probabil să se observe creșterea tonusului sfincterului anal și durere periprostatică.

B. Date de laborator

Rezultatele analizei de urină sunt normale. Secrețiile prostatice prezintă un număr normal de leucocite. Testele urodinamice relevă ocazional semne de micțiune disfuncțională (contracția detrusorului fără relaxare uretrală, presiuni uretrale crescute, spasme ale sfincterului urinar) și sunt indicate la pacienții la care starea nu se ameliorează în urma administrării empirice de ***alfa -blocante*** sau anticolinergice.

Diagnostic diferențial

O analiză normală a urinei diferențiază această afecțiune de procesele infecțioase acute. Examinarea secrețiilor prostatice obținute prin masaj permite diferențierea de sindroamele de prostatită (Tabelul 23-2).

► Tratament

Spasmele colului vezicii urinare și ale uretrei pot fi tratate cu beta-blocante (terazosin, 1 până la 10 mg sau doxazosin, 1 până la 8 mg administrat oral, o dată pe zi). Disfuncția mușchilor planșeului pelvin răspunde uneori la diazepam și tehnici de biofeedback. Băile de șezut contribuie la ameliorarea simptomatică.

► Prognoză

Prognosticul este variabil, deoarece depinde de cauza specifică.

Pontari MA. Prostatită cronică/sindromul durerii pelvine cronice. Urol Clin North Am. 2008 Feb;35(1):81-9. [PMID: 18061026]
Rodriguez MA și colab. Dovezi ale suprapunerii între afecțiunile clinice inexplicabile urologice și non-urologice. J Urol. 2009 noiembrie; 182(5): 2123-31. [PMID: 19758633]

7. Epididimită acută

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Febră.
- Simptome de iritație în timpul urinării.
- Umflarea dureroasă a epididimului.

► Generalități

Majoritatea cazurilor de epididimită acută sunt de origine infecțioasă și pot fi încadrate într-una din două categorii, cu distribuții de vârstă și microorganisme cauzatoare diferite. **Formele cu transmitere sexuală** apar aproape întotdeauna la bărbații sub 40 de ani, sunt însoțite de uretrită și sunt cauzate de *Chlamydia trachomatis* sau *Neisseria gonorrhoeae.* **Formele netransmise sexual apar** de obicei la bărbații mai în vârstă; sunt însoțite de infecții ale tractului urinar și prostatită și sunt cauzate de bacili gram-negativi. Calea probabilă de infecție este uretra, răspândindu-se în canalul ejaculator și apoi prin canalul deferent până la epididim. Amiodarona este asociată cu epididimită care se rezolvă spontan într-un mod dependent de doză.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele pot apărea după efort fizic (ridicarea de obiecte grele), traume sau activitate sexuală. Pot fi prezente simptome similare cu cele de uretrită (durere la vârful penisului și secreții uretrale) sau cistită (iritație în timpul urinării). Durerea este localizată la nivelul scrotului și poate iradia de-a lungul cordonului spermatic sau în flanc. Febra și umflarea scrotului sunt aproape întotdeauna prezente. Inițial, epididimul se distinge de testicul, dar ulterior cele două sunt palpabile ca o masă mare, dureroasă. Sensibilitatea la palparea prostatei poate fi prezentă în timpul unui tușeu rectal.

B. Date de laborator

Hemoleucograma completă arată leucocitoză cu deplasare la stânga. În varianta cu transmitere sexuală, colorația Gram a frotiului de secreție uretrală poate fi diagnostică pentru diplococii gram-negativi intracelulari (*N. gonorrhoeae*). În frotiu sunt prezente leucocite fără microorganisme vizibile.

uretral representan uretritis no gonocócica y el patógeno más frecuente es *C. trachomatis*. En la variedad no transmitida por contacto sexual, el examen general de orina revela piuria, bacteriuria y grados variables de hematuria. Los cultivos urinarios muestran el patógeno causal.

C. Imagistică

Dacă examinarea este îngreunată de prezența unui hidrocel de dimensiuni mari sau dacă există îndoieli cu privire la diagnostic, ecografia scrotală poate ajuta la stabilirea acestuia din urmă.

Diagnostic diferențial

În general, tumorile provoacă o mărire nedureroasă a testiculului . Analiza urinei este negativă, iar examinarea relevă un epididim normal. Ecografia scrotală ajută la definirea anomaliei. Torsiunea testiculară apare de obicei înainte de pubertate, dar uneori este observată la adulții tineri. Debutul acut al simptomelor și analiza urinei negativă favorizează diagnosticul de torsiune testiculară sau torsiune a unui apendice al testiculului sau epididimului. Semnul Prehn (ridicarea scrotului deasupra simfizei pubiene ameliorează durerea epididimitei) poate fi un semn util, dar nu este fiabil.

► Tratament

În faza acută, repausul la pat cu ridicarea scrotului este important. Tratamentul se concentrează pe agentul patogen identificat (Tabelul 23-1). În forma cu transmitere sexuală, pacientul și partenerul său sexual sunt tratați cu antibiotice timp de 10 până la 21 de zile. Formele netransmise sexual sunt tratate timp de 21 până la 28 de zile cu antibiotice adecvate, după care este indicat un examen al tractului urinar pentru a identifica orice boală subiacentă.

► Prognoză

Tratamentul la timp duce, în general, la un prognostic favorabil; dacă este întârziat sau inadecvat, poate provoca orhiepididimită, scăderea fertilității sau formarea de abcese.

► Când să se facă referire

- Când simptomele și infecția persistă în ciuda tratamentului cu antibiotice.
- Prezența semnelor de septicemie sau formarea unui abces.

Tracy CR și colab. Diagnosticul și gestionarea epididimitei. Urol Clin North Am. 2008 Feb;35(1):101-8. [PMID: 18061028]

LITIAZĂ URINARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Durere în flanc.
► Greață și vărsături.

► Identificare la CT fără substanță de contrast.

► Informații generale

Frecvența calculilor urinari ca boală a tractului urinar este depășită doar de infecții și boli de prostată și se estimează că afectează între 240.000 și 720.000 de americani în fiecare an. Bărbații se confruntă cu urolitiază mai frecvent decât femeile, într-un raport de 3:1. Aceasta apare predominant în a treia și a patra decadă de viață. Raportul bărbați-femei este aproape egal în a șasea și a șaptea decadă de viață.

Calculii urinari sunt agregate policristaline compuse din cantități variabile de cristaloizi și o cantitate mică de matrice organică. Pentru ca un calcul să se formeze, urina trebuie să fie saturată, ceea ce, la rândul său, depinde de pH, tăria ionică, concentrația de substanță dizolvată și formarea complexului. Există cinci tipuri principale de calculi urinari, în funcție de compușii acestora: oxalat de calciu, fosfat de calciu, struvit, acid uric sau cistină. Cele mai frecvente tipuri sunt compuse din calciu și, prin urmare, majoritatea (85%) sunt radioopace. Calculii cu acid uric pot fi radiotransparenți, deși adesea constau dintr-o combinație de acid uric și oxalat de calciu, ceea ce îi face radioopace. Calculii cu cistină au adesea un aspect de sticlă măcinată, cu margini netede.

Factorii geografici contribuie la dezvoltarea calculilor ureterali. Zonele cu umiditate ridicată și temperaturi ridicate par să contribuie la această afecțiune; incidența calculilor ureterali simptomatici este mai mare în lunile calde de vară.

Dieta și aportul de lichide pot fi factori importanți în dezvoltarea calculilor urinari. Persoanele cu calculi urinari recurenți sunt sfătuite să urmeze o dietă restricționată în sodiu și proteine. Aportul de sodiu trebuie limitat la 100 mEq pe zi. Creșterea aportului de sodiu crește excreția acestuia, iar creșterea aportului de calciu crește saturația uratului monosodic (care poate acționa ca un nid pentru creșterea calculilor), crește saturația relativă a fosfatului de calciu și scade excreția urinară de citrat. Toți acești factori promovează creșterea calculilor. Aportul de proteine trebuie limitat la 1 g/kg pe zi. Creșterea aportului de proteine duce la creșterea excreției de calciu, oxalat și acid uric, precum și la scăderea excreției urinare de citrat.

Nu s-a demonstrat că carbohidrații și grăsimile au un efect asupra calculilor urinari. Tărâțele pot reduce semnificativ calciul urinar deoarece cresc timpul de tranzit intestinal și se leagă de calciu. Consumul excesiv de oxalat și purine crește incidența calculilor la persoanele predispuse. Deși scăderea calciului alimentar reduce calciul urinar, creșterea concomitentă a oxalatului urinar poate promova dezvoltarea calculilor. Doar persoanele cu hipercalciurie absorbtivă de tip II (vezi mai jos) beneficiază de o dietă săracă în calciu. Persoanele cu ocupații sedentare au o incidență mai mare a calculilor decât cele angajate în muncă fizică.

Factorii genetici contribuie la dezvoltarea calculilor renali. Cistinuria este o tulburare autosomal recesivă. Persoanele homozigote au o excreție de cistină semnificativ mai mare și prezintă adesea numeroase episoade recurente de calculi urinari, în ciuda încercărilor de optimizare a tratamentului medical. Acidoza tubulară renală distală poate fi moștenită, iar urolitiaza este prezentă la până la 75% dintre pacienții cu această tulburare.

► Manifestări clinice

hematuriei nu exclude existența calculilor urinari. Este necesară investigarea pentru infecție, deoarece combinația dintre infecție și

Cuadro 23-3. Criterios diagnósticos de diferentes tipos de hipercalciuria.

	Por absorción de tipo I	Por absorción de tipo II	Por absorción de tipo III	Por resorción	Renal
Suero					
Calcio	N	N	N	T	N
Fósforo	N	N	i	i	N
PTH	N	N	N	T	T
Vitamina D	N	N	T	T	T
Calcio urinario					
Ayuno	N	N	T	T	T
Restringido	T	N	T	T	T
Después de carga de calcio	T	T	T	T	T

PTH, hormona paratiroidea; T, elevado; i, disminuido; N, normal.

A. Semne și simptome

Calculii urinari obstructivi se manifestă de obicei sub formă de colică. Durerea apare aproape întotdeauna brusc și poate trezi pacientul. Este localizată în flanc, este de obicei intensă și este uneori însoțită de greață și vărsături. Pacienții sunt în mișcare constantă, spre deosebire de cei cu abdomen acut. Durerea poate apărea episodic și poate iradia în abdomenul anterior. Pe măsură ce calculul coboară prin ureter, durerea poate fi direcționată către testiculul ipsilateral sau labium. Dacă calculul se fixează la joncțiunea ureterovezicală, pacienții se plâng de urgență și frecvență urinară marcată. Dimensiunea calculului nu este legată de intensitatea simptomelor.

B. Evaluare metabolică

Pacienții trebuie să își filtreze urina printr-o tifonă sau o sită de urină. Analiza calculilor trebuie efectuată numai pe cei care au fost extrași. Cu toate acestea, există controverse cu privire la pacienții care necesită o evaluare metabolică amănunțită pentru a determina prezența calculilor renali. La pacienții care se prezintă pentru prima dată cu calculi renali necomplicați, trebuie efectuată o măsurătoare inițială de referință pentru a detecta anomalii ale concentrațiilor serice de calciu, fosfat, electroliți și acid uric.

La pacienții cu pietre la rinichi recurente și la cei cu antecedente familiale ale acestei afecțiuni, este necesară o evaluare mai extinsă. O recoltare de urină pe 24 de ore, cu o dietă aleatorie, permite evaluarea volumului de urină, a pH-ului și a excreției de calciu, acid uric, oxalat, fosfat, sodiu și citrat. O a doua probă este apoi obținută cu o dietă hipocalcică (400 mg/zi) și hiposodică (100 mEq/zi) pentru a clasifica pacienții, dacă este necesar. La a treia vizită, se pot măsura nivelurile serice de hormon paratiroidian (PTH) și se poate efectua un test de încărcare cu calciu. Acesta din urmă se efectuează după cum urmează: după menținerea unei diete restricționate în calciu timp de cel puțin o săptămână, pacientul este instruit să postească de la ora 21:00; prima probă de urină de dimineață (7:00) este aruncată. În timp ce continuă să postească, pacientul urinează la ora 9:00, aceasta fiind proba de urină à jeun. Pacientul ingeră apoi 1 g de gluconat de calciu și toată urina este colectată între orele 9:00 și 13:00; aceasta este proba încărcată cu calciu. Tabelul 23-3 prezintă criteriile de diagnostic pentru stările hipercalciurice. (Vezi explicațiile suplimentare.)

C. Date de laborator

O analiză de urină relevă aproape întotdeauna hematurie microscopică sau macroscopică (~90%). Cu toate acestea, absența obstrucția urinară justifică o intervenție promptă, așa cum se va descrie mai târziu. PH-ul urinar este un indicator valoros al posibilei cauze a calculului. PH-ul urinar normal este de 5,9. O creștere urinară alcalină postprandială este normală. Sunt disponibile multe teste cu bandelete reactive, utile pentru evaluarea completă a unui pacient cu litiază. Un pH urinar persistent sub 5,5 sugerează prezența calculilor de acid uric și cistină, ambele fiind relativ radiotransparente pe radiografiile abdominale.

În schimb, un pH persistent mai mare de 7,2 sugerează un calcul struvit infectat, care este radioopac la radiografie fără utilizarea substanței de contrast.

D. Imagistică

Majoritatea calculilor renali sunt diagnosticați prin radiografie abdominală și ecografie renală. Tomografia computerizată spirală (CT) a devenit un instrument de primă linie în evaluarea durerii în flanc. Toți calculii, fie radioopaciți, fie radiotransparenti la radiografia abdominală, sunt vizibili la CT fără substanță de contrast, cu excepția calculilor (rari) formați de inhibitorul de protează indinavir. Când se suspectează că un calcul este fixat la joncțiunea ureterovezicală, ecografia abdominală poate fi obținută utilizând fereastra acustică a unei vezici pline. Alternativ, ecografia vaginală sau transrectală poate ajuta la identificarea calculilor în apropierea joncțiunii ureterovezicale.

► Tratament medical și prevenție

Pentru a reduce rata de recurență a calculilor urinari, obiectivul ar trebui să fie o stare fără calculi. Fragmentele mici de calculi pot servi drept cuib pentru dezvoltarea viitoare a acestora . Unele persoane necesită o evaluare amănunțită pentru a reduce ratele de recurență. Pacienții care au format calculi cu acid uric pot prezenta recurențe în câteva luni dacă tratamentul nu este inițiat. Calculii reapar în 50% din cazuri în decurs de cinci ani, atunci când tratamentul medical nu este instituit după îndepărtarea chirurgicală a calculilor. Pentru a preveni recurența, creșterea aportului de lichide este crucială. Nu sunt specificate volume absolute, dar se recomandă dublarea cantității de lichide consumate anterior. Persoanele sunt încurajate să bea lichide în timpul meselor, la două ore după fiecare masă (când organismul este cel mai deshidratat) și înainte de culcare, asigurându-se că se trezesc să urineze și beau lichide suplimentare în timpul nopții. Creșterea aportului de lichide doar în timpul zilei este puțin probabil să dilueze urina suprasaturată peste noapte, permițând unui nou calcul să înceapă să se dezvolte.

A. Nefrolitiaza calcică

1. Hipercalciuric. Nefrolitiaza calcică hipercalciurică (>200 mg/24 h; >4 mg/kg/24 h) apare din cauza tulburărilor de absorbție, resorbție și a modificărilor renale.

Hipercalciuria absorbtivă este secundară absorbției crescute de calciu în intestinul subțire, în special în jejunul, și poate fi împărțită în tipurile I, II și III. Hipercalciuria absorbtivă de tip I este independentă de aportul de calciu. Calciul urinar crește atunci când se consumă diete cu cantități normale sau chiar scăzute din acest element. Tratamentul vizează reducerea absorbției intestinale de calciu. Fosfatul de celuloză, un agent chelant, este un tratament eficient. Doza medie este de 10 până la 15 g, împărțită în trei doze. Acesta se leagă de calciu și previne absorbția acestuia în intestinul subțire prin creșterea volumului acestuia. Fosfatul de celuloză nu modifică mecanismul de transport intestinal. Trebuie administrat în timpul meselor, astfel încât să se poată lega de calciu. Administrarea acestui agent chelant înainte de culcare este ineficientă. Femeile aflate la postmenopauză trebuie tratate cu precauție. Interesant este însă că scăderea densității osoase nu se intensifică după utilizarea prelungită. Utilizarea necorespunzătoare fără o evaluare metabolică inițială (vezi mai sus) poate duce la un bilanț negativ al calciului cu stimulare secundară a paratiroidelor. Utilizarea prelungită fără monitorizare poate duce la hipomagneziurie și hiperoxalurie secundară, cu pietre la rinichi recurente. Monitorizarea regulată la fiecare șase până la opt luni facilitează respectarea tratamentului și permite ajustarea terapiei pe baza rezultatelor studiilor metabolice repetate.

Diureticele tiazidice sunt o alternativă la fosfatul de celuloză - pentru tratamentul hipercalciuriei absorbtive de tip I. Tiazidele reduc excreția renală de calciu, dar nu au niciun efect asupra absorbției intestinale. Acest tratament crește densitatea osoasă cu aproximativ 1% pe an. Tiazidele oferă beneficii reduse pe termen lung (<5 ani) deoarece își pierd efectul hipocalciuric odată cu administrarea continuă.

Hipercalciuria cu absorbție de tip II este dependentă de dietă . Reducerea aportului de calciu cu 50% (la aproximativ 400 mg pe zi) reduce hipercalciuria la niveluri normale (150 până la 200 mg/24 h). Nu există un tratament medical specific.

Hipercalciuria absorbtivă de tip III este secundară pierderii renale de fosfat. Aceasta induce o sinteză crescută a vitaminei D, urmată de o absorbție intestinală crescută a calciului, care este ușor de inversat cu ortofosfați (250 mg de trei până la patru ori pe zi). Ortofosfații nu modifică absorbția intestinală, ci mai degrabă inhibă sinteza vitaminei D.

Hipercalciuria **prin resorbție** este secundară hiperparatiroidismului. Se observă hipercalcemie, hipofosfatemie, hipercalciurie și niveluri crescute de PTH. Rezecția chirurgicală adecvată a adenomului paratiroidian vindecă boala și litiaza urinară. Tratamentul medical eșuează invariabil.

Hipercalciuria renală apare atunci când tubulurile renale nu sunt capabile să reabsorbă eficient calciul filtrat, rezultând - hipercalciurie. Calciul care se scurge în urină provoacă hiperparatiroidism secundar. Nivelurile serice de calciu sunt întotdeauna normale. Tiazidele sunt eficiente în tratamentul pe termen lung al pacienților cu această afecțiune.

2. Hiperuricozuria. Nefrolitiaza calcică hiperuricozurica este secundară exceselor alimentare sau defectelor metabolismului acidului uric. Ambele tipuri de tulburări pot fi tratate cu restricție purinică în dietă sau cu alopurinol (sau ambele). Spre deosebire de nefrolitiaza cu acid uric, pacienții cu calculi de calciu și hiperuricozurie mențin aproape întotdeauna un pH mai mare de 5,5. Urații monosodici absorb și adsorb inhibitorii și promovează nucleația eterogenă. Nefrolitiaza calcică hiperuricozurica este probabil secundară epistaxisului sau nucleației eterogene. În astfel de situații, structuri cristaline similare (de exemplu, acid uric și oxalat de calciu) se acumulează împreună cu ajutorul unei structuri proteice.

3. Hiperoxalurică. Nefrolitiaza calcică hiperoxalurică se datorează aproape întotdeauna afecțiunilor intestinale primare. - Pacienții au de obicei antecedente de diaree cronică, adesea legată de boli inflamatorii intestinale sau steatoree. Creșterea grăsimii intestinale se combină cu calciul intraluminal pentru a forma o substanță asemănătoare săpunului. În consecință, calciul nu este disponibil pentru a se lega de oxalat, care este absorbit ușor și rapid. Chiar și o mică creștere a absorbției de oxalat crește considerabil formarea de calculi. Dacă diareea sau steatoreea nu pot fi controlate eficient, trebuie administrate suplimente orale de calciu în timpul meselor. O doză mai mare de 2 g de acid ascorbic zilnic crește concentrațiile de oxalat urinar. Creșterea aportului de lichide este crucială la acești pacienți, așa cum este și la toți pacienții care formează calculi.

4. Hipocitraturic. Nefrolitiaza calcică hipocitraturic poate fi secundară diareei cronice, acidozei tubulare renale de tip I (distal), tratamentului cronic cu hidroclorotiazidă și, în cazuri rare, este idiopatică. Orice afecțiune care provoacă acidoză metabolică (cum ar fi postul prelungit, hipomagneziemia și hipokaliemia) scade excreția urinară de citrat, deoarece citratul este consumat în ciclul acidului citric mitocondrial în celulele tubului contort proximal. Hipocitraturia este adesea asociată cu alte forme de dezvoltare a calculilor de calciu. Citratul pare să se lege de calciu în soluție, reducând calciul disponibil pentru formarea calculilor. Suplimentarea cu citrat de potasiu este aproape întotdeauna eficientă. Citratul urinar scade în acidoză și crește în alcaloză. Potasiul acționează ca un supliment pentru stările hipokaliemice, în timp ce citratul ajută la corectarea acidozei. O doză tipică este de 20 meq de trei ori pe zi (disponibil în soluție și în comprimate acoperite cu ceară de 10 meq) sau 30 meq în formulări cristaline administrate de două ori pe zi.

B. Pietre cu acid uric

pH-ul urinar mediu este de 5,9. Persoanele care formează calculi cu acid uric au aproape întotdeauna valori ale pH-ului sub 5,5. PH-ul *acidului* uric este de 5,75, punctul în care jumătate din acidul uric este ionizat ca sare de urați și este solubil, în timp ce cealaltă jumătate este insolubilă. Creșterea pH-ului peste 6,5 crește semnificativ solubilitatea și permite dizolvarea eficientă a calculilor mari. Citratul de potasiu este produsul cel mai frecvent utilizat pentru creșterea pH-ului urinar. Poate fi administrat sub formă de preparat lichid, sub formă de cristale care se administrează cu lichide, sau sub formă de comprimate (10 mEq), câte două comprimate pe cale orală, de trei sau patru ori pe zi. Alcalinizarea urinară poate dizolva calculii cu acid uric cu o rată de 1 cm de calcul pe lună (măsurată la radiografia abdominală). Pacienții cu calculi cu acid uric trebuie să primească hârtie pH cu nitrazină pentru a monitoriza eficacitatea alcalinizării urinare. Alți factori importanți includ hiperuricemia, tulburările mieloproliferative, malignitatea cu producție crescută de acid uric, pierderea bruscă și marcată în greutate și medicația uricozuric. În cazurile de hiperuricemie, se poate administra alopurinol (300 mg/zi, oral). Deși calculii cu acid uric pur sunt relativ radiotransparenți, majoritatea conțin elemente de calciu care permit vizualizarea lor pe radiografiile abdominale. Ecografia renală este un instrument util pentru stabilirea diagnosticului adecvat și a tratamentului pe termen lung.

C. Calculele de struvit

Calculii de struvit sunt sinonimi cu calculii de fosfat de magneziu și amoniu. Aceștia sunt adesea observați la femeile cu infecții urinare recurente, rezistente la antibioticele adecvate. Rareori se formează sub formă de calculi ureterali fără o intervenție endourologică prealabilă la nivelul tractului urinar superior. Un calcul de struvit este frecvent descoperit ca un calcul mare, asemănător unui corn de cerb, care creează un model al sistemului colector renal. Acești calculi sunt radioopac. PH-ul urinar este ridicat, de obicei mai mare de 7,2. Astfel de concrețiuni provin de la microorganisme producătoare de urează, cum ar fi *Proteus, Pseudomonas, Providencia* și, mai rar, *Klebsiella, Staphylococcus* și *Mycoplasma.* O infecție a tractului urinar cu *E. coli* nu sugerează prezența unui rezervor infecțios într-un calcul de struvit. Astfel de calculi sunt de obicei mari și relativ moi și sunt predispuși la nefrolitotomie percutanată. Antibioticele adecvate trebuie administrate în perioada perioperatorie. Calculii pot recidiva rapid, așa că trebuie depuse toate eforturile pentru a-i îndepărta pe toți. Irigarea postoperatorie prin tuburile de nefrostomie poate îndepărta fragmente mici. Acidul acetohidroxamic este un inhibitor eficient al ureazăi, dar majoritatea pacienților nu îl tolerează bine din cauza toxicității sale gastrointestinale.

D. Pietre de cistină

Calculii de cistină rezultă din excreția anormală de cistină, ornitină, lizină și arginină. Cistina este singurul aminoacid care devine insolubil în urină. Tratamentul medical al acestor calculi este foarte dificil. Prevenirea se concentrează pe creșterea aportului de lichide, alcalinizarea urinei la un pH mai mare de 7,5 (monitorizat cu hârtie pH cu nitrazină) și administrarea diverselor medicamente, inclusiv penicilamina și tiopronina (mercaptopropionilglicina A). Nu există inhibitori cunoscuți pentru calculii de cistină.

► Tratament chirurgical

Fluidele intravenoase forțate nu deplasează calculii prin ureter. Pentru ca peristaltismul să fie eficient și să direcționeze un bolus de urină prin ureter, pereții ureterali opuși trebuie să se apropie și să se atingă, ceea ce nu se poate întâmpla în sistemele sever dilatate. De fapt, diureza este contraproductivă și intensifică durerea. Prezența febrei sugerează o infecție, o urgență medicală care necesită drenaj rapid printr-un cateter ureteral sau un tub de nefrostomie percutanat. Antibioticele singure sunt insuficiente, cu excepția cazului în care obstrucția este eliminată.

A. Pietre ureterale

Calculii ureterali obstrucționează fluxul de urină în trei locuri: joncțiunea ureteropelvină, intersecția ureterelor peste vasele iliace și intrarea ureterului în vezică la nivelul joncțiunii ureterovezicale. Pasajul spontan al calculilor este dificil de prezis. Calculii cu diametrul mai mic de 6 mm la radiografia abdominală trec aproape întotdeauna spontan. Tratamentul conservator cu analgezice adecvate este potrivit pentru primele șase săptămâni. Dovezile emergente sugerează că corticosteroizii orali, alfa-blocantele ***și*** blocantele canalelor de calciu accelerează pasajul calculilor ureterali detectați anterior. Alfa-blocantele sunt sigure și bine tolerate. Medicamentele și dozele comune includ tamsulosin 0,4 mg, terazosin 5 mg sau doxazosin 4 mg, administrate oral o dată pe zi. Dacă expulzarea spontană nu are loc, fie pentru că piatra nu se mișcă, fie din cauza intoleranței la durere, intervenția terapeutică este esențială. Cea mai bună modalitate de a trata calculii ureterali distali este extracția ureteroscopică sau litotripsia *in situ* cu unde de șoc - (SWL *).* Extracția ureteroscopică a calculilor implică introducerea unui mic endoscop prin uretră și în ureter. Sub supraveghere vizuală directă, calculul este extras folosind un coș sau fragmentat, urmat de îndepărtare. Complicațiile în timpul recuperării endoscopice cresc atunci când observația conservatoare este prelungită peste șase săptămâni. Indicațiile pentru o intervenție mai timpurie includ durerea severă care nu răspunde la medicație, febra, greața și vărsăturile persistente care necesită hidratare intravenoasă și nevoile sociale care necesită revenirea la muncă sau o călătorie planificată anterior. Majoritatea calculilor de la nivelul tractului urinar superior care intră în vezică pot fi eliminați prin uretră cu un disconfort minim.

(SWL) *in situ* este o alternativă care utilizează o sursă de energie externă concentrată pe calcul. Această energie concentrată este aditivă, producând leziuni tisulare minime, cu excepția focarului, care este localizat pe calcul folosind fluoroscopia sau ecografia. Aceasta poate fi efectuată sub anestezie ca procedură ambulatorie, iar fragmentarea calculului este aproape întotdeauna realizată. Majoritatea fragmentelor trec ușor în decurs de două săptămâni, dar cele care nu sunt expulzate în decurs de trei luni este puțin probabil să fie eliminate fără intervenție. La femeile de vârstă reproductivă, SWL este cel mai bine evitată pentru tratarea calculilor din ureterul inferior, deoarece efectul asupra ovarului este necunoscut.

Calculii din ureterul proximal și mediu (cei situați deasupra marginii inferioare a articulației sacroiliace) pot fi tratați cu litotripsie chirurgicală (LEOC) sau ureteroscopie. LEOC se aplică direct pe calcul (*in situ*) fără a-l forța înapoi în pelvisul renal. Pentru a verifica drenajul adecvat după LEOC, se introduce adesea un stent ureteral dublu-J, dar acest lucru nu garantează trecerea fragmentelor de calcul. Uneori, fragmentele obstrucționează ureterul după litotripsie. Tratamentul conservator aproape întotdeauna obține o rezoluție spontană, cu expulzarea finală a fragmentelor de calcul. Dacă acest lucru este ineficient, drenajul proximal adecvat utilizând un tub de nefrostomie percutanat facilitează trecerea. În cazuri rare, este necesară extracția ureteroscopică.

B. Pietre la rinichi

Persoanele cu pietre la rinichi care se prezintă fără durere, infecții ale tractului urinar sau obstrucție nu necesită tratament. Acestea trebuie monitorizate cu radiografii abdominale seriale sau ecografii renale. Dacă pietrele cresc sau provoacă simptome, este necesară intervenția terapeutică. Cel mai bun tratament pentru pietrele la rinichi cu diametrul de 2 cm este litotomia chirurgicală cu pietre (SSL). Calculii localizați în caliciul inferior duc frecvent la o rată mai mică de vindecare fără pietre la trei luni, pe baza studiilor radiografice. Cel mai bun tratament pentru acești calculi și alți calculi mari este nefrolitotomia percutanată (PCNL). Antibioticele sunt administrate înainte de procedură, pe baza rezultatelor uroculturilor preoperatorii.

► Când să se facă referire

- Dovezi de obstrucție urinară.
- Prezența anomaliilor anatomice sau a unui rinichi unic.
- Prezența pielonefritei concomitente.

► Când să se spitalizeze

- Când există greață, vărsături sau durere care nu răspunde la tratament.

- În caz de febră.

Fink HA și colab. Dietă, lichide sau suplimente pentru prevenția secundară a nefrolitiazei: o analiză sistematică și o meta-analiză a studiilor randomizate. Eur Urol. Iulie 2009;56(1):72-80. [PMID: 19321253]
Pak CY. Managementul medical al litiazemelor urinare. Nephron Clin Pract. 2004;98(2):c49-53. [PMID: 15499203]
Preminger GM și colab. Grupul de experți în nefrolitiază din Emiratele Arabe Unite/AUA. Ghid din 2007 pentru gestionarea calculilor ureterali. J Urol. Decembrie 2007; 178(6):2418-34. [PMID: 17993340]
Stoller ML și colab. Evenimentul primar cu pietre: o nouă ipoteză care implică o etiologie vasculară. J Urol. Mai 2004;171(5):1920-4. [PMID: 15076312]
Tracy CR și colab. Actualizare privind gestionarea medicală a litiilor. Curr Opin Urol. 2009 Mar;19(2):200-4. [PMID: 19188774]

CISTITA INTERSTITIALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere cu vezică plină sau urgență urinară.
- Peteșii sau ulcere submucoase la examenul cistoscopic.
- Diagnosticul excluderii.

► Generalități

Cistita interstițială este caracterizată prin durere însoțită de distensie a vezicii urinare, care dispare la golirea vezicii și este adesea însoțită de urgență și frecvență. Acesta este un diagnostic de excludere; pacienții trebuie să aibă rezultate negative la urocultură și citologie și nicio altă cauză evidentă, cum ar fi cistita iradiată, cistita chimică (ciclofosfamidă), vaginita, diverticulul uretral sau herpesul genital. Până la 40% dintre pacienții trimiși la urologi pentru cistită interstițială au un diagnostic diferit după o evaluare atentă.

Studiile populaționale au arătat o prevalență între 18 și 40 la 100.000 de persoane. Această tulburare afectează persoanele de ambele sexe, dar este mai frecventă la femei, cu o vârstă medie de debut de 40 de ani. Persoanele cu cistită interstițială sunt mai predispuse la apariția problemelor vezicii urinare în copilărie, iar prevalența pare să fie mai mare în rândul femeilor caucaziene și evreice. Până la 50% dintre pacienți prezintă o remisie spontană a simptomelor, cu o durată medie de opt luni fără tratament.

Cauza cistitei interstițiale este necunoscută; cel mai probabil nu este vorba de o singură boală, ci de mai multe cu simptome similare . Afecțiunile înrudite includ alergii severe, sindromul de intestin iritabil și boala inflamatorie intestinală. Teoriile despre originea cistitei interstițiale includ permeabilitate epitelială crescută, precum și cauze neurogene (anomalii ale sistemului nervos senzorial) și autoimune.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cele mai frecvente manifestări sunt durerea la umplerea vezicii urinare, care este ameliorată prin urinare, sau prezența urgenței, a micțiunii frecvente și a nicturiei. Este important să se întrebe despre expuneri precum radiațiile pelvine sau utilizarea anterioară de ciclofosfamidă. Examinarea trebuie să excludă herpesul genital, vaginita sau un diverticul uretral.

B. Date de laborator

Se recomandă o analiză de urină și o cultură a urinii pentru a exclude cauzele infecțioase; citologia urinară poate exclude o tumoră malignă a vezicii urinare. Studiile urodinamice evaluează sensibilitatea și distensibilitatea vezicii urinare, precum și exclud instabilitatea detrusorului.

C. Cistoscopie

Vezica urinară este dilatată cu lichid (distensie hidraulică) pentru a detecta formațiunile glomerulare (hemoragie submucoasă), care sunt uneori prezente. Trebuie efectuată o biopsie pentru a exclude alte cauze, cum ar fi carcinomul, cistita eozinofilă și cistita tuberculoasă. Prezența mastocitelor în submucoasă nu este necesară pentru a stabili diagnosticul de cistită interstițială.

Diagnostic diferențial

Se pun întrebări despre expunerea la radiații sau la ciclofosfamidă. Cistita bacteriană, herpesul genital sau vaginita sunt excluse prin...

te el examen general de orina, un cultivo urinario y la exploración física.

Se suspectează un diverticul uretral dacă palparea uretrei relevă o masă indurată din care se exprimă puroi prin meatul uretral. Carcinomul uretral se prezintă ca o masă fermă la palpare.

► Tratament

Nu există leac pentru cistita interstițială, dar majoritatea pacienților prezintă ameliorarea simptomatică prin intermediul uneia dintre mai multe tehnici , cum ar fi distensia hidraulică, care este de fapt efectuată ca parte a evaluării diagnostice. Aproximativ 20 până la 30% dintre pacienți observă o ameliorare a simptomelor după această procedură. De asemenea, este important să se măsoare capacitatea vezicii urinare în timpul distensiei hidraulice, deoarece este puțin probabil ca pacienții cu o capacitate vezicală foarte mică (<200 ml) să răspundă la tratamentul medical.

În cistita interstițială, amitriptilina (10 până la 75 mg/zi, oral) este adesea tratamentul medical de primă linie. Atât mecanismele centrale, cât și cele periferice contribuie probabil la activitatea sa. Nifedipina (30 până la 60 mg/zi, oral) și alți blocanți ai canalelor de calciu au, de asemenea, o oarecare activitate în această afecțiune. Pentosanul polisulfat de sodiu este un polizaharid sulfatat sintetic oral care ajută la restabilirea integrității epiteliului vezical la un subgrup de pacienți și a fost evaluat într-un studiu de control care a primit placebo .

Alte opțiuni includ instilarea intravezicală de dimetilsulfoxid și heparină. Un grup de cercetători și *Grupul de Studii Clinice pentru Cistita Interstițială* au efectuat un studiu randomizat, controlat, care nu a arătat nicio îmbunătățire semnificativă statistic în urma administrării intravezicale de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) comparativ cu placebo.

Alte modalități terapeutice includ stimularea electrică transcutanată a nervilor și acupunctura. Tratamentul chirurgical pentru cistita interstițială trebuie considerat doar ca ultimă soluție, deoarece este probabil să necesite cistouretrectomie cu derivație urinară.

► Când să se facă referire

Prezența simptomelor persistente și a disconfortului în absența unei cauze identificabile.

Bogart LM și colab. Simptome de cistită interstițială, sindrom de vezică urinară dureroasă și boli similare la femei: o analiză sistematică. J Urol. 2007 Feb;177(2):450-6. [PMID: 17222607]

Dawson TE și colab. Tratament intravezical pentru sindromul vezicii urinare dureroase/cistita interstițială. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct;17(4): CD006113. [PMID: 17943887]

Fall M și colab. Tratamentul sindromului durerii vezicale/cistitei interstițiale 2008: putem lua decizii bazate pe dovezi? Eur Urol. Iulie 2008;54(1):65-75. [PMID: 18403099]

Marinkovic SP și colab. Managementul cistitei interstițiale sau al sindromului vezicii urinare dureroase la femei. BMJ. 31 iulie 2009;339:b2707. [PMID: 19648180]

Theoharides TC și colab. Cistită interstițială: durerea vezicii urinare și nu numai. Expert Opin Pharmacother. Decembrie 2008;9(17):2979-94. [PMID: 19006474]

DISFUNCIONE ERECTIL ȘI SEXUAL MASCULINAS

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Disfuncția erectilă are cauze organice și psihogene.
- ► Disfuncția erectilă organică este uneori un semn precoce al bolilor cardiovasculare și trebuie investigată.
- ► Frecvența sa crește odată cu vârsta.

► Informații generale

Disfuncția erectilă este definită ca incapacitatea persistentă de a obține și menține o erecție peniană suficient de fermă pentru o performanță sexuală satisfăcătoare. Această afecțiune afectează aproximativ 30 de milioane de americani, iar incidența sa este legată de vârstă. Aproximativ 52% dintre bărbații cu vârste cuprinse între 40 și 70 de ani prezintă disfuncție erectilă. Majoritatea cazurilor au o cauză organică, mai degrabă decât una psihogenă. Erecția masculină normală este un fenomen neurovascular care depinde de inervația autonomă și somatică peniană conservată, de mușchiul neted și striat al corpurilor cavernoase și al planșeului pelvin și de fluxul sanguin arterial din arterele pudendale. Erecția este obținută și menținută prin creșterea fluxului sanguin, relaxarea activă a mușchiului neted al sinusoidelor din interiorul corpurilor cavernoase ale penisului și creșterea rezistenței venoase. Contracția mușchilor bulbocavernos și ischiocavernos are ca rezultat o rigiditate peniană crescută, cu presiuni intracavernoase care depășesc cu mult tensiunea arterială sistolică. Oxidul nitric este un neurotransmițător cheie care inițiază și susține erecția; Totuși, contribuie și alte molecule, cum ar fi acetilcolina, prostaglandinele și peptida intestinală vasoactivă.

Disfuncția sexuală masculină se manifestă în diverse moduri , iar un istoric medical amănunțit este necesar pentru o clasificare și un tratament adecvat. Androgenii influențează semnificativ dorința sexuală masculină. **Absența libidoului** indică un deficit de androgeni de origine hipotalamică, hipofizară sau testiculară. **Absența erecțiilor** este secundară unor cauze arteriale, venoase, neurogene sau psihogene. Diverse boli afectează unul sau mai multe dintre aceste mecanisme. Disfuncția endotelială, definită prin biodisponibilitatea redusă a oxidului nitric, cu afectarea ulterioară a vasodilatației arteriale, merită o atenție specială, deoarece se prezintă inițial cu disfuncție erectilă și ulterior degenerează într-o problemă cardiovasculară aterosclerotică mai generalizată și mai gravă. În plus, numeroase medicamente, cum ar fi antihipertensivele și antidepresivele, sunt asociate cu disfuncția erectilă. Este important să se determine dacă pacientul are erecții normale dimineața sau în timpul somnului. Dacă se întâmplă acest lucru, este mai puțin probabil să se datoreze unei cauze organice. Pierderea treptată a erecțiilor este mai sugestivă pentru o origine organică. Capacitatea de a obține, dar nu de a menține o erecție este uneori primul semn al disfuncției endoteliale.

Absența **emisiei seminale** , sau anejaculării, este secundară - deficitului de androgeni, deoarece secrețiile prostatice și ale veziculelor seminale scad, însoțită de denervare simpatică rezultată din diabetul zaharat sau intervenții chirurgicale retroperitoneale sau pelvine. **Ejacularea retrogradă** rezultă din deteriorarea mecanică a colului vezicii urinare, în special după rezecția transuretrală a prostatei, tratamentul cu ***alfa -blocante*** sau denervarea simpatică. Dacă libidoul și erecția sunt intacte, **absența orgasmului** este de obicei de origine psihologică.

Ejacularea precoce este definită ca ejacularea persistentă și recurentă a unui bărbat cu stimulare minimă înainte ca acesta să o dorească (este asociată cu disconfort); poate fi primară sau secundară. Ejacularea precoce primară este de obicei de origine psihogenă, iar istoricul medical poate dezvălui prezența unui alt

partener sexual, așteptări nerezonabile cu privire la performanța sexuală sau tulburări afective. Ejacularea precoce secundară este cauzată de disfuncția erectilă și poate fi corectată cu tratament pentru disfuncția erectilă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Disfuncția erectilă trebuie diferențiată de diverse tulburări de ejaculare, libidou, orgasm și deformitate peniană. Trebuie determinate severitatea disfuncției (obținerea versus menținerea unei erecții; cronică, ocazională sau circumstanțială) și frecvența acesteia . Istoricul pacientului trebuie să includă hiperlipidemia, hipertensiunea arterială, depresia, bolile neurologice, diabetul zaharat, boala renală cronică și tulburările endocrine, precum și bolile vasculare cardiace sau periferice. Pacienții cu traumatisme pelvine, intervenții chirurgicale sau radiații prezintă un risc crescut de disfuncție erectilă. Deformitatea peniană sau prezența unei curburi care împiedică actul sexual normal necesită o atenție specială, deoarece poate indica boala Peyronie, care poate complica tratamentul. Efectele medicamentelor trebuie monitorizate, deoarece 25% din cazurile de disfuncție erectilă sunt induse de medicamente. De asemenea, trebuie investigat consumul de droguri recreaționale, alcool și tutun, deoarece acestea cresc riscul de disfuncție sexuală.

În timpul examenului fizic, se evaluează caracteristicile sexuale secundare. De asemenea, se efectuează un examen motor și senzorial, iar pulsațiile vasculare ale extremităților inferioare sunt palpate și cuantificate. Organele genitale sunt examinate pentru a -depista cicatrici peniene sau formarea de plăci (boala Peyronie), precum și pentru orice anomalii în dimensiunea sau consistența testiculelor.

B. Date de laborator

Testele includ o hemoleucogramă completă, profilul lipidic, glicemia à jeun, testosteronul și prolactină. Pacienții cu niveluri anormale de testosteron sau prolactină sunt supuși unei evaluări suplimentare cu măsurarea hormonului foliculostimulant (FSH) și a hormonului luteinizant (LH) pentru a distinge disfuncția hipotalamo-hipofizară de insuficiența testiculară.

C. Studii speciale

Studiile suplimentare sunt solicitate în funcție de obiectivele și istoricul pacientului și sunt efectuate atunci când cauzele sunt necunoscute. Disfuncția erectilă organică și cea psihogenă pot fi, în general, diferențiate în funcție de istoricul pacientului, unde bărbații cu disfuncție erectilă psihogenă raportează erecții normale matinale sau nocturne, sau problema lor poate fi situațională. Dacă diferența este încă neclară, indicii suplimentare despre cauză pot fi obținute folosind tumescența peniană nocturnă, unde frecvența și rigiditatea erecțiilor sunt înregistrate folosind un dispozitiv de măsurare a tensiunii atașat la penis înainte de somn. Pacienții cu disfuncție erectilă psihogenă vor avea erecții nocturne cu frecvență și rigiditate adecvate.

Pacienții care nu răspund adecvat la medicația orală pot fi supuși unei evaluări suplimentare cu injecții directe în pene cu substanțe vasoactive. Aceste medicamente (prostaglandina E1 , papaverină, fentolamină sau o combinație de medicamente) induc erecție la bărbații cu un sistem vascular intact. Persoanele care răspund cu o erecție rigidă nu necesită o evaluare vasculară suplimentară.

Teste vasculare suplimentare sunt indicate la pacienții care nu au obținut o erecție după injecția peniană sau la cei eligibili pentru chirurgie vasculară reconstructivă. Aceste teste includ ecografia duplex, ecografia corpurilor cavernoase și arteriografia pudendală, deoarece pot distinge între disfuncția arterială și cea venoasă, ajutând la prezicerea pacienților care ar putea beneficia de chirurgia vasculară.

► Tratament

Majoritatea bărbaților cu disfuncție erectilă pot fi tratați cu succes prin una dintre procedurile descrise mai jos. Bărbații cu disfuncție erectilă psihogenă pot beneficia de terapia sexuală cognitiv-comportamentală.

A. Înlocuirea hormonală

Persoanele cu hipogonadism dovedit care au fost supuse unei evaluări endocrine și la care cancerul de prostată a fost exclus prin testarea *antigenului specific prostatei (PSA)* și prin tușeu rectal pot primi testosteron. Deși acest tratament nu induce cancer de prostată, nivelurile PSA cresc, așa că monitorizarea este necesară cel puțin o dată pe an, pe lângă tușeu rectal.

B. Tratament vasoactiv

Stimularea sexuală, cu eliberarea ulterioară de oxid nitric din nervii parasimpatici și endoteliu, inițiază erecția peniană. Oxidul nitric pătrunde în celulele musculare netede, crescând nivelul de guanozin monofosfat ciclic (cGMP), care reglează sechestrarea calciului și hiperpolarizarea celulară. Fosfodiesteraza 5 (PDE-5) degradează cGMP și promovează flacciditatea peniană.

1. Agenți orali. Sildenafilul, vardenafilul și tadalafilul inhibă PDE-5, permițând cGMP să funcționeze liber, ceea ce, la rândul său, permite un flux sanguin susținut către penis. Toate aceste medicamente sunt similare în ceea ce privește rata lor de eficacitate; unii pacienți care nu răspund la un inhibitor PDE-5 pot răspunde la un alt agent. Medicamentele diferă în ceea ce privește afinitatea receptorilor, precum și proprietățile lor farmacocinetice; prin urmare, au durate variabile de activitate și efecte secundare. Fiecare medicament este început cu cea mai mică doză și titrat până la obținerea efectului dorit. Nu au niciun efect asupra libidoului, iar priapismul este foarte rar. Efectul lor aditiv cu nitrați duce uneori la o reducere exagerată a precarniciei cardiace și a hipotensiunii arteriale; prin urmare, sunt contraindicate la pacienții care primesc nitroglicerină sau nitrați. În plus, la pacienții evaluați pentru durere toracică acută, este important să se stabilească dacă iau inhibitori PDE-5 înainte de administrarea nitroglicerinei. Ateroscleroza fixă a sistemului aortoiliac este asociată cu o eficacitate scăzută a acestor medicamente.

Combinația de inhibitori PDE-5 cu alfa-blocante (care pot fi prescrise pacienților cu simptome ale tractului urinar inferior) poate determina o reducere mai mare a tensiunii arteriale sistemice decât atunci când inhibitorii PDE-5 sunt administrați singuri. Cu toate acestea, aceste două clase de medicamente pot fi combinate în siguranță dacă doza este crescută treptat și în etape. La anumiți pacienți, poate fi necesară combinarea inhibitorilor PDE-5 cu terapia de substituție a testosteronului, deoarece nivelurile optime de androgeni pot fi necesare pentru ca musculatura peniană să răspundă complet la medicamentele vasoactive.

2. Medicamente injectabile. Injectarea directă în penis a

prostaglandinelor vasoactive, cu sau fără papaverină sau fentolamină, este una dintre metodele acceptate pentru unii pacienți cu disfuncție erectilă. Injecțiile se administrează folosind o seringă cu tuberculină sau alt dispozitiv cu doză măsurată. Injecția se administrează la baza și pe partea laterală a penisului pentru a evita deteriorarea vaselor de sânge superficiale de pe suprafața anterioară. Complicațiile sunt rare, dar includ vânătăi, amețeli, dureri locale, fibroză, priapism și infecții. Prostaglandinele vasoactive (alprostadil) pot fi administrate și prin supozitoare uretrale, dar acestea sunt oarecum mai puțin eficiente.

Erecția prelungită necesită asistență medicală imediată pentru a preveni disfuncția erectilă și fibroza țesuturilor cavernoase . Tratamentul inițial implică aspirarea de sânge din penis sau injectarea unui simpatomimetic (adrenalină sau fenilefrină); dacă aceste manevre eșuează, se efectuează un bypass chirurgical pentru a drena sângele din corpii cavernoși.

C. Mecanisme de montaj cu vid

Dispozitivele de erecție cu vacuum induc o erecție prin crearea unui vid în jurul penisului, care atrage sângele în corpurile cavernoase. Odată ce se obține umflarea dorită, se plasează un inel de compresie la bază pentru a preveni pierderea erecției, iar cilindrul este îndepărtat. Aceste dispozitive sunt extrem de eficiente, indiferent de cauza disfuncției erectile; cu toate acestea , sunt dificil de utilizat, ceea ce duce la o rată mare de întrerupere a tratamentului. Complicațiile sunt mai puțin frecvente.

D. Proteze peniene

Implanturile peniene sunt plasate în ambele corpuri cavernoase; pot fi semirigide, maleabile sau gonflabile. Sunt fabricate în diferite dimensiuni și diametre. Chiar și pentru bărbații cu funcție erectilă normală, penisul rămâne flasc în 90% din timp; acesta este motivul pentru care dispozitivele gonflabile pot oferi un aspect mai natural, precum și o funcționalitate îmbunătățită. Complicațiile sunt mai puțin frecvente, dar includ defecțiuni mecanice, infecții și leziuni ale structurilor anatomice adiacente în timpul intervenției chirurgicale.

E. Reconstrucție vasculară

Pacienții cu afecțiuni ale sistemului arterial sunt eligibili pentru diverse forme de reconstrucție arterială, inclusiv endarterectomie și dilatarea cu balon pentru ocluzia arterială proximală și proceduri de bypass care utilizează segmente arteriale (epigastrice) sau venoase (vena dorsală profundă) pentru ocluzia distală. Subiecții cu afecțiuni venoase pot fi tratați prin ligaturarea anumitor vene (vena dorsală profundă sau vene emisare) sau a crurelor corpora cavernoasă. Experiența cu procedurile reconstructive vasculare este încă limitată; multe persoane care se supun acestui tratament nu obțin o erecție rigidă.

► Când să se facă referire

- Pacienți cu răspuns inadecvat sau insuficient la medicamentele administrate pe cale orală sau cei care nu tolerează efectele secundare ale acestora .
- Persoanele cu boala Peyronie (curbură peniană) sau alte deformări peniene.
- Persoanele cu antecedente de intervenții chirurgicale sau traume pelvine sau perineale.
- Pacienți tineri sau cu disfuncție erectilă foarte prelungită.

Basson R și colab. Sechele sexuale ale tulburărilor medicale generale. Lancet. 3 februarie 2007;369(9559):409-24. [PMID: 17276781]

Jackson G. Prevenirea bolilor cardiovasculare prin identificarea precoce a disfuncției erectile. Int J Impot Res. 2008 Dec;20(Supl. 2):S9-14. [PMID: 19002117]

Jackson G și colab. Al doilea consens Princeton privind disfuncția sexuală și riscul cardiac: noi ghiduri pentru medicina sexuală. J Sex Med. 2006 ian;3(1):28-36. [PMID: 16409215]

McVary KT. Practică clinică. Disfuncție erectilă. N Engl J Med. 13 decembrie 2007;357(24):2472-81. [PMID: 18077811]

Smith JF și colab. Disparități rasiale în disfuncția erectilă în rândul participanților la Studiul privind sănătatea bărbaților din California. J Sex Med. 30 septembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19796017]

Tsertsvadze A și colab. Inhibitori orali ai fosfodiesterazei-5 și tratamente hormonale pentru disfuncția erectilă: o analiză sistematică și o meta- analiză. Ann Intern Med. 3 noiembrie 2009; 151(9):650-61. [PMID: 19884626]

INFECȚIE MASCULINĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Infertilitatea la cuplu este de origine masculină în 50% din cazuri.

► Unele dintre cauze sunt hipoproducția sau hipofuncția spermatozoizilor sau obstrucția tractului genital masculin.

► Piatra de temelie a diagnosticului și tratamentului este istoricul detaliat al pacientului, examenul fizic amănunțit și analizele repetate de spermă.

► Informații generale

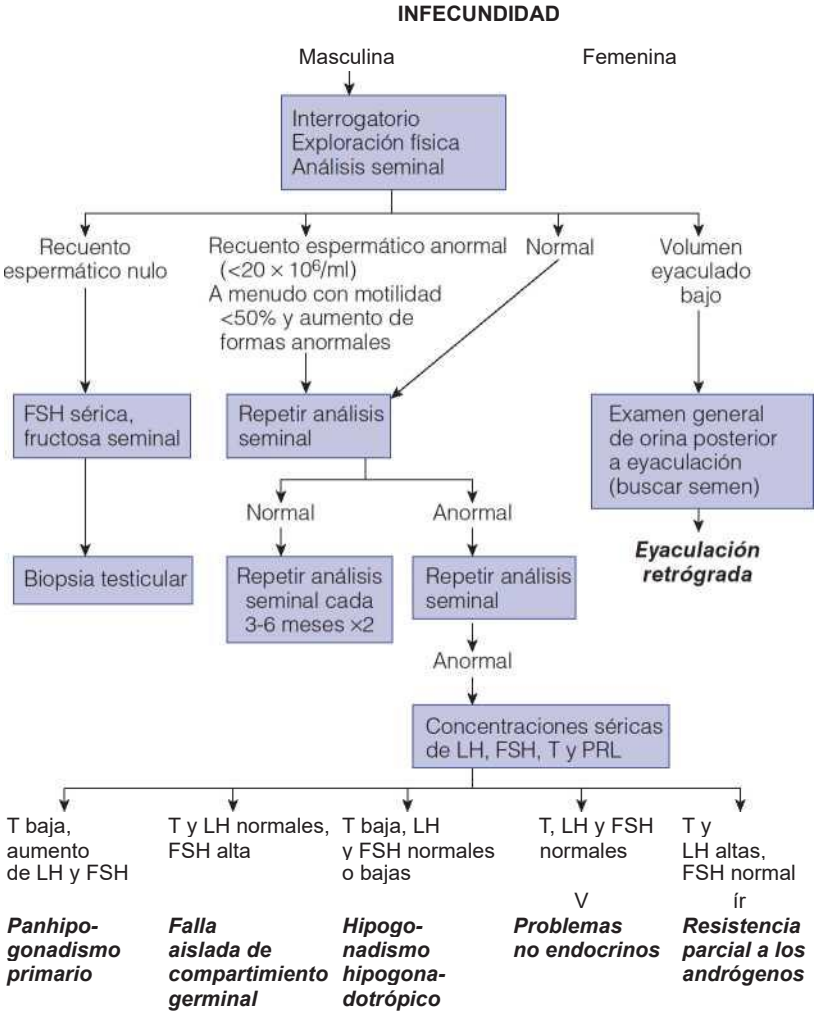
Infertilitatea, definită ca incapacitatea unui cuplu de a concepe un copil după un an de act sexual neprotejat, apare la 15 până la 20% dintre cuplurile americane. Aproximativ 33% din cazuri se datorează unui factor masculin, 33% unui factor feminin și 33% unei combinații de factori; prin urmare, este esențială evaluarea ambilor parteneri. La unele cupluri, evaluarea clinică se efectuează după șase luni de act sexual neprotejat. După un istoric medical detaliat și un examen fizic, se efectuează o analiză a spermei, care trebuie repetată de cel puțin două ori sau în două ocazii separate (Fig. 23-1). Deoarece spermatogeneza durează aproximativ 74 de zile, este important să se revizuiască toate evenimentele care s-ar fi putut produce în ultimele trei luni. Unele tipuri de infertilitate masculină cresc riscul bărbaților de a dezvolta ulterior cancer cu celule (ca) și droguri (alcool, tutun, marijuana). Obiceiurile sexuale, frecvența și momentul actului sexual, utilizarea lubrifianților și experiențele anterioare de fertilitate ale fiecărui partener sunt germinale testiculare. Prin urmare, este important să se consilieze și să se împuternicească pacientul în mod corespunzător pentru a-și efectua propriul examen testicular.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Interviul ar trebui să includă leziuni testiculare anterioare (torsiune , criptorhidie, traumatisme), infecții (orhită oreion, epididimită), factori de mediu (căldură excesivă, radiații, chimioterapie, expunere prelungită la pesticide) și medicamente (steroizii anabolizanți, cimetidina și spironolactona afectează spermatogeneza; fenitoina scade FSH; sulfasalazina și nitrofurantoina afectează motilitatea spermatozoizilor).

importante . Scăderea libidoului și durerile de cap, tulburările de vedere sau galactoreea sugerează o tumoră hipofizară. Antecedentele medicale sau chirurgicale pot releva boli tiroidiene sau hepatice



Referir para adopción

▲ **Figura 23-1.** Infecundidad masculina: valoración del factor masculino en la infecundidad. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; T, testosterona. (Tomada de Nicoll D, et al [editors]: *Pocket Guide to Diagnostic Tests.* McGrawHill, 2004. Adaptada con autorización de Swerdloff RS, et al. Evaluation of the male partner of an infertile couple. An algorithmic approach. JAMA. 1982 May 7;247(17):2418-22. Copyright © 1982 by The American Medical Association.)

(anomalii ale spermatogenezei), neuropatie diabetică (ejaculare retrogradă sau anejaculare), intervenții chirurgicale pelvine sau retroperitoneale radicale (absența emisiei seminale secundară leziunilor nervului simpatic) sau repararea herniei (leziuni ale canalului deferent sau ale vascularizației testiculare).

În timpul examenului fizic, trebuie acordată o atenție deosebită manifestărilor hipogonadismului: caracteristici sexuale secundare subdezvoltate, distribuție scăzută a pilozității corporale cu model masculin (axilar, corporal, facial, pubian), forma corpului și ginecomastia. Conținutul scrotal trebuie evaluat cu atenție. Dimensiunea testiculelor trebuie înregistrată (dimensiune aproximativ normală, 4,5 x 2,5 cm; volum, 18 ml). Varicocelele anormal dilatate și venele regurgitante ale plexului pampiniform trebuie identificate cu pacientul în poziție verticală, deoarece uneori sunt detectabile doar cu manevra Valsalva. Canalul deferent, epididimul și prostata trebuie palpate (absența totală sau parțială a canalului deferent indică prezența fibrozei chistice sau absența congenitală bilaterală sau unilaterală a canalului deferent).

B. Date de laborator

Analiza spermei se efectuează după două până la trei zile de abstinența ejaculatorie. Proba trebuie analizată în prima oră după recoltare. O concentrație anormală de spermatozoizi este <15 milioane/ml (**oligospermia** este prezența a mai puțin de 15 milioane de spermatozoizi/ml în probă; **azoospermia** este absența spermatozoizilor). Volumele normale de spermă variază de la 1,5 la 5 ml (un volum <1,5 ml poate rezulta din tamponarea inadecvată a aciditățiivaginale, iar o astfel de deficiență ar putea fi cauzată de ejacularea retrogradă, obstrucția ductului ejaculator sau deficitul de androgeni). Pe baza criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății, prezența a 50 până la 60% celule mobile este considerată normală. Conform ghidurilor Krueger, motilitatea anormală este considerată normală în mai mult de 30% din cazuri sau morfologia normală în mai mult de 4%. Motilitatea anormală este secundară unui varicocel, anticorpi antispermatici, infecției, anomaliilor flagelare ale spermatozoizilor sau obstrucției parțiale a unui duct ejaculator. Morfologia anormală este secundară unui varicocel, infecției sau expunerii.

Când numărul de spermatozoizi este scăzut (<15 milioane/ml) sau dacă există vreun motiv din istoricul medical și examenul fizic pentru a suspecta o problemă endocrină, pacientul trebuie evaluat din perspectivă endocrinologică. Primele teste sunt FSH și testosteronul seric. Dacă se constată vreo anomalie, se efectuează alte teste, cum ar fi LH și prolactina. Nivelurile crescute de FSH și LH și testosteronul redus (hipogonadism hipergonadotrop) sunt asociate cu insuficiența testiculară primară. Nivelurile reduse de FSH și LH, împreună cu testosteronul atenuat, sunt observate în insuficiența testiculară secundară (hipogonadism hipogonadotrop) și pot fi de origine hipotalamică sau hipofizară. Prolactina serică crescută poate fi cauzată de un prolactinom hipofizar.

C. Studii genetice

Bărbații cu concentrații de spermatozoizi <10 milioane/ml ar trebui să fie supuși testelor pentru microdelețiile cromozomului Y și cariotipării. Delețiile brațului lung al cromozomului Y provoacă azoospermie sau oligospermie legate de vârstă și spermatogeneză afectată, care se transmit fiilor. Cariotiparea relevă uneori sindromul Klinefelter. Absența parțială sau completă a canalului deferent necesită testare imediată pentru mutații ale fibrozei chistice.

D. Imagistică

Ecografia scrotală permite identificarea varicocelului subclinic. Vasografia este utilă la pacienții cu suspiciune de obstrucție a canalelor genitale. La bărbații cu volum ejaculat redus fără dovezi de ejaculare retrogradă, trebuie efectuată o ecografie transrectală pentru a examina prostata și veziculele seminale. La bărbații cu niveluri crescute de prolactină sau hipogonadism hipogonadotrop, trebuie efectuat RMN al șeii turcice pentru a evalua glanda pituitară anterioară. RMN-ul pelvisului și scrotului este luat în considerare la bărbații ale căror testicule nu pot fi identificate în sacul scrotal la examenul fizic sau la ecografie.

E. Studii speciale

La pacienții cu volum scăzut de ejaculare, trebuie efectuate teste de urină post-ejaculatorie pentru a detecta spermatozoizii din centru , iar probele trebuie analizate pentru a exclude ejacularea retrogradă.

În cazurile de motilitate sever redusă, trebuie evaluată viabilitatea spermatozoizilor și prezența autoanticorpilor . Prezența a peste un milion de celule rotunde pe mililitru necesită un test de colorare cu esterază leucocitară (în condiții normale, se observă celule germinale imature, dar uneori celulele inflamatorii necesită tratament).

► Tratament

A. Măsuri generale

Este important să se discute cu partenerul momentul potrivit pentru actul sexual în raport cu ciclul ovulator al femeii, precum și necesitatea evitării lubrifianților spermicizi. În cazurile de expunere la substanțe toxice pentru gonade sau factori legați de medicamente, administrarea agentului cauzal trebuie întreruptă. Pacientele cu infecții active ale tractului urinar trebuie tratate cu un tratament adecvat cu antibiotice.

B. Varicocel

Varicocelectomia se efectuează prin oprirea fluxului sanguin retrograd în venele cordonului spermatic. Ligatura chirurgicală se efectuează subinghinal, inghinal, retroperitoneal sau laparoscopic. Se poate efectua și embolizarea venografică percutanată a varicocelului, dar rata de recurență a acestuia este mai mare.

C. Tratament endocrin

Hipogonadismul hipogonadotrop se corectează cu gonadotropină corionică odată ce orice boală subiacentă este exclusă sau corectată.

uretral representan uretritis no gonocócica y el patógeno más frecuente es *C. trachomatis*. En la variedad no transmitida por contacto sexual, el examen general de orina revela piuria, bacteriuria y grados variables de hematuria. Los cultivos urinarios muestran el patógeno causal.

D. Tratamentul disfuncției ejaculatorii

Unii pacienți cu ejaculare retrogradă se ameliorează cu agoniști ***alfa -adrenergici*** (pseudoefedrină, 60 mg oral la fiecare 8 ore) sau imipramină (25 mg oral la fiecare 8 ore). Dacă tratamentul medical eșuează, trebuie colectată urina post-ejaculatorie pentru inseminare intrauterină. Absența ejaculării se tratează prin stimulare vibratorie sau electroejaculare în anumite cazuri.

E. Obstrucție ductală

Obstrucția canalelor ejaculatoare se corectează prin rezecție transuretrală a canalelor din uretra prostatică. Dacă se suspectează obstrucția canalului deferent sau a epididimului, localizarea obstrucției trebuie determinată prin vasografie înainte de tratamentul chirurgical, cu excepția cazurilor în care s-a efectuat în prealabil o vasectomie . Cel mai bun tratament pentru obstrucția canalului deferent este vasovasostomia microchirurgicală sau vasoepididimostomia.

F. Tehnici de reproducere asistată

Alte opțiuni pentru pacienții la care alte măsuri de corectare a -concentrației, motilității sau funcției reduse a spermatozoizilor eșuează includ inseminarea intrauterină, fertilizarea *in vitro* și injecția intracitoplasmatică de spermatozoizi (ICSI). Datorită ISI, chiar și pacienții azoospermici pot avea copii, deoarece spermatozoizii sunt extrași chirurgical din testicule, epididim sau canalul deferent.

► Când să se facă referire

- Cupluri cu infertilitate clinică sau îngrijorări cu privire la -capacitatea de fertilitate.
- Bărbați cu probleme genitale, diagnostice genetice sau sindroame care împiedică fertilitatea naturală.

Goldstein M și colab. Managementul microchirurgical al infertilității masculine. Nat Clin Pract Urol. Iulie 2006;3(7):381-91. [PMID: 16835626]

Comitetul de politici privind cele mai bune practici în domeniul infertilității masculine al Asociației Americane de Urologie; Comitetul de practică al Societății Americane de Medicină Reproductivă. Raport privind evaluarea optimă a bărbatului infertil. Fertil Steril. 2006 noiembrie;86(5 Suppl 1):S202-9. [PMID: 17055823] Comitetul de practică al Societății Americane de Medicină Reproductivă în colaborare cu Societatea pentru Reproducere Masculină și Urologie. Evaluarea bărbatului azoospermic. Fertil Steril. 2008 noiembrie;90(5 Suppl):S74-7. [PMID: 19007652]

Richardson I și colab. Rezultatele tratamentului varicocelectomiei: o analiză critică actualizată. Urol Clin North Am. Mai 2008; 35(2):191-209. [PMID: 18423240]

Walsh TJ și colab. Risc crescut de cancer cu celule germinale testiculare la bărbații infertili. Arch Intern Med. 23 februarie 2009;169(4):351-6. [PMID: 19237718]

Walsh TJ și colab. Genetica infertilității masculine. Semin Reprod Med. 2009 Mar;27(2):124-36. [PMID: 19247914]

HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Simptome de obstrucție sau iritație în timpul urinării.

► Mărirea prostatei este probabil detectată în timpul unui tuș rectal.

► Absența infecției tractului urinar, a tulburărilor neurologice, a stenozei, a neoplasmului malign de prostată sau vezică urinară.

► Generalități

Hiperplazia benignă de prostată (HBP) este cea mai frecventă tumoră benignă la bărbați, iar incidența sa este legată de vârstă. Prevalența HBP în studiile de autopsie crește de la aproximativ 20% în rândul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 41 și 50 de ani la 50% în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 de ani și la peste 90% în rândul celor peste 80 de ani. Deși dovezile clinice ale bolii sunt mai puțin frecvente, simptomele obstrucției prostatice sunt, de asemenea, legate de vârstă. Până la vârsta de 55 de ani, aproximativ 25% dintre bărbați raportează simptome obstructive în timpul urinării. Până la vârsta de 75 de ani, 50% dintre bărbați prezintă o scădere a forței și calibrului jetului urinar.

Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperplaziei benigne de prostată (HBP) nu sunt bine înțeleși. Unele studii sugerează o predispoziție genetică, în timp ce altele au identificat diferențe rasiale. Aproximativ jumătate dintre bărbații sub 60 de ani care sunt supuși unei intervenții chirurgicale pentru HBP au o formă moștenită a afecțiunii. Această formă este cel mai probabil o trăsătură autosomal dominantă, iar rudele de gradul întâi ale acestor pacienți au un risc relativ de aproape patru ori mai mare.

► Manifestări clinice

A. Simptome

Simptomele hiperplaziei benigne de prostată (HBP) pot fi împărțite în obstructive și iritative. Simptomele obstructive includ ezitare, scăderea forței și a calibrului jetului urinar, senzația de golire incompletă a vezicii urinare, urinare dublă (a doua urinare în mai puțin de 2 ore), efortul de a urina și driblingul post-micțional. Simptomele iritative includ urgența, frecvența și nicturia.

al *Asociației Americane de Urologie* (AUA) (Tabelul 23-4) este probabil cel mai important instrument pentru evaluarea pacienților cu această tulburare și ar trebui calculat pentru toți pacienții înainte de inițierea tratamentului. Răspunsurile la șapte întrebări cuantifică severitatea disconfortului obstructiv sau iritativ pe o scală de la 0 la 5. Astfel, scorul variază de la 0 la 35, cu o creștere a severității simptomelor.

Trebuie efectuat un interviu detaliat axat pe tractul urinar pentru a exclude alte posibile cauze ale simptomelor, cum ar fi cancerul de prostată sau afecțiuni care nu au legătură cu prostata , cum ar fi infecția tractului urinar, vezica urinară neurogenă sau strictura uretrală.

B. Semne

Întotdeauna trebuie efectuate un examen fizic, un tușeu rectal și o

tratamentul chirurgical la subiecții care optează pentru tratamentul cu penetrare corporală.

Cuadro 23-4. Índice sintomático de la *American Urological Association* para la hiperplasia prostàtica benigna.[1]

Preguntas que deben responderse	Ninguna	Menos de una de cada cinco veces	Menos de la mitad de las veces	Más o menos la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido la sensación de no vaciar la vejiga por completo después de terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
2. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido que orinar de nuevo en menos de 2 h después de orinar?	0	1	2	3	4	5
3. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha detenido y comenzado de nuevo varias veces mientras orina?	0	1	2	3	4	5
4. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido dificultad para posponer la micción?	0	1	2	3	4	5
5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha orinado un chorro débil?	0	1	2	3	4	5
6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido que pujar o hacer esfuerzo para iniciar la micción?	0	1	2	3	4	5
7. En el último mes, ¿cuál fue el número común de veces que se levantó a orinar desde que se acostó a dormir hasta que se levantó por la mañana?	0	1	2	3	4	5

[1]La suma de siete números encerrados en un círculo equivale a la calificación sintomática. Véase el texto para obtener una explicación.
Reproducido con autorización de Barry MJ et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1992 Nov;148(5):1549-57.

evaluare neurologică specifică . Se notează dimensiunea și consistența prostatei, dar dimensiunea nu este legată de severitatea simptomelor sau de gradul de obstrucție. Hiperplazia benignă de prostată are aproape întotdeauna ca rezultat o mărire netedă, fermă și elastică a prostatei. Prezența indurației ar trebui să alerteze medicul cu privire la posibilitatea cancerului și sunt necesare evaluări suplimentare (de exemplu, PSA, ecografie transrectal și biopsie). Abdomenul inferior trebuie examinat pentru a evalua distensia vezicii urinare.

C. Date de laborator

Trebuie efectuată o analiză de urină pentru a exclude infecția și hematuria. Măsurarea PSA seric este considerată opțională, deși majoritatea medicilor o includ în evaluarea inițială, mai ales dacă speranța de viață este mai mare de 10 ani. PSA crește, fără îndoială, capacitatea de detectare a cancerului de prostată în comparație cu tușeul rectal singur; cu toate acestea, deoarece există o suprapunere semnificativă între nivelurile observate în hiperplazia benignă de prostată și cancerul de prostată, utilizarea sa rămâne controversată (vezi mai jos secțiunea despre screening-ul cancerului de prostată).

D. Imagistică

Studiile imagistice ale tractului urinar superior (CT sau ecografie renală) sunt recomandate numai în prezența unor boli urinare concomitente sau a complicațiilor hiperplaziei benigne de prostată (de exemplu, hematurie, infecție a tractului urinar, insuficiență renală, antecedente de litiază).

E. Cistoscopie

Cistoscopia nu este recomandată pentru a stabili necesitatea tratamentului, ci mai degrabă pentru a ajuta la decizia privind

F. Teste suplimentare

Cistometria și profilurile urodinamice ar trebui rezervate persoanelor cu suspiciune de boli neurologice sau cu rezultate slabe în urma intervențiilor chirurgicale la prostată. Măsurarea vitezei de curgere, cuantificarea volumului rezidual de urină și studiile presiune-debit sunt considerate opționale.

Diagnostic diferențial

Un istoric de instrumentare uretrală, uretrită sau traumatism indică faptul că strictura uretrală sau contractura colului vezicii urinare trebuie excluse. Hematuria și durerea sunt adesea asociate cu calculi vezicii urinare. Carcinomul prostatic poate fi detectat prin anomalii la tușeul rectal sau un nivel crescut de PSA (**vezi Cancerul de prostată în Capitolul 39**). O infecție a tractului urinar imită simptomele iritative ale hiperplaziei benigne de prostată și este ușor de identificat prin analiza urinei și cultură; cu toate acestea, o astfel de infecție poate fi, de asemenea, o complicație a hiperplaziei benigne de prostată. Carcinomul vezicii urinare, în special carcinomul *in situ,* se prezintă, de asemenea, cu disconfort iritativ în timpul urinării, dar analiza urinei arată aproape întotdeauna dovezi de hematurie (**vezi Cancerul vezicii urinare în Capitolul 39**). Pacienții cu vezică neurogenă pot prezenta, de asemenea, multe dintre semnele și simptomele hiperplaziei benigne de prostată. Cu toate acestea,

se constată adesea un istoric de boli neurologice, accident vascular cerebral, diabet sau leziuni ale măduvei spinării; examenul fizic relevă scăderea senzației la nivelul perineului sau extremităților inferioare sau anomalii ale tonusului sfincterului rectal sau ale - reflexului bulbar-venos. Disfuncția intestinală concomitentă (constipația) sugerează, de asemenea, posibilitatea unei tulburări neurologice.

► Tratament

Există ghiduri de practică clinică pentru evaluarea și tratamentul pacienților cu hiperplazie benignă de prostată (Fig. 23-2). După evaluare, așa cum este descris mai sus, pacienților trebuie să li se ofere mai multe opțiuni de tratament pentru hiperplazia benignă de prostată. Aceștia sunt sfătuiți să se consulte cu medicul lor de familie și să ia o decizie bazată pe eficacitatea relativă și efectele secundare ale opțiunilor de tratament (Tabelul 23-5).

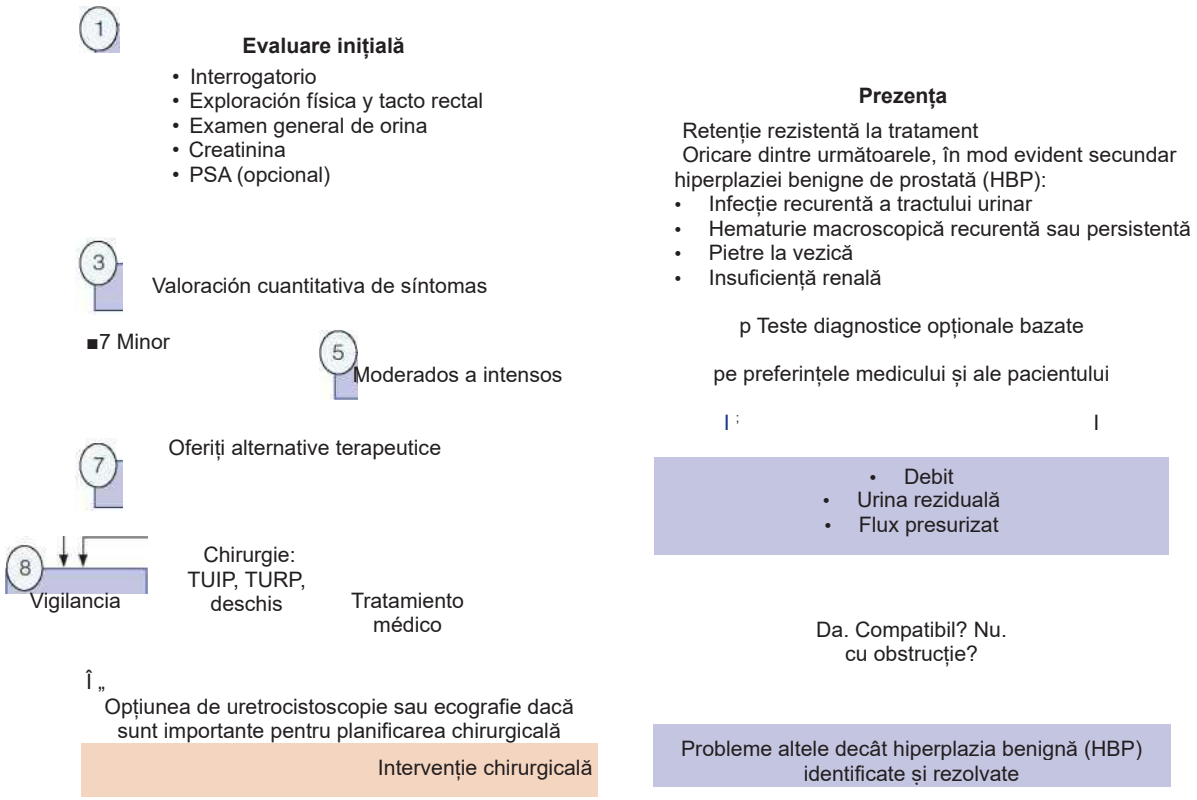
Pacienții cu simptome ușoare (scoruri AUA de la 0 la 7) trebuie tratați conservator. Indicațiile absolute pentru intervenția chirurgicală includ retenția urinară rezistentă la tratament (când cel puțin o încercare de a îndepărta cateterul eșuează), diverticulii vezicii urinare mari sau oricare dintre următoarele sechele care apar în hiperplazia benignă de prostată: infecție recurentă a tractului urinar, hematurie macroscopică recurentă, calculi vezicii urinare sau insuficiență renală cronică.

A. Supraveghere

Riscul de progresie sau complicații este incert. Cu toate acestea , la bărbații cu boală simptomatică, progresia este în mod clar inevitabilă, iar unii indivizi experimentează o ameliorare spontană sau o rezoluție a simptomelor.

Studiile retrospective privind evoluția hiperplaziei benigne de prostată (HBP) sunt adesea părtinitoare, parțial din cauza selecției pacienților, dar și din cauza tipului și duratei perioadei de supraveghere. Foarte puține studii prospective au fost publicate care să evalueze progresia bolii. O serie mică de studii a arătat că aproximativ 10% dintre bărbații simptomatici progresează spre retenție urinară, în timp ce 50% experimentează o ameliorare marcată sau o rezoluție a simptomelor. A fost publicat un studiu randomizat amplu care a comparat finasterida cu placebo la bărbați cu boală simptomatică moderată până la severă și mărire a prostatei detectată prin tușeu rectal. Pacienții din grupul placebo au avut un risc de 7% de a dezvolta retenție urinară în decurs de patru ani.

Bărbații cu simptome moderate sau severe pot fi, de asemenea, tratați în acest mod, dacă doresc. Intervalul optim de urmărire și parametrii specifici de evaluare pentru intervenție nu au fost definiți.



▲ **Figura 23-2. Diagrama deciziei în hiperplazia benignă de prostată.** ERP, tușeu rectal; PSA, antigen specific prostatei; HBP, hiperplazie benignă de prostată; TUIP, incizie transuretrală a prostatei; TURP, rezecție transuretrală a prostatei.

Tabelul 23-5. Bilanțul general al rezultatelor tratamentului pentru hiperplazia benignă de prostată. [1]

Rezultat	TUIP	Operațiune deschisă	TURP	Așteptare atentă	Blocanți către	Finasteridă [2]
Oportunitate de îmbunătățire [1]	78-83%	94-99,8%	75-96%	31-55%	59-86%	54-78%
Gradul de ameliorare a simptomelor (scădere procentuală a evaluării simptomelor)	73%	79%	85%	Un străin	51%	31%
Morbiditate și complicații [1]	2,2-33,3%	7-42,7%	5,2-30,7%	1-5%	2,9-43,3%	13,6-8,8%
Deces în 30-90 de zile [1]	0,2-1,5%	1-4,6%	0,5-3,3%	0,8%	0,8%	0,8%
Incontinență totală [1]	0,1-1,1%	0,3-0,7%	0,7-1,4%	2%	2%	2%
Necesitatea tratamentului chirurgical pentru complicațiile chirurgicale [1]	1,3-2,7%	0,6-14,1%	0,7-10,1%	0	0	0
Disfuncție erectilă [1]	3,9-24,5%	4,7-39,2%	3,3-34,8%	3%	3%	2,5-5,3%
Ejacularea retrogradă	6-55%	36-95%	25-99%	0	4-11%	0
Pierderea locului de muncă în zile	7-21	21-28	7-21	1	3.5	1,5%
Ședere în spital în zile	1-3	5-10	3-5	0	0	0

„Interval de încredere de 90%."

[2] Majoritatea datelor analizate pentru finasteridă provin din trei studii care au impus prezența unei prostate mărite pentru includere. Probabilitatea de ameliorare la bărbații cu simptome, dar cu mărire minimă a prostatei, poate fi mult mai mică, așa cum s-a recunoscut în *studiul VA Cooperative*.

TUIP, incizie transuretrală a prostatei; TURP, rezecție transuretrală a prostatei.

B. Tratament medical

1. Alfa- blocante . ***Alfa-*** blocantele pot fi clasificate în funcție de selectivitatea lor pentru receptori și de timpul lor de înjumătățire (Tabelul 23-6).

Prazosinul este eficient, dar doza trebuie ajustată și trebuie - administrat de două ori pe zi. Reacțiile adverse tipice includ hipotensiune ortostatică, amețeli, oboseală, ejaculare retrogradă, rinită și cefalee.

Alfa-blocantele cu acțiune prelungită permit administrarea o dată pe zi; cu toate acestea, titrarea este necesară deoarece efectele secundare sunt similare cu cele observate la prazosin. Terazosinul ameliorează simptomele și, în multe studii, este superior placebo sau finasteridei. Terazosinul se inițiază cu o doză orală de 1 mg timp de trei zile, crescută la 2 mg timp de 11 zile și apoi la 5 mg oral pe zi. Dacă este necesar, se crește la 10 mg oral pe zi. Doxazosinul se inițiază cu 1 mg oral pe zi timp de șapte zile, crescută la 2 mg zilnic timp de încă șapte zile și apoi la 4 mg.

Tabelul 23-6. Bloc alfa pentru hiperplazia benignă de prostată.

Droguri	Acțiune	Doză orală
Fenoxibenzamină	Blocul către 1 și 2	5-10 mg de două ori pe zi
Prazosin	Bloc până la 1	1-5 mg de două ori pe zi
Terazosin	Bloc până la 1	1-10 mg pe zi
Doxazosin	Bloc până la 1	1-8 mg pe zi
Alfuzosin	Bloc până la 1	10 mg pe zi
Tamsulosin	Bloc până la primul	0,4 sau 0,8 mg pe zi

zilnic. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 8 mg zilnic, pe cale orală. Alfuzosina este un alfa-blocant cu acțiune prelungită; se administrează în doză de 10 mg, pe cale orală, o dată pe zi și nu necesită ajustarea dozei.

Receptorii alfa- 1a sunt localizați în prostată și în colul vezicii urinare. Blocarea selectivă a acestor receptori produce mai puține efecte secundare decât tratamentul cu alfa-blocante (hipotensiune ortostatică, amețeli, rinită și cefalee), evitând astfel necesitatea ajustării dozei. Doza de tamsulosin este de 0,4 mg administrată oral o dată pe zi, la 30 de minute după masă. Au fost efectuate mai multe studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au comparat terazosinul, doxazosinul, tamsulosinul și alfuzosinul cu placebo. Toate medicamentele au demonstrat siguranță și eficacitate.

-alfa reductazei . Finasterida este un inhibitor al 5-alfa reductazei care blochează conversia testosteronului în dihidrotestosteron. Acest medicament acționează asupra componentei epiteliale a prostatei, rezultând o scădere a dimensiunii glandei și o ameliorare a simptomelor. Sunt necesare șase luni de tratament pentru a obține efecte maxime asupra dimensiunii prostatei (reducere cu 20%) și ameliorarea simptomelor.

Au fost efectuate mai multe studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au comparat finasterida cu placebo. Eficacitatea, siguranța și durabilitatea au fost bine stabilite. Cu toate acestea, ameliorarea simptomatică se observă doar la persoanele cu mărire a prostatei (>40 ml măsurată prin ecografie). Reacțiile adverse includ scăderea libidoului, volumul ejaculat redus și disfuncția erectilă. Nivelurile serice de PSA sunt reduse cu aproximativ 50% la subiecții care primesc finasteridă. Prin urmare, nivelurile serice de PSA obținute la pacienții care iau finasteridă trebuie dublate pentru a fi comparate cu nivelurile anterioare tratamentului.

Un raport sugerează că tratamentul cu finasteridă poate reduce incidența retenției urinare și necesitatea tratamentului chirurgical la bărbații cu mărire și simptome moderate până la severe ale prostatei. Cu cât prostata este mai mare după 40 ml, cu atât este mai mare reducerea aparentă a riscului relativ. Cu toate acestea, identificarea optimă a pacienților potriviți pentru tratamentul profilactic nu a fost încă stabilită. Dutasterida este un inhibitor al 5a reductazei bine tolerat, a cărui eficacitate pare a fi similară cu cea a finasteridei; doza este de 0,5 mg administrată oral, o dată pe zi.

Atât finasterida, cât și dutasterida au demonstrat eficiența ca agenți chimiopreventivi pentru cancerul de prostată în studii clinice randomizate de lungă durată. O reducere cu 25% a riscului a fost observată atât la bărbații cu risc scăzut, cât și la cei cu risc ridicat de cancer de prostată.

3. Terapie combinată. *Studiul Cooperativ al Administrației Veteranilor,* cu patru grupuri, a comparat placebo, finasteridă administrată singură, terazosin administrat singură și combinația de finasteridă și terazosin. Peste 1.200 de persoane au participat, iar s-au observat scăderi semnificative ale scorurilor simptomelor și creșteri ale debitului urinar doar în grupurile care au inclus terazosin. Cu toate acestea, dimensiunea mare a prostatei nu a fost un criteriu de includere; de fapt, dimensiunea prostatei în acest studiu a fost mult mai mică decât în studiile controlate anterioare care au utilizat finasteridă (32 vs. 52 ml). Alte studii randomizate, controlate cu placebo, care au comparat finasterida cu placebo la bărbații cu simptome ale tractului urinar inferior și prostată mărită au arătat că finasterida este utilă în ameliorarea simptomelor, creșterea debitului urinar și reducerea riscului de complicații secundare hiperplaziei benigne de prostată, precum și în scăderea numărului de pacienți care necesită tratament chirurgical pentru această afecțiune. Studiul Terapia Medicală a Simptomelor Prostatice a fost un studiu amplu, randomizat, controlat cu placebo, care a comparat finasterida, doxazosina, combinația ambelor și placebo la 3.047 de bărbați urmăriți timp de o medie de 4,5 ani. Terapia combinată pe termen lung cu doxazosin și finasteridă a fost sigură și a redus riscul de progresie clinică a hiperplaziei benigne de prostată mult mai mult decât oricare dintre medicamente administrate singure. Terapia combinată și finasterida administrată singure au redus riscul pe termen lung de retenție urinară acută și necesitatea tratamentului cu penetrare. Schema terapeutică combinată a implicat riscul de efecte secundare suplimentare și costul a două medicamente.

4. Fitoterapia. Fitoterapia este utilizarea plantelor sau a extractelor de plante în scopuri medicinale. Utilizarea sa în hiperplazia benignă de prostată (HBP) este populară în Europa de ani de zile, iar utilizarea sa în Statele Unite a crescut ca urmare a entuziasmului pacienților. Utilizarea diferitelor plante, cum ar fi fructele de saw palmetto, scoarța *de Pygeum africanum* , rădăcina *de Echinacea purpurea* și *Hypoxis rooperi* , polenul și extractul de frunze de aspen, a devenit populară. Mecanismele de acțiune ale acestor agenți sunt necunoscute. Un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, realizat în 2006, nu a relevat nicio îmbunătățire a simptomelor, a debitului urinar sau a calității vieții la bărbații cu HBP tratați cu saw palmetto comparativ cu placebo.

C. Tratament chirurgical convențional

1. *transuretrală* a prostatei (TURP *).* Până la 95% din prostatectomii pot fi efectuate endoscopic. Majoritatea acestor proceduri sunt efectuate cu bloc epidural și necesită o spitalizare de una până la două zile. Scorurile simptomelor și îmbunătățirea debitului urinar sunt mai pronunțate după TURP în comparație cu orice tehnică minim invazivă; cu toate acestea, spitalizarea este mai lungă. Există o controversă considerabilă cu privire la ratele potențial mai mari de morbiditate și mortalitate asociate cu TURP în comparație cu chirurgia deschisă, dar ratele mai mari observate într-un studiu sunt probabil legate de comorbidități mai semnificative în rândul pacienților cu TURP decât în rândul celor supuși unei intervenții chirurgicale deschise. Mai multe alte studii nu au reușit să confirme o diferență în ceea ce privește mortalitatea atunci când s-au controlat vârsta și comorbiditățile. Riscurile TURP sunt ejacularea retrogradă (75%), disfuncția erectilă (5 până la 10%) și incontinența urinară (<1%). Complicațiile includ hemoragie, strictură uretrală sau contractură a colului vezicii urinare, perforație a capsulei prostatice cu extravazare și, dacă este severă, sindrom de rezecție transuretrală, care este o stare hipervolemică și hiponatremică secundară absorbției soluției de irigare hipotonice. Manifestările clinice ale acestui sindrom includ greață, vărsături, confuzie, hipertensiune arterială, bradicardie și tulburări de vedere. Riscul sindromului de rezecție transuretrală crește atunci când timpul chirurgical depășește 90 de minute. Tratamentul include administrarea de diuretice și, în cazuri severe, soluție salină hipertonică (vezi Hiponatremie, Capitolul 21).

2. *Incizia transuretrală* a prostatei (ITUP *).* Persoanele cu simptome moderate până la severe și o prostată mică prezintă adesea hiperplazie a comisurii posterioare sau un „gât vezical înalt". Acești pacienți beneficiază adesea de această procedură. Este mai rapidă și asociată cu o morbiditate mai mică decât TURP. Rezultatele la pacienții bine selectați sunt similare, deși este raportată o rată mai mică de ejaculare retrogradă (25%).

3. Prostatectomie deschisă simplă. Când prostata este prea mare pentru a fi îndepărtată endoscopic, este necesară enucleația deschisă. Termenul „prea mare" depinde de experiența chirurgului cu RTUP. Glandele cu o greutate mai mare de 100 g sunt aproape întotdeauna luate în considerare pentru enucleația deschisă. Pe lângă dimensiune, alte indicații relative pentru prostatectomia deschisă includ diverticulul vezical concomitent sau calculii vezicii urinare și fezabilitatea adoptării poziției de litotomie dorsală.

Prostatectomia deschisă poate fi efectuată printr-o abordare suprapubiană sau retropubiană. Prostatectomia suprapubiană simplă se efectuează folosind o tehnică transvezicală și este procedura de elecție atunci când există o anomalie vezicală asociată. După îndepărtarea adenomului, se introduc un cateter uretral și un cateter suprapubian înainte de închidere.

În prostatectomia retropubiană simplă, nu se pătrunde în vezica urinară . În schimb, se face o incizie transversală în capsula chirurgicală a prostatei, iar adenomul este enucleat așa cum s-a descris anterior. La sfârșitul procedurii este necesar doar un cateter uretral.

1. Tratament cu laser. Au fost utilizate mai multe tehnici de necroză de coagulare. Prostatectomia transuretrală cu laser se efectuează sub ghidaj ecografic transrectal. Instrumentul este plasat în uretra, iar ecografia transrectal este utilizată pentru a ghida dispozitivul în timp ce se aplică tracțiune de la colul vezicii urinare până la apex. Adâncimea tratamentului este monitorizată cu ultrasunete.

Majoritatea urologilor preferă tehnicile laser cu vizualizare directă. Necroza de coagulare vizualizată se efectuează sub control cistoscopic; fibra laser este secționată prin țesutul prostatic în mai multe zone desemnate, în funcție de dimensiunea și configurația glandei. Au fost descrise tehnici de cuadrant și segment de 60° pentru lobii laterali, cu tratamente suplimentare care vizează lobul

D. Tratamiento con mínima penetración corporal

median mărit. Tehnicile de coagulare nu provoacă un defect vizual imediat în uretra prostatică, iar țesutul se desprinde în câteva săptămâni și până la trei luni după procedură.

Tehnicile de ablație vizuală prin contact necesită mai mult timp în sala de operație, deoarece fibra este plasată în contact direct cu țesutul prostatic, care este vaporizat. Fotovaporizarea prostatei, o tehnică laser alternativă, utilizează un laser KTP de mare putere. Aceasta creează un defect imediat în uretra prostatică, similar cu cel observat în rezecția transuretrală a prostatei (TURP).

În tratamentul cu laser interstițial, fibrele sunt plasate direct în prostată, aproape întotdeauna sub ghidaj cistoscopic. Simptomele de iritație urinară pot fi mai puțin severe la acești pacienți, deoarece mucoasa este conservată, iar organismul reabsoarbe țesutul prostatic în loc să îl împrăștie.

Avantajele chirurgiei cu laser includ sângerări minime, apariția rară a sindromului de rezecție transuretrală , posibilitatea tratării pacienților care primesc anticoagulante și natura ambulatorie a procedurii. Dezavantajele includ lipsa țesutului pentru examinarea histopatologică, o perioadă de cateterizare postoperatorie mai lungă, iritații urinare mai frecvente și costul fibrelor și generatoarelor laser.

Sunt necesare studii ample, multicentrice, randomizate, cu urmărire pe termen lung pentru a compara intervenția cu laser a prostatei cu TURP și alte metode chirurgicale minim invazive.

2. Ablația transuretrală a prostatei cu ac (TUNA ***) este*** o procedură în care un cateter uretral special conceput este introdus în uretra. Ace interstițiale cu radiofrecvență sunt apoi implementate de la vârful cateterului și penetrează mucoasa ***uretrei*** prostatice. Energia de radiofrecvență este apoi aplicată pentru a încălzi țesutul, rezultând necroză coagulativă. Mărirea gâtului vezicii urinare și a lobilor mediani nu sunt bine tratate cu această tehnică. Se observă o îmbunătățire subiectivă și obiectivă a urinării. Studiile clinice randomizate controlate care compară TUNA cu rezecția transuretrală a prostatei (TURP) arată o îmbunătățire similară a calității vieții, a debitului urinar maxim și a volumului rezidual postmicțional.

3. Electrovaporizarea transuretrală a prostatei (TURP). Această tehnică utilizează un rezectoscop standard. Curentul de densitate mare vaporizează țesutul prin căldură, creând o cavitate în uretra prostatică. Deoarece acest dispozitiv necesită viteze de baleiaj mai mici pe uretra prostatică, iar adâncimea de vaporizare este de aproximativ o treime față de cea a unei anse standard, procedura durează aproape întotdeauna mai mult decât TURP standard. Sunt necesare date comparative pe termen lung.

4. Hipertermie. Cea mai comună metodă de aplicare a hipertermiei cu microunde implică un cateter transuretral. Unele dispozitive răcesc mucoasa uretrală pentru a reduce riscul de leziuni. Cu toate acestea, dacă temperatura nu depășește 45°C, răcirea este inutilă. Scorul simptomelor și debitul se îmbunătățesc, dar (ca și în cazul chirurgiei cu laser) sunt necesare studii ample, randomizate, de urmărire pe termen lung pentru a evalua durabilitatea și rentabilitatea.

► Când să se facă referire

- Progresie spre retenție urinară.
- Când pacientul nu este mulțumit de tratamentul medical.
- Necesitatea unei operații sau a efectuării unei evaluări suplimentare (cistoscopie).

Comitetul pentru Ghiduri de Practică AUA. Ghidul AUA privind gestionarea hiperplaziei benigne de prostată (2003). Capitolul 1: Recomandări de diagnostic și tratament. J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 1):530-47. [PMID: 12853821]

Bent S și colab. Palmetto pentru hiperplazia benignă de prostată. N Engl J Med. 2006 9 februarie;354(6):557-66. [PMID: 16467543]

Kaplan SA. Actualizare privind ghidurile Asociației Americane de Urologie pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. Rev Urol. 2006;8(Supliment 4):S10-17. [PMID: 17215996]

McConnell JD și colab.; Grupul de cercetare pentru terapia medicală a simptomelor prostatice (MTOPS). Efectul pe termen lung al doxazosinului, finasteridei și terapiei combinate asupra progresiei clinice a hiperplaziei benigne de prostată. N Engl J Med. 2003 Dec 18;349(25):2387-98. [PMID: 14681504]

Roehrborn CG. Progresia hiperplaziei benigne de prostată (HBP): concept și învățăminte cheie din MTOPS, ALTESS, COMBAT și ALF-ONCE. BJU Int. Martie 2008; 101(Supliment 3):17-21. [PMID: 18307681]

Thompson IM și colab. Chimioprevenția cancerului de prostată. J Urol. 2009 august;182(2):499-507. [PMID: 19524966]

Trastornos del sistem nervos

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP
Geoffrey A. Kerchner, MD, PhD

24

CEFALEA

Durerea de cap este o afecțiune frecventă care apare din diverse motive, ceea ce face dificilă o evaluare adecvată . Durerile de cap cu debut acut sunt discutate în Capitolul 2. Durerile de cap cronice sunt adesea cauzate de migrenă, tensiune sau depresie, dar pot fi legate și de leziuni intracraniene sau cerebrale, spondiloză cervicală, boli dentare sau oculare, disfuncție a articulației temporomandibulare, sinuzită, hipertensiune arterială și o gamă largă de tulburări sistemice. Deși nu există leziuni structurale subiacente la majoritatea pacienților cu cefalee, este important să se ia în considerare această posibilitate. De exemplu, cefaleea este primul simptom la aproximativ 33% dintre pacienții cu tumori cerebrale.

Intensitatea, calitatea și localizarea durerii, și în special durata acesteia și prezența simptomelor neurologice însoțitoare, pot oferi indicii asupra cauzei subiacente. Cefaleea de tip tensional sau migrena este adesea descrisă ca durere pulsatilă; o senzație de presiune sau strângere este, de asemenea, frecventă în cazul cefaleei de tip tensional. Durerea ascuțită, înțepătoare, sugerează o origine neuritică ; durerea oculară sau periorbitală, care înțeapă sau stimulează, apare în cazul migrenei sau cefaleei histaminice; o cefalee surdă sau constantă este tipică unei tumori intracraniene. Durerea oculară sau perioculară indică o afecțiune oftalmologică; durerea asemănătoare unei benzi este frecventă în cefaleea de tip tensional, în timp ce cefaleea lateralizată este tipică în cazul migrenei sau cefaleei histaminice. La pacienții cu sinuzită, poate exista sensibilitate la palparea pielii și oaselor care acoperă sinusurile paranazale. Când există o masă intracraniană, cefaleea poate fi focală sau generalizată; la subiecții cu nevralgie trigeminală sau glosofaringiană, durerea este localizată în distribuția uneia dintre ramurile nervului trigemen sau, respectiv, a faringelui și meatului auditiv extern.

Au fost investigați mai mulți factori declanșatori. Un episod recent de sinuzită sau febră de fân, o procedură stomatologică, o leziune cerebrală sau simptome care indică o infecție virală sugerează boala de bază. Migrena este exacerbată de stresul emoțional, oboseală, alimente care conțin nitriți sau tiramină sau menstruație. Alcoolul poate declanșa dureri de cap histaminice. Disfuncția articulației temporomandibulare provoacă dureri de cap sau dureri faciale declanșate de mestecat, putând provoca și nevralgie trigeminală sau glosofaringiană; uneori, claudicația masticatorie apare în arterita cu celule gigante. Cefaleea indusă de tuse apare în cazul leziunilor structurale ale fosei posterioare, dar în multe cazuri, nu se poate identifica o sursă specifică.

Momentul debutului simptomelor este important. La persoanele cu o tumoră intracraniană sau apnee în somn, durerile de cap sunt aproape întotdeauna cele mai intense la trezire. Durerile de cap histaminice tind să apară la aceeași oră în fiecare zi sau noaptea. Durerile de cap tensionale se agravează odată cu stresul sau spre sfârșitul zilei.

Debutul unei dureri de cap severe la o persoană anterior sănătoasă este mai probabil să fie legat de o afecțiune intracraniană , cum ar fi hemoragia subarahnoidiană sau meningita, comparativ cu o cefalee cronică. Necesitatea unor investigații suplimentare depinde de impresia clinică inițială.

Cefaleele cu cefalee progresivă, cefaleele cu debut la vârsta mijlocie sau înaintată, durerile de cap care perturbă somnul sau sunt asociate cu efort și cele însoțite de simptome neurologice sau de un deficit neurologic focal necesită aproape întotdeauna imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) pentru a exclude o tumoră intracraniană . Semnele de iritație meningeală și alterarea stării mentale indică, de asemenea, necesitatea unor studii suplimentare (CT sau RMN cranianăși analiza lichidului cefalorahidian) pentru a exclude hemoragia subarahnoidiană sau infecția meningeală. Diagnosticul și tratamentul tulburărilor neurologice primare asociate cu cefaleea sunt discutate separat în secțiunile dedicate acestor afecțiuni.

1. Cefalee de tensiune

Deși acesta este cel mai frecvent tip de durere de cap primară, mulți oameni nu solicită asistență medicală. Pacienții raportează adesea dificultăți de concentrare și alte simptome vagi, nespecifice , pe lângă dureri de cap constante, zilnice, descrise ca fiind zdrobitoare sau pulsatile, care pot fi exacerbate de stres emoțional, oboseală, zgomot sau sclipiri de lumină. Durerile de cap sunt de obicei generalizate, poate mai intense în apropierea gâtului sau a spatelui capului și nu sunt însoțite de simptome neurologice focale.

Când tratamentul cu analgezice simple este ineficient, merită să încercați medicamente antimigrenoase (vezi Migrenă mai jos). Tehnicile de relaxare sunt, de asemenea, utile și includ masaj, băi calde și biofeedback. În mod similar, acupunctura a fost utilă pentru unii pacienți. Ocazional, merită explorate cauzele anxietății cronice. Injecția locală cu toxină botulinică de tip A este uneori eficientă, are puține efecte adverse sistemice și necesită aplicare rară.

2. Durere de cap cauzată de depresie

Durerile de cap asociate cu depresia sunt adesea cele mai intense la trezirea dimineața și este probabil să fie însoțite de alte simptome de depresie. Ocazional, durerile de cap sunt esențiale pentru o iluzie somatică. Antidepresivele sunt de obicei utile, la fel ca și evaluarea psihiatrică.

3. Migrenă

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Durere de cap, aproape întotdeauna pulsantă.
- Durerea este de obicei unilaterală.
- Simptomele însoțitoare frecvente includ greață, vărsături , fotofobie și fonofobie.
- Pot exista simptome neurologice tranzitorii (adesea vizuale) înainte de cefaleea unei migrene comune.
- Este obișnuit să nu existe o aură precedentă.

► Informații generale

Fiziopatologia migrenei este probabil legată de disfuncția neurovasculară. Cefaleea rezultă din dilatarea vaselor de sânge inervate de nervul trigemen datorită eliberării de neuropeptide din fibrele nervoase parasimpatice care ajung la aceste vase. Mecanismul probabil care stă la baza acesteia este activarea nucleului caudat al trigemenului, a nucleului tractului solitar și a nucleului rafeului dorsal. Studiile imagistice au relevat modificări în regiunile trunchiului cerebral implicate în modularea senzorială, sugerând că migrena este legată de o defecțiune a procesării senzoriale normale. Înainte sau în momentul debutului simptomelor, fluxul sanguin cerebral regional scade în cortexul corespunzător zonei cu manifestări clinice; după una până la câteva ore, se dezvoltă hiperemie în aceeași regiune. Depresia Leão cu răspândire corticală a fost, de asemenea, implicată.

Aceste simptome sunt atribuite vasoconstricției ramurilor arterei carotide interne. Tulburările de vedere sunt foarte frecvente și constau în defecte ale câmpului vizual, halucinații vizuale, cum ar fi stele, sclipiri de lumină, licăriri informe (fotopsie), modele geometrice, lumini în zig-zag sau o combinație de defecte ale câmpului vizual și halucinații (scotoame scintilante). Pot fi prezente și alte tulburări focale, cum ar fi afazia sau parestezii, furnicăturile, stângăcia sau slăbiciunea într-o zonă localizată.

În unele cazuri excepționale, tulburările neurologice sau somatice care însoțesc migrenele tipice devin singura manifestare a unui atac („echivalent migrenos"). Foarte rar pacientul păstrează un deficit neurologic permanent după un atac de migrenă.

Pacienții raportează frecvent antecedente familiale de migrenă. Atacurile pot fi declanșate de stres emoțional sau fizic, lipsa sau excesul de somn, omiterea meselor, anumite alimente (de exemplu, ciocolată), băuturi alcoolice, menstruație sau utilizarea contraceptivelor orale.

O variantă rară este **migrena arterei bazilare** , în care există orbire sau tulburări ale ambelor câmpuri vizuale, inițial însoțită sau urmată de dizartrie, dezechilibru , tinitus, parestezii periorale și distale și uneori rezultând în pierderea sau alterarea tranzitorie a conștienței sau o stare de confuzie. Această afecțiune, la rândul ei, precede cefaleea pulsantă (aproape întotdeauna occipitală), adesea însoțită de greață și vărsături.

În **migrena oftalmoplegică** , durerea lateralizată, adesea în jurul ochiului, este însoțită de greață, vărsături și diplopie datorate oftalmoplegiei externe tranzitorii. Oftalmoplegia rezultă din paralizia celui de-al treilea nerv cranian cu afectarea celui de-al șaselea nerv și poate persista timp de câteva zile, chiar săptămâni, după durerea orbitală. La unii indivizi, ramura oftalmică a celui de-al cincilea nerv cranian este, de asemenea, afectată. Migrena oftalmoplegică este mai puțin frecventă; cauzele mai frecvente ale oftalmoplegiei dureroase sunt anevrismele arterei carotide interne și diabetul.

Migrena hemiplegică familială (MF *) este* definită ca migrenă cu aură care include slăbiciune, iar cel puțin o rudă de gradul I sau II are o tulburare similară. Sunt recunoscute subtipuri genetice specifice: în migrena hemiplegică familială 1 (MF1), se găsesc mutații în gena *CACN1A* de pe cromozomul 19, iar în migrena hemiplegică familială 2 (MF2), apar mutații în gena *ATP1A2* de pe cromozomul 1. În migrena **hemiplegică sporadică ,** nicio altă rudă nu este afectată.

► Manifestări clinice

Migrena clasică este o cefalee pulsantă, lateralizată, care apare episodic după debutul său în adolescență sau la începutul vârstei adulte. Cu toate acestea, în multe cazuri, cefaleea nu se conformează acestui tipar, deși manifestările sale asociate și răspunsul la preparatele pentru migrenă sugerează o cauză subiacentă similară. Într-un sens mai larg, migrena poate fi lateralizată sau generalizată, surdă sau pulsantă și este uneori însoțită de anorexie, greață, vărsături , fotofobie, fonofobie, osmofobie, deficiențe cognitive și vedere încețoșată. De obicei, se intensifică treptat și poate dura câteva ore sau mai mult. Este probabil să fie prezente tulburări neurologice preexistente sau concomitente, care...

► Tratament

Tratamentul migrenei constă în evitarea oricăror factori declanșatori, pe lângă măsuri farmacologice profilactice sau simptomatice atunci când este necesar.

A. Tratament simptomatic

În timpul atacurilor acute, mulți pacienți se simt mai bine dacă rămân într-o cameră liniștită și întunecată până când simptomele dispar. Un analgezic simplu (de exemplu, aspirină, paracetamol, ibuprofen sau naproxen) administrat imediat ameliorează durerea, dar uneori este necesar tratamentul cu medicamente eliberate pe bază de rețetă. Pentru a evita utilizarea excesivă a medicamentelor, administrarea—

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

O combinație de tartrat de ergotamină (1 mg) și cafeină (100 mg) este adesea foarte utilă; se iau unul sau două comprimate la debutul cefaleei sau când apar simptome de avertizare, urmate de câte un comprimat la fiecare 30 de minute, dacă este necesar, până la un total de șase comprimate per atac și nu mai mult de 10 zile pe lună. Uneori, medicamentul oral este ineficient din cauza absorbției anormale sau a vărsăturilor în timpul atacurilor acute. În astfel de cazuri, este convenabil să se administreze cafeină cu ergotamină rectal în supozitoare (jumătate sau un supozitor care conține 2 mg de ergotamină) sau mesilat de dihidroergotamină (0,5 până la 1 mg intravenos sau 1 până la 2 mg subcutanat sau intramuscular). O alternativă este administrarea de proclorperazină rectal (supozitor de 25 mg) sau intravenos (10 mg). Preparatele care conțin ergotamină pot afecta uterul gestant, așa că trebuie evitate în timpul sarcinii.

Sumatriptanul, care are o afinitate mare pentru receptorii serotoninei, este un agent rapid eficient pentru suprimarea migrenelor atunci când este administrat subcutanat prin autoinjector (4 până la 6 mg ca o singură injecție subcutanată; aceasta poate fi repetată o dată după 2 ore, dacă este necesar; doza maximă este de 12 mg/24 h). Acest medicament poate fi administrat și nazal, deși absorbția este limitată, sau oral. Zolmitriptanul, un alt agonist selectiv al receptorilor serotoninei, are o biodisponibilitate ridicată după ingestie și este la fel de eficient pentru tratamentul imediat al migrenei. Doza inițială optimă este de 5 mg, iar ameliorarea apare în decurs de 1 oră de la începerea tratamentului; dacă este necesar, doza poate fi repetată după 2 ore. Acest medicament este disponibil și sub formă de spray nazal, care are un debut rapid de acțiune. Doza este de 5 mg într-o nară o dată, iar această doză poate fi repetată în cealaltă nară după 2 ore. Doza maximă permisă pentru ambele prezentări este de 10 mg/24 ore. Și alți triptani sunt disponibili pe piață, cum ar fi rizatriptanul (5 până la 10 mg administrat oral la începutul episodului, care poate fi repetat de până la două ori, la un interval de 2 ore [doza maximă este de 30 mg/24 ore]); almotriptanul (6,25 până la 12,5 mg administrat oral la început, doza putând fi repetată o dată după 2 ore [doza maximă este de 25 mg/24 ore]); frovatriptanul (2,5 mg administrat la începutul episodului, cu posibilitatea de repetare a acestuia o dată după 2 ore [doza maximă este de 7,5 mg/24 ore]) și eletriptanul (20 până la 40 mg administrat la începutul episodului; doza poate fi repetată o dată după 2 ore [doza maximă este de 80 mg/24 ore]).

Eletriptanul este util pentru tratamentul imediat, iar frovatriptanul, care are un timp de înjumătățire mai lung, poate fi potrivit pentru pacienții cu episoade mai prelungite. Triptanii pot provoca greață și vărsături. Cel mai bine este să se evite aceștia la femeile însărcinate, la pacienții cu migrene hemiplegice sau bazilare și la cei cu factori de risc pentru accident vascular cerebral (cum ar fi hipertensiunea arterială , un accident vascular cerebral anterior sau un atac ischemic tranzitoriu, diabetul zaharat, hipercolesterolemia sau obezitatea). Triptanii sunt contraindicați la pacienții cu boală coronariană sau boală vasculară periferică. Pacienții prezintă, în general, un beneficiu mai mare atunci când triptanii sunt combinați cu naproxen (500 mg).

Droperidolul neuroleptic poate fi, de asemenea, util în oprirea unui episod acut. Metoclopramida intravenoasă a fost, de asemenea, benefică și studiată. Analgezicele opioide sunt necesare doar în situații rare, cum ar fi atunci când un pacient nu poate utiliza agenți vasoactivi sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS); unele dintre aceste opțiuni includ meperidina (100 mg intramuscular) sau spray nazal cu tartrat de butorfanol (1 mg per pulverizare într-o nară, repetând doza după 3 până la 4 ore, dacă este necesar). Propofolul intravenos la doze subanestezice poate fi util în cazurile dificil de controlat.

B. Tratament preventiv

Tratamentul preventiv este necesar atunci când durerile de cap migrenoase apar mai mult de două sau trei ori pe lună sau când episoadele provoacă dizabilități semnificative. Unele dintre medicamentele mai frecvent administrate în acest scop sunt prezentate în Tabelul 24-1. Mecanismul lor de acțiune nu este pe deplin înțeles, dar probabil implică modificarea neurotransmisiei centrale. Uneori trebuie încercate mai multe medicamente înainte de a se obține controlul durerii de cap. Odată ce se găsește un medicament util, acesta trebuie continuat timp de câteva luni. Dacă pacientul nu mai are dureri de cap, doza poate fi redusă treptat și, în cele din urmă, întreruptă. Toxina botulinică de tip A este eficientă în prevenirea migrenei la unii pacienți; are puține efecte adverse sistemice și trebuie administrată doar la intervale de câteva luni. Cu

Cuadro 24-1. Tratamiento profiláctico de la migraña.

Fármaco	Dosis diaria habitual en el adulto	Efectos adversos frecuentes
Propranolol[1]	80-240 mg	Fatiga, laxitud, depresión, insomnio, náusea, vómito, estreñimiento.
Amitriptilina	10-150 mg	Sedación, boca seca, estreñimiento, aumento de peso, visión borrosa, edema, hipotensión, retención urinaria.
Imipramina	10-150 mg	Similares a los de la amitriptilina (véase antes).
Sertralina	50-200 mg	Ansiedad, insomnio, diaforesis, temblor, trastornos digestivos.
Fluoxetina	20-60 mg	Similares a los de la sertralina (véase antes).
Ciproheptadina	12-20 mg	Sedación, boca seca, molestia epigástrica, trastornos digestivos.
Clonidina	0.2-0.6 mg	Boca seca, somnolencia, sedación, cefalea, estreñimiento.
Verapamilo[2]	80-160 mg	Cefalea, hipotensión, rubor, edema, estreñimiento. Puede agravar el bloqueo cardiaco auriculoventricular nodal y la insuficiencia cardiaca congestiva.

[1]También se han utilizado otros bloqueadores p (p. ej., timolol y metoprolol).
[2]También se han administrado otros antagonistas de los conductos del calcio (p. ej., nimodipina, nicardipina y diltiazem).
La toxina botulínica de tipo A inyectada en el cuero cabelludo es eficaz como profiláctico en algunos pacientes. Los anticonvulsivos ácido valproico (500 a 1 500 mg), gabapentina (900 a 2 400 mg) y topiramato (50 a 200 mg) también son eficaces y se detallan en el cuadro 24-3. El ácido valproico debe evitarse durante el embarazo.

toate acestea, într-un studiu exploratoriu, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, nu s-au observat diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește frecvența episoadelor de migrenă pe o perioadă de 30 de zile. Deși acupunctura a fost utilizată pe scară largă în prevenirea migrenei, un studiu controlat randomizat nu a reușit să demonstreze nicio diferență între acupunctură și acupunctura simulată.

Blocantele canalelor de calciu pot reduce frecvența episoadelor după câteva săptămâni, dar nu le modifică intensitatea sau durata. Nu trebuie administrate împreună cu beta-blocante. Antagonistul receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei, candesartanul, poate fi, de asemenea, eficient și este în curs de investigare.

4. Cefalee histaminice (nevralgie migrenoasă)

Cefaleea indusă de histamină afectează în principal bărbații în vârstă . Fiziopatologia este necunoscută, dar este probabil legată de activarea celulelor din hipotalamusul ipsilateral, care activează sistemul vascular autonom trigemen. Adesea, nu există antecedente familiale de cefalee sau migrenă. Episoadele de durere periorbitală intensă, unilaterală, apar zilnic timp de câteva săptămâni și sunt adesea însoțite de unul sau mai multe dintre următoarele: congestie nazală ipsilaterală, rinoree, lăcrimare, roșeață oculară și sindrom Horner. În timpul atacurilor, pacienții sunt adesea neliniștiți și agitați. Episoadele apar frecvent noaptea, trezesc pacientul și durează de la 15 minute la 3 ore; apoi se rezolvă spontan, iar pacientul rămâne bine timp de săptămâni sau luni până când apare o altă epidemie de atacuri scurte. Episoadele pot dura de la patru la opt săptămâni și pot apărea de mai multe ori pe an. În timpul unui episod, mulți pacienți raportează că alcoolul declanșează un atac, în timp ce alții indică faptul că aceste atacuri sunt declanșate de stres, blițuri bruște de lumină sau ingerarea anumitor alimente. În unele cazuri, tiparele tipice de durere și simptomele însoțitoare reapar la intervale regulate, fără remisie. Această variantă este cunoscută sub numele de cefalee cronică histamică.

Examinarea nu relevă anomalii, cu excepția sindromului Horner, care apare tranzitoriu în timpul unui episod ; în cazurile de lungă durată, acesta persistă ca o deficiență reziduală între crize.

Tratamentul unui episod individual cu medicamente orale este aproape niciodată satisfăcător, dar sumatriptanul subcutanat (doza de 6 mg) sau sumatriptanul intranazal (20 mg per pulverizare) sau inhalarea de oxigen 100% (12 până la 15 l/min timp de 15 minute printr-o mască fără reintrare) pot fi eficiente. Zolmitriptanul (spray nazal, 5 și 10 mg) este, de asemenea, eficient. Ocazional, se utilizează dihidroergotamina (0,5 până la 1 mg intramuscular sau intravenos). Lidocaina vâscoasă (1 mg de soluție 4 până la 6%) administrată intranazal este uneori eficientă.

Au fost identificate mai multe medicamente profilactice pentru pacienți individuali, inclusiv ciproheptadină, carbonat de litiu (monitorizat prin măsurarea litiului plasmatic), verapamil (240 până la 960 mg/zi), topiramat (100 până la 400 mg/zi), valproat (750 până Se observă leziuni intracraniene, cel mai adesea în fosa posterioară (de exemplu, malformația Arnold-Chiari); în plus, unele tumori cerebrale sau alte leziuni care ocupă spațiu se pot manifesta în acest fel. Pe baza acestui fapt, studiile de tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică ar trebui efectuate anual la toți pacienții, timp de mai mulți ani, deoarece o leziune structurală mică poate trece inițial nedetectată.

Tulburarea se vindecă de obicei spontan, deși poate persista timp de mai mulți ani. Din motive necunoscute, simptomele dispar uneori complet după o puncție lombară. Indometacinul (75 până la 150 mg/zi) poate oferi ameliorare.

la 1500 mg/zi) și metisergidă (2 până la 12 mg/zi). Deoarece există adesea o întârziere până când aceste medicamente își fac efectul, terapia tranzitorie este frecvent utilizată. Tartratul de ergotamină este util și poate fi administrat sub formă de supozitoare rectale (0,5 până la 1 mg seara sau de două ori pe zi), oral (2 mg/zi) sau prin injecție subcutanată (0,25 mg de trei ori pe zi, cinci zile pe săptămână). Alte opțiuni includ prednison (60 mg/zi timp de cinci zile, apoi redus treptat), dihidroergotamina (9,25 mg intravenos timp de câteva zile sau 0,5 mg intramuscular de două ori pe zi) sau injecția de lidocaină și un corticosteroid în nervul occipital mare.

5. Cefalee posttraumatică

În urma unui traumatism cranian închis, pot apărea diverse simptome nespecifice, indiferent dacă a existat sau nu o pierdere a conștienței. Cefaleea este adesea o caracteristică proeminentă.

Cefaleea în sine apare aproape întotdeauna la o zi după accidentare, se poate agrava în săptămânile următoare și apoi dispare treptat. De obicei, este o durere surdă, constantă, pulsantă, care poate fi localizată, localizată sau generalizată. Ocazional, este însoțită de greață, vărsături sau un scotom scintilant. Durerile de cap care apar la mai mult de una sau două săptămâni după evenimentul declanșator sunt puțin probabil să fie atribuite direct traumatismului cranian.

Dezechilibrul este, de asemenea, posibil, uneori cu o componentă rotațională, și este adesea exacerbat de modificări posturale sau mișcări ale capului. Alte afecțiuni frecvente includ tulburări de memorie, dificultăți de concentrare, instabilitate emoțională și iritabilitate crescută, iar acestea pot fi singurele manifestări ale sindromului. Durata simptomelor este parțial legată de gravitatea leziunii inițiale, dar chiar și leziunile minore pot fi urmate de simptome care persistă luni de zile.

Studiile speciale sunt de obicei inutile. Electroencefalograma poate arăta modificări minore, nespecifice , în timp ce electronistagmograma sugerează uneori disfuncție vestibulară, fie centrală, fie periferică. Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică a capului aproape niciodată nu relevă anomalii.

Tratamentul este dificil, dar se recomandă o atitudine optimistă și o reabilitare treptată, adaptată circumstanțelor de muncă, deoarece simptomele se remit adesea spontan după câteva luni. Durerile de cap răspund frecvent la analgezice simple, dar uneori durerile de cap severe necesită tratament cu amitriptilină, anticonvulsivante, propranolol sau derivați de ergot.

6. Durere de cap din cauza tusei

Durerile de cap severe pot fi declanșate de tuse (și de efort, strănut și râs), dar, din fericire, aproape întotdeauna durează doar câteva minute sau mai puțin. Baza fiziopatologică a acestei probleme este necunoscută și adesea nu există nicio leziune structurală subiacentă. Cu toate acestea, în aproximativ 10% din cazuri,

7. Cefalee cauzată de arterita cu celule gigante (temporală sau craniană)

Arterele temporale superficiale, vertebrale, oftalmice și ciliare posterioare sunt de obicei cele care suferă cele mai severe modificări patologice. Pacienții sunt cel mai adesea vârstnici. Principalul simptom este cefaleea, frecvent însoțită sau precedată de mialgie, stare generală de rău, anorexie, pierdere în greutate și alte afecțiuni nespecifice. Pierderea vederii este cea mai temută manifestare și apare destul de frecvent. Examenul fizic poate releva durere la nivelul scalpului și deasupra arterelor temporale. Detalii suplimentare, inclusiv măsuri terapeutice, sunt prezentate în

Capitolul 20.

8. Cefalee cauzată de tumori intracraniene

Masele intracraniene de toate tipurile pot provoca dureri de cap prin deplasarea structurilor vasculare și a altor țesuturi sensibile la durere. Tumorile fosei posterioare produc adesea durere occipitală, iar leziunile supratentoriale tind să provoace dureri de cap frontale, dar aceste constatări sunt foarte variabile și, prin urmare, nu ajută la localizarea procesului patologic. Cefaleea are caracteristici nespecifice și poate varia de la ușoară la severă. Este probabil să se agraveze la efort sau la modificări de postură și poate fi însoțită de greață și vărsături, dar acest lucru este valabil și pentru migrenă. Cefaleea este, de asemenea, o manifestare a pseudotumor cerebral (vezi mai jos). Semnele de disfuncție focală sau difuză sau creșterea presiunii intracraniene indică necesitatea unor investigații suplimentare. În mod similar, o tulburare cu cefalee progresivă sau apariția unor dureri de cap noi la vârsta mijlocie sau înaintată justifică investigații dacă nu se găsește o cauză evidentă.

9. Cefalee cauzată de abuzul de medicamente (rebound analgezic)

La aproximativ 50% dintre pacienții cu dureri de cap cronice zilnice, cauza este suprasolicitarea medicației. Aceste dureri de cap se prezintă ca durere cronică sau sunt descrise ca fiind severe și neresponsive la medicație. Inițierea timpurie a tratamentului preventiv al migrenei (vezi mai sus) permite întreruperea administrării analgezicelor și, probabil, ameliorarea durerii de cap.

10. Cefalee din alte cauze neurologice

Boala cerebrovasculară poate fi însoțită de cefalee, dar mecanismul este necunoscut. Cefaleea poate apărea în cazul ocluziei arterei carotide interne sau al disecției carotidei, precum și după endarterectomie. Diagnosticul este facilitat de manifestările clinice însoțitoare și de circumstanțele de prezentare.

Cefaleea acută severă însoțește hemoragia subarahnoidiană și infecțiile meningeale. Semnele concomitente de iritație meningeală și stare mentală alterată indică necesitatea unor investigații suplimentare.

O durere de cap surdă sau pulsantă este o consecință frecventă a puncției lombare, care poate dura câteva zile. Se agravează la statul în poziție verticală și se ameliorează în poziția culcat. Mecanismul exact este necunoscut, dar este adesea atribuită scurgerii de lichid cefalorahidian prin locul puncției în dura mater. Incidența sa este redusă dacă se folosește un ac de calibru mic pentru puncție și, eventual, și atunci când pacientul rămâne în decubit dorsal sau supin după procedură.

► Când să se facă referire

- Debutul acut al „celei mai mari dureri de cap din viața mea”.
- Durere de cap tot mai intensă care nu răspunde la măsuri simple.
- Istoric de traume, hipertensiune arterială, febră, modificări de vedere.
- Prezența semnelor neurologice sau a hipersensibilității scalpului.

► Când să se spitalizeze

- Suspiciunea de hemoragie subarahnoidiană sau leziune structurală intracraniană.
- Depinde de cauza de bază.

Ailani J și colab. Rolul blocurilor nervoase și al injecțiilor cu toxină botulinică în gestionarea cefaleelor cluster. Curr Pain Headache Rep. 2009 Apr;13(2):164-7. [PMID: 19272284]

Broner SW și colab. Epidemiologia cefaleei cluster. Curr Pain Headache Rep. 2009 Apr;13(2):141-6. [PMID: 19272280]

Dodick DW și colab. Topiramat versus amitriptilină în prevenirea migrenei : un studiu de non-inferioritate, cu durata de 26 de săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu tratament cu placebo, cu grupuri paralele, la adulți care suferă de migrene. Clin Ther. 2009 Mar;31(3):542-59. [PMID: 19393844]

Fernández-de-las-Peñas C și colab. Cefalee cronică de tip tensional: ce este nou? Curr Opin Neurol. 2009 iunie;22(3):254-61. [PMID: 19300250] Formisano R și colab. Cefalee posttraumatică: fapte și îndoieli. J Headache

Durere. Iunie 2009;10(3):145-52. [PMID: 19294482]

Grover PJ și colab. Stimulare cerebrală profundă pentru cefaleea cluster. J Clin Neurosci. Iulie 2009;16(7):861-6. [PMID: 19398342]

studiu clinic deschis, multicentric, randomizat, cu durata de 1 an . Cefalalgie. Feb. 2009;29(2): 221-32. [PMID: 18823363]

Linde K și colab. Acupunctura pentru profilaxia migrenei. Baza de date Cochrane

Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD001218. [PMID: 19160193]

Linde K și colab. Acupunctura pentru cefaleea de tip tensional. Baza de date Cochrane

Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD007587. [PMID: 19160338]

Mett A și colab. Terapia migrenei acute: dovezi recente din studii comparative randomizate. Curr Opin Neurol. 2008 iunie;21(3):331-7. [PMID: 18451718]

Shuhendler AJ și colab. Eficacitatea toxinei botulinice de tip A pentru profilaxia migrenelor episodice: o meta-analiză a studiilor randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. Farmacoterapie. Iulie 2009;29(7):784-91. [PMID: 19558252]

Wang X și colab. Arterita cu celule gigante. Rheumatol Int. 2008 noiembrie; 29(1): 1-7. [PMID: 18716781]

DURERE FACIALĂ

1. Nevralgia trigeminului

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Episoade scurte de durere facială pulsantă.

► Durerea este localizată în teritoriul ramurilor a doua și a treia ale nervului trigemen.

► Durerea este exacerbată la contact.

► Generalități

Nevralgia de trigemen („tic dureros”) este mai frecventă la vârstele mijlocii și înaintate. Femeile sunt mai frecvent afectate.

► Manifestări clinice

Apar episoade momentane de durere facială bruscă, înțepătoare, care adesea își au originea în apropierea unei părți a gurii și radiază la ureche, ochi sau nară de pe aceeași parte. Durerea poate fi - declanșată de factori precum atingerea, mișcarea, curenții de aer și mâncatul. De fapt, pentru a reduce probabilitatea declanșării unor episoade ulterioare, mulți pacienți încearcă să-și țină fața în timp ce vorbesc. Remisiile spontane pot apărea timp de câteva luni sau mai mult. Cu toate acestea, pe măsură ce tulburarea progresează, episoadele dureroase devin mai frecvente, remisiile sunt mai scurte și mai puțin frecvente, iar o durere surdă este probabil să persiste între episoadele de durere înțepătoare. Simptomele sunt limitate la distribuția nervului trigemen (aproape întotdeauna a doua sau a treia ramură) și numai pe o singură parte.

Diagnostic diferențial

Caracteristicile durerii în nevralgia de trigemen aproape întotdeauna o disting de alte cauze de durere facială. Examinarea neurologică este nesemnificativă, cu excepția câtorva pacienți la care nevralgia de trigemen este un simptom al unei leziuni subiacente, cum ar fi scleroza multiplă sau un neoplasm de trunchi cerebral, caz în care manifestările clinice depind de natura și localizarea leziunii. La subiecții cu nevralgie de trigemen tipică, atât tomografia computerizată fără substanță de contrast, cât și cea cu substanță de contrast sunt normale.

La o persoană tânără care prezintă această nevralgie, scleroza multiplă trebuie suspectată chiar și în absența altor semne neurologice. În astfel de cazuri, testarea potențialelor evocate și analiza lichidului cefalorahidian pot confirma diagnosticul. Când durerea facială este cauzată de o tumoră în fosa posterioară, tomografia computerizată și RMN-ul evidențiază aproape întotdeauna leziunea.

► Tratament

Cele mai utile medicamente în aceste cazuri sunt oxcarbazepina (deși nu este aprobată de *FDA* pentru această indicație) sau carbamazepina, cu monitorizare serială a hemoleucogramei complete și a testelor funcționale hepatice. Dacă aceste medicamente sunt ineficiente sau persoana nu le tolerează, trebuie încercată fenitoina. (Dozajele și efectele secundare sunt prezentate în Tabelul 24-3.) Baclofenul (10 până la 20 mg de trei sau patru ori pe zi) sau lamotrigina (400 mg/zi oral) pot fi, de asemenea, utile, fie singure, fie în combinație cu unul dintre celelalte medicamente. Gabapentina poate, de asemenea, ameliora durerea, în special la persoanele care nu răspund la tratamentul medical convențional și la cele cu scleroză multiplă. În funcție de doză și toleranță, se administrează până la 2.400 mg/zi în doze divizate.

În trecut, când tratamentul medicamentos era ineficient, se recomandau injecții nervoase cu alcool, rizotomie sau tractotomie. Cu toate acestea, mai recent, explorarea fosei posterioare a relevat frecvent o cauză structurală a nevralgiei (în ciuda constatărilor normale ale CT, RMN sau arteriografiei), cum ar fi o arteră anormală sau compresia rădăcinii trigemenului de către o venă. În astfel de cazuri, simptomele sunt ameliorate prin simpla decompresie și separarea vasului anomal de rădăcina nervoasă. La persoanele în vârstă cu o speranță de viață scurtă, rizotomia cu radiofrecvență este uneori preferată, deoarece este ușor de efectuat, are puține complicații și oferă o ameliorare temporară a simptomelor. Radiochirurgia la nivelul rădăcinii trigemenului este o altă abordare neinvazivă care pare a fi eficientă la 80% dintre pacienți, fără efecte adverse în afară de parestezia facială în câteva cazuri. Explorarea chirurgicală, în general, nu relevă anomalii și este inadecvată la subiecții cu nevralgie de trigemen datorată sclerozei multiple.

Dhople AA și colab. Rezultate pe termen lung ale radiochirurgiei Gamma Knife pentru nevralgia trigeminală clasică: implicații ale tratamentului și o analiză critică a literaturii de specialitate. J Neurosurg. 2009 august;111(2):351-8. [PMID: 19326987]

Gronseth G și colab. Parametrul practic: evaluarea diagnostică și tratamentul nevralgiei de trigemen (o analiză bazată pe dovezi). Raportul Subcomitetului pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie și al Federației Europene a Societăților Neurologice. Neurology. 7 octombrie 2008;71(15):1183-90. [PMID: 18716236]

2. Durere facială atipică

Durerea facială fără caracteristicile tipice ale nevralgiei de trigemen este aproape întotdeauna o durere constantă, adesea arzătoare, care poate fi inițial localizată, dar se extinde curând la restul părții afectate a feței și poate implica și cealaltă parte, gâtul sau spatele capului. Această tulburare este foarte frecventă la femeile de vârstă mijlocie, multe dintre ele fiind depresive, dar încă nu este clar dacă depresia este cauza sau o reacție la durere. Este esențială o încercare cu analgezice simple, precum și antidepresive triciclice, carbamazepină, oxcarbazepină și fenitoină; adesea răspunsul este dezamăgitor. Analgezicele opioide prezintă un risc de dependență la pacienții cu această tulburare. Tratamentul chirurgical nu este indicat.

Graff-Radford SB. Durere facială. Neurolog. Iulie 2009;15(4):171-7. [PMID: 19590376]

3. Nevralgie glosofaringiană

Nevralgia glosofaringiană este o afecțiune mai puțin frecventă în care durerea similară nevralgiei trigemenale este localizată în faringe, în jurul fosei amigdale și uneori în profunzimea urechii și a spatelui limbii. Durerea este declanșată de înghițire, vorbire sau căscat și poate fi însoțită de sincopă. În majoritatea cazurilor, nu există nicio anomalie structurală subiacentă; ocazional, cauza este scleroza multiplă. Medicamentele de elecție sunt oxcarbazepina și carbamazepina (Tabelul 24-3) și trebuie încercate înainte de a se lua în considerare orice procedură chirurgicală. În cazurile rezistente la tratament, decompresia microvasculară este în general preferabilă procedurilor chirurgicale distructive, cum ar fi rizotomia parțială, și este adesea eficientă fără a provoca complicații grave.

4. Nevralgie postherpetică

Zona zoster este o infecție a sistemului nervos cauzată de virusul varicelo-zosterian. Aproximativ 15% dintre pacienții cu această afecțiune prezintă nevralgie postherpetică. Această complicație apare mai probabil la persoanele în vârstă , când erupția cutanată este severă și când este afectată prima ramură a nervului trigemen. De asemenea, este legată de durata erupției cutanate înainte de a solicita asistență medicală. Un istoric de zona zoster și prezența cicatricilor cutanate cauzate de aceasta ajută la stabilirea diagnosticului. Intensitatea durerii asociate cu zona zoster este legată de severitatea nevralgiei postherpetice.

Incidența nevralgiei postherpetice este redusă prin tratarea infecției cu aciclovir sau famciclovir administrat oral, dar acest lucru este controversat; corticosteroizii sistemici sunt ineficienți. Vaccinarea împotriva acestui virus reduce considerabil morbiditatea cauzată de herpes zoster și nevralgia postherpetică la adulții în vârstă. Tratamentul complicațiilor deja stabilite este medical. Dacă analgezicele simple sunt ineficiente, se obțin adesea rezultate bune cu o cură de antidepresive triciclice (de exemplu, amitriptilină, până la 100 până la 150 mg/zi) combinate cu o fenotiazină (de exemplu, perfenazină, 2 până la 8 mg/zi). Alți pacienți răspund la carbamazepină (până la 1200 mg zilnic), fenitoină (300 mg/zi), gabapentină sau pregabalină (până la 3600 și, respectiv, 300 mg zilnic). Combinația de gabapentină și morfină administrată oral poate oferi o analgezie mai bună la doze mai mici ale ambelor medicamente decât atunci când sunt utilizate singure. Aplicarea topică a cremei cu capsaicină (de exemplu, 0,025%) este uneori recomandabilă, probabil din cauza epuizării peptidelor care mediază durerea în neuronii senzoriali periferici; merită încercată și administrarea topică de lidocaină (5%). Este important să se administreze vaccinul împotriva zosterului viu atenuat pacienților cu vârsta peste 60 de ani pentru a preveni dezvoltarea herpesului zoster

și, în consecință, a nevralgiei postherpetice.

He L și colab. Corticosteroizi pentru prevenirea nevralgiei postherpetice. Cochrane Database Syst Rev. 23 ianuarie 2008;(1):CD005582. [PMID: 18254083]
Li Q și colab. Tratament antiviral pentru prevenirea nevralgiei postherpetice. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD006866. [PMID: 19370655]
Oxman MN și colab. Vaccinarea împotriva herpesului zoster și a nevralgiei postherpetice. J Infect Dis. 1 martie 2008;197(Supliment 2):S228-36. [PMID: 18419402]

Whitley RJ. O femeie în vârstă de 70 de ani cu zona zoster: o analiză a herpesului zoster. JAMA. 1 iulie 2009;302(1):73-80. [PMID: 19491172]

5. Durere facială din alte motive

Durerea facială poate fi rezultatul disfuncției articulației temporomandibulare la persoanele cu malocluzie, ocluzie anormală sau defecte ale protezelor dentare. Durerea provine probabil din mușchii masticatori și uneori se observă o corelație între debutul durerii și mișcarea maxilarului. Acest model diferă de cel al claudicației mandibulare (masticatorii), un simptom al arteritei cu celule gigante, în care durerea se intensifică progresiv odată cu masticația. Tratamentul disfuncției articulare subiacente ameliorează simptomele.

Relația dintre durerea facială și masticație sau modificările de temperatură sugerează o afecțiune dentară. Uneori, cauza nu este evidentă și sunt necesare un examen dentar atent și radiografii pentru a stabili diagnosticul. Sinuzita și infecțiile urechii care provoacă dureri faciale sunt aproape întotdeauna recunoscute printr-un istoric de infecție respiratorie, febră și, în unele cazuri, secreții auriculare. Pot exista dureri localizate. Dovezile radiografice ale infecției sinusurilor sau mastoiditei confirmă diagnosticul.

Glaucomul este o cauză majoră a durerii faciale, cel mai adesea în regiunea periorbitală.

Uneori, durerea de maxilar este principalul simptom al anginei pectorale. Debutul odată cu efort fizic și iradierea în zone mai comune sugerează o origine cardiacă a durerii.

► Când să se facă referire

- Durere agravantă care nu răspunde la măsuri simple.
- Durere continuă de origine necunoscută.
- Pentru luarea în considerare a tratamentului chirurgical (nevralgie de trigemen sau glosofaringian).

EPILEPSIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Convulsii recurente.
► Modificări electroencefalografice caracteristice care - însoțesc convulsiile.
► Anomalii de stare mentală sau simptome neurologice focale care pot persista ore întregi după o criză.

► Informații generale

Termenul „epilepsie” se referă la orice tulburare caracterizată prin convulsii recurente. O convulsie este o perturbare tranzitorie a funcției cerebrale care rezultă dintr-o descărcare neuronală paroxistică anormală în creier. Epilepsia este frecventă , afectând aproximativ 0,5% din populația SUA.

Etiologie

Epilepsia are mai multe cauze. Cea mai probabilă cauză la fiecare individ este legată de vârsta de debut.

A. Epilepsie idiopatică sau constituțională

Convulsiile încep de obicei între vârstele de cinci și 20 de ani, dar pot apărea și mai târziu. Nu se poate identifica o cauză specifică și nu este prezentă nicio altă anomalie neurologică .

B. Epilepsie simptomatică

Convulsiile recurente au multe cauze.

1. Grupuri pediatrice. Anomaliile congenitale și leziunile perinatale pot provoca convulsii în copilărie sau la o vârstă fragedă .

2. Tulburări metabolice. Sevrajul de alcool sau droguri este o cauză frecventă a convulsiilor recurente; acestea pot rezulta și din alte tulburări metabolice, cum ar fi uremia, hipoglicemia sau hiperglicemia. Deoarece aceste convulsii apar dintr-o cauză ușor reversibilă, ele nu ar trebui considerate epilepsie.

3. Traumatisme. Traumatismele sunt o cauză notabilă a convulsiilor la orice vârstă, dar în special la adulții tineri. Epilepsia posttraumatică este mai probabilă să apară dacă dura mater a fost penetrată. Aproape întotdeauna se manifestă în decurs de doi ani de la traumatism; cu toate acestea, convulsiile din prima săptămână după un traumatism cranian nu indică întotdeauna episoade viitoare. Nu există dovezi clare că anticonvulsivantele profilactice reduc incidența epilepsiei posttraumatice.

4. Tumori și alte leziuni care ocupă spațiu. Neoplasmele pot precipita convulsii la orice vârstă, dar reprezintă o cauză foarte importantă a acestei tulburări la vârsta mijlocie și înaintată, când incidența bolilor neoplazice crește. Convulsiile sunt adesea simptomul inițial al unei tumori și sunt frecvent localizate (focale). Cel mai probabil, acestea apar în cazul leziunilor structurale care afectează lobii frontali, parietali sau temporali. La orice pacient cu convulsii care încep după vârsta de 30 de ani, cu semne focale sau cu o tulburare convulsivă progresivă, tumorile trebuie excluse prin studii imagistice adecvate.

5. Boli vasculare. Acestea sunt o cauză din ce în ce mai frecventă a convulsiilor odată cu înaintarea în vârstă; sunt cea mai frecventă cauză a convulsiilor care apar la vârsta de 60 de ani sau peste.

6. Tulburări degenerative. Boala Alzheimer și alte tulburări degenerative provoacă convulsii la subiecții în vârstă.

7. Boli infecțioase. Acestea ar trebui considerate la toate grupele de vârstă ca surse potențial reversibile de convulsii. Pot apărea în prezența unei boli infecțioase sau inflamatorii acute, cum ar fi meningita bacteriană sau encefalita herpetică, precum și la persoanele cu afecțiuni mai prelungite sau cronice, cum ar fi neurosifilisul sau cisticercoza cerebrală. La persoanele cu SIDA, convulsiile pot rezulta din toxoplasmoza sistemului nervos central, meningita criptococică, encefalita virală secundară sau alte complicații infecțioase. Convulsiile sunt o sechelă frecventă a abcesului cerebral supratentorial și apar de obicei în primul an după tratament.

► Clasificarea convulsiilor

Convulsiile pot fi clasificate în mai multe moduri, dar clasificarea descriptivă a *Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei* este cea mai utilă din punct de vedere clinic. Convulsiile sunt împărțite în convulsii generalizate și convulsii care afectează doar o parte a creierului (convulsii parțiale) (Tabelul 24-2).

A. Crize parțiale

Manifestările clinice și electroencefalografice inițiale ale crizelor parțiale indică faptul că doar o porțiune limitată a emisferei cerebrale este activată. Manifestările ictale depind de zona cerebrală afectată. Crizele parțiale se împart în simple și complexe; în crizele simple, conștiința este păstrată, în timp ce în crizele complexe, aceasta este afectată. Aceste tipuri de crize se generalizează uneori, ducând la crize tonice, clonice sau tonico-clonice.

1. Crize parțiale simple. Crizele simple se pot manifesta ca simptome motorii focale (smucituri convulsive) sau simptome somatosenzoriale (de exemplu, parestezii sau furnicături) care se răspândesc (sau „se deplasează") în diferite părți ale membrului sau corpului, în funcție de reprezentarea lor în cortexul cerebral. În alte cazuri, simptome senzoriale speciale (de exemplu, blițuri de lumină sau bâzâit) indică implicarea regiunilor vizuale, auditive, olfactive sau gustative ale creierului; pot exista și semne sau simptome autonome (de exemplu, senzații epigastrice anormale, diaforeză, înroșirea feței, midriază). În unele cazuri, singurele manifestări ale crizelor sunt fenomene precum disfazia, modificările de memorie (de exemplu, *déjà vu, jamais vu),* tulburări afective, iluzii sau halucinații structurate , dar aceste simptome sunt de obicei însoțite de o stare alterată de conștiență.

2. Crize parțiale complexe. Starea alterată de conștiență poate fi precedată, însoțită sau urmată de simptomele psihice menționate anterior; pot fi prezente și automatisme. Aceste crize pot începe cu unele dintre celelalte simptome simple deja menționate.

B. Convulsii generalizate

Există mai multe tipuri de crize generalizate, așa cum se explică mai jos. În unele cazuri, crizele nu pot fi clasificate deoarece informațiile sunt incomplete sau pentru că nu se încadrează în nicio categorie existentă.

1. Crize de absență („petit mal"). Acestea sunt caracterizate printr-o stare alterată de conștiență, uneori cu componente clonice, tonice sau atonice ușoare (de exemplu, reducerea sau pierderea tonusului postural), componente autonome (de exemplu, enurezis) sau automatisme concomitente. Crizele încep și se termină brusc. Dacă apar în timpul unei conversații, este...

Este posibil ca pacientul să piardă câteva cuvinte sau să facă pauze în mijlocul propoziției pentru câteva secunde. Alterarea conștienței

dezorientare, confuzie, somnolență, greață, dureri musculare sau o combinație a acestor simptome.

Cuadro 24-2. Clasificación de las convulsiones.

Tipo de convulsión	Características clave	Otras características relacionadas
Convulsiones parciales	Alteración sólo de una parte limitada del cerebro; puede generalizarse de forma secundaria	
Parcial simple	Se conserva el estado de conciencia	Puede manifestarse por síntomas motores focales, sensoriales o autónomos
Parcial compleja	Se altera el estado de conciencia	Los síntomas previos pueden preceder, acompañar o seguir
Convulsiones generalizadas	Alteración difusa del cerebro al inicio	
De ausencia ("pequeño mal")	Alteración breve del estado de conciencia; el sujeto casi nunca está consciente de los episodios	Puede haber un componente clónico, tónico o atónico (es decir, pérdida del tono postural); componentes autónomos (p. ej., enuresis), o automatismos concomitantes Casi siempre comienza en la infancia y a menudo desaparece alrededor de los 20 años de edad
Ausencias atípicas	El inicio y la terminación pueden ser más graduales que la ausencia típica	Puede haber cambios más notorios en el tono
Mioclónicas	Sacudidas mioclónicas únicas o múltiples	
Tonicoclónicas ("gran mal")	Fase tónica: pérdida súbita del estado de conciencia, con rigidez y paro respiratorio, dura menos de 1 min Fase clónica: sacudidas, casi siempre por menos de 2 a 3 min Coma flácido: duración variable	Pueden acompañarse de mordedura de lengua, incontinencia o aspiración; muchas veces van seguidas de confusión posictal de duración variable
Estado epiléptico	Convulsiones repetidas sin recuperación entre ellas; estado epiléptico fijo y duradero >30 min	

externe este atât de scurtă încât individul nu este conștient de aceasta. Crizele de absență încep aproape întotdeauna în copilărie și adesea încetează în jurul vârstei de 20 de ani, deși uneori sunt înlocuite de alte tipuri de crize generalizate. La studiul electroencefalografic, aceste crize sunt însoțite de perioade de activitate bilaterală sincronă și simetrică de vârfuri și unde de 3 Hz. Un fundal normal pe electroencefalogramă și o inteligență normală sau peste medie indică un prognostic bun pentru dispariția finală a acestor crize.

2. Crize de absență atipice. Acestea sunt probabil caracterizate prin modificări mai vizibile ale tonusului sau prin un debut și o terminare mai graduală în comparație cu crizele de absență tipice. Apar adesea la persoanele care prezintă mai multe tipuri de crize; pot fi însoțite de întârzieri de dezvoltare sau dizabilități intelectuale și sunt asociate cu descărcări vârf-undă mai lente decât cele observate în crizele de absență clasice.

3. Crize mioclonice. Acestea constau în spasme mioclonice simple sau multiple.

4. Crize tonico-clonice („grand mal"). În acest tip de criză, caracterizată printr-o pierdere bruscă a conștienței , pacientul devine rigid, cade la pământ și respirația i se oprește. Această fază tonică, care durează de obicei mai puțin de 1 minut, este urmată de faza clonică, cu spasme musculare ale întregului corp care pot dura 2 sau 3 minute; la final, există un stadiu de comă flască. În timpul crizei, persoana își poate mușca limba sau buzele, poate avea incontinență urinară sau fecală și poate suferi leziuni. Imediat după criză, aceasta își poate recăpăta conștiința, poate adormi, poate avea o altă criză fără a-și recăpăta conștiința între crize (**status epilepticus**) sau își poate recăpăta conștiința și poate avea o altă criză (**crise seriale**). În alte cazuri, pacienții se comportă anormal în perioada postictală imediată , fără a fi conștienți sau amintiți de evenimente (**automatism postepileptic**). Adesea, după criză apar dureri de cap,

5. Convulsii tonice, clonice sau atonice. Pierderea conștienței este posibilă în cazul componentelor tonice sau clonice descrise mai sus, în special la copii. Au fost descrise și convulsii atonice (**episoade de cădere epileptică).**

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Modificări nespecifice, cum ar fi durerile de cap, schimbările de dispoziție, letargia și spasmele mioclonice, alertează unii pacienți cu privire la o criză iminentă cu câteva ore înainte de apariția acesteia. Aceste simptome prodromale sunt distincte de aură, care precede criza generalizată cu câteva secunde sau minute, face parte din criza în sine și își are originea într-o regiune localizată a creierului.

La majoritatea pacienților, convulsiile apar imprevizibil, în orice moment și nu au legătură cu postura sau activitățile din momentul respectiv. Cu toate acestea, uneori apar la un anumit moment (de exemplu, în timpul somnului) sau în legătură cu factori declanșatori externi, cum ar fi privarea de somn, săritul peste mese, stresul emoțional, menstruația, consumul de alcool (sau sevrajul; vezi mai jos) sau anumite medicamente. La unii pacienți cu epilepsie diagnosticată anterior, febra și infecțiile nespecifice pot, de asemenea, declanșa convulsii. La câteva persoane, convulsiile sunt declanșate de stimuli specifici, cum ar fi lumini intermitente sau un televizor care pâlpâie (epilepsie **fotosensibilă**), muzică sau cititul.

Examenul fizic între episoade este nesemnificativ la pacienții cu epilepsie idiopatică, dar poate fi prezent un reflex plantar extensor în perioada postictală imediată. Prezența semnelor focale sau a lateralizării după o criză critică sugerează o posibilă origine focală a crizelor. La persoanele cu epilepsie simptomatică, constatările examinării reflectă cauza subiacentă.

B. Imagistică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este indicată la pacienții

cu semne sau simptome neurologice focale, convulsii focale sau constatări electroencefalografice ale unei tulburări focale. Unii medici solicită în mod curent studii imagistice la toți pacienții cu tulburări convulsive cu debut recent. Astfel de studii ar trebui efectuate la persoanele cu dovezi clinice ale unei afecțiuni progresive, precum și la cei care prezintă noi convulsii după vârsta de 20 de ani, din cauza posibilității unei tumori maligne subiacente. De asemenea, la acești pacienți ar trebui efectuată o radiografie toracică, deoarece plămânii sunt un loc frecvent al tumorilor maligne primare sau secundare.

C. Studii de laborator și altele

Studiile inițiale ar trebui să includă întotdeauna o hemoleucogramă completă, măsurarea glicemiei, teste funcționale hepatice și renale și testare serologică pentru sifilis. Atât testele de screening hematologice, cât și cele biochimice sunt importante pentru a exclude diverse cauze ale convulsiilor și pentru a stabili valorile inițiale pentru monitorizarea ulterioară a efectelor terapeutice pe termen lung.

Electroencefalografia (EEG) este probabil să susțină diagnosticul clinic al epilepsiei (prin demonstrarea anomaliilor paroxistice care conțin vârfuri sau unde ascuțite), să ofere îndrumări prognostice și să ajute la clasificarea tulburărilor nonconvulsive. Clasificarea este importantă pentru a decide ce medicament anticonvulsivant este potrivit pentru inițierea tratamentului. De exemplu, crizele de absență („petit mal”) și crizele parțiale complexe pot fi dificil de distins pe baza manifestărilor clinice, dar constatările EEG și tratamentul ales diferă pentru aceste două tulburări. În cele din urmă, deoarece datele EEG pot ajuta la localizarea sursei epileptice, este importantă în evaluarea persoanelor eligibile pentru tratament chirurgical.

Diagnostic diferențial

Diferențierea dintre diversele tulburări care pot fi confundate cu convulsiile generalizate se face aproape întotdeauna pe baza istoricului medical al pacientului. Importanța relatării episoadelor de către un martor nu poate fi supraestimată .

A. Diagnosticul diferențial al convulsiilor parțiale

1. Accident ischemic tranzitoriu (AIT). Aceste atacuri diferă de convulsii prin durata lor mai lungă, lipsa răspândirii și simptomele. Nu sunt recunoscute după nivelul de conștiență, care rămâne neschimbat. În AIT, funcția motorie sau senzorială este pierdută (de exemplu, slăbiciune sau amorțeală), în timp ce convulsiile sunt caracterizate prin simptome pozitive (de exemplu, convulsii sau parestezii).

2. Episoade de furie. Acestea sunt aproape întotdeauna circumstanțiale și implică un comportament agresiv îndreptat spre un scop.

3. Atacuri de panică. Acestea pot fi dificil de distins de crizele parțiale simple sau complexe, cu excepția cazului în care există dovezi ale unor tulburări psihologice între atacuri și acestea au o relație clară cu circumstanțe externe.

B. Diagnosticul diferențial al convulsiilor generalizate

1. Sincopă. Episoadele de sincopă sunt aproape întotdeauna legate de modificări posturale, stres emoțional, instrumentație, durere sau efort. Acestea sunt de obicei precedate de paloare, diaforeză, greață și stare generală de rău și duc la pierderea conștienței însoțită de flacciditate. Recuperarea este rapidă după ce pacientul se întinde și nu există dureri de cap sau confuzie după episod. Cu toate acestea, în unele cazuri, se identifică manifestări motorii însoțitoare care imită o criză epileptică. Creatin kinaza serică măsurată la aproximativ 3 ore după incident este de obicei normală în cazurile de sincopă, dar este foarte ridicată după crizele tonico-clonice.

2. Aritmii cardiace. Hipoperfuzia cerebrală secundară unei tulburări de ritm cardiac trebuie suspectată la persoanele cu boli cardiace sau vasculare cunoscute sau la persoanele în vârstă care prezintă pierderea episodică a conștienței. Simptomele prodromale sunt aproape niciodată prezente. Monitorizarea Holter repetată este uneori esențială pentru stabilirea diagnosticului; monitorizarea inițiată de pacient („monitorizare incident”) poate fi valoroasă atunci când alterarea conștienței este neobișnuită. Relația episoadelor cu activitatea fizică și prezența unui suflu sistolic sugerează stenoză aortică.

3. Ischemie a trunchiului cerebral. Pierderea conștienței este precedată sau însoțită de alte semne legate de trunchiul cerebral . Migrena arterei bazilare și vasculopatia cerebrală sunt descrise în altă parte a acestui capitol.

4. Pseudoconvulsii. Termenul „pseudoconvulsii” este folosit - pentru a se referi la reacții de conversie isterică și crize simulate, atunci când acestea imită convulsii epileptice. Mulți pacienți cu pseudoconvulsii au, de asemenea, crize reale sau antecedente familiale de epilepsie. Deși pseudoconvulsiile tind să apară în perioadele de stres emoțional, ele pot apărea și alături de crize reale.

În ceea ce privește tabloul clinic, crizele seamănă superficial cu convulsiile tonico-clonice, dar poate exista o fază pregătitoare evidentă înaintea pseudocrizelor. În plus, aproape niciodată nu există o fază tonică, ci mai degrabă smucituri asincrone ale membrelor care cresc odată cu imobilizarea și rareori provoacă leziuni. Nivelul de conștiență poate rămâne normal sau poate fi pierdut, dar în acest ultim caz, prezența unui comportament deliberat, cum ar fi strigătele, înjurăturile etc., indică faptul că episodul este simulat. După criză, nu se observă modificări de comportament sau constatări neurologice.

Studiile de laborator pot ajuta la identificarea pseudoconvulsiilor. Nu există modificări electroencefalografice; cu toate acestea, electroencefalograma se modifică în timpul - convulsiilor organice însoțite de pierderea conștienței. La majoritatea pacienților, nivelurile serice de prolactină cresc semnificativ la 15 până la 30 de minute după o convulsie tonico-clonică, dar rămân neschimbate după o pseudoconvulsie. Nivelurile de creatin kinază cresc, de asemenea, după convulsii, dar nu și după o pseudoconvulsie.

► Tratament

A. Măsuri generale

Pentru persoanele cu convulsii recurente, medicația este prescrisă pentru a preveni episoadele ulterioare și este aproape întotdeauna continuată până când persoana nu mai are convulsii timp de cel puțin trei ani. Pacienții cu epilepsie trebuie sfătuiți să evite situațiile care ar putea fi periculoase sau care le-ar putea pune viața în pericol în cazul în care suferă o convulsie. Legea statului poate impune medicilor să raporteze departamentului de sănătate publică orice persoană cu convulsii sau alte tulburări episodice ale conștienței.

1. Selectarea medicamentului. Medicamentul cu care se începe tratamentul depinde de tipul de convulsii (Tabelul 24-3). Doza

medicamentului ales este crescută treptat până când convulsiile sunt controlate sau până când efectele adverse împiedică creșteri ulterioare. Dacă convulsiile continuă în ciuda administrării dozei maxime tolerate, se adaugă un al doilea medicament, iar doza este crescută în funcție de toleranță; primul medicament este apoi retras treptat. În tratamentul convulsiilor parțiale și al celor cu generalizare tonico-clonică secundară, rata de succes este mai mare cu carbamazepină, fenitoină sau acid valproic decât cu fenobarbital sau primidonă. Gabapentina, topiramatul, lamotrigina, oxcarbazepina, levetiracetamul și zonisamida sunt medicamente antiepileptice mai noi, eficiente pentru convulsiile parțiale sau cele cu generalizare secundară. Felbamatul este, de asemenea, util în astfel de cazuri, dar deoarece poate provoca anemie aplastică sau insuficiență hepatică fulminantă, acesta trebuie administrat doar la pacienți selectați care nu răspund la alte măsuri. Tiagabina este un alt medicament adjuvant pentru convulsiile parțiale. Valproatul este mai bine tolerat decât topiramatul și mai eficient decât lamotrigina, așa că este preferat de multe persoane cu convulsii generalizate sau neclasificate, dar potențialul său teratogen îl face nedorit pentru femeile de vârstă fertilă. Fenitoina, fenobarbitalul și carbamazepina au, de asemenea, potențial teratogen. Teratogenitatea anticonvulsivantelor mai noi nu este bine înțeleasă, deși există date care sugerează că lamotrigina, oxcarbazepina și topiramatul pot fi teratogene. La majoritatea persoanelor cu convulsii de un singur tip, se poate obține un control satisfăcător cu un singur medicament anticonvulsivant. Tratamentul cu două medicamente poate reduce și mai mult frecvența sau intensitatea convulsiilor, dar aproape întotdeauna cu prețul unei toxicități crescute. Tratamentul cu mai mult de două medicamente este, în general, ineficient, cu excepția cazului în care pacientul prezintă convulsii de tipuri diferite.

2. Monitorizare. Monitorizarea concentrațiilor serice de medicament a condus la progrese semnificative în tratamentul tulburărilor convulsive. Aceeași doză zilnică a unui anumit medicament produce concentrații sanguine foarte diferite la diferiți pacienți, iar acest lucru afectează răspunsul terapeutic. În general, doza unui anticonvulsivant este crescută în funcție de răspunsul clinic, indiferent de concentrația serică a medicamentului. Cea mai mică concentrație de medicament este apoi măsurată pentru a stabili o valoare inițială pentru doza maximă tolerată. Dozarea nu trebuie să se bazeze exclusiv pe concentrațiile serice, deoarece mulți pacienți necesită niveluri peste limita terapeutică („concentrații toxice"), dar le tolerează fără efecte adverse. Concentrațiile de medicament la starea de echilibru trebuie măsurate după inițierea tratamentului, atunci când doza este modificată sau un alt medicament este adăugat la schema terapeutică și când convulsiile nu sunt bine controlate. Ajustările ulterioare ale dozei sunt ghidate de datele de laborator. Cea mai frecventă cauză a concentrațiilor de medicament mai mici decât cele așteptate pentru doza prescrisă este nerespectarea tratamentului de către pacient. Respectarea tratamentului poate fi îmbunătățită prin minimizarea numărului de doze zilnice. Atunci când medicamentul este administrat inconsistent, pot apărea convulsii recurente sau status epilepticus, iar în anumite circumstanțe, pacienții care nu respectă schema terapeutică se simt mai bine fără medicație.

Toate anticonvulsivantele au efecte secundare, unele dintre ele fiind prezentate în Tabelul 24-3.

La majoritatea persoanelor, o hemoleucogramă completă trebuie efectuată cel puțin anual, din cauza riscului de anemie sau discrazie sanguină. Tratamentul cu anumite medicamente necesită o monitorizare mai frecventă sau utilizarea unor teste de screening suplimentare. De exemplu, testele funcționale hepatice periodice sunt necesare atunci când se administrează acid valproic, carbamazepină sau felbamat, iar hemoleucogramele seriale sunt importante atunci când se utilizează carbamazepină, etosuximidă sau felbamat.

3. Întreruperea tratamentului medicamentos. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare numai atunci când pacientul nu a mai avut convulsii timp de mai mulți ani (cel puțin trei). Din păcate, nu există nicio modalitate de a prezice care indivizi vor fi menținuți cu succes fără medicație, deși recurența convulsiilor este mai probabilă la persoanele care inițial nu au răspuns la tratament, la cele care au avut convulsii cu caracteristici focale sau de tipuri multiple și la cele care încă prezintă anomalii electroencefalografice. Reducerea dozei trebuie să fie treptată pe o perioadă de săptămâni sau luni, iar medicamentele trebuie întrerupte pe rând. Dacă convulsiile reapar, tratamentul este reluat cu aceleași medicamente utilizate anterior. Convulsiile nu sunt mai dificil de controlat după o recurență decât înainte.

4. Tratament chirurgical. Pacienții cu convulsii rezistente la terapia medicamentoasă pot fi eligibili pentru tratament chirurgical. Rezecția este cea mai eficientă atunci când există un singur focar bine identificat, în special în lobul temporal. Cu o selecție adecvată a pacienților, până la 70% dintre pacienți rămân fără convulsii în timpul monitorizării pe termen lung.

5. Stimularea nervului vag. În Statele Unite, stimularea nervului vag pe termen lung este aprobată pentru adulții și adolescenții cu convulsii parțiale care nu răspund la tratament și reprezintă o alternativă pentru persoanele care nu sunt eligibile pentru intervenție chirurgicală. Mecanismul

Tabelul 24-3. Tratament farmacologic pentru convulsii la adulți.

Droguri	Doza zilnică obișnuită la adulți	Numărul minim zilnic de doze	Timpul până la atingerea concentrațiilor medicamentului la starea de echilibru	Concentrația optimă de medicament	Unele efecte adverse și reacții idiosincratice
Crizele tonico-clonice („grand mal”) sau parțială (focală) [1]					
Fenitoină	200-400 mg	1	5-10 zile	10-20 pg /ml	Nistagmus, ataxie, dizartrie, sedare, confuzie, hiperplazie gingivală, hirsutism, anemie megaloblastică, discrazii sanguine, erupții cutanate, febră, lupus eritematos sistemic, limfadenopatie, neuropatie periferică , diskinezii.
Carbamazepină (formulă cu eliberare prelungită)	600-1200 mg	2-3 (2)	3-4 zile	4-8 pg /ml	Nistagmus, dizartrie, diplopie, ataxie, somnolență, greață , discrazii sanguine, hepatotoxicitate, hiponatremie. Poate exacerba convulsiile mioclonice.
Acid valproic	1500-2000 mg	23 de ani	2-4 zile	50-100 pg /ml	Greață, vărsături, diaree, somnolență, alopecie, creștere în greutate, hepatotoxicitate, trombocitopenie, tremor, pancreatită.
Fenobarbital	100-200 mg	1	14-21 zile	10-40 pg /ml	Somnolență, nistagmus, ataxie, erupție cutanată, dificultăți de învățare, hiperactivitate.
Primidonă	750-1500 mg	3	4-7 zile	5-15 pg /ml	Sedare, nistagmus, ataxie, vertij, greață, dermatoză, anemie megaloblastică, iritabilitate.
Lamotrigină [1,2,5]	100-500 mg	2	4-5 zile	?	Sedare, dermatoză, tulburări de vedere, dispepsie, ataxie.
Topiramat [1-4]	200-400 mg	2	4 zile	?	Somnolență, greață, dispepsie, iritabilitate, amețeli, ataxie, nistagmus, diplopie, glaucom, pietre la rinichi, pierdere în greutate, hipohidroză, hipertermie.
Oxcarbazepină [1, 3]	900-1800 mg	2	2-3 zile	?	La fel ca și carbamazepina.
Levetiracetam [1,2]	1000-3000 mg	2	2 zile	?	Somnolență, ataxie, cefalee, modificări de comportament.
Zonisamidă [1]	200-600 mg	1	10 zile	?	Somnolență, ataxie, anorexie, greață, vărsături, dermatită , confuzie, pietre la rinichi. Nu se utilizează la pacienții cu alergie la sulfonamide.
Tiagabină [1]	32-56 mg	2	2 zile	?	Somnolență, anxietate, amețeli, lipsă de concentrare, tremor, diaree.
Pregabalin [1]	150-300 mg	2	2-4 zile	?	Somnolență, amețeli, concentrare scăzută, creștere în greutate, trombocitopenie, dermatoză, reacții anafilactoide.
Gabapentin [1]	900-3600 mg	3	1 zi	?	Sedare, oboseală, ataxie, nistagmus, pierdere în greutate.
Felbamat [1,3,6]	1200-3600 mg	3	4-5 zile	?	Anorexie, greață, vărsături, cefalee, insomnie, pierdere în greutate, amețeli, hepatotoxicitate, anemie aplastică.
Criza de absență („petit mal”)					
Etosuximidă	100-1500 mg	2	5-10 zile	40-100 pg /ml	Greață, vărsături, anorexie, cefalee, letargie, instabilitate, discrazii sanguine, lupus eritematos sistemic, urticarie, prurit.
Acid valproic	1500-2000 mg	3	2-4 zile	50-100 pg /ml	La fel ca precedentul.
Clonazepam	0,04-0,2 mg/kg	2	?	20-80 ng/ml	Somnolență, ataxie, iritabilitate, modificări de comportament, exacerbarea convulsiilor tonico-clonice.
Convulsii mioclonice					
Acid valproic	1500-2000 mg	3	2-4 zile	50-100 pg /ml	La fel ca precedentul.
Clonazepam	0,04-0,2 mg/kg	2	?	20-80 ng/ml	La fel ca precedentul.

1 Aprobat ca tratament adjuvant pentru convulsiile parțiale.

[2] Aprobat ca tratament adjuvant pentru convulsiile tonico-clonice generalizate primare.

[3] Aprobat ca monoterapie inițială pentru convulsii parțiale.

[4] Aprobat ca monoterapie inițială pentru convulsiile tonico-clonice generalizate primare.

5 Aprobat ca monoterapie (după conversia de la un alt medicament) în convulsii parțiale.

6. Nu trebuie utilizat ca medicament de primă linie; trebuie efectuate hemoleucograme regulate (la fiecare două până la patru săptămâni). Trebuie administrat numai persoanelor selectate pentru riscul lor de anemie aplastică și insuficiență hepatică. Se recomandă consimțământul informat scris înainte de administrare.

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

B. Circumstanțe speciale

1. Convulsii solitare. La persoanele care au avut o singură convulsie, studiile descrise mai sus ar trebui să excludă orice cauză subiacentă care necesită un tratament specific. De asemenea, trebuie efectuată o electroencefalogramă (EEG), de preferință în decurs de 24 de ore de la convulsie, deoarece rezultatele pot influența tratamentul, în special atunci când sunt prezente anomalii focale. Tratamentul anticonvulsivant profilactic este aproape niciodată necesar, cu excepția cazului în care apar convulsii suplimentare sau studiile relevă o tulburare subiacentă care este intratabilă în cale de la sine. Riscul de recurență a convulsiilor variază între 30% și 70% în diferite studii. Epilepsia nu trebuie diagnosticată pe baza unei singure convulsii. Dacă convulsiile apar în contextul unor tulburări sistemice tranzitorii, nerecurente, cum ar fi anoxia cerebrală acută, diagnosticul de epilepsie este inexact, iar tratamentul anticonvulsivant profilactic pe termen lung nu este necesar.

2. Crize de sevraj alcoolic. Una sau mai multe crize tonico-clonice generalizate pot apărea în primele 48 de ore de la sevrajul alcoolic, în urma unei perioade de consum excesiv sau cronic de alcool. Pacienții trebuie să rămână în spital cel puțin 24 de ore pentru observare și monitorizare a severității simptomelor de sevraj. Dacă crizele au caracteristici focale uniforme, trebuie luată în considerare o anomalie structurală subiacentă, adesea de origine traumatică. Trebuie solicitate scanări CT sau RMN pentru crize generalizate noi și ori de câte ori acestea au caracteristici focale. Tratamentul anticonvulsivant este rareori necesar pentru crizele de sevraj alcoolic, deoarece acestea se rezolvă de obicei spontan. Benzodiazepinele (diazepam sau lorazepam) sunt eficiente și sigure pentru prevenirea unor crize ulterioare. Statusul epileptic este mai puțin frecvent în sevrajul alcoolic și este tratat conform ghidurilor convenționale (vezi mai jos). Dacă subiectul se abține de la consumul de alcool, nu vor exista crize suplimentare.

3. Status epileptic tonico-clonic. Nerespectarea medicației anticonvulsivante este cea mai frecventă cauză; alte surse includ sevrajul alcoolic, infecția intracraniană sau neoplazia, tulburările metabolice și supradozajul medicamentos. Rata mortalității poate ajunge la 20%, iar incidența sechelelor neurologice și mentale în rândul supraviețuitorilor este ridicată. Prognosticul este legat de timpul dintre debutul statusului epileptic și începerea tratamentului eficient.

Statusul epileptic este o urgență medicală . Tratamentul inițial include menținerea permeabilității căilor respiratorii și administrarea intravenoasă de dextroză 50% (25 până la 50 ml) dacă hipoglicemia este cauza principală. Dacă convulsiile persistă, se administrează un bolus intravenos de lorazepam (4 mg) la o rată de 2 mg/min; această doză poate fi repetată o dată după 10 minute, dacă este necesar. Alternativ, se administrează 10 mg de diazepam intravenos timp de 2 minute și se repetă procedura după 10 minute, dacă este necesar. Gelul de diazepam poate fi administrat și rectal (0,2 mg/kg). Aceste metode sunt utile pentru oprirea convulsiilor pentru perioade scurte, dar există riscul de depresie respiratorie.

Indiferent de răspunsul la lorazepam sau diazepam, fenitoina se administrează intravenos (18 până la 20 mg/kg) cu o rată de 50 mg/min; aceasta inițiază un control prelungit al convulsiilor. Cel mai bine este să se injecteze medicamentul direct, dar acesta poate fi administrat și în soluție salină; cu toate acestea, dacă este injectat în soluții care conțin glucoză, medicamentul va precipita. Deoarece administrarea rapidă a fenitoinei poate induce aritmii, se recomandă monitorizarea electrocardiografică. Administrarea fenitoinei poate fi complicată de hipotensiune arterială, în special dacă s-a administrat și diazepam. În multe țări, fenitoina injectabilă a fost înlocuită cu fosfenitoină, care este transformată rapid și complet în fenitoină după administrarea intravenoasă. Nu sunt necesare ajustări ale dozei, deoarece fosfenitoina este exprimată sub formă de echivalenți de fenitoină (EP) . Fosfenitoina este mai puțin probabil să provoace reacții la locul perfuziei, poate fi administrată împreună cu toate soluțiile intravenoase obișnuite și se administrează la o rată mai mare (echivalent 150 mg fenitoină pe minut). De asemenea, este mai scumpă.

Dacă convulsiile persistă, fenobarbitalul se administrează la o doză de încărcare de 10 până la 20 mg/kg intravenos, prin injecție lentă sau intermitentă (50 mg/min). Depresia respiratorie și hipotensiunea arterială sunt complicații frecvente și trebuie anticipate; acestea pot apărea și în cazul administrării singure de diazepam, deși mai rar. Alternativ sau ca adjuvant, valproatul intravenos este utilizat pentru tratamentul status epilepticus (doză inițială de 25 până la 30 mg/kg timp de 15 minute, urmată de o doză de întreținere de 100 mg/oră) și, deși nu a primit aprobarea *Administrației pentru Alimente și Medicamente* pentru această indicație, pare a fi mai eficient decât fenitoina.

Dacă aceste măsuri eșuează, este necesară anestezia generală cu ventilație asistată. Midazolam intravenos poate oferi controlul status epilepticus refractar; doza inițială sugerată este de 0,2 mg/kg, urmată de 0,05 până la 0,2 mg/kg/oră. Se poate utiliza și propofol (1 până la 2 mg/kg în bolus intravenos, urmat de o perfuzie de 2 până la 15 mg/kg/oră, în funcție de răspuns), precum și fenobarbital (15 mg/kg intravenos, urmat de 0,5 până la 4 mg/kg/oră).

Odată ce statusul epileptic este controlat, se inițiază un program de farmacoterapie orală pe termen lung pentru convulsii și se comandă studii pentru a determina cauza tulburării.

4. Status epilepticus nonconvulsiv. Statusul epilepticus absent („petit mal") și statusul epilepticus parțial complex sunt caracterizate prin stare mentală alterată fluctuantă, confuzie, reactivitate alterată și automatism. Electroencefalografia ajută la stabilirea diagnosticului și la distincția dintre cele două tipuri. Tratamentul inițial cu diazepam intravenos este de obicei util, dar pot fi necesare și fenitoină, fenobarbital, carbamazepină și alte medicamente pentru a obține și menține controlul convulsiilor în statusul epilepticus parțial complex. Anestezia intravenoasă nu este de obicei necesară. Prognosticul depinde de cauza de bază mai degrabă decât de frecvența convulsiilor.

► Când să se facă referire

- Episoade comportamentale de natură incertă.
- Convulsii dificil de controlat sau cu manifestări focale.

- Prezența semnelor neurologice însoțitoare.
- Prezența unei tulburări neurologice progresive.
- Status epileptic.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Status epileptic.
- Pentru monitorizare, atunci când se suspectează pseudoconvulsii.
- Dacă se are în vedere o intervenție chirurgicală.

Adams SM și colab. Evaluarea unei prime crize epileptice. Am Fam Physician. 1 mai 2007;75(9):1342-7. [PMID: 17508528]
French JA și colab. Practică clinică. Managementul inițial al epilepsiei. N Engl J Med. 10 iulie 2008; 359(2):166-76. [PMID: 18614784]
Harden CL și colab. Actualizare a parametrilor de practică: probleme de

gestionare pentru femeile cu epilepsie - accent pe sarcină (o analiză bazată pe dovezi): teratogeneză și rezultate perinatale: raport al Subcomitetului pentru Standarde de Calitate și al Subcomitetului pentru Evaluarea Terapeuticii și Tehnologiei din cadrul Academiei Americane de Neurologie și al Societății Americane de Epilepsie. Neurology. 14 iulie 2009;73(2): 133-41. [PMID: 19398681]

Marson AG și colab. Studiul SANAD privind eficacitatea valproatului, lamotriginei sau topiramatului pentru epilepsia generalizată și neclasificabilă: un studiu controlat randomizat, deschis. Lancet. 24 martie 2007;369(9566): 1016-26. [PMID: 17382828]

Meierkord H și colab. Status epileptic non-convulsiv la adulți: forme clinice și tratament. Lancet Neurol. 2007 Apr;6(4): 329-39. [PMID: 17362837]

Spencer S și colab. Rezultatele chirurgiei epilepsiei la adulți și copii. Lancet Neurol. 2008 iunie;7(6):525-37. [PMID: 18485316]

DISAUTONOMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Anomalii ale tensiunii arteriale, ritmului cardiac, transpirației, motilității intestinale, controlului sfincterului, funcției sexuale, respirației sau funcției oculare, care apar izolat sau în orice combinație.

► Informații generale

Disautonomia poate apărea ca urmare a unor procese patologice centrale sau periferice; se manifestă prin diverse simptome care pot apărea izolat sau în combinație, legate de modificări ale reglării tensiunii arteriale, transpirației pentru termoreglare, funcției digestive, controlului sfincterului, funcției sexuale, respirației și funcției oculare. Sincopa, un simptom al disautonomiei, se caracterizează printr-o pierdere tranzitorie a conștienței, aproape întotdeauna însoțită de hipotensiune arterială și bradicardie. Poate apărea ca răspuns la stres emoțional, hipotensiune arterială posturală, exerciții fizice intense într-un mediu cald, obstrucția întoarcerii venoase către inimă, durere acută sau anticiparea acesteia, pierderea de lichide și diverse alte circumstanțe.

A. Cauze neurologice centrale

Bolile din anumite zone ale sistemului nervos central, indiferent de natura lor, pot induce simptome de disautonomie . Hipotensiunea posturală, care este de obicei cel mai supărător și limitativ simptom, poate rezulta din secțiunea măduvei spinării și alte mielopatii (de exemplu, o tumoră sau siringomielie) deasupra nivelului T6 sau din leziuni ale trunchiului cerebral, cum ar fi siringobulbia și tumorile din fosa posterioară. Disfuncția sexuală sau sfincteriana poate rezulta din leziuni ale măduvei spinării distale de T6. Anumite tulburări degenerative primare sunt sursa disautonomiei, care poate apărea izolat (**insuficiență autonomă pură**) sau însoțită de modificări mai extinse (**atrofie multisistemică** sau **sindromul Shy-Drager**), care pot include parkinsonism, simptome piramidale și deficite cerebeloase.

B. Cauze neurologice periferice

Neuropatia autonomă pură se poate manifesta acut sau subacut în urma unei infecții virale sau ca o tulburare paraneoplazică, aproape întotdeauna asociată cu cancerul pulmonar cu celule mici, în special în raport cu anumiți anticorpi, cum ar fi anti-Hu sau cei îndreptați împotriva receptorilor nicotinici neuronali ai acetilcolinei. Simptomele de prezentare includ de obicei hipotensiune posturală, anomalii ale transpirației termoreglatoare, xerostomie sau xeroftalmie, motilitate gastrointestinală anormală, midriază sau retenție urinară acută. Disautonomia este adesea proeminentă la persoanele cu sindrom Guillain-Barré și se manifestă ca hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială marcată sau ca aritmii cardiace care pot avea consecințe fatale. Poate apărea și în neuropatiile diabetului, uremiei, amiloidozei și diverse alte tipuri de tulburări metabolice sau toxice. Simptomele autonome pot apărea în prezența leprei sau a bolii Chagas, precum și în unele neuropatii ereditare cu modele de moștenire autosomal dominante, autosomal recesive sau legate de cromozomul X. Simptomele autonome sunt proeminente în crizele de porfirie hepatică. Pacienții cu botulism sau sindrom miastenic Lambert-Eaton pot prezenta constipație, retenție urinară și sindrom de gură uscată ca urmare a disfuncției colinergice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele autonome includ sincopă, hipotensiune posturală, hipertensiune arterială paroxistică, tahicardie persistentă fără altă cauză, înroșirea feței, hipohidroză sau hiperhidroză, vărsături, constipație, diaree, disfagie, distensie abdominală, tulburări urinare sau defecaționale, episoade de apnee și scăderea vederii nocturne. În sincopă, starea de rău prodromală, precum și greața, cefaleea, diaforeza, paloare, tulburările de vedere, pierderea tonusului postural și o senzație de slăbiciune și pierderea iminentă a conștienței, sunt urmate de pierderea efectivă a conștienței . Deși individul este aproape întotdeauna flacid, o anumită activitate motorie nu este neobișnuită, iar incontinența urinară (rareori fecală) este, de asemenea, posibilă, imitând o convulsie. Recuperarea este rapidă odată ce persoana adoptă o poziție orizontală, dar durerea de cap, greața și oboseala urmează adesea episodului.

B. Evaluarea pacientului

Evaluarea clinică este importantă pentru a exclude cauzele non-neurologice reversibile ale simptomelor. De exemplu, sughițul

Tensiunea posturală și sincopa pot fi asociate cu scăderea debitului cardiac (ca în stenoza aortică sau cardiomiopatia), aritmii cardiace paroxistice, depleție de volum, diverse medicamente și tulburări endocrine și metabolice, cum ar fi boala Addison, hipotiroidismul sau hipertiroidismul, feocromocitomul și sindromul carcinoid. Testarea funcției autonome ajută la clarificarea diagnosticului de disautonomie, la excluderea altor cauze ale simptomelor, la evaluarea severității problemei și la ghidarea prognosticului. Aceste teste includ evaluarea răspunsului cardiovascular la manevra Valsalva, a răspunsului de tresărire, a stresului mental, a modificării posturale și a respirației profunde, precum și a răspunsurilor sudomotorii (diaforeză) la încălzire sau la un strigăt inspirator profund. Înclinarea mesei de examinare poate precipita sau declanșa simptome sincopale. Uneori, sunt necesare și teste farmacologice pentru evaluarea răspunsurilor pupilare și studii radiografice ale vezicii urinare sau ale tractului gastrointestinal. Se efectuează uroflowmetrie și profiluri de presiune uretrală, precum și înregistrarea tumescenței peniene nocturne în unele cazuri. Necesitatea unor studii suplimentare depinde de prezența altor anomalii neurologice. La persoanele cu o cauză periferică, evaluarea neuropatiei periferice poate fi necesară, așa cum se explică mai târziu. Pentru cei cu dovezi ale unei leziuni centrale, studiile

imagistice pot exclude o cauză structurală tratabilă.

► Tratament

Cel mai debilitant simptom al disautonomiei este aproape întotdeauna hipotensiunea posturală cu sincopă. Schimbările bruște de poziție, statul întins prelungit și alți factori declanșatori trebuie evitate. Medicamentele asociate cu hipotensiunea posturală trebuie întrerupte sau doza lor trebuie redusă. Tratamentul poate include purtarea de ciorap compresiv până la talie, suplimentarea cu sare, dormitul în poziție semi-verticală (care reduce natriureza și diureza care apar în timpul statului întins) și fludrocortizon (0,1 până la 0,2 mg zilnic). Medicamentele vasomotorii pot fi utile și includ midodrina (2,5 până la 10 mg de trei ori pe zi) și efedrina (15 până la 30 mg de trei ori pe zi). Alte medicamente utilizate ocazional sau experimental includ dihidroergotamina, yohimbina, piridostigmina și clonidina; cazurile rezistente la tratament sunt susceptibile să răspundă la eritropoietină (epoetină A) sau desmopresină. Pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială în decubit dorsal. Hipotensiunea postprandială se ameliorează cu cafeină. Nu există un tratament satisfăcător pentru tulburările de diaforeză, dar un mediu cu aer condiționat ajută la evitarea schimbărilor extreme ale temperaturii corpului.

► Când să se facă referire

- Când diagnosticul este incert.
- Când simptomele persistă în ciuda tratamentului convențional.

Klein CM. Evaluarea și gestionarea tulburărilor sistemului nervos autonom. Semin Neurol. 2008 Apr;28(2):195-204. [PMID: 18351521]
Medow MS și colab. Fiziopatologie, diagnostic și tratament al hipotensiunii ortostatice și al sincopei vasovagale. Cardiol Rev. 2008 ian.-feb.;16(1): 4-20. [PMID: 18091397]

TULBURĂRI SENZORIALE

Pacienții se plâng de pierderea sau alterarea senzației . Aceștia folosesc adesea termenul „amorțeală” pentru a se referi la pierderea senzației, dar cuvântul are și alte semnificații și este necesar să se clarifice ce înțelege individul. Senzațiile spontane anormale sunt aproape întotdeauna numite parestezii, iar senzațiile neplăcute sau dureroase produse de un stimul de obicei nedureros sunt cunoscute sub numele de disestezii.

Simptomele senzoriale pot rezulta dintr-o boală localizată oriunde de-a lungul căilor senzoriale periferice sau centrale. Trebuie identificate caracterul, locul, modul de debut, răspândirea și profilul temporal al simptomelor senzoriale, precum și orice factori declanșatori sau de ameliorare. Aceste caracteristici, împreună cu prezența oricăror simptome asociate, ajută la identificarea originii tulburărilor senzoriale, la fel ca și semnele fizice. Semnele sau simptomele senzoriale pot fi limitate la teritoriul nervilor periferici individuali sau al rădăcinilor nervoase. Implicarea unei părți a corpului sau a unui membru întreg sugerează o leziune centrală. Implicarea distală a tuturor celor patru membre indică polineuropatie; o leziune a măduvei spinării cervicale sau a trunchiului cerebral sau prezența simptomelor tranzitorii sugerează o tulburare metabolică, cum ar fi sindromul de hiperventilație. Disconfortul senzorial pe termen scurt sugerează convulsii senzoriale, evenimente ischemice cerebrale sau tulburări metabolice. La pacienții cu leziuni ale măduvei spinării, poate fi prezent un nivel senzorial transversal. Pierderea senzorială disociată este caracterizată prin absența unor modalități senzoriale, în timp ce altele rămân intacte. Aceste modificări pot fi observate la persoanele cu boli ale sistemului nervos periferic sau central și, prin urmare, trebuie interpretate în contextul clinic specific.

La persoanele cu simptome senzoriale, absența semnelor senzoriale nu înseamnă neapărat că simptomele au o bază anorganică . Adesea, simptomele sunt supărătoare înainte de apariția semnelor de disfuncție senzorială.

Slăbiciune și paralizie

Slăbiciunea musculară poate rezulta dintr-o tulburare a sistemului nervos central care afectează neuronii motori superiori sau inferiori; o tulburare periferică a rădăcinilor nervoase, plexurilor sau nervilor periferici; anomalii ale transmiterii neuromusculare; sau tulburări musculare primare. Manifestările clinice ajută la localizarea leziunii și, prin urmare, la restrângerea posibilităților de diagnostic.

Slăbiciunea care urmează leziunilor neuronului motor superior este caracterizată prin afectarea selectivă a anumitor grupe musculare și este asociată cu spasticitate, hiperreflexie și răspunsuri plantare extensoare. Sediul afectării neuronului motor superior (piramidal) poate fi dedus din prezența altor semne clinice sau din distribuția deficitului motor. Leziunile neuronului motor inferior produc atrofie musculară, precum și slăbiciune cu flacciditate și pierderea reflexelor tendinoase, dar fără modificări ale răspunsurilor plantare, cu excepția cazului în care există leziuni directe ale neuronilor care îi inervează. Fasciculațiile pot fi evidente în mușchii afectați. Pentru a distinge între o leziune a nervului radicular, a plexului sau a nervului periferic, distribuția deficitului motor și orice modificări senzoriale sunt cruciale. La persoanele cu tulburări de transmitere neuromusculară, slăbiciunea este neuniformă, se schimbă adesea pe perioade scurte și nu este însoțită de modificări senzoriale. În afecțiunile miopatice, slăbiciunea este aproape întotdeauna mai pronunțată în regiunea proximală a membrelor și nu este însoțită de pierdere senzorială, tulburări sfincteriene, atrofie musculară sau areflexie osteotendinoasă, cel puțin nu înainte de un stadiu avansat.

EPISOADE DE ISCHEMIE CEREBRALĂ TRANZITĂRIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Deficit neurologic focal cu debut acut.
- ► Deficiența clinică dispare complet în 24 de ore.
- ► Factorii de risc pentru vasculopatie sunt adesea prezenți.

► Informații generale

Atacurile ischemice tranzitorii (AIT) sunt caracterizate prin deficite neurologice datorate ischemiei cerebrale focale care durează mai puțin de 24 de ore (aproape întotdeauna mai puțin de 1 până la 2 ore). Aproximativ 30% dintre pacienții cu accident vascular cerebral au antecedente de AIT, iar tratamentul adecvat al acestor episoade este o formă importantă de prevenție. Incidența accidentului vascular cerebral nu este legată de numărul sau durata convulsiilor individuale, dar crește la persoanele cu hipertensiune arterială sau diabet. Riscul de accident vascular cerebral este cel mai mare la o lună după un AIT (în special în primele 48 de ore) și apoi scade treptat.

Etiologie

O cauză notabilă a atacului ischemic tranzitoriu (AIT) este embolizarea . La mulți pacienți cu aceste episoade, există o sursă evidentă în inimă sau într-o arteră extracraniană majoră care vascularizează capul, iar embolii sunt uneori vizibili în arterele retiniene. Mai mult, un fenomen embolic explică de ce episoadele separate afectează diferite părți ale teritoriului vascularizat de același vas principal. Cauzele cardiace ale episoadelor ischemice embolice includ fibrilația atrială, cardiopatia reumatică, boala valvulară mitrală, endocardita infecțioasă, mixomul atrial și trombii murali care complică infarctul miocardic. Defectul septal atrial și foramenul oval permeabil permit embolilor venoși să ajungă la creier („embolie paradoxală"). O placă ulcerată într-o arteră cerebrală majoră poate servi drept sursă de embolii. În circulația anterioară, modificările aterosclerotice sunt cele mai frecvente în regiunea bifurcației carotide extracraniene. Aceste modificări pot produce un suflu. La unii pacienți cu AIT sau accident vascular cerebral, în această placă aterosclerotică se descoperă o hemoragie acută anterioară sau recentă, care poate avea semnificație histopatologică. Persoanele cu SIDA prezintă un risc mai mare de AIT sau accident vascular cerebral.

AIT poate rezulta din anomalii ale vaselor de sânge mai puțin frecvente, cum ar fi displazia fibromusculară, care afectează în principal porțiunea cervicală a arterei carotide interne, ateroscleroza arcului aortic, tulburări arteriale inflamatorii, cum ar fi arterita macrocitară, lupusul eritematos sistemic, poliarterita și vasculita granulomatoasă, precum și sifilisul meningovascular. Hipotensiunea arterială poate provoca o scădere a fluxului sanguin cerebral dacă există stenoză semnificativă a oricărei artere extracraniene care vascularizează creierul, dar aceasta este o cauză neobișnuită de ischemie cerebrală tranzitorie.

Originile hematologice ale atacului ischemic tranzitoriu includ policitemia, anemia falciformă și sindroamele cu vâscozitate crescută. La pacienții cu arteriopatie cerebrală preexistentă , anemia severă poate duce, de asemenea, la deficite neurologice focale.

Sindromul furtului subclavicular provoacă ischemie vertebrobazilară tranzitorie . Simptomele apar atunci când există stenoză localizată sau ocluzie a unei artere subclaviculare proximală de originea arterei vertebrale, determinând devierea sângelui din această arteră. La pacienții cu AIT vertebrobazilar, diagnosticul este sugerat de un suflu în fosa supraclaviculară, pulsuri radiale inegale și o diferență de 20 mmHg sau mai mult între valorile tensiunii arteriale sistolice măsurate la ambele extremități superioare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele unui AIT variază foarte mult de la pacient la pacient; cu toate acestea, simptomele unei anumite persoane tind să fie constante. Debutul este brusc și fără avertisment, iar recuperarea - este aproape întotdeauna rapidă, adesea în câteva minute.

Dacă ischemia este localizată în teritoriul carotidian, simptomele comune includ slăbiciune și greutate la nivelul extremității superioare sau inferioare contralaterale, sau la nivelul feței, singure sau în combinație. Pot fi prezente și amorțeală sau parestezii , fie ca singură manifestare a episodului, fie în combinație cu deficite motorii. Când artera oftalmică (prima ramură a arterei carotide interne) este afectată, poate apărea orbire monoculară tranzitorie (**amauroză fugax)** . În timpul unui atac, examinarea relevă uneori slăbiciune flască cu distribuție piramidală, modificări senzoriale, hiperreflexie sau răspuns plantar extensor pe partea afectată, disfazie sau orice combinație a acestor manifestări. Ulterior, evaluarea nu arată anomalii neurologice, dar prezența unui suflu carotidian sau cardiac poate oferi indicii cu privire la cauza simptomelor.

Episoadele ischemice vertebrobazilare se pot manifesta cu vertij, ataxie, diplopie, dizartrie, scăderea acuității vizuale sau vedere încețoșată, amorțeală și parestezii periorale, slăbiciune sau tulburări senzoriale pe una sau ambele părți sau pe părți alternante ale corpului. Aceste simptome pot apărea izolat sau în combinație. Sunt posibile și episoade de căderi datorate slăbiciunii ambelor extremități inferioare, fără cefalee sau pierderea conștienței, uneori legate de mișcările capului.

Cursul natural al acestor episoade este variabil. Unele persoane prezintă un accident vascular cerebral major după câteva atacuri ischemice tranzitorii (AIT), în timp ce altele au episoade frecvente timp de săptămâni sau luni fără a suferi un accident vascular cerebral. Riscul de accident vascular cerebral crește în primele trei luni după AIT inițial, în special în prima lună și mai ales în primele 48 de ore. Episoadele pot apărea intermitent pentru o perioadă prelungită, deși se pot opri și spontan. În general, AIT carotidiene sunt mai susceptibile de a fi urmate de accident vascular cerebral în comparație cu AIT vertebrobazilare. Riscul de accident vascular cerebral este mai mare la persoanele cu vârsta peste 60 de ani sau cu diabet zaharat sau după AIT care durează mai mult de 10 minute și includ semne sau simptome de slăbiciune, tulburări de vorbire sau tulburări de mers.

B. Imagistică

Tomografia computerizată sau RMN-ul capului pot exclude posibilitatea unei hemoragii cerebrale mici sau a unei tumori care cauzează simptome de AIT. Mai multe tehnici neinvazive, cum ar fi ecografia, au fost perfecționate pentru a studia circulația cerebrală și a obține imagini ale vaselor majore ale capului. Ecografia duplex carotidiană poate detecta stenoza semnificativă a arterei carotide interne, dar arteriografia este încă un instrument important pentru demonstrarea stării sistemului vascular cerebral. Angiografia prin rezonanță magnetică și tomografia computerizată pot releva stenoza vaselor mari, dar sunt mai puțin sensibile decât arteriografia convențională. În consecință, dacă rezultatele tomografiei computerizate sau RMN-ului sunt normale, nu există o sursă cardiacă de embolizare, iar vârsta și starea generală a pacientului indică faptul că acesta prezintă un risc chirurgical adecvat, arteriografia carotidiană bilaterală ar trebui luată în considerare în evaluarea ulterioară a atacului ischemic tranzitoriu, deși rezultatele ecografiei ajută la selectarea pacienților pentru studiu.

C. Studii de laborator și altele

Evaluarea clinică și de laborator include hipertensiunea arterială, bolile de inimă, tulburările hematologice, diabetul, hiperlipidemia și bolile vasculare periferice. De asemenea, trebuie să includă o hemoleucogramă completă și măsurători ale glicemiei à jeun, colesterolului seric și homocisteinei, teste serologice pentru sifilis, electrocardiograme (ECG *)* și radiografie toracică. Ecocardiografia cu substanță de contrast se efectuează dacă se suspectează o cauză cardiacă, iar hemoculturile se comandă atunci când se suspectează endocardita. Monitorizarea Holter este indicată dacă se suspectează o aritmie cardiacă paroxistică tranzitorie .

Diagnostic diferențial

Crizele focale induc de obicei fenomene motorii sau senzoriale anormale, cum ar fi mișcări clonice ale membrelor, parestezii sau furnicături, mai degrabă decât slăbiciune sau pierderea senzației. Simptomele se răspândesc aproape întotdeauna („merg") către partea proximală a membrului și pot duce la o criză tonico-clonică

generalizată.

Migrena tipică este ușor de recunoscut prin tulburările vizuale de dinaintea zborului, urmate de greață, cefalee și fotofobie, dar cazurile mai puțin caracteristice pot fi dificil de distins. Vârsta și istoricul pacientului (inclusiv istoricul familial) pot ajuta la diferențiere. Persoanele cu migrenă au avut adesea episoade anterioare încă din adolescență și raportează că alte rude au o tulburare similară.

La pacienții diabetici tratați cu insulină sau agenți hipoglicemianti orali, pot exista deficite neurologice focale în timpul perioadelor de hipoglicemie.

► Tratament

Spitalizarea trebuie luată în considerare pentru pacienții consultați în primele 48 de ore după primul episod sau cu crize în escaladare; simptome care durează mai mult de 1 oră; stenoză carotidiană simptomatică; sau prezența unei surse cardiace cunoscute de emboli sau a unei stări de hipercoagulabilitate. Spitalizarea facilitează intervenția promptă pentru orice recurență și implementarea rapidă a măsurilor preventive secundare. Atunci când arteriografia relevă stenoză semnificativă (70 până la 99% din diametrul luminal), accesibilă chirurgical pe partea afectată de episoadele ischemice carotidiene, și există, de asemenea, relativ puțină ateroscleroză în alte părți ale sistemului vascular cerebral, tratamentul chirurgical (tromboembolectomia carotidiană) reduce riscul unui eveniment vascular carotidian ipsilateral, în special atunci când atacul ischemic tranzitoriu este de debut recent (mai puțin de o lună). Tratamentul chirurgical nu este indicat pentru stenoza ușoară (<30%). Beneficiile sale sunt neclare în stenoza severă în prezența aterosclerozei intracraniene difuze. Vezi Capitolul 12 pentru o descriere suplimentară.

La persoanele cu episoade ischemice carotidiene care nu sunt eligibile pentru intervenție chirurgicală (și, prin urmare, nu sunt supuse arteriografiei) sau la care se descoperă o vasculopatie extinsă, trebuie inițiat tratament medical. În mod similar, subiecții cu atac ischemic tranzitoriu de origine vertebrobazilară sunt tratați medicamentos și nu sunt supuși arteriografiei decât dacă există dovezi clinice de stenoză sau ocluzie a arterei subclaviculare sau carotide.

Tratamentul medical are ca scop prevenirea unor crize și accidente vasculare cerebrale ulterioare. Renunțarea la fumat este esențială, iar orice cauză cardiacă subiacentă de embolizare, hipertensiune arterială, diabet, hiperlipidemie, arterită sau tulburări hematologice trebuie tratată corespunzător . Pierderea în greutate și activitatea fizică regulată trebuie încurajate ori de câte ori este cazul.

A. Embolizarea din inimă

Dacă se indică anticoagulante pentru tratamentul emboliilor cu origine cardiacă, acestea trebuie inițiate imediat, cu condiția să nu existe contraindicații. Nu există niciun avantaj în amânarea tratamentului, iar teama comună de a provoca hemoragii în zona infarctată este nefondată, deoarece riscul unei embolii suplimentare în circulația cerebrală este mult mai mare dacă administrarea anticoagulantului este amânată. Tratamentul cu warfarină sodică se inițiază în doze de 5 până la 15 mg/zi, pe cale orală, conform raportului internațional normalizat (INR *)*. Warfarina este mai eficientă decât aspirina în reducerea incidenței emboliilor cardiace, dar atunci când utilizarea sa este contraindicată, se poate administra aspirină (325 mg/zi) la pacienții cu fibrilație atrială non-reumatică pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral (Capitolul 14).

B. Episoade non-cardioembolice

La pacienții cu modificări aterosclerotice suspectate sau confirmate angiografic în circulația cerebrală extracraniană sau intracraniană, se prescrie un medicament antitrombotic. Trombocitele aderă și se agregă în jurul plăcii aterosclerotice și eliberează diverse substanțe, inclusiv tromboxan A2 . Tratamentul cu acid acetilsalicilic reduce semnificativ frecvența episoadelor de AIT și incidența accidentului vascular cerebral sau a infarctului miocardic la persoanele cu risc crescut. O doză zilnică.

325 mg sunt suficiente. Aspirina poate fi combinată cu dipiridamol cu eliberare prelungită (200 mg de două ori pe zi) pentru prevenirea optimă a accidentului vascular cerebral. La pacienții intoleranți la aspirină, se poate utiliza clopidogrel (75 mg). Combinația de clopidogrel cu aspirină pare să nu ofere un beneficiu mai mare decât aspirina administrată singură, deși acest lucru a fost studiat în continuare. Nu se recomandă anticoagulantele (de exemplu, warfarina, cu heparinizare temporară până la atingerea dozei optime de warfarină); nu s-a demonstrat niciun avantaj față de terapia antiplachetară, iar riscul de evenimente hemoragice adverse grave este crescut.

Anastomoza arterială extracraniană-intracraniană chirurgicală nu este aproape niciodată utilă la pacienții cu atacuri ischemice tranzitorii și leziuni stenozante ale arterei carotide interne distale sau ale secțiunii proximale a arterei cerebrale medii. Utilitatea endarterectomiei carotidiene a fost discutată în paragrafele anterioare.

► Când să se facă referire

Toți pacienții trebuie trimiși urgent pentru evaluare și tratament pentru a preveni un accident vascular cerebral.

► Când să se spitalizeze

Toate persoanele cu episoade de atac ischemic tranzitoriu acut sau în escaladare trebuie spitalizate pentru evaluare și tratament urgent în scopul prevenirii recurenței sau accidentului vascular cerebral.

Easton JD și colab. Definiția și evaluarea atacului ischemic tranzitoriu. Accident vascular cerebral. Iunie 2009;40(6):2276-93. [PMID: 19423857]
Giles MF și colab. Riscul de accident vascular cerebral la scurt timp după un atac ischemic tranzitoriu: o analiză sistematică și o meta-analiză. Lancet Neurol. Decembrie 2007;6(12): 1063-72. [PMID: 17993293]
Hankey GJ. Terapia antiplachetară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent și a altor evenimente vasculare grave: o analiză a datelor și ghidurilor din studiile clinice. Curr Med Res Opin. Mai 2007; 23(6): 1453-62. [PMID: 17559741]
Kennedy J și colab. Evaluarea rapidă a accidentului vascular cerebral și a atacului ischemic tranzitoriu pentru prevenirea recurenței precoce (FASTER): un studiu pilot randomizat controlat. Lancet Neurol. 2007 noiembrie; 6(11):961-9. [PMID: 17931979]
Rouhl RP și colab. ESPRIT: este aspirina plus dipiridamol superioară aspirinei administrate singure la pacienții cu AIT sau accident vascular cerebral minor? Expert Rev Neurother. 2008 Nov;8(11):1661-5. [PMID: 18986236]

APOPLEJIA

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Apariție bruscă a deficitului neurologic caracteristic.
► Pacientul are adesea antecedente de hipertensiune arterială, diabet, boli valvulare cardiace sau ateroscleroză.
► Semne neurologice tipice care reflectă regiunea afectată de leziuni cerebrale.

► Informații generale

În Statele Unite, accidentul vascular cerebral rămâne a treia cauză principală de deces, în ciuda unui declin general al incidenței accidentului vascular cerebral în ultimii 30 de ani. Motivele precise ale acestui declin sunt necunoscute, dar factorii care contribuie la acest declin includ o mai mare conștientizare a factorilor de risc (hipertensiune arterială, diabet, hiperlipidemie, fumat, boli de inimă, SIDA, abuzul de droguri recreaționale, consumul excesiv de alcool și antecedente familiale de accident vascular cerebral) și măsuri profilactice îmbunătățite și monitorizarea persoanelor cu risc crescut. Nivelurile crescute de homocisteină din sânge sunt, de asemenea, un factor de risc pentru accidentul vascular cerebral, dar nu este sigur dacă acest risc scade odată cu tratamentul pentru scăderea nivelului de homocisteină. Un istoric de accident vascular cerebral crește susceptibilitatea unei persoane la alte accidente vasculare cerebrale.

Timp de ani de zile, accidentele vasculare cerebrale au fost împărțite pe baza caracteristicilor patologice în infarcte (trombotice sau embolitice) și hemoragii, accentul fiind pus pe criterii clinice pentru a distinge între aceste posibilități. Cu toate acestea, este adesea dificil să se determine baza patologică a unui accident vascular cerebral cu manifestări clinice (Tabelul 24-4).

1. Infarct lacunar

Infarctele lacunare sunt leziuni mici (aproape întotdeauna <5 mm în diametru) care apar în zona arteriolelor penetrante mici din ganglionii bazali, punte, cerebel, capătul anterior al capsulei interne și, mai rar, din substanța albă cerebrală profundă. Infarctele lacunare sunt asociate cu hipertensiune arterială sau diabet zaharat slab controlate și au fost observate în mai multe sindroame clinice, inclusiv deficit motor pur sau senzorial contralateral pur, ataxie ipsilaterală cu pareze ale membrelor inferioare și dizartrie cu stângăcie a mâinilor. Deficitul neurologic poate progresa timp de 24 până la 36 de ore înainte de a se stabiliza.

Uneori, infarctele lacunare sunt vizibile pe tomografiile computerizate ca zone mici, proeminente, transparente, dar la alți pacienți nu se identifică anomalii. În anumite cazuri, tomografiile computerizate ale pacienților cu un sindrom clinic sugestiv pentru infarct lacunar arată un infarct emisferic sever.

Mortalitatea precoce și riscul de accident vascular cerebral recurent sunt mai mari la persoanele cu accidente vasculare cerebrale non-lacunare comparativ cu cele cu accidente vasculare cerebrale lacunare. Prognosticul pentru recuperarea după deficitul cauzat de un accident vascular cerebral lacunar este aproape întotdeauna bun, cu rezoluție parțială sau completă în decurs de patru până la șase săptămâni în multe cazuri.

Donnan GA și colab. Lacune și sindroame lacunare. Handb Clin Neurol. 2008;93:559-75. [PMID: 18804668]

2. Accident vascular cerebral

Ocluzia trombotică sau embolică a unui vas major provoacă infarct cerebral. Cauzele includ tulburări care predispun la AIT (vezi mai sus) și ateroscleroza arterelor cerebrale. Deficitul rezultat depinde de vasul specific afectat și de amploarea circulației colaterale. Ischemia cerebrală induce eliberarea de neuropeptide excitatorii și altele care pot crește influxul de calciu în neuroni, ducând la moartea celulară și exacerbând deficitul neurologic.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este aproape întotdeauna brusc și se poate observa foarte puțină progresie apoi, cu excepția celei care urmează inflamației.

Tabelul 24-4. Caracteristicile principalelor subtipuri de accident vascular cerebral.

Tipul și subtipul accidentului vascular cerebral	Manifestări clinice	Diagnostic	Tratament
Accident vascular cerebral ischemic			
Infarct lacunar	Leziuni mici (< 5 mm) în ganglionii bazali, punte, cerebel sau capsula internă; mai rar în substanța albă cerebrală profundă; prognosticul este de obicei bun; manifestările clinice depind de localizare, dar se pot agrava în primele 24 până la 36 de ore.	O tomografie computerizată poate dezvălui o mică zonă hipodensă, dar acest lucru este adesea normal.	Acid acetilsalicilic; tratamentul pe termen lung constă în controlul factorilor de risc (hipertensiune arterială și diabet zaharat).
Obstrucția circulației carotidiene	Consultați textul (semnele variază în funcție de vasul blocat).	Tomografie computerizată fără substanță de contrast pentru a exclude hemoragia, dar datele pot fi normale în primele 6-24 de ore după un episod ischemic ; atunci când este disponibilă, se poate utiliza și imagistica prin rezonanță magnetică ponderată în difuzie plus secvențe de ecou în gradient și FLAIR; sunt indicate electrocardiografie, glicemie, hemoleucogramă completă și testarea pentru stări de hipercoagulabilitate; ecocardiografie sau monitorizare Holter în unele cazuri; studii carotidiene duble, angiografie prin rezonanță magnetică și angiografie convențională în unele cazuri.	Se selectează pacienții pentru trombolitice intravenoase sau tromboză mecanică intra-arterială; tratamentul de primă linie este acidul acetilsalicilic (325 mg/zi oral) combinat cu dipiridamol cu eliberare prelungită (200 mg de două ori pe zi); anticoagulare cu heparină pentru accidentele vasculare cerebrale cardioembolice atunci când nu există contraindicații.
Ocluzie vertebrobazilară	Consultați textul (semnele variază în funcție de amplasarea vasului obstrucționat).	La fel ca în cazul obstrucției carotidiene.	Același lucru este valabil și pentru obstrucția arterei carotide.
Accident vascular cerebral hemoragic			
Hemoragie intracerebrală spontană	Este adesea asociată cu hipertensiune arterială , precum și cu tulburări de sângerare și angiopatie amiloidă. Hemoragia hipertensivă este adesea localizată în ganglionii bazali și mai rar în punte , talamus, cerebel sau substanța albă cerebrală.	Tomografia computerizată fără substanță de contrast este mai bună decât imagistica prin rezonanță magnetică pentru detectarea hemoragiilor cu durata < 48 de ore; teste de laborator pentru identificarea tulburărilor de sângerare: angiografia este uneori indicată pentru a exclude anevrismul sau arterele vasculare motorii (AMV). Nu efectuați puncție lombară	În majoritatea cazurilor, se administrează tratament de susținere, dar hemoragiile cerebeloase sau hematoamele cu efect tumoral semnificativ necesită uneori evacuare chirurgicală urgentă.
Hemoragie subarahnoidiană	Se prezintă cu o debut brusc, „cea mai gravă durere de cap din viața mea” și, în scurt timp, poate duce la pierderea conștienței; există adesea semne de iritație meningeală; cauza obișnuită este un anevrism sau o malformație arteriovenoasă (MAV), dar în 20% din cazuri sursa nu este identificată.	Tomografie computerizată pentru confirmarea diagnosticului, dar în cazuri neobișnuite poate fi normală; dacă tomografia computerizată este negativă și suspiciunea este mare, se efectuează puncție lombară pentru a căuta eritrocite sau xantocromie; angiografie pentru identificarea sursei la subiecții eligibili pentru tratament.	Consultați secțiunile despre AVM și anevrism.
Anevrism intracranian	Aproape toate sunt situate în partea anterioară a cercului lui Willis, fiind de obicei asimptomatice până la apariția hemoragiei subarahnoidiene; 20% sângerează din nou în primele două săptămâni.	Tomografia computerizată indică hemoragie subarahnoidiană, iar angiografia demonstrează apoi prezența anevrismelor; angiografia poate să nu dezvăluie un anevrism dacă este prezent vasospasm.	Preveniți sângerările ulterioare prin clipsarea anevrismului sau embolizarea cu spirală: nimodipina ajută la prevenirea spasmului vascular; inversați vasospasmul cu fluide intravenoase și hipertensiune arterială indusă după ocluzia anevrismului, dacă nu există alte anevrisme; angioplastia inversează, de asemenea, vasospasmul simptomatic.
AVM	Deficiență focală datorată hematomului sau AVM-ului în sine.	Tomografia computerizată relevă hemoragia și poate evidenția valva aortică; aceasta poate fi vizualizată și prin rezonanță magnetică. Angiografia demonstrează vasele care o alimentează și anatomia vasculară.	Intervenția chirurgicală este indicată dacă mastocitarul arteriovenos a sângerat și pentru a preveni alte deficite neurologice; există și alte modalități de tratare a mastocitelor arteriovenoase inoperabile în centre specializate.

AVM, malformație arteriovenoasă.

C. Estudios de laboratorio y otros

Cerebral. Evaluarea clinică trebuie să includă întotdeauna examen cardiac și auscultație a arterelor subclaviculare și carotide pentru a confirma dacă există sufluri.

1. Obstrucția circulației carotidiene. În majoritatea cazurilor, ocluzia arterei oftalmice este probabil asimptomatică din cauza abundenței colateralelor orbitale, dar obstrucția embolică tranzitorie a acesteia poate provoca amauroză fugaxă, care este pierderea bruscă și scurtă a vederii la un ochi.

Ocluzia arterei cerebrale anterioare distal de joncțiunea sa cu **artera comunicantă anterioară** provoacă slăbiciune și pierdere senzorială corticală la nivelul extremității inferioare contralaterale și, ocazional, slăbiciune ușoară la nivelul extremității superioare, în special în porțiunea proximală. Poate exista un reflex de prehensiune contralaterală, rigiditate paratonică și abulie (lipsă de inițiativă) sau confuzie evidentă. Incontinența urinară este frecventă, mai ales dacă tulburările de comportament sunt pronunțate. Infarctul cerebral anterior bilateral este foarte probabil să inducă modificări comportamentale semnificative și tulburări de memorie. Ocluzia unilaterală a arterei cerebrale anterioare proximal de joncțiunea sa cu artera comunicantă anterioară este aproape întotdeauna bine tolerată datorită vascularizației colaterale din cealaltă parte.

Ocluzia **arterei cerebrale medii** produce hemiplegie contralaterală, pierdere emisenzorială și hemianopsie omonimă (pierderea simetrică bilaterală a vederii în jumătate din ambele câmpuri vizuale), cu privirea deviată spre partea leziunii . Dacă emisfera dominantă este afectată, este prezentă și afazie globală. Poate fi imposibil să se distingă această prezentare de ocluzia arterei carotide interne doar pe baza manifestărilor clinice. Când oricare dintre aceste artere este ocluzată, poate exista și o umflare considerabilă a emisferei, ducând la somnolență, stupoare și comă în cazuri extreme. Ocluziile diferitelor ramuri ale arterei cerebrale medii produc manifestări mai limitate. De exemplu, implicarea ramurii anterioare principale produce disfazie predominant expresivă și paralizie contralaterală cu pierderea senzației la nivelul extremității superioare, feței și, într-o măsură mai mică, al extremității inferioare. Ocluzia ramurii posterioare provoacă afazie receptivă (afazie Wernicke) și un defect omonim al câmpului vizual. Când emisfera non-dominanta este afectată, vorbirea și înțelegerea sunt păstrate, dar poate exista o stare de confuzie, apraxie la îmbrăcare și deficiențe spațiale și constructive.

2. Obstrucția circulației vertebrobazilare. Ocluzia **arterei cerebrale posterioare** poate provoca un sindrom talamic în care există o perturbare emisenzorală contralaterală, urmată de durere spontană și hiperpatie. Hemianopsia omonimă este adesea prezentă fără afectare maculară și, ocazional, apare o hemipareză ușoară, aproape întotdeauna temporară. Severitatea acestor deficite variază în funcție de locul leziunii și de circulația colaterală, fiind posibile și alte deficite, cum ar fi mișcările involuntare și alexia. Ocluzia arterei principale după originea ramurilor sale penetrante poate provoca doar hemianopsie fără afectare maculară.

Ocluzia **arterei vertebrale** distal, sub originea arterelor spinale anterioare și cerebeloase posterioare inferioare, poate fi asimptomatică deoarece circulația este menținută prin cealaltă arteră vertebrală. Cu toate acestea, dacă artera vertebrală rămasă este mică *sau* sever aterosclerotică, se observă un deficit similar cu cel observat la ocluzia arterei bazilare, cu excepția cazului în care există o circulație colaterală bună din regiunea anterioară prin cercul lui Willis. Când arterele paramediane mici care ies din artera vertebrală sunt ocluzate, există hemiplegie contralaterală și deficite senzoriale datorate paraliziei nervului cranian ipsilateral față de nivelul leziunii. Obstrucția **arterei cerebeloase posterioare inferioare** sau obstrucția arterei vertebrale chiar înainte de ramificarea acesteia pentru a da naștere acestui vas produce pierdere senzorială spinotalamică ipsilaterală care afectează fața; afectarea nervilor cranieni IX și X; ataxie și amorțeală a membrelor și sindrom Horner, combinate cu pierdere senzorială spinotalamică care afectează membrele.

Ocluzia ambelor **artere vertebrale** sau a **arterei bazilare** provoacă comă cu pupile foarte mici, tetraplegie flască și pierdere senzorială, pe lângă paralizii variabile ale nervilor cranieni. Ocluzia parțială a arterei bazilare poate provoca diplopie, pierderea vederii, vertij, dizartrie, ataxie, slăbiciune sau tulburări senzoriale la unele sau la toate membrele și paralizii ușoare ale nervilor cranieni. La pacienții cu hemiplegie de origine pontină, ochii deviază adesea spre partea paralizată, în timp ce la cei cu o leziune emisferică, ochii deviază de obicei spre partea opusă hemiplegiei.

Ocluzia oricăreia dintre **arterele cerebeloase majore** provoacă vertij, greață, vărsături, nistagmus, ataxie ipsilaterală a membrelor și pierdere senzorială spinotalamică contralaterală la nivelul membrelor. Dacă este afectată artera cerebeloasă superioară, leziunea spinotalamică contralaterală afectează și fața; în ocluzia arterei cerebeloase inferioare anterioare, există o pierdere senzorială spinotalamică ipsilaterală la nivelul feței, aproape întotdeauna în asociere cu slăbiciune facială ipsilaterală și surditate. Infarctul cerebelos masiv poate provoca, de asemenea, comă, hernie amigdaliană cerebeloasă și deces.

3. Comă. Infarctul în teritoriul arterei carotide sau vertebrobazilare poate provoca pierderea conștienței. De exemplu, un infarct care afectează o emisferă cerebrală provoacă o umflare atât de puternică încât funcția celeilalte emisfere sau a părții rostrale a trunchiului cerebral este afectată, rezultând comă. În mod similar, un pacient poate intra în comă în urma unui infarct bilateral al trunchiului cerebral atunci când formațiunea reticulară este deteriorată, iar acest lucru se întâmplă și în cazul compresiei trunchiului cerebral după un infarct cerebelos.

B. Imagistică

O radiografie toracică poate releva cardiomegalie sau calcificare valvulară; prezența unui neoplasm sugerează că deficitul neurologic se datorează metastazelor și nu accidentului vascular cerebral sau, în cazuri rare, endocarditei trombotice non-bacteriene. O tomografie computerizată (CT) fără substanță de contrast a capului este importantă pentru a exclude hemoragia cerebrală, dar este puțin probabil să diferențieze între un infarct cerebral și o tumoră. În faza acută, CT este preferabilă RMN-ului, deoarece este mai rapidă, iar RMN-ul nu detectează cu ușurință hemoragia intracraniană în decurs de 48 de ore de la evenimentul hemoragic. La unii pacienți, imagistica prin rezonanță magnetică și angiografia sunt, de asemenea, necesare, pe lângă angiografia convențională. RMN-ul ponderat de difuzie este mai sensibil decât RMN-ul standard pentru demonstrarea ischemiei cerebrale.

Studiile ar trebui să includă o hemoleucogramă completă, rata de sedimentare a eritrocitelor, nivelul glicemiei și teste serologice pentru sifilis. Anticorpii împotriva fosfolipidelor (anticoagulant lupic și anticorpi anticardiolipină) favorizează tromboza și sunt

C. Estudios de laboratorio y otros

asociați cu o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral. În mod similar, concentrațiile serice crescute de colesterol, lipide și homocisteină indică un risc mai mare de tromboză cerebrală. Electrocardiografia ajută la excluderea unei aritmie cardiace sau a unui infarct miocardic recent care ar putea servi drept sursă de embolizare. Hemoculturile trebuie efectuate dacă se suspectează endocardita, ecocardiografia când se ia în considerare o boală cardiacă și monitorizarea Holter dacă este necesară pentru a exclude o aritmie cardiacă paroxistică. Analiza lichidului cefalorahidian nu este întotdeauna esențială, dar poate fi utilă atunci când există incertitudine diagnostică; cu toate acestea, trebuie amânată până după tomografia computerizată.

► Tratament

Măsurile profilactice au fost descrise anterior în secțiunea despre atacul ischemic tranzitoriu. Tratamentul accidentului vascular cerebral acut trebuie efectuat într-o unitate de terapie intensivă, atunci când este disponibil. Terapia trombolitică intravenoasă cu activator *tisular recombinant al plasminogenului* (rtPA ; 0,9 mg/kg până la o doză maximă de 90 mg, administrată în bolus de 10% pe parcursul unui minut și restul pe parcursul unei ore) este eficientă în reducerea deficitelor neurologice dacă este administrată cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 4,5 ore de la debutul simptomelor ischemice la pacienți selectați, fără dovezi de hemoragie intracraniană prin tomografie computerizată. Tratamentul implementat în primele trei ore are dovezi puternice de beneficiu (și a primit aprobarea Administrației pentru *Alimente și Medicamente),* deși rezultatele recente sugerează că extinderea - ferestrei de tratament la 4,5 ore ar realiza în continuare o reducere a dizabilității la 90 de zile după tratament. Pe baza acestor date, precum și a recomandărilor asociațiilor medicale, departamentele de urgență ale spitalelor au adoptat această fereastră de tratament extinsă. Unele contraindicații pentru această abordare terapeutică includ hemoragia recentă, riscul ridicat de sângerare (de exemplu, terapia anticoagulantă), puncția arterială într-un loc care nu poate fi comprimat și tensiunea arterială sistolică >185 mmHg sau tensiunea arterială diastolică >110 mmHg. O altă abordare implică îndepărtarea mecanică a unui embol sau cheag dintr-o arteră cerebrală ocluzată; sunt disponibile mai multe dispozitive trombolitice mecanice intra-arteriale.

În caz contrar, tratamentul la timp al unui accident vascular cerebral deja instalat constă în măsuri generale de susținere. În timpul fazei acute, sunt probabile umflarea și edemul cerebral marcat, cu semne și simptome de creștere a presiunii intracraniene, deficite neurologice frecvente sau sindrom de hernie. Presiunea intracraniană crescută este controlată prin ridicarea capului și utilizarea de agenți osmotici precum manitolul. Menținerea unei perfuzii cerebrale adecvate ajută la prevenirea unor episoade ischemice ulterioare. Hemicraniectomia decompresivă, utilizată în infarctele maligne ale arterei cerebrale medii, poate reduce mortalitatea și poate îmbunătăți rezultatele funcționale în unele cazuri. Încercările de scădere a tensiunii arteriale la persoanele hipertensive ar trebui, în general, evitate în timpul fazei acute (primele două săptămâni) a unui accident vascular cerebral, deoarece autoreglarea cerebrală este afectată, iar scăderea tensiunii arteriale poate deteriora în continuare zonele ischemice. Cu toate acestea, dacă presiunea sistolică este >220 mmHg, aceasta poate fi redusă cu monitorizare continuă la 170 până la 200 mmHg; apoi, după două săptămâni, poate fi coborâtă din nou la o valoare <140/90 mmHg.

Dacă este prezentă o sursă cardiacă de embolizare, trebuie inițiată anticoagularea. Tratamentul include heparină intravenoasă, în timp ce se introduce warfarină. Scopul este de a obține un raport internațional normalizat (INR) de 2,0 până la 3,0 pentru timpul de protrombină. Dacă tomografia computerizată nu prezintă dovezi de hemoragie și lichidul cefalorahidian este limpede, terapia anticoagulantă poate fi inițiată fără întârziere. Kinetoterapia joacă un rol important în gestionarea pacienților cu funcție motorie afectată. Mișcările pasive în stadiile incipiente ajută la prevenirea contracturilor. Pe măsură ce cooperarea crește și începe recuperarea, mișcările active îmbunătățesc forța și coordonarea. Mobilizarea precoce și reabilitarea activă sunt importante în toate cazurile. Terapia ocupațională îmbunătățește starea de spirit și abilitățile motorii, în timp ce logopedia este benefică pentru persoanele cu disfazie expresivă sau dizartrie. Atunci când există o deficiență motorie severă și persistentă, dispozitivele asistive, cum ar fi o orteză pentru picioare, un arc pentru degete, un cadru sau un baston, pot ajuta pacientul să se miște; furnizarea altor ajutoare pentru viața de zi cu zi îmbunătățește calitatea vieții.

► Prognoză

Prognosticul de supraviețuire după un accident vascular cerebral este mai bun decât după o hemoragie cerebrală sau subarahnoidiană. Singurul tratament dovedit eficient pentru accidentul vascular cerebral acut trebuie inițiat în primele 3 până la 4,5 ore de la debutul evenimentului; prin urmare, prognosticul depinde de timpul scurs până la sosirea la spital. Pacienții care primesc activator tisular al plasminogenului au o probabilitate cu cel puțin 30% mai mare de a avea o dizabilitate minimă sau deloc după trei luni, comparativ cu cei care nu au primit acest tratament. Pierderea conștienței după un accident vascular cerebral are un prognostic mai slab. Extinderea infarctului determină posibilitatea reabilitării. Pacienții care au suferit un accident vascular cerebral prezintă risc de accidente vasculare cerebrale recurente și infarcte miocardice. Administrarea de statine pentru reducerea nivelului lipidelor serice poate reduce acest risc. Agenții antiplachetari reduc rata de recurență cu 30% în rândul pacienților cu accident vascular cerebral non-cardiac care nu sunt eligibili pentru endarterectomie carotidiană. Cu toate acestea, riscul cumulativ de recurență a accidentului vascular cerebral non-cardioembolic rămâne la 3% până la 7% pe an. Tratamentul cu aspirină (325 mg) plus dipiridamol cu eliberare prelungită (200 mg) administrat oral la fiecare 12 ore este la fel de eficient ca clopidogrelul (75 mg) administrat oral o dată pe zi în reducerea riscului de recurență.

Pacienții cu accidente vasculare cerebrale masive, după care recuperarea semnificativă este puțin probabilă, ar trebui să primească îngrijiri paliative (capitolul 5).

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

Toți pacienții trebuie spitalizați, de preferință într-o unitate de tratament pentru accident vascular cerebral.

Amarenco P și colab. Cercetătorii SPARCL. Efecte relative și cumulative ale controlului lipidelor și tensiunii arteriale în studiul de prevenire a accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a nivelului de colesterol. Stroke. Iulie 2009;40(7): 2486-92. [PMID: 19461031]

Ederle J și colab. Colaboratorii CAVATAS. Rezultatul pe termen lung al - tratamentului endovascular versus îngrijirea medicală pentru stenoza arterei carotide la pacienții nepotriviți pentru intervenție chirurgicală și randomizați în studiul privind angioplastia transluminală a arterelor carotide și vertebrale (CAVATAS). Cerebrovasc Dis. 2009;28(1):1-7. [PMID: 19420915]

Hankey GJ. Terapie antiplachetară pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent și a altor evenimente vasculare grave: o analiză a datelor și ghidurilor din studiile clinice. Curr Med Res Opin. Mai 2007; 23(6):1453-62. [PMID: 17559741]

C. Estudios de laboratorio y otros

Hofmeijer J și colab. Cercetătorii HAMLET. Decompresie chirurgicală pentru infarctul cerebral ocupant de spațiu (Hemicraniectomia după infarctul arterei cerebrale medii cu edem care pune viața în pericol [HAMLET]): un studiu multicentric, deschis, randomizat. Lancet Neurol. 2009 Apr;8(4):326-33. [PMID: 19269254]

Lansberg MG și colab. Eficacitatea și siguranța activatorului tisular al plasminogenului la 3 până la 4,5 ore după accidentul vascular cerebral ischemic acut: o meta-analiză. Stroke. Iulie 2009;40(7):2438-41. [PMID: 19478213]

Reeves M și colab. Diferențe de sex în utilizarea tratamentului intravenos cu tromboliză rt-PA pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut: o meta-analiză. Stroke. Mai 2009;40(5):1743-9. [PMID: 19228855]

Sacco RL și colab. Aspirină și dipiridamol cu eliberare prelungită versus clopidogrel pentru accidentul vascular cerebral recurent. N Engl J Med. 18 septembrie 2008;359(12):1238-51. [PMID: 18753638]

Sen S și colab. TPA intravenos vs. IA în accidentul vascular cerebral ischemic acut cu dovezi angiografice CT ale ocluziei vaselor majore: un studiu de fezabilitate. Neurocrit Care. 2009;11(1):76-81. [PMID: 19277904]

van der Worp HB și colab. Practică clinică. Accident vascular cerebral ischemic acut. N Engl J Med. 2007 9 august;357(6):572-9. [PMID: 17687132]

3. Hemoragie intracerebrală

Hemoragia intracerebrală spontană la persoanele fără dovezi angiografice ale vreunei anomalii vasculare asociate (de exemplu, anevrism sau angiom) este aproape întotdeauna cauzată de hipertensiune arterială. Baza patologică probabilă a hemoragiei este prezența microanevrismelor care apar în vasele perforante la - persoanele hipertensive. Hemoragia intracerebrală hipertensivă este cea mai frecventă în ganglionii bazali și mai puțin frecventă în punte, talamus, cerebel și substanța albă cerebrală. Hemoragia se poate extinde în sistemul ventricular sau în spațiul subarahnoidian, caz în care există semne de iritație meningeală. Hemoragia apare aproape întotdeauna brusc, fără avertisment, adesea în timpul activității. La pacienții vârstnici, angiopatia amiloidă cerebrală este o altă cauză frecventă și relevantă a hemoragiei. Are o distribuție lobară, este uneori recurentă și este asociată cu un prognostic mai bun decât hemoragia hipertensivă.

Alte cauze ale hemoragiei intracerebrale nontraumatice includ tulburările hemoragice (de exemplu, leucemie, trombocitopenie, hemofilie sau coagulare intravasculară diseminată), terapia anticoagulantă, bolile hepatice, consumul excesiv de alcool și tumorile cerebrale primare sau secundare. Există, de asemenea, o asociere cu vârsta înaintată și sexul masculin. Hemoragia apare în principal în spațiul subarahnoidian atunci când se datorează unui anevrism intracranian sau unei malformații arteriovenoase (vezi mai jos), dar este probabil ca unele hemoragii să fie și în parenchimul cerebral. În unele cazuri, este imposibil să se identifice o cauză specifică a hemoragiei cerebrale.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Când există o hemoragie în emisfera cerebrală, conștiența este inițial pierdută sau alterată în aproximativ 50% din cazuri. Vărsăturile sunt frecvente, iar uneori cefaleea este prezentă la debutul hemoragiei. Apoi apar semne și simptome focale, în funcție de locul sângerării. În cazurile de hemoragie cauzată de hipertensiune arterială, anomalii neurologice cu progresie rapidă sunt aproape întotdeauna prezente, cu hemiplegie sau hemipareză. Tulburări emisenzoriale sunt observate și cu leziuni mai profunde. Când există o leziune în putamen, poate exista o pierdere marcată a privirii laterale conjugate. În hemoragia talamică, poate exista pierderea privirii în sus sau în jos sau deviația încrucișată a ochilor, paralizie a privirii laterale și anizocorie.

Hemoragia cerebeloasă se poate manifesta ca o apariție bruscă a grețurilor și vărsăturilor, dezechilibru, cefalee și pierderea conștienței, culminând cu deces în decurs de 48 de ore. Mai rar, debutul este gradual, cu o evoluție episodică sau lent progresivă (manifestările clinice sugerează o leziune cerebeloasă expansivă). Cu toate acestea, în alte cazuri, debutul și progresia sunt imediate; examinarea relevă paralizie laterală conjugată a privirii pe partea leziunii; pupile mici, reactive; hemiplegie contralaterală; slăbiciune facială periferică; ataxie a mersului, membrelor sau trunchiului; respirație periodică; sau o combinație a acestor manifestări.

B. Imagistică

Tomografia computerizată (fără substanță de contrast) este importantă nu doar pentru confirmarea hemoragiei, ci și pentru determinarea dimensiunii și localizării hematomului. Este mai eficientă decât RMN-ul pentru identificarea hemoragiei intracraniene cu o durată mai mică de 48 de ore. Dacă starea pacientului permite intervenții suplimentare, trebuie efectuată o angiografie cerebrală pentru a determina dacă este prezent un anevrism sau o malformație arteriovenoasă (vezi mai jos).

C. Studii de laborator și altele

O hemoleucogramă completă, numărătoarea trombocitelor, timpul de sângerare, timpul de protrombină și timpul de tromboplastină parțial, împreună cu testele funcționale hepatice și renale, pot dezvălui o cauză predispozantă pentru hemoragie. Puncția lombară este contraindicată deoarece poate declanșa hernie la persoanele cu hematom mare, iar tomografia computerizată este mai eficientă pentru detectarea hemoragiei intracerebrale.

► Tratament

Tratamentul neurologic este de obicei conservator și suportiv, indiferent dacă individul are un defect profund cu compresie concomitentă a trunchiului cerebral, caz în care prognosticul este foarte slab, sau o anomalie mai localizată care nu crește presiunea intracraniană și nu afectează trunchiul cerebral. Acest tratament include suport ventilator, controlul tensiunii arteriale, profilaxia convulsiilor, controlul febrei, terapia osmotică și suplimentarea nutrițională. Monitorizarea presiunii intracraniene poate fi necesară. Persoanele cu...

Hemoragia intraventriculară și hidrocefalia acută necesită drenaj ventricular. Decompresia este utilă atunci când există un hematom superficial în substanța albă cerebrală care exercită un efect de masă și provoacă o hernie incipientă. La subiecții cu hemoragie cerebeloasă, evacuarea chirurgicală precoce a hematomului este adecvată, deoarece, în caz contrar, deteriorarea spontană și imprevizibilă ar putea duce la un rezultat fatal și deoarece tratamentul chirurgical poate permite eliminarea completă a deficitului clinic. Tratamentul leziunilor structurale subiacente sau al tulburărilor de sângerare depinde de natura acestora. Nu s-a demonstrat că tratamentul hemostatic cu factor VII activat recombinant îmbunătățește supraviețuirea sau rezultatele funcționale. Nu există un tratament specific pentru agiopatia amiloidă cerebrală.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când trebuie spitalizat/ă

Toți pacienții trebuie internați în spital.

Gurol ME și colab. Managementul hemoragiei intracerebrale. Curr Atheroscler Rep. 2008 august;10(4):324-31. [PMID: 18606103]
Mayer SA și colab. Eficacitatea și siguranța factorului VII activat recombinant pentru hemoragia intracerebrală acută. N Engl J Med. 15 mai 2008;358(20): 2127-37. [PMID: 18480205]
Sansing LH și colab. Utilizarea anterioară de antiplachetare nu afectează creșterea hemoragiei sau rezultatul după ICH. Neurology. 21 aprilie 2009;72(16):1397-402. [PMID: 19129506]

4. Hemoragie subarahnoidiană spontană

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere de cap bruscă și severă.
- Aproape întotdeauna există semne de iritație meningeală.
- Începătoșarea frecventă a conștienței.
- Adesea nu există deficiențe focale.

► Informații generale

Între 5 și 10% din accidente vasculare cerebrale se datorează hemoragiei subarahnoidiene. Traumatismul este cea mai frecventă cauză a acestui tip de hemoragie , al cărei prognostic depinde de gravitatea traumatismului cranio-cerebral. Hemoragia subarahnoidiană spontană (netraumatică) apare de obicei după ruptura unui anevrism arterial sacular („de tip cireș") sau a unei malformații arteriovenoase. Unii pacienți cu anevrisme prezintă dureri de cap, care pot fi însoțite de greață și rigiditate a gâtului, cu câteva ore sau zile înainte de apariția hemoragiei subarahnoidiene masive. Acest lucru a fost atribuit „scurgerilor de avertizare" ale unor cantități mici de sânge din anevrisme.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hemoragia subarahnoidiană are un tablou clinic caracteristic . Începe cu o durere de cap bruscă, de o intensitate fără precedent. Aceasta este urmată de greață și vărsături, precum și de alterarea sau pierderea conștienței, care poate fi tranzitorie sau poate progresa inexorabil spre comă profundă și deces. Dacă conștiența este recăpătată, pacientul este adesea confuz și iritabil și poate prezenta alte semne de stare mentală alterată. Examenul neurologic relevă aproape întotdeauna rigiditate nucală și alte semne de iritație meningeală, cu excepția cazurilor de comă profundă.

Anevrismele pot provoca un deficit neurologic localizat prin comprimarea structurilor adiacente. Cu toate acestea, majoritatea sunt asimptomatice sau produc simptome nespecifice până la ruptura lor, moment în care apare hemoragia subarahnoidiană. Un risc crescut de hemoragie subarahnoidiană a fost asociat cu vârsta înaintată, sexul feminin, etnia non-caucaziană, hipertensiunea arterială, fumatul, consumul ridicat de alcool (care depășește 150 g pe săptămână), simptomele anterioare, anevrismele din circulația posterioară și anevrismele mari. Semnele neurologice focale sunt de obicei absente, dar atunci când sunt prezente, acestea pot fi legate de un hematom intracerebral focal (rezultat din malformații arteriovenoase) sau ischemie în teritoriul vaselor cu anevrisme rupte.

B. Imagistică

O tomografie computerizată (CT) trebuie efectuată imediat pentru a confirma hemoragia și a căuta indicii despre originea acesteia . Este preferabilă RMN-ului, deoarece este mai rapidă și mai sensibilă în detectarea hemoragiei în primele 24 de ore. La persoanele cu suspiciune de hemoragie, rezultatele CT sunt uneori normale, așa că lichidul cefalorahidian trebuie analizat pentru sânge sau decolorare xantocromă înainte de a exclude diagnosticul de hemoragie subarahnoidiană.

Arteriografia cerebrală este utilă pentru determinarea sursei sângerării. În general, arteriografia carotidiană și vertebrală bilaterală este necesară deoarece anevrismele sunt aproape întotdeauna multiple, în timp ce malformațiile arteriovenoase pot proveni din diverse surse. Procedura permite unui radiolog intervențional să trateze un anevrism sau o malformație arteriovenoasă folosind diverse tehnici. Dacă arteriogramele nu prezintă anomalii, studiul trebuie repetat după două săptămâni, deoarece vasospasmul sau trombii ar fi putut împiedica detectarea unui anevrism sau a altei anomalii în studiul inițial. Angiografia prin rezonanță magnetică poate fi, de asemenea, revelatoare, dar este mai puțin sensibilă decât arteriografia convențională.

C. Studii de laborator și altele

Lichidul cefalorahidian are un aspect sanguinolent. Ocazional, electroencefalograma indică partea sau locul hemoragiei, dar de obicei prezintă doar o anomalie difuză. Au fost documentate dovezi electrocardiografice de aritmii și ischemie miocardică, care pot fi legate de activitatea simpatică excesivă. Leucocitoza periferică și glucozuria tranzitorie sunt, de asemenea, constatări frecvente.

► Tratament

Toți pacienții trebuie internați în spital și evaluați de un neurolog. Recomandările descrise mai târziu în secțiunea despre stupoare și comă se aplică pacienților în comă. Persoanele treze trebuie ținute la pat, sfătuite să evite orice efort intens sau excesiv și tratate simptomatic pentru dureri de cap sau anxietate, cu utilizarea de laxative sau emoliente pentru scaun. Dacă este prezentă hipertensiune arterială severă, tensiunea arterială poate fi redusă treptat, dar nu sub 100 mmHg diastolică. Fenitoina este prescrisă de rutină pentru prevenirea convulsiilor. Atunci când nu se poate identifica o cauză a hemoragiei, tratamentul medical trebuie continuat timp de șase săptămâni, urmat de mobilizarea treptată a pacientului.

Scopul principal al tratamentului este de a preveni sângerările ulterioare . Riscul de sângerare din cauza unui anevrism rupt este cel mai mare în primele zile după hemoragia inițială; aproximativ 20% dintre pacienți vor prezenta sângerări în primele două săptămâni și 40% în următoarele șase luni. Tratamentul definitiv, ideal efectuat în termen de două zile de la hemoragie, implică clipparea chirurgicală la baza anevrismului sau tratamentul endovascular de către un radiolog intervențional. Acesta din urmă poate fi mai fezabil, chiar și pentru anevrismele inoperabile, și are o morbiditate mai mică în timpul intervenției chirurgicale. Hemoragia subarahnoidiană spontană poate duce la complicații grave, necesitând o monitorizare

atentă, de obicei într-o unitate de terapie intensivă. Hemiplegia sau alte deficite focale pot apărea după sângerarea anevrismului, uneori cu o întârziere de două până la 14 zile, din cauza spasmului arterial focal. Etiologia vasospasmului rămâne necunoscută, deși se consideră că are o bază multifactorială și ocazional duce la ischemie cerebrală sau infarct, care poate exacerba orice creștere existentă a presiunii intracraniene. Blocantele canalelor de calciu au fost utilizate experimental pentru a reduce sau inversa vasospasmul; la pacienții neurologic normali, nimodipina, în special, reduce incidența deficitelor ischemice datorate spasmelor arteriale fără a produce efecte adverse. Doza de nimodipină este de 60 mg administrată oral la fiecare 4 ore, timp de 21 de zile. După obliterarea chirurgicală a tuturor anevrismelor, vasospasmele simptomatice pot fi tratate prin expansiune intravasculară a volumului sau hipertensiune arterială indusă; o altă opțiune este utilizarea angioplastiei transluminale cu balon a vaselor intracraniene afectate. În schimb, acidul acetilsalicilic nu a demonstrat niciun beneficiu.

Indiferent de cauza hemoragiei subarahnoidiene, hidrocefalia acută se poate dezvolta din cauza fluxului afectat al lichidului cefalorahidian cauzat de hemoragie. Hidrocefalia acută duce la hipertensiune intracraniană severă, necesitând adesea șuntare temporară a lichidului cefalorahidian intraventricular și, în unele cazuri, șuntare mai prelungită sau chiar permanentă. O altă complicație a hemoragiei subarahnoidiene este pierderea renală de sare, care poate apărea în primele zile de spitalizare. Hiponatremia și edemul cerebral rezultate pot exacerba hipertensiunea intracraniană, necesitând o dozare atentă a clorurii de sodiu administrate oral sau a soluției intravenoase de sodiu hiperosmotic.

5. Anevrism intracranian

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Hemoragie subarahnoidiană sau deficit focal.
- Studii imagistice anormale.

► Generalități

Anevrismele saculare (anevrismele cireșe) apar aproape întotdeauna la bifurcațiile arteriale și sunt adesea multiple (20% din cazuri) și sunt de obicei asimptomatice. Sunt frecvent asociate cu boala renală polichistică și coarctația de aortă. Factorii de risc pentru formarea anevrismelor includ fumatul, hipertensiunea arterială și hipercolesterolemia. Majoritatea anevrismelor sunt situate în porțiunea anterioară a cercului lui Willis, în special în arterele comunicante anterioare și posterioare, la bifurcația arterei cerebrale medii și la bifurcația arterei carotide interne. Cea mai notabilă complicație a acestor anevrisme este hemoragia subarahnoidiană, care a fost descrisă în secțiunea anterioară. Un risc mai mare de hemoragie subarahnoidiană este asociat cu vârsta înaintată, sexul feminin, grupul etnic non-caucazian, hipertensiunea arterială, fumatul, consumul ridicat de alcool (care depășește 150 g pe săptămână), simptomele anterioare, anevrismele situate în circulația posterioară și anevrismele mari.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Anevrismele pot provoca deficite neurologice focale prin comprimarea structurilor adiacente. Cu toate acestea, aproape toate sunt asimptomatice sau produc simptome nespecifice până la ruptura lor , moment în care apare hemoragia subarahnoidiană. Manifestările, complicațiile și tratamentul au fost descrise în secțiunea anterioară.

B. Imagistică

Studiul definitiv este angiografia (studii bilaterale ale arterelor carotide și vertebrale), care indică de obicei dimensiunea și localizarea leziunii, uneori relevă anevrisme multiple și poate chiar evidenția spasm arterial dacă a avut loc deja o ruptură. CT sau angiografia prin rezonanță magnetică nu sunt metode potrivite dacă se are în vedere tratamentul chirurgical, deoarece leziunile pot fi multiple sau atât de mici încât nu pot fi vizualizate clar cu aceste tehnici.

► Tratament

Scopul principal al tratamentului este de a preveni hemoragia . Măsurile terapeutice pentru anevrismele rupte au fost prezentate în secțiunea despre hemoragia subarahnoidiană. Anevrismele simptomatice, dar încă intacte, necesită tratament prompt, fie chirurgical, fie prin tehnici endovasculare, în timp ce anevrismele mici, asimptomatice, descoperite întâmplător, trebuie monitorizate cu arteriografie și corectate numai dacă dimensiunea lor crește peste 10 mm.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

- Toate persoanele cu hemoragie subarahnoidiană.
- Toți pacienții care necesită studii imagistice detaliate .
- Toți pacienții care urmează tratament chirurgical sau endovascular .

Clarke M. Recenzie sistematică a factorilor de risc pentru anevrismele intracraniene. Neuroradiologie. 2008 Aug;50(8):653-64. [PMID: 18560819]
Kronvall E și colab. Nimodipina în hemoragia subarahnoidiană anevrismală: un studiu randomizat privind administrarea intravenoasă sau perorală. J Neurosurg. 2009 ian;110(1):58-63. [PMID: 18847340]
Qureshi AI și colab. Comparație între tratamentele endovasculare și chirurgicale pentru anevrismele intracraniene: o analiză bazată pe dovezi. Lancet Neurol. 2007 sept.;6(9):816-25. [PMID: 17706565]
Raja PV și colab. Clipsarea microchirurgicală și înfășurarea endovasculară a - anevrismelor intracraniene: o analiză critică a literaturii de specialitate. Neurochirurgie. Iunie 2008;62(6):1187-202. [PMID: 18824986]

6. Malformații arteriovenoase

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Inicio súbito de hemorragia subaracnoidea e intracere - bral.
- Semne neurologice distinctive care reflectă regiunea cerebrală afectată.
- Semne de iritație meningeală în prezența hemoragiei subarahnoidiene.
- Pot exista convulsii sau deficite focale.

► Informații generale

Malformațiile arteriovenoase (MAV) sunt defecte vasculare congenitale cauzate de dezvoltarea anormală localizată a unei porțiuni a plexului vascular primitiv. Acestea constau în comunicări arteriovenoase anormale fără capilare intermediare. Dimensiunea lor variază, de la leziuni masive alimentate de vase multiple și care afectează părți mari ale creierului, până la leziuni atât de mici încât sunt dificil de identificat în timpul arteriografiei, intervențiilor chirurgicale sau autopsiei. În aproximativ 10% din cazuri, există un anevrism arterial asociat, în timp ce 1% până la 2% dintre persoanele care prezintă un anevrism au și malformații arteriovenoase asociate. Tabloul clinic este legat de hemoragia cauzată de malformație sau de un anevrism asociat sau poate rezulta din ischemia cerebrală datorată șuntului sanguin cauzat de șuntul arteriovenos anormal sau de staza venoasă. Alți factori care pot contribui la tabloul clinic includ dezvoltarea regională anormală a creierului, compresia sau distorsiunea țesutului cerebral adiacent de către vasele de sânge mărite sau alterate și glioza progresivă cauzată de factori mecanici și ischemici. În plus, poate fi prezentă hidrocefalie comunicantă sau obstructivă și poate provoca simptome.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Leziuni supratentoriale. Majoritatea malformațiilor arteriovenoase cerebrale sunt supratentoriale, aproape întotdeauna în teritoriul arterei cerebrale medii. Simptomele inițiale constau în hemoragie în 30 până la 60% din cazuri, convulsii recurente în 20 până la 40%, cefalee în 5 până la 25% și diverse afecțiuni (inclusiv deficite focale) în 10 până la 15%. Până la 70% din malformațiile arteriovenoase sângerează la un moment dat în cursul lor natural, foarte adesea înainte ca persoana să împlinească vârsta de 40 de ani. Această tendință de sângerare nu este legată de locul leziunii sau de sexul pacientului, dar malformațiile arteriovenoase mici sunt mai predispuse la sângerare decât cele mari. Defectele care au sângerat anterior sunt mai predispuse la sângerare din nou. Hemoragia este de obicei intracerebrală și în spațiul subarahnoidian. În aproximativ 10% din cazuri, rezultatul este fatal. Hemoragia poate fi însoțită sau urmată de convulsii, fie focale, fie generalizate, deși convulsiile pot fi și manifestarea inițială, în special în malformațiile arteriovenoase frontale sau parietale. Cefaleea este foarte probabilă atunci când artera carotidă externă este afectată de malformație, uneori imitând o migrenă, dar mai des cefaleea este nespecifică, fără nicio dovadă care să sugereze o leziune structurală subiacentă.

La pacienții care prezintă hemoragie subarahnoidiană, examinarea relevă uneori alterarea stării mentale și semne de iritație meningeală. Manifestările suplimentare ajută la localizarea leziunii și indică ocazional o presiune intracraniană crescută. Prezența unui suflu cranian sugerează întotdeauna posibilitatea unei malformații arteriovenoase cerebrale, dar suflurile pot fi auzite și în prezența anevrismelor, meningioamelor, fistulelor arteriovenoase dobândite și malformațiilor arteriovenoase ale scalpului, craniului sau orbitei. Suflurile se aud cel mai bine deasupra ochiului ipsilateral sau a regiunii mastoidiene și sunt oarecum utile în identificarea părții laterale a leziunii, dar nu și în localizarea acesteia. Absența unui suflu nu exclude posibilitatea unei malformații arteriovenoase.

2. Leziuni infratentoriale. Malformațiile arteriovenoase ale trunchiului cerebral sunt frecvent asimptomatice, dar pot sângera, pot provoca hidrocefalie obstructivă sau pot duce la deficiențe progresive sau recidivante ale trunchiului cerebral. Malformațiile arteriovenoase cerebeloase pot avea, de asemenea, puține manifestări clinice, dar uneori produc hemoragii cerebeloase.

B. Imagistică

La pacienții care se prezintă cu suspiciune de hemoragie, tomografia computerizată (CT) evidențiază o hemoragie subarahnoidiană sau intracerebrală recentă, ajută la localizarea originii acesteia și poate dezvălui o malformație arteriovenoasă. Dacă CT nu prezintă semne de hemoragie, dar hemoragia subarahnoidiană este diagnosticată pe baza tabloului clinic, trebuie efectuată analiza lichidului cefalorahidian.

Odată ce hemoragia intracraniană este confirmată, dar sursa hemoragică nu este evidentă la CT, arteriografia este necesară pentru a exclude un anevrism sau o malformație arteriovenoasă. Angiografia prin rezonanță magnetică nu este suficient de sensibilă în acest scop. Chiar și atunci când CT sugerează o malformație arteriovenoasă, arteriografia este necesară pentru a stabili definitiv natura leziunii și a defini caracteristicile sale anatomice pentru planificarea tratamentului. Studiul ar trebui să includă de obicei opacitatea bilaterală a arterelor carotide interne și externe, precum și a arterelor vertebrale. Malformațiile arteriovenoase apar aproape întotdeauna ca o încurcătură vasculară cu vase aferente și eferente distendite și tortuoase, timp de circulație rapid și șunt arteriovenos. Radiografiile simple ale craniului sunt adesea normale, cu excepția cazului în care există un hematom intracerebral, caz în care se observă modificări care indică o presiune intracraniană crescută și deplasarea glandei pineale calcificate.

La pacienții fără sângerare, CT sau RMN evidențiază aproape întotdeauna anomalia subiacentă; RMN-ul prezintă adesea și semne de sângerare veche sau recentă, poate asimptomatică. Natura și anatomia detaliată a oricărei leziuni focale identificate prin aceste mijloace sunt definite prin angiografie, în special dacă se are în vedere tratamentul chirurgical.

C. Studii de laborator și altele

Electroencefalografia este în general indicată la persoanele cu convulsii și este probabil să definească anomalii focale sau lateralizate rezultate din malformația arteriovenoasă cerebrală subiacentă. Trebuie urmată de o tomografie computerizată.

► Tratament

Tratamentul chirurgical pentru prevenirea hemoragiilor ulterioare - este justificat la persoanele cu malformații arteriovenoase care au sângerat, cu condiția ca leziunea să fie accesibilă și pacientul să aibă o speranță de viață rezonabilă. Un astfel de tratament este adecvat și atunci când presiunea intracraniană crește și pentru a preveni progresia ulterioară a unui deficit neurologic focal. La pacienții care prezintă doar convulsii, un medicament anticonvulsivant este aproape întotdeauna suficient, iar intervenția chirurgicală nu este necesară decât dacă sunt prezente și alte simptome.

Tratamentul chirurgical definitiv constă în ablația malformațiilor arteriovenoase, atunci când sunt accesibile; dacă acestea sunt inoperabile din cauza localizării lor, uneori sunt tratate doar prin embolizare. Deși riscul de hemoragie nu este redus, deficitele neurologice pot fi stabilizate și chiar inversate cu această procedură. Alte două tehnici pentru tratarea malformațiilor arteriovenoase intracerebrale sunt injectarea unui polimer ocluziv vascular printr-un microcateter ghidat prin flux și ocluzia permanentă a vaselor de alimentare prin plasarea unor catetere cu balon detașabile în locurile dorite, care sunt apoi insuflate cu material de contrast cu solidificare rapidă. Radiochirurgia stereotactică cu bisturiu cu raze Y sau un

instrument similar este, de asemenea, utilă în tratamentul malformațiilor arteriovenoase cerebrale inoperabile.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Toți pacienții cu hemoragie subarahnoidiană sau cerebrală.
- Toate persoanele care au nevoie de imagini detaliate.
- Toți pacienții care vor fi supuși unui tratament chirurgical sau endovascular.

Friedlander RM. Practică clinică. Malformații arteriovenoase ale creierului. N Engl J Med. 28 iunie 2007;356(26):2704-12. [PMID: 17596605]

Hartmann A și colab. Tratamentul malformațiilor arteriovenoase ale creierului. Curr Neurol Neurosci Rep. 2007 ian;7(1):28-34. [PMID: 17217851]

7. Tromboză venoasă intracraniană

Tromboza venoasă intracraniană poate apărea în asociere cu infecții intracraniene sau maxilo-faciale, stări de hipercoagulabilitate, policitemie, anemie falciformă și cardiopatii congenitale cianotice, precum și în timpul sarcinii și în perioada postpartum. Se caracterizează prin cefalee, convulsii focale sau generalizate, somnolență, confuzie, creșterea presiunii intracraniene, deficite neurologice focale și, ocazional, semne de iritație meningeală. Diagnosticul este confirmat prin CT, RMN, venografie prin rezonanță magnetică sau angiografie.

Tratamentul include anticonvulsivante, dacă apar convulsii, și medicamente pentru contracararea edemului (de exemplu, dexametazonă, 4 mg de patru ori pe zi, continuată după cum este necesar) sau alte măsuri pentru reducerea presiunii intracraniene. Anticoagularea cu heparină intravenoasă în doză titrată, urmată de anticoagulare orală timp de șase luni, scade morbiditatea și mortalitatea cauzate de tromboza sinusală venoasă. Hemoragia intracraniană concomitentă care însoțește tromboza venoasă nu este o contraindicație pentru administrarea heparinei. În cazurile rezistente la terapia cu heparină, tehnicile endovasculare, cum ar fi tromboliza dirijată prin cateter (urokinază) și trombectomia, sunt uneori utile.

Masuhr F și colab. Tratamentul trombozei venoase și sinusale cerebrale. Front Neurol Neurosci. 2008;23:132-43. [PMID: 18004059]

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când trebuie spitalizat/ă

Toți pacienții trebuie internați în spital.

8. Tulburări vasculare ale măduvei spinării

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Apariție bruscă a durerilor de spate sau de membre și a deficitului neurologic la nivelul membrelor.

► Modificări motorii, senzoriale sau reflexe la nivelul membrelor , în funcție de nivelul leziunii.

► Studiile imagistice ne permit să distingem între infarct și hematom.

► Infarctul măduvei spinării

Acest lucru este neobișnuit; apare de obicei în teritoriul arterei spinale anterioare, deoarece acest vas, care vascularizează cele două treimi anterioare ale măduvei spinării, este alimentat de un număr limitat de vase. Infarctul se datorează, în general, întreruperii fluxului sanguin într-unul sau mai multe dintre aceste vase aferente, cum ar fi în disecția de aortă, aortografie, poliarterită sau hipotensiune arterială severă sau după rezecția chirurgicală a aortei toracice. În schimb, perechea de artere spinale posterioare este vascularizată de mai multe artere la diferite niveluri ale măduvei spinării. Hipoperfuzia măduvei spinării poate precipita un sindrom central al măduvei spinării, cu slăbiciune de tip neuron motor inferior distal și pierderea senzației de durere și temperatură; funcția coloanei posterioare este păstrată.

Deoarece artera spinală anterioară primește numeroase vase nutritive în regiunea cervicală, infarctele apar aproape întotdeauna în porțiunea caudală. Tabloul clinic este caracterizat prin debutul acut al paraplegiei flacide, fără reflexe, care evoluează după câteva zile sau săptămâni în paraplegie spastică cu reacții plantare extensoare. Există o pierdere senzorială disociată concomitentă, cu afectarea percepției durerii și temperaturii, dar păstrarea senzației de vibrație și poziție. Tratamentul este simptomatic.

Novy J și colab. Ischemia măduvei spinării: modele clinice și imagistice, patogeneză și rezultate la 27 de pacienți. ArchNeurol. 2006Aug;63(8):1113-20. [PMID: 16908737]

Hemoragie epidurală sau subdurală

Această hemoragie poate provoca dureri dorsale bruște și severe , urmate de mielopatie compresivă acută care necesită RMN spinal urgent sau mielografie și evacuare chirurgicală. Poate apărea la persoanele cu tulburări de sângerare sau la cele care iau anticoagulante; ocazional, apare după un traumatism sau o puncție lombară. Hemoragia epidurală poate rezulta, de asemenea, dintr-o malformație vasculară sau un depozit tumoral.

► Fistula arteriovenoasă a durei mater a coloanei vertebrale

Fistulele arteriovenoase ale măduvei spinării sunt leziuni congenitale care se manifestă sub formă de hemoragie subarahnoidiană sau mieloradiculopatie. Deoarece majoritatea acestor defecte sunt localizate în regiunea toracolumbară, ele provoacă tulburări motorii și senzoriale la nivelul extremităților inferioare, precum și disfuncții sfincteriene . Durerea la nivelul extremităților inferioare sau al spatelui este adesea severă. Examinarea relevă deficite motorii superioare, inferioare sau mixte la nivelul picioarelor; sunt prezente și deficite senzoriale, aproape întotdeauna extinse, deși uneori limitate la distribuția radiculară. Fistulele arteriovenoase produc, de asemenea, semne și simptome la nivelul extremităților superioare. RMN-ul spinal poate să nu detecteze fistula arteriovenoasă, iar rezultatele negative nu exclud diagnosticul. Mielografia (efectuată cu pacientul în poziții ventrale și supină) detectează anomalii de umplere serpiginoasă datorate vaselor hipertrofice. Arteriografia spinală selectivă confirmă diagnosticul. Aproape toate leziunile sunt extramedulare, posterioare de măduva spinării (cu localizare intradurală sau extradurală) și sunt ușor de tratat prin ligatura vaselor aferente și excizia fistulei sau prin embolizare. Întârzierea tratamentului poate duce la invaliditate mai severă și ireversibilă sau la deces din cauza hemoragiei subarahnoidiene recurente.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

Toți pacienții trebuie internați în spital.

Narvid J și colab. Fistule arteriovenoase durale spinale: caracteristici clinice și rezultate pe termen lung. Neurochirurgie. Ianuarie 2008;62(1):159-67. [PMID: 18300903]

TUMORI INTRACRANIENE ȘI SPINALE

1. Tumori intracraniene primare

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Tulburare a funcției cerebrale, fie ea focală, generalizată sau ambele.

► Creșterea presiunii intracraniene la unii pacienți.

► Date neuroradiografice ale unei leziuni ocupante de spațiu .

► Generalități

Cincizeci la sută din toate neoplasmele intracraniene primare - (Tabelul 24-5) sunt glioame, iar procentul rămas sunt meningioame, adenoame hipofizare (Capitolul 26), neurofibroame și alte tumori. Unele tumori, în special neurofibroamele, hemangioblastoamele și retinoblastoamele, pot avea cauze subiacente similare, iar factorii congenitali contribuie la dezvoltarea craniofaringioamelor. Tumorile pot apărea la orice vârstă, dar anumite tipuri de glioame prezintă o predilecție pentru o anumită grupă de vârstă (Tabelul 24-5).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tumorile intracraniene pot provoca o perturbare generalizată a funcției cerebrale, pe lângă semnele și simptomele hipertensiunii intracraniene. Drept urmare, pot exista modificări de personalitate, deficiențe intelectuale, instabilitate emoțională, convulsii, dureri de cap, greață și stare generală de rău. Dacă presiunea crește într-un anumit compartiment cranian, este probabil ca țesutul cerebral să hernieze într-un compartiment cu presiune mai mică. Cel mai cunoscut sindrom este herniarea hamulusului lobului temporal prin foramenul tentorial, ceea ce duce la compresia celui de-al treilea nerv cranian, a mezencefalului și a arterei cerebrale posterioare. Primul semn este dilatarea pupilară ipsolaterală, urmată de stupoare, comă, postură decerebrată și stop respirator. Un alt sindrom important de hernie este deplasarea amigdalelor cerebeloase prin foramenul magnum, care...

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

Tabelul 24-5. Tumori intracraniene primare.

Tumoră	Manifestări clinice	Tratament și prognostic
Glioblastom multiform	Se prezintă adesea cu disconfort nespecific și creșterea presiunii intracraniene. Pe măsură ce copilul crește, apar deficite focale.	Boala progresează rapid și are un prognostic rezervat . Îndepărtarea chirurgicală completă este aproape niciodată posibilă. Radioterapia și chimioterapia pot prelungi supraviețuirea.
Astrocitom	Tabloul este similar cu cel al glioblastomului multiform, dar cu o evoluție mai prelungită, uneori durând câțiva ani. Astrocitomul cerebelos poate avea o evoluție mai benignă.	Prognosticul este variabil. Până la momentul diagnosticării , rezecția completă este aproape întotdeauna imposibilă; tumora poate fi sensibilă la radiații; uneori, chimioterapia este de asemenea utilă. Îndepărtarea chirurgicală a astrocitomului cerebelos este adesea imposibilă.
Meduloblastom	Se observă cel mai frecvent la copii. Aproape întotdeauna își are originea în plafonul ventriculului al patrulea și provoacă creșterea presiunii intracraniene, împreună cu semne la nivelul trunchiului cerebral și cerebelului. Poate elibera semințe în spațiul subarahnoidian.	Tratamentul constă în intervenție chirurgicală combinată cu radioterapie și chimioterapie.
Ependimom	Un gliom care ia naștere din ependimul unui ventricul, în special al celui de-al patrulea, produce semne precoce de hipertensiune intracraniană. De asemenea, poate proveni din canalul central al măduvei spinării.	Dacă este posibil, cel mai bun tratament pentru tumoră este intervenția chirurgicală. Radioterapia poate fi utilizată pentru a trata orice tumoră rămasă.
Oligodendrogliom	Creștere lentă. De obicei, la adulți, își are originea în emisfera cerebrală. Calcificarea poate fi vizibilă pe o radiografie a craniului.	Tratamentul este chirurgical și aproape întotdeauna are rezultate bune. Se poate administra radioterapie și chimioterapie dacă tumora are caracteristici maligne.
Gliom de trunchi cerebral	Se manifestă în copilărie prin paralizii ale nervilor cranieni și ulterior cu semne de afectare a tractului lung la nivelul extremităților. Semnele de hipertensiune intracraniană apar târziu.	Tumora este inoperabilă; tratamentul include radioterapie și șuntare în caz de creștere a presiunii intracraniene.
Hemangioblastom cerebelos	Se prezintă cu dezechilibru, ataxie a trunchiului sau a membrelor și semne de presiune intracraniană crescută. Uneori este familială. Poate fi însoțită de leziuni vasculare retiniene și spinale, policitemie și carcinom renal.	Tratamentul este chirurgical. Radioterapia este utilizată pentru a trata orice tumoră rămasă.
Tumora pineală	Se prezintă cu creșterea presiunii intracraniene, uneori legată de tulburarea privirii în sus (sindromul Parinaud) și alte deficiențe indicatoare ale leziunilor mezencefalice.	După decompresia ventriculară prin șunt , se efectuează tratament chirurgical; radioterapia este indicată dacă neoplasmul este malign. Prognosticul depinde de constatările histopatologice și de extinderea tumorii.
Craniofaringiom	Aceasta provine din rămășițele sacului Rathke de deasupra sellei turcice și deprimă chiasma optică. Poate apărea la orice vârstă, dar aproape întotdeauna în copilărie, cu disfuncție endocrină și defecte bitemporale ale câmpului vizual.	Tratamentul este chirurgical, dar uneori îndepărtarea completă este imposibilă. Radioterapia poate fi utilizată pentru a trata orice țesut tumoral rămas.
Neurom acustic	Pierderea auzului ipsilateral este cel mai frecvent simptom inițial. Simptomele ulterioare pot include tinitus, cefalee, vertij, slăbiciune sau amorțeală facială și semne de ramură lungă (care pot fi familiale și bilaterale atunci când sunt asociate cu neurofibromatoza). Cele mai sensibile teste de screening sunt imagistica prin rezonanță magnetică și testarea răspunsului auditiv al trunchiului cerebral.	Tratamentul implică excizia translabială , craniectomia sau o combinație a ambelor. Prognosticul este aproape întotdeauna favorabil.
Meningiom	Își are originea în dura mater sau arahnoidă; comprimă, mai degrabă decât invadează, structurile neuronale adiacente. Frecvența sa crește odată cu vârsta. Dimensiunea tumorii este foarte variabilă. Simptomele variază în funcție de locul tumorii; de exemplu, proptoză unilaterală (cresta sfenoidă), anosmie și compresia nervului optic (fisura olfactivă). Tumora este de obicei benignă și ușor de detectat cu tomografie computerizată; poate provoca calcificări și eroziuni osoase vizibile pe radiografiile craniului.	Tratamentul este chirurgical. Tumora poate recidiva dacă îndepărtarea este incompletă.
Limfomul cerebral primar	Asociată cu SIDA și alte stări de imunodeficiență. Tabloul poate include anomalii focale sau tulburări cognitive și ale stării mentale . Poate fi imposibil de distins de toxoplasmoza cerebrală.	Tratamentul include metotrexat în doze mari, urmat de radioterapie. Prognosticul depinde de numărul de CD4 la momentul diagnosticului.

Aceasta provoacă compresia rahidianului, ducând la apnee, colaps circulator și deces. Alte sindroame de hernie sunt mai puțin frecvente și au o semnificație clinică mai mică.

Tumorile intracraniene produc, de asemenea, defecte focale care

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

depind de localizarea lor.

1. Leziuni ale lobului frontal. Tumorile lobului frontal produc adesea declin intelectual progresiv, scăderea vitezei activității mentale, modificări de personalitate și reflexe de prehensiune contralaterale. Atunci când este afectată porțiunea posterioară a girusului frontal inferior stâng, aceasta provoacă afazie.

2. Leziuni ale lobului temporal. Tumorile regiunii uncinate se pot manifesta ca convulsii cu halucinații olfactive sau gustative, fenomene motorii precum sugerea sau linsul buzelor și o anumită modificare a conștientizării externe fără pierderea reală a conștienței. Leziunile lobului temporal produc, de asemenea, depersonalizare, modificări emoționale, tulburări de comportament, *senzații de déjà vu* sau *ja mais vu,* micropsie sau macropsie (obiectele par mai mici sau mai mari decât sunt), defecte ale câmpului vizual (cuadrantanopie superioară încrucișată) și iluzii sau halucinații auditive . Leziunile din partea stângă pot provoca disnomie sau afazie receptivă, în timp ce leziunile din partea dreaptă afectează uneori percepția notelor muzicale și a melodiilor.

3. Leziuni ale lobului parietal. Tumorile din această zonă cauzează frecvent tulburări senzoriale contralaterale; sunt probabile convulsii senzoriale, pierderi senzoriale, lipsă de atenție sau o combinație a acestor simptome. Pierderea senzorială este corticală și afectează conștientizarea posturală și discriminarea tactilă, afectând recunoașterea formei, dimensiunii , greutății și texturii. Pacientul poate să nu recunoască obiectele plasate în mână (asterognozie). Leziunile extinse ale lobului parietal pot provoca hiperpatie contralaterală și durere spontană (sindrom talamic). Radiația optică are ca rezultat un defect omonim al câmpului vizual contralateral, uneori constând doar din cuadrantanopie inferioară. Leziunile girusului angular stâng provoacă sindromul Gerstmann (o combinație de alexie, agrafie, acalculie, confuzie stânga-dreapta și agnozie digitală), în timp ce implicarea girusului submarginal stâng provoacă apraxia ideației. Anosognozia (negarea, neglijarea sau respingerea unui membru paralizat) este observată la pacienții cu leziuni în emisfera non-dominanta (dreapta). În cazurile de leziuni pe partea dreaptă, există și apraxia de construcție și îmbrăcare.

4. Leziuni ale lobului occipital. Tumorile lobului occipital - produc aproape întotdeauna hemianopsie omonimă încrucișată sau un defect parțial al câmpului vizual. Când leziunile sunt bilaterale sau pe partea stângă, poate fi prezentă agnosie vizuală pentru obiecte și culori, în timp ce leziunile iritative de ambele părți produc halucinații vizuale amorfe. Leziunile din ambii lobi occipitali provoacă orbire corticală, în care reflexele pupilare luminoase sunt păstrate, iar pacientul nu este conștient de defect. Sunt posibile și pierderea percepției culorilor, prosopagnozia (incapacitatea de a identifica o față familiară), simultanagnozia (incapacitatea de a integra și interpreta o scenă compozită, spre deosebire de elementele sale individuale) și sindromul Balint (lipsa direcției ochilor către un anumit punct din spațiu, în ciuda mișcărilor și reflexelor oculare spontane păstrate). Negarea orbirii sau a unui defect al câmpului vizual constituie sindromul Anton.

5. Leziuni ale trunchiului cerebral și cerebelului. Leziunile trunchiului cerebral provoacă paralizii ale nervilor cranieni, ataxie, incoordonare, nistagmus și deficite piramidale și senzoriale la nivelul membrelor, pe una sau ambele părți. Tumorile intrinseci ale trunchiului cerebral, cum ar fi glioamele, tind să producă o creștere a presiunii intracraniene doar în stadii avansate. Tumorile cerebeloase provoacă ataxie trunculară marcată dacă vermisul cerebelos este afectat și deficite ipsilaterale ale membrelor (ataxie, incoordonare și hipotonie) dacă afectarea este în emisferele cerebeloase.

6. Semne de localizare falsă. Tumorile pot induce semne neurologice, altele decât cele de compresie directă sau infiltrare, ducând la erori în localizarea clinică. Aceste semne de localizare falsă includ paralizii ale nervului cranian III sau VI și răspunsuri plantare extensoare bilaterale cauzate de sindroame de hernie, precum și o reacție plantară extensoare ipsilaterală la o tumoră emisferică rezultată din compresia pedunculului cerebelos contralateral împotriva tentoriului cerebelos.

B. Imagistică

Tomografia computerizată (CT) sau RMN-ul cu gadoliniu ca agent de contrast permite detectarea leziunii, precum și definirea localizării, formei și dimensiunii acesteia, a extinderii distorsiunii anatomice și a gradului oricărui edem cerebral sau efect de masă asociat. CT-ul este mai puțin util pentru tumorile fosei posterioare, dar RMN-ul este deosebit de valoros în aceste cazuri. Aspectul CT caracteristic al meningioamelor este diagnostic; este o leziune într-o localizare tipică (regiunile parasagitale și silviene, fanta olfactivă, creasta sfenoidă, sella turcica) care apare ca o zonă omogenă cu densitate crescută la CT fără contrast și se intensifică uniform cu contrast. Cele mai noi tehnici de neuroimagistică permit identificarea tumorilor cerebrale prin prezența hiperperfuziei (RMN ponderat cu perfuzie, tomografie computerizată cu emisie de fotoni singulari, tomografie cu emisie de pozitroni) și prin hipermetabolism sau rata de reînnoire celulară excesivă (spectroscopie de rezonanță magnetică, tomografie cu emisie de pozitroni). Totuși, unele afecțiuni non-neoplazice, cum ar fi accidentul vascular cerebral, inflamația sau infecțiile, sunt uneori însoțite de hiperperfuzie și hipermetabolism. RMN-ul ponderat în difuzie este, de asemenea, util. Arteriografia arată întinderea sau deplasarea vaselor cerebrale normale de către tumoră și prezența vascularizației tumorale. Dacă este prezentă o masă avasculară, aceasta este o constatare nespecifică care ar putea corespunde unei tumori, hematomului, abcesului sau oricărei leziuni care ocupă spațiu. La pacienții cu niveluri hormonale normale și o masă în sella turcica, angiografia este necesară pentru a diferenția cu certitudine între un adenom hipofizar și un anevrism arterial.

C. Studii de laborator și altele

Electroencefalograma oferă informații suplimentare despre funcția cerebrală și poate dezvălui orice alte anomalii focale rezultate dintr-un neoplasm sau o modificare mai difuză reflectată în starea mentală alterată. Puncția lombară este rareori necesară; rezultatele sunt doar ocazional diagnostice, iar procedura prezintă riscul de a provoca un sindrom de hernie.

► Tratament

Aceasta depinde de tipul și localizarea tumorii (Tabelul 24-5), precum și de starea pacientului. Rezecția chirurgicală completă este posibilă dacă tumora este extraaxială (de exemplu, meningiom, neurom acustic) sau când nu este localizată într-o regiune critică sau inaccesibilă a creierului (de exemplu, hemangioblastom cerebelos). Intervenția chirurgicală confirmă, de asemenea, diagnosticul; este probabil să ajute la reducerea presiunii intracraniene și la ameliorarea simptomelor, chiar dacă întregul neoplasm nu poate fi îndepărtat. Ocazional, deficitele clinice se datorează parțial hidrocefaliei obstructive, caz în care procedurile simple de șunt chirurgical produc adesea beneficii marcante. La pacienții cu glioame maligne, radioterapia crește ratele mediane de supraviețuire

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

în ciuda intervențiilor chirurgicale anterioare, iar combinația sa cu chimioterapia oferă beneficii suplimentare. Pentru tratamentul persoanelor cu alte neoplasme intracraniene primare, indicațiile pentru radioterapie depind de tipul tumorii, accesibilitatea acesteia și posibilitatea rezecției chirurgicale complete. Corticosteroizii ajută la reducerea edemului cerebral și sunt aproape întotdeauna inițiați înainte de intervenția chirurgicală. Hernia poate fi tratată cu dexametazonă intravenoasă (bolus de 10 până la 20 mg, urmat de 4 mg la fiecare 6 ore) și manitol intravenos (soluție 20% la o doză de 1,5 g/kg timp de aproximativ 30 de minute). Anticonvulsivantele sunt adesea administrate și în doze standard (Tabelul 24-3), dar nu sunt indicate pentru profilaxie la pacienții fără antecedente de convulsii. Deficitele neurocognitive pe termen lung pot complica radioterapia. Îngrijirea paliativă este importantă la persoanele a căror boală progresează în ciuda tratamentului (Capitolul 5).

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

- Toate persoanele cu presiune intracraniană crescută.
- Toți pacienții care necesită biopsie, tratament chirurgical sau proceduri de trimitere la un specialist.

Berger MS și colab. Chirurgia tumorilor cerebrale intrinseci. Neurochirurgie. Iulie 2007;61(1 Suppl):279-304. [PMID: 18813160]

Buckner JC și colab. Tumori ale sistemului nervos central. Mayo Clin Proc. Octombrie 2007;82(10):1271-86. [PMID: 17908533]

Colman H și colab. Predictori moleculari în glioblastom. Arch Neurol. Iulie 2008; 65(7):877-83. [PMID: 18625854]

Daly FN și colab. Managementul suportiv al pacienților cu tumori cerebrale. Expert Rev Neurother. Octombrie 2007;7(10):1327-36. [PMID: 17939770]

Omuro AM și colab. Capcane în diagnosticul tumorilor cerebrale. Lancet Neurol. Noiembrie 2006;5(11):937-48. [PMID: 17052661]

Soffietti R și colab. Noi dezvoltări în tratamentul glioamelor maligne. Expert Rev Neurother. Octombrie 2007;7(10):1313-26. [PMID: 17939769]

Tam Truong M. Rolul actual al radioterapiei în gestionarea tumorilor cerebrale maligne. Hematol Oncol Clin North Am. Aprilie 2006;20(2):431-53. [PMID: 16730301]

2. Tumori intracraneale metastazice

Metastaze cerebrale

Tumorile cerebrale metastatice se manifestă în același mod ca și alte neoplasme cerebrale, adică prin creșterea presiunii intracraniene, afectare focală sau difuză a funcției cerebrale sau ambele. De fapt, la persoanele cu o singură leziune cerebrală, natura metastatică a tumorii devine evidentă doar în studiul histopatologic. În alte cazuri, există dovezi ale unei boli metastatice diseminate sau apare o metastază cerebrală izolată în timpul tratamentului neoplasmului primar.

Cea mai frecventă origine a metastazelor intracraniene este - carcinomul pulmonar; alte localizări primare includ glandele mamare, rinichii și tractul gastrointestinal. Majoritatea metastazelor cerebrale sunt situate deasupra tentoriului cerebelos. Studiile de laborator și radiografice utilizate pentru evaluarea pacienților cu metastaze sunt cele descrise pentru neoplasmele primare și includ RMN și CT, cu și fără substanță de contrast. Puncția lombară este necesară numai la persoanele cu suspiciune de meningită carcinomatoasă (vezi mai jos). La persoanele cu metastaze cerebrale confirmate de la o tumoră primară necunoscută, investigația este ghidată de semne și simptome. La femei, este indicată mamografia, iar la bărbații sub 50 de ani, se caută o origine a celulelor germinale, deoarece rezultatul are implicații terapeutice în ambele cazuri.

La pacienții cu o singură metastază cerebrală, accesibilă chirurgical, și care sunt în stare bună (adică, într-o stare generală bună și fără afecțiuni extracraniene), este posibilă îndepărtarea leziunii și apoi aplicarea radiațiilor; în unele cazuri, această ultimă metodă este aleasă ca unic tratament. Când metastazele sunt multiple sau există o boală sistemică diseminată, prognosticul este slab; radioterapia stereotactică sau radioterapia cerebrală integrală, sau ambele, sunt utile în unele cazuri, dar în altele, tratamentul este doar paliativ.

Eichler AF și colab. Metastaze cerebrale. Curr Treat Options Neurol. Iulie 2008;10(4):308-14. [PMID: 18579017]

Kanner AA și colab. Terapii chirurgicale în metastazele cerebrale. Semin Oncol. 2007 iunie;34(3):197-205. [PMID: 17560981]

Mintz A și colab. Managementul metastazelor cerebrale unice: un ghid practic. Curr Oncol. 2007 august;14(4):131-43. [PMID: 17710205]

Smith M.L. și colab. Radiochirurgia stereotactică în gestionarea metastazelor cerebrale. Neurosurg Focus. 15 martie 2007;22(3):E5. [PMID: 17608358]

Metastaze leptomeningeale (meningită carcinomatoasă)

Tumorile care metastazează cel mai frecvent la leptomeninge sunt carcinomul mamar, limfoamele și leucemia . Metastazele leptomeningeale produc deficite neurologice multifocale, rezultate din infiltrarea nervilor cranieni și spinali, invazia directă a creierului sau măduvei spinării, hidrocefalia obstructivă sau o combinație a acestor modificări.

Diagnosticul este confirmat prin analiza lichidului cefalorahidian . Constatările pot include creșterea presiunii lichidului cefalorahidian, pleocitoză, niveluri crescute de proteine și niveluri scăzute de glucoză. Studiile citologice pot indica prezența celulelor maligne; dacă nu, puncția lombară trebuie repetată de cel puțin două ori pentru a obține probe suplimentare pentru analiză.

Tomografia computerizată care prezintă o creștere a contrastului în cisternele bazale sau care dezvăluie hidrocefalie fără dovezi ale unei mase susține diagnosticul. Adesea, RMN-ul cu substanță de contrast cu gadoliniu arată focare accentuate în leptomeninge. Mielografia evidențiază depozite în mai multe rădăcini nervoase.

3. Tumori intracraniene la pacienții cu SIDA

Limfomul cerebral primar este o complicație frecventă la persoanele cu SIDA. Acesta provoacă tulburări cognitive sau ale conștienței, deficite motorii sau senzoriale focale, afazie, convulsii și neuropatii craniene. Un tablou clinic similar poate fi prezent și în cazul **toxoplasmozei cerebrale** , care este, de asemenea, o complicație frecventă la pacienții cu SIDA (Capitolele 31 și 35). Constatările CT și RMN nu diferențiază între aceste două tulburări, iar testele serologice pentru toxoplasmoză sunt nesigure la subiecții cu SIDA. Din acest motiv, la pacienții cu un status neurologic stabil, se recomandă un studiu terapeutic pentru toxoplasmoză cu sulfadiazină (100 mg/kg/zi până la 8 g/zi împărțit în patru doze) și pirimetamină (75 mg/zi timp de trei zile, apoi 25 mg/zi) timp de trei săptămâni. Studiile imagistice sunt apoi repetate, iar dacă vreo leziune se ameliorează, regimul este continuat pe termen nelimitat. Dacă nu există nicio ameliorare, este necesară o biopsie cerebrală. Limfomul cerebral primar este tratat cu radiații cerebrale totale.

Meningita criptococică este o infecție oportunistă frecventă la pacienții cu SIDA. Tabloul clinic seamănă cu cel al toxoplasmozei cerebrale sau al limfomului, dar tomografia computerizată craniană

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

este de obicei normală. Diagnosticul se bazează pe studii de lichid cefalorahidian, cu colorare pozitivă cu cerneală de India în 75% până la 80% din cazuri și testare pentru antigenul criptococic în 95%. Tratamentul constă în amfotericină B plus flucitozină, așa cum se arată în Tabelul 36-1, urmată de fluconazol.

4. Tumori primare și metastatice ale măduvei spinării

Aproximativ 10% din tumorile măduvei spinării sunt intramedulare. Ependimomul este cel mai frecvent tip de tumoră intramedulară; celelalte sunt alte tipuri de glioame. Tumorile extramedulare pot fi localizate în interiorul sau în afara durei mater . Printre tumorile extramedulare primare, neurofibroamele și meningioamele sunt relativ frecvente, benigne și pot fi intradurale sau extradurale. Metastazele carcinomatoase, depozitele limfomatoase sau leucemice și mielomul sunt aproape întotdeauna extradurale. În cazul metastazelor, situsurile primare comune sunt prostata, glanda mamară, plămânul și rinichiul.

Tumorile pot provoca disfuncții ale măduvei spinării din cauza compresiei directe, ischemie consecutivă obstrucției arteriale sau venoase și, în cazul leziunilor intramedulare, infiltrare invazivă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele apar de obicei treptat. În cazurile de leziuni extradurale, durerea este adesea o manifestare clinică proeminentă; se agravează în mod caracteristic odată cu tusea sau efortul; poate fi radiculară, localizată în spate sau resimțită difuz la nivelul unui membru; uneori este însoțită și de deficite motorii, parestezii sau amorțeală , în special la nivelul extremităților inferioare. Pot apărea și disfuncții ale vezicii urinare, intestinale sau sexuale. Atunci când sunt prezente tulburări ale sfincterului, acestea sunt aproape întotdeauna sever invalidante. Cu toate acestea, durerea precede frecvent simptomele neurologice specifice produse de metastazele epidurale.

Examinarea poate releva hipersensibilitate spinală localizată . Uneori, la nivelul leziunii se găsește un deficit segmentar de neuron motor inferior sau modificări senzoriale într-un dermatom (sau ambele), în timp ce sub acest nivel se recunosc un deficit de neuron motor superior și o tulburare senzorială.

B. Imagistică

Radiografiile simple ale coloanei vertebrale pot fi normale , dar dezvăluie adesea anomalii atunci când sunt prezente depozite metastatice. Mielografia CT sau RMN este uneori necesară pentru a identifica și localiza locul compresiei măduvei spinării. Combinația dintre o tumoră cunoscută în altă parte a corpului, durerile de spate și radiografiile spinale anormale sau semnele neurologice de compresie a măduvei spinării este o indicație pentru efectuarea urgentă a acestor studii. Unii medici solicită mielografia exclusiv pe baza durerilor de spate de nouă apariție la o persoană cu cancer. Dacă la mielografia lombară se constată un blocaj complet, se efectuează mielografia cu cisternă pentru a stabili nivelul superior al blocajului și a investiga posibilitatea unui blocaj mai înalt în măduva spinării.

C. Studii de laborator

Lichidul cefalorahidian prelevat în mielografie este frecvent xantocrom și are o concentrație foarte mare de proteine, cu rezultate normale în ceea ce privește conținutul celular și concentrația de glucoză.

► Tratament

Tumorile intramedulare sunt tratate prin decompresie, excizie chirurgicală (atunci când este posibil) și radioterapie. Prognosticul depinde de cauza și severitatea compresiei măduvei spinării înainte de eliberare.

Tratamentul metastazelor epidurale include radioterapia, indiferent de tipul de celulă. De asemenea, se administrează doze mari de dexametazonă (de exemplu, 25 mg de patru ori pe zi timp de trei zile, oral sau intravenos, urmată de reducerea rapidă a dozei în funcție de răspuns) pentru a reduce inflamația măduvei spinării și a ameliora durerea. Decompresia chirurgicală este rezervată persoanelor cu tumori care nu răspund la radiații, celor care au fost deja supuși radioterapiei și cazurilor de incertitudine diagnostică. Prognosticul pe termen lung este slab, dar radiațiile pot cel puțin întârzia apariția dizabilității majore.

Cole JS și colab. Compresia epidurală metastatică a măduvei spinării. Lancet Neurol. Mai 2008;7(5):459-66. [PMID: 18420159]

5. Abces cerebral

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Semne și simptome care apar într-o tumoră intracraniană expansivă.

► Pot exista semne de infecție primară sau de cardiopatie congenitală.

► Probabil nu există febră.

Administrați parenteral timp de șase până la opt săptămâni, urmat de administrare orală timp de două până la trei luni. Pacientul trebuie monitorizat prin CT sau RMN serial la fiecare două săptămâni și pentru orice deteriorare. Dexametazona (4 până la 25 mg de patru ori pe zi, în funcție de severitate, urmată de reducerea treptată a dozei în funcție de răspuns) poate reduce edemul asociat, dar poate fi necesar manitol intravenos.

Carpenter J și colab. Analiză retrospectivă a 49 de cazuri de abces cerebral și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Ianuarie 2007;26(1): 1-11. [PMID: 17180609]

► Generalități

Un abces cerebral se prezintă ca o masă intracraniană și apare ca o consecință a unei infecții a urechii sau nasului; poate fi o complicație a unei infecții în orice parte a corpului sau poate rezulta dintr-o infecție introdusă intracranian printr-o traumă sau o procedură chirurgicală. Microorganismele infecțioase comune includ streptococi, stafilococi și anaerobi; infecțiile mixte nu sunt neobișnuite.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Primele semne sunt cefalee, somnolență, lipsă de atenție, confuzie și convulsii, urmate de semne de creștere a presiunii intracraniene și apoi de un deficit neurologic focal. Pot exista puține sau deloc dovezi sistemice de infecție.

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

B. Imagistică și alte studii

O tomografie computerizată a capului prezintă în mod caracteristic o zonă cu concentrație de contrast care înconjoară un centru cu densitate scăzută. Anomalii similare pot fi identificate la persoanele cu neoplasme metastatice. Rezultatele RMN-ului relevă adesea encefalită focală sau un abces. Arteriografia indică prezența unei leziuni ocupante de spațiu, care apare ca o masă avasculară cu deplasarea vaselor cerebrale normale, dar această procedură nu oferă indicii despre natura leziunii. Aspirația stereotactică cu ac permite identificarea microorganismului cauzator specific. Analiza lichidului cefalorahidian nu este diagnostică și poate declanșa un sindrom de hernie. Leucocitoza periferică este uneori prezentă.

► Tratament

Schema de tratament constă în administrare intravenoasă de antibiotice combinate cu drenaj chirurgical (aspirație sau excizie), dacă este necesar, pentru a reduce efectul de umflare, uneori chiar pentru a stabili diagnosticul. Abcesele <2 cm pot fi adesea vindecate medicamentos. Antibioticele cu spectru larg, selectate pe baza factorilor de risc și a probabilului microorganism cauzator, sunt utilizate dacă agentul infecțios este necunoscut (Capitolul 33). O schemă comună constă în penicilină G plus o cefalosporină de generația a treia plus metronidazol. Se adaugă nafcilină dacă *se suspectează o infecție cu Staphylococcus aureus.* Schema este modificată odată ce sunt disponibile date despre sensibilitate. Tratamentul antibiotic este, în general, continuat.

COMPLICAȚII NEUROLOGICE NON-METASTATICE ALE BOLILOR MALIGNE

Sunt recunoscute mai multe complicații neurologice non-metastatice ale malignității (Tabelul 39-13). Encefalopatia metabolică datorată tulburărilor electrolitice, infecțiilor, supradozajului medicamentos sau insuficienței unui organ vital se poate manifesta prin somnolență, letargie, neliniște, insomnie, agitație, confuzie, stupoare sau comă. Modificările mentale sunt aproape întotdeauna însoțite de tremor, asterixis și mioclonus multifocal. Electroencefalograma arată de obicei o încetinire difuză. Sunt necesare studii de laborator pentru a determina cauza encefalopatiei și apoi pentru a administra tratamentul adecvat.

Imunosupresia rezultată din malignitate sau tratament (de exemplu, chimioterapie) predispune pacienții la abces cerebral, leucoencefalopatie multifocală progresivă, meningită, infecție cu herpes zoster și alte infecții oportuniste . În plus, o fistulă ocultă sau evidentă în lichidul cefalorahidian (LCR), așa cum se întâmplă în cazul unor tumori, crește, de asemenea, riscul de infecție. Tomografia computerizată ajută la detectarea precoce a unui abces cerebral, dar tumorile cerebrale metastatice pot avea un aspect similar. Analiza LCR este esențială în evaluarea pacienților cu meningită, dar este inutilă pentru diagnosticarea unui abces cerebral.

Tulburările cerebrovasculare care induc complicații neurologice la persoanele cu cancer sistemic includ endocardita trombotică nonbacteriană și embolia septică. Hemoragiile cerebrale, subarahnoidiene sau subdurale pot apărea la persoanele cu leucemie mieloidă și, de asemenea, în asociere cu tumori metastatice, în special melanom malign. La cei cu trombocitopenie marcată, hemoragia subdurală a măduvei spinării apare ocazional după puncția lombară.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) apare cel mai adesea la pacienții cu leucemie promielocitară acută sau anumite - adenocarcinoame și este caracterizată prin encefalopatie fluctuantă, frecvent însoțită de convulsii, care progresează adesea spre comă sau deces. Pot exista puține semne neurologice însoțitoare. Tromboza sinusală venoasă, care se prezintă de obicei cu convulsii și dureri de cap, poate apărea și la pacienții cu leucemie sau limfom. Examinarea relevă adesea edem papilar și semne neurologice focale sau difuze. Anticonvulsivantele, anticoagulantele și medicamentele pentru reducerea presiunii intracraniene pot fi utile.

Degenerarea cerebeloasă paraneoplazică apare cel mai frecvent în prezența carcinomului pulmonar. Simptomele pot preceda pe cele ale neoplasmului în sine, care trece neobservat.

La unele persoane cu carcinoame, se constată encefalopatie, - caracterizată prin tulburări recente de memorie, tulburări afective, halucinații și convulsii. Lichidul cefalorahidian este de obicei anormal. Electroencefalogramele (EEG) prezintă activitate difuză cu unde lente , în special în regiunile temporale. Modificările patologice sunt cele mai pronunțate în porțiunile inferomediale ale lobilor temporali. Nu există un tratament specific disponibil.

Boala malignă poate fi asociată cu polineuropatie senzoriomotorie și, mai rar, cu neuropatie senzorială pură (de exemplu, ganglionită rădăcinii dorsale) sau neuropatie autonomă. Limfoamele provoacă uneori neuropatie motorie subacută.

La pacienții cu carcinom subiacent, se poate observa dermatomiozită sau sindrom miastenic (Capitolul 20). Acesta din urmă poate avea o bază autoimună, iar tabloul clinic diferă de miastenia gravis.

Dalmau J și colab. Sindroame paraneoplazice ale SNC. Lancet Neurol. 2008 Apr;7(4):327-40. [PMID: 18339348]

PSEUDOTUMO CEREBRAL (hipertensiune intracraniană benignă)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Durere de cap care se agravează la efort.
- Pot exista defecte de vedere sau diplopie.
- Examinarea relevă edem papilar.
- Paralizia oculară este adesea întâlnită din cauza leziunii nervului oculomotor extern.

► Informații generale

Există numeroase cauze ale pseudotumorului cerebral. Una dintre ele este tromboza sinusului venos transvers, ca o complicație neinfecțioasă a otitei medii sau a mastoiditei cronice; tromboza sinusului sagital poate provoca un tablou clinic similar. Alți factori includ bolile pulmonare cronice, tulburările endocrine, cum ar fi hipoparatiroidismul sau boala Addison, toxicitatea vitaminei A și utilizarea tetraciclinei sau a contraceptivelor orale. Unele cazuri au fost raportate în urma retragerii corticosteroizilor după o utilizare prelungită. Cu toate acestea, în multe cazuri, este imposibil să se identifice o cauză specifică, iar tulburarea se rezolvă spontan după câteva luni.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele pseudotumorului cerebral includ cefalee, diplopie și alte tulburări de vedere datorate edemului papilar și disfuncției

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

nervului abductor. Examinarea relevă edem papilar și o oarecare mărire a punctelor oarbe, dar în rest pacienții par sănătoși.

B. Imagistică

Studiile nu arată nicio dovadă a unei tumori, iar tomografia computerizată definește ventriculele fie ca fiind mici, fie normale. Venografia prin rezonanță magnetică ajută la identificarea trombozei în sinusurile venoase intracraniene.

C. Studii de laborator

Puncția lombară confirmă hipertensiunea intracraniană, dar lichidul cefalorahidian este normal. Studiile de laborator ajută la excluderea unora dintre cauzele deja menționate.

► Tratament

Pseudotumora cerebrală netratată duce la atrofie optică secundară și amauroză permanentă. Acetazolamida (250 mg oral de trei ori pe zi) scade producția de lichid cefalorahidian și poate fi utilizată pentru inițierea tratamentului. Uneori sunt necesare și corticosteroizi orali (de exemplu, prednison, 60 până la 80 mg/zi). Pierderea în greutate este recomandată pacienților obezi. Puncția lombară repetată pentru a reduce presiunea intracraniană și a elimina lichidul cefalorahidian este eficientă, dar opțiunile farmacologice sunt acum mai satisfăcătoare. Tratamentul este monitorizat prin verificarea acuității vizuale și a câmpurilor vizuale, a aspectului fundului de ochi și a presiunii lichidului cefalorahidian. Tulburarea se agravează după o perioadă de stabilitate, indicând necesitatea unei urmăriri pe termen lung.

Dacă presiunea intracraniană nu poate fi controlată cu tratament medical, se efectuează plasarea chirurgicală a unui șunt lomboperitoneal sau de alt tip, sau se efectuează decompresie subtemporală sau fenestrare a tecii nervului optic pentru a păstra vederea.

Pe lângă măsurile menționate, orice cauză specifică a pseudotumorului cerebral necesită un tratament adecvat. Prin urmare, terapia hormonală trebuie inițiată atunci când există o tulburare endocrină subiacentă. Întreruperea tratamentului cu tetraciclină, contraceptive orale sau vitamina A permite involuția pseudotumorului cerebral cauzată de aceste medicamente. Dacă cauza este retragerea corticosteroizilor, administrarea medicamentului trebuie reluată și apoi redusă treptat.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

Toți pacienții care necesită plasarea unui șunt al tecii nervului optic sau a unei fenestrații trebuie spitalizați.

Shah VA și colab. Urmărirea pe termen lung a hipertensiunii intracraniene idiopatice : experiența din Iowa. Neurology. 19 februarie 2008;70(8):634-40. [PMID: 18285538]

Wall M. Hipertensiune intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebral). Curr Neurol Neurosci Rep. 2008 Mar;8(2):87-93. [PMID: 18460275]

UNELE BOLI NEUROCUTANAL

Deoarece sistemul nervos se dezvoltă din stratul epitelial al embrionului, mai multe boli congenitale se prezintă atât cu caracteristici neurologice, cât și cutanate. Trei dintre acestea sunt discutate mai jos, iar doar boala Hippel-Lindau este analizată în Capitolul 26.

1. Scleroză tuberoasă

Scleroza tuberoasă poate apărea sporadic sau în familii cu un model de moștenire autosomal dominant. Boala este cauzată de mutații care inactivează fie gena *TSC1* (hamartină) situată pe cromozomul 9, fie gena *TSC2* (tuberină) situată pe cromozomul 16, rezultând o suprimare tumorală afectată în mai multe țesuturi. Manifestările neurologice includ convulsii și retard psihomotor progresiv care începe în copilăria timpurie. Leziunea cutanată (adenom sebaceos) apare aproape întotdeauna între cinci și zece ani și constă de obicei în noduli înroșiți pe față (obraji, pliuri nazolabiale, părți laterale ale nasului și bărbie) și uneori pe frunte și gât. Alte leziuni cutanate tipice includ fibroame subunguale, pete aspre de piele (plăci pieloase de fibroză subepidermică, cel mai adesea localizate pe trunchi) și pete hipopigmentate asemănătoare frunzelor. Tulburările înrudite includ leziuni și tumori retiniene, rabdomioame benigne ale inimii, chisturi pulmonare, tumori viscerale benigne și chisturi osoase.

Boala progresează lent și duce la declin mintal progresiv. Nu există un tratament specific, dar anticonvulsivantele ajută la controlul convulsiilor.

Curatolo P și colab. Scleroză tuberoasă. Lancet. 23 august 2008; 372(9639):657-68. [PMID: 18722871]

2. Neurofibromatoză

Neurofibromatoza poate apărea spontan sau în familii prin moștenire autosomal dominantă. Sunt recunoscute două forme ale afecțiunii: tipul 1 (**boala Recklinghausen**) este caracterizat prin multiple macule hiperpigmentate și neurofibroame, care provin dintr-o mutație a genei *NF1* situată pe cromozomul 17. Tipul 2 este identificat prin **tumori în nervul cranian opt** , care sunt adesea însoțite de alte tumori intracraniene și intraspinale și este legat de mutații ale genei *NF2* (merlin) situată pe cromozomul 22.

Manifestările neurologice sunt cele ale unei tumori. Neurofibroamele multiple sunt clasice și pot afecta nervii spinali sau nervii cranieni, în special al optulea (Fig. 24-1). Examinarea nervilor cutanați superficiali relevă de obicei noduli palpabili, mobili. În unele cazuri, se observă o creștere excesivă a țesutului subcutanat (neuroame plexiforme), uneori cu o anomalie osoasă subiacentă . Leziunile cutanate asociate includ pistrui axilari și plăci pigmentate ale pielii (pete café-au-lait). Ocazional, este prezentă degenerarea malignă a neurofibroamelor.

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

▲ **Figura 24-1. Neurofibromatoză.** (Prin amabilitatea lui Jack Resnick, Sr, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Glume, care pot duce la sarcoame periferice. De asemenea, pot apărea meningioame, glioame (în special ale nervului optic), chisturi osoase, feocromocitoame, scolioză și hidrocefalie obstructivă .

Asthagiri AR și colab. Neurofibromatoză tip 2. Lancet. 6 iunie 2009;373(9679): 1974-86. [PMID: 19476995]
Gerber PA și colab. Neurofibromatoză. Eur J Med Res. 17 martie 2009;14(3): 102-5. [PMID: 19380279]

3. Sindromul Sturge-Weber

Sindromul Sturge-Weber constă dintr-un angiom capilar cutanat congenital, aproape întotdeauna pe partea superioară a feței, angiomatoză leptomeningeală și, în multe cazuri, un angiom coroidian . Nu are predilecție de gen și apare cel mai adesea sporadic. Angiomul cutanat poate fi distribuit mai extins pe cap și gât, adesea cu desfigurare considerabilă, în special dacă este însoțit de o creștere excesivă a țesutului conjunctiv. Manifestările neurologice frecvente includ convulsii focale sau generalizate, care pot începe la orice vârstă. Pot fi prezente și hemianopsie omonimă contralaterală, hemipareză și tulburări emisenzoriale, glaucom ipsilateral și dizabilitate intelectuală. Radiografiile de craniu efectuate după vârsta de doi ani dezvăluie aproape întotdeauna o calcificare intracraniană spiralată (într-un model de „linie tramvai"), în special în regiunea parieto-occipitală, în urma depunerii minerale în cortexul de sub angiomul intracranian.

Tratamentul se concentrează pe controlul farmacologic al convulsiilor , dar uneori este necesară intervenția chirurgicală. Pentru gestionarea angiomului coroidian și a creșterii presiunii intraoculare, trebuie solicitat un consult oftalmologic.

Pascual-Castroviejo I și colab. Sindromul Sturge-Weber: studiu pe 55 de pacienți. Can J Neurol Sci. Iulie 2008;35(3):301-7. [PMID: 18714797]

C. Estudios de laboratorio y otros

1. Tremor esențial benign (familial)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tremor postural al mâinilor, capului sau vocii.
- Adesea există un istoric familial.
- Se poate ameliora temporar cu alcoolul.
- Nu există alte date anormale în afară de tremur.

► Informații generale

Cauza tremorului esențial benign este necunoscută, dar uneori este moștenit ca o trăsătură autosomal dominantă. Genele cauzatoare au fost identificate la 3q13, 2p22-p25 și 6p23. Talamotomia bilaterală este asociată cu morbiditate semnificativă, în timp ce riscurile stimulării bilaterale sunt mult mai mici.

► Manifestări clinice

Tremorul poate începe la orice vârstă și se intensifică odată cu stresul emoțional. De obicei, afectează una sau ambele mâini, capul sau ambele mâini și capul, dar nu și extremitățile inferioare. Examinarea nu relevă alte anomalii. Ingestia unei cantități mici de alcool produce adesea o ușurare scurtă, dar vizibilă, printr-un mecanism necunoscut.

Deși tremorul poate deveni mai pronunțat în timp , acesta provoacă de obicei puține limitări. Ocazional, interferează cu dexteritatea manuală și afectează scrisul de mână. Vorbirea este afectată atunci când există leziuni ale mușchilor laringieni.

► Tratament

În multe cazuri, tratamentul este inutil. Când este necesar din cauza dizabilității, propranololul poate fi util, dar trebuie continuat pe termen nelimitat la doze zilnice de 60 până la 240 mg. Cu toate acestea, la pacienții al căror tremor este exacerbat în situații specifice, previzibile, tratamentul intermitent este uneori adecvat. Primidona este utilă atunci când propranololul este ineficient, dar persoanele cu tremor esențial sunt adesea foarte sensibile la acesta. În consecință, tratamentul se inițiază cu o doză de 50 mg/zi, care este crescută cu încă 50 mg la fiecare două săptămâni, în funcție de răspunsul pacientului; o doză de întreținere de 125 mg de trei ori pe zi este frecvent eficientă. Câțiva subiecți nu răspund la aceste măsuri, dar se ameliorează cu alprazolam (până la 3 mg/zi în doze divizate), clozapină (30 până la 50 mg de două ori pe zi), topiramat (titrat până la o doză de 400 mg/zi timp de opt săptămâni), gabapentină (1800 mg zilnic în doze divizate) sau mirtazapină (15 sau 30 mg noaptea). Există rapoarte conform cărora alte medicamente antiepileptice, cum ar fi levetiracetamul și zonisamida, sunt eficiente. Toxina botulinică A reduce tremorul, dar unul dintre efectele sale adverse este slăbiciunea dependentă de doză a mușchilor injectați.

Tremorul invalidant care nu răspunde la tratamentul medical se poate ameliora prin talamotomie contralaterală. Stimularea talamică unilaterală de înaltă frecvență este o alternativă la fel de eficientă și provoacă doar efecte adverse ușoare și tranzitorii.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

Toți pacienții care necesită tratament chirurgical (plasarea unui stimulator cerebral profund) trebuie spitalizați.

Deng H și colab. Genetica tremorului esențial. Brain. Iunie 2007;130(Pt 6): 1456-64. [PMID: 17353225]
Elble RJ și colab. O actualizare privind tremorul esențial. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 Jul;9(4):273-7. [PMID: 19515278]

2. Parkinsonism

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Orice combinație de tremor, rigiditate, bradikinezie și instabilitate posturală progresivă.
- Uneori, declinul intelectual este considerabil.

► Informații generale

Parkinsonismul este o tulburare relativ frecventă care apare la toate grupurile etnice, cu o distribuție similară la ambele sexe. Cea mai frecventă formă, boala Parkinson idiopatică (paralizia tremurătoare), apare de obicei între vârstele de 45 și 65 de ani și este o boală progresivă.

Etiologie

Parkinsonismul este rareori familial, iar fenotipul parkinsonian rezultă din mutații în diferite gene (α-sinucleină, parkină , *LRRK2, DJ1* și *PINK1*). Parkinsonismul care urmează encefalitei este din ce în ce mai rar . Expunerea la anumite toxine (de exemplu, praf de mangan, disulfură de carbon) și intoxicația severă cu monoxid de carbon pot provoca această tulburare. Există cazuri de parkinsonism tipic la persoanele care au luat 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridină (MPTP *)* în mod recreațional. În organism, acest compus este transformat într-o neurotoxină care distruge selectiv neuronii dopaminergici din substantia nigra. Parkinsonismul reversibil poate apărea la persoanele care primesc medicamente neuroleptice (Capitolul 25), rezerpină sau metoclopramidă. În cazuri rare, hemiparkinsonismul este manifestarea inițială a unei tumori intracraniene în creștere .

În parkinsonismul idiopatic, depleția de dopamină din cauza degenerării sistemului dopaminergic nigrostriatal duce la un dezechilibru între dopamină și acetilcolină, neurotransmițătorii normali ai striatumului. Tratamentul își propune să corecteze acest dezechilibru prin blocarea efectelor acetilcolinei cu medicamente anticolinergice sau prin administrarea de levodopa, precursorul dopaminei. Nivelurile serice de urați au valoare prognostică; rata de progresie a bolii încetinește pe măsură ce nivelurile de urați cresc.

► Manifestări clinice

Manifestările principale ale parkinsonismului constau în tremor, rigiditate, bradikinezie și instabilitate posturală și pot apărea în orice combinație. De asemenea, se poate observa un declin ușor al funcției

intelectuale. Tremorul, care variază de la patru la șase cicluri pe secundă, este cel mai pronunțat în repaus, se intensifică odată cu stresul emoțional și este adesea mai puțin intens în timpul activității voluntare. Deși este probabil să afecteze în cele din urmă toate membrele, tremorul este adesea limitat la un membru sau la membrele de pe o singură parte timp de luni sau ani înainte de a se generaliza. Unele persoane nu prezintă niciun tremor.

Rigiditatea (rezistență crescută la mișcarea pasivă) este cauza posturii flexate caracteristice observate la multe persoane, dar cele mai invalidante simptome ale parkinsonismului se datorează bradikineziei, care se manifestă prin lentoarea mișcărilor voluntare și scăderea mișcărilor autonome, cum ar fi balansarea brațelor în timpul mersului. Cu toate acestea, este demn de remarcat faptul că, în timpul unei situații critice, activitatea voluntară eficientă poate fi restabilită pentru scurt timp (de exemplu, pacientul este capabil să sară din cale pentru a evita un vehicul care vine din sens opus).

Diagnosticul clinic al sindromului bine dezvoltat este aproape întotdeauna simplu. Pacientul are o față relativ imobilă, cu fisuri palpebrale lărgite, clipit rar și o expresie facială oarecum neschimbată. Seboreea se găsește frecvent pe scalp și față. Blefaroclonia ușoară și tremorul în jurul gurii și buzelor sunt frecvente. Bătăile repetate (aproximativ de două ori pe secundă) pe puntea nazală produc un răspuns susținut de clipit (semnul Myerson). Alte manifestări includ sialororee, probabil din cauza înghițirii deficitare; o voce slab modulată; tremor variabil în repaus și rigiditate la unul sau toate membrele; lentoarea mișcărilor voluntare; mișcări alternante fine sau rapide afectate; și micrografie. Slăbiciunea musculară este aproape niciodată prezentă (cu condiția să se acorde suficient timp pentru a dezvolta forța), nici reflexele tendoanelor sau răspunsurile plantare nu sunt afectate. Când pacientul este așezat, îi este greu să se ridice și să înceapă să meargă. Mersul este caracterizat prin pași mici, cu mișcări lente ale picioarelor și pierderea balansului automat normal al brațelor; este probabil să existe instabilitate la întoarcere, dificultăți la oprire și tendință de cădere.

Diagnostic diferențial

În cazurile ușoare, diagnosticul poate fi dificil, mai ales atunci când nu există tremor sau acesta este minim. De exemplu, hipokinezia ușoară sau tremorul ușor sunt adesea atribuite vârstei înaintate. Depresia, cu expresia inexpresivă asociată, vocea slab modulată și activitatea voluntară scăzută, poate fi dificil de distins de parkinsonismul ușor, mai ales că ambele tulburări sunt susceptibile de a coexista; în unele cazuri, încercarea unui antidepresiv este absolut necesară. Antecedentele familiale, caracteristicile tremorului și absența altor semne neurologice permit distingerea tremorului esențial de parkinsonism. **Boala Wilson** poate fi diferențiată prin vârsta timpurie de debut, prezența altor mișcări anormale, inelele Kayser-Fleischer, hepatita cronică și nivelurile ridicate de cupru în țesuturi. **Coreea Huntington** , care se manifestă cu rigiditate și bradikinezie, poate fi confundată cu parkinsonismul, cu excepția cazului în care sunt recunoscute antecedentele familiale și demența concomitentă. În **atrofia multisistemică** (cunoscută anterior sub numele de **sindromul Shy-Drager**), poate apărea insuficiență autonomă (ducând la hipotensiune posturală, anhidroză, afectarea controlului intestinal și al vezicii urinare, disfuncție erectilă, printre alte simptome), însoțită de parkinsonism, deficite piramidale, semne ale neuronilor motori inferiori sau disfuncție cerebeloasă. În **paralizia supranucleară progresivă** , bradikinezia și rigiditatea sunt însoțite de tulburări de mișcare oculară supranucleară, paralizie pseudobulbară și distonie a capului și trunchiului. **Boala Creutzfeldt-Jakob** poate fi însoțită de manifestări parkinsoniene, dar demența este adesea prezentă, spasmele mioclonice sunt frecvente, sunt prezente ataxia și semnele piramidale proeminente, iar constatările electroencefalografice sunt aproape întotdeauna caracteristice. În degenerarea corticobazală, parkinsonismul asimetric este însoțit de semne evidente de disfuncție corticală (de exemplu, apraxie, inatenție senzorială, demență și afazie).

► Tratament

Tratamentul este simptomatic. Cu toate acestea, studii recente sugerează că administrarea zilnică a 1 mg de rasagilină încetinește progresia bolii Parkinson (vezi Inhibitori selectivi ai monoaminooxidazei, mai jos) și sunt în curs de desfășurare studii privind alte presupuse medicamente neuroprotectoare, precum și diverse terapii genice.

A. Măsuri medicale

Tratamentul medicamentos nu este necesar la începutul bolii, dar - trebuie discutate cu pacientul natura afecțiunii și disponibilitatea tratamentului medical pentru momentul în care acesta este necesar.

1. Amantadină. La persoanele cu simptome ușoare, dar fără dizabilități, acest medicament ameliorează toate manifestările clinice ale parkinsonismului, dar mecanismul său de acțiune este necunoscut. Reacțiile adverse includ neliniște, confuzie, depresie, erupții cutanate, edeme, greață, constipație, anorexie, hipotensiune posturală și aritmii cardiace. Cu toate acestea, aceste efecte sunt relativ rare în cazul dozei obișnuite (100 mg de două ori pe zi).

2. Anticolinergice. Acestea sunt mai eficiente în ameliorarea tremorului și a rigidității decât bradikinezia. Tratamentul se inițiază cu o doză mică (Tabelul 24-6) și se crește treptat până când se obține un beneficiu sau limita efectelor adverse crește în continuare. Dacă tratamentul este ineficient, medicamentul este întrerupt treptat și se încearcă o altă opțiune.

Reacțiile adverse frecvente includ uscăciunea gurii, greața, constipația, palpitațiile, aritmiile cardiace, retenția-

Tabelul 24-6. Unele anticolinergice pentru parkinsonism.

Droguri	Doza zilnică obișnuită
Mesilat de benztropină	1-6 mg
Biperiden	2-12 mg
Orfenadrina	150-400 mg
Prociclidină	7,5-30 mg
Trihexifenidil	6-20 mg

Modificat, cu permisiunea lui Aminoff MJ. Managementul farmacologic al parkinsonismului și al altor tulburări de mișcare. În: *Basic & Clinical Pharmacology*, ediția a 10-a. Katzung BG (editor). McGraw-Hill, 2007.

Tulburări ale tractului urinar, confuzie, agitație, neliniște, somnolență, midriază, creșterea presiunii intraoculare și tulburări de acomodare .

la subiecții cu hiperplazie prostatică, glaucom cu unghi închis sau boală obstructivă a tractului digestiv; persoanele în vârstă adesea nu le tolerează.

3. Levodopa. Acest medicament, care este transformat în dopamină în organism, ameliorează toate manifestările principale

ale parkinsonismului, inclusiv bradikinezia, dar nu oprește progresia bolii. Cele mai frecvente efecte adverse includ greața, vărsăturile și hipotensiune arterială, dar pot apărea și aritmii cardiace. Diskineziile, agitația, confuzia și alte modificări comportamentale tind să apară ceva mai târziu și să devină mai frecvente în timp. Diskineziile induse de levodopa pot lua orice formă, cum ar fi coreea, atetoza, distonia, tremorul, ticurile și miocloniile. O complicație și mai ulterioară este „*fenomenul on-ojj*", în care există fluctuații bruște și tranzitorii ale severității parkinsonismului care apar imprevizibil, dar adesea în timpul zilei. S-a demonstrat că perioada de „imobilitate" a bradikineziei marcate este legată în unele cazuri de concentrații plasmatice scăzute de levodopa. În timpul fazei de „mobilitate", diskineziile sunt sesizabile, dar mișcarea crește.

Carbidopa, care inhibă enzima ce metabolizează levodopa în dopamină, nu traversează bariera hematoencefalică. Atunci când levodopa este administrată în combinație cu carbidopa, aceasta scade metabolismul levodopei în afara creierului. Aceasta reduce cantitatea zilnică de levodopa necesară pentru efecte benefice și scade incidența grețurilor, vărsăturilor, hipotensiunii arteriale și a neregulilor cardiace. Această combinație nu previne dezvoltarea „fenomenului de mobilitate-imobilitate"; de fapt, poate crește incidența altor efecte secundare (diskinezii sau complicații psihiatrice).

De obicei, se utilizează un preparat disponibil comercial care conține carbidopa și levodopa într-un raport fix (1:10 sau 1:4) . Tratamentul se inițiază cu o doză mică, de exemplu, un comprimat 25/100 (conținând 25 mg de carbidopa și 100 mg de levodopa) de trei ori pe zi, iar doza este crescută treptat în funcție de răspuns. Formularea cu eliberare controlată conține 25 sau 50 mg de carbidopa și 100 sau 200 mg de levodopa. Acest lucru poate ajuta uneori la reducerea fluctuațiilor răspunsului clinic la tratament și la scăderea frecvenței cu care trebuie administrat medicamentul. Combinația disponibilă comercial de levodopa cu carbidopa și entacaponă este, de asemenea, utilă în acest context și este descrisă în secțiunea următoare despre *inhibitorii catecolum- O - metiltransferază* (COMT). Fluctuațiile răspunsului scad, de asemenea , dacă aportul zilnic de proteine este menținut la nivelul minim recomandat, iar masa principală bogată în proteine este consumată ca ultima masă a zilei.

Diskineziile și efectele adverse comportamentale ale levodopei sunt legate de doză, dar reducerea dozei poate elimina beneficiul terapeutic. Uneori, diskineziile induse de levodopa răspund și la amantadină.

Levodopa este contraindicată la persoanele cu tulburare psihotică sau glaucom cu unghi închis. Nu trebuie administrată - pacienților care iau inhibitori de monoaminooxidază A sau în decurs de două săptămâni de la întreruperea administrării acestor inhibitori, deoarece ar putea provoca o criză hipertensivă. Levodopa trebuie administrată cu precauție la persoanele cu suspiciune de melanom malign sau ulcer peptic activ, din cauza riscului de exacerbare a acestor afecțiuni.

4. Agoniști dopaminergici. Aceste medicamente acționează direct asupra receptorilor dopaminergici, iar utilizarea lor în parkinsonism este asociată cu o incidență mai mică a fluctuațiilor de răspuns și a diskineziilor care apar în cazul tratamentului pe termen lung cu levodopa. Anterior, acestea erau rezervate persoanelor care deveniseră rezistente la tratamentul cu levodopa sau care dezvoltaseră „fenomenul de mobilitate-imobilitate". Cu toate acestea, acum este mai bine să fie administrate înainte de introducerea levodopei sau cu o doză mică de carbidopa și levodopa 25/100 (25 mg carbidopa și 100 mg levodopa), câte un comprimat de trei ori pe zi când se inițiază tratamentul dopaminergic; dozele de carbidopa și levodopa sunt menținute constante, în timp ce doza de agonist este crescută treptat. Bromocriptina, un derivat al ergotului, nu este utilizată pe scară largă în Statele Unite din cauza efectelor sale adverse, care includ anorexie, greață, vărsături, constipație, hipotensiune posturală, vasospasm digital, aritmii cardiace, diverse diskinezii și tulburări mintale, cefalee, congestie nazală, eritromelalgie, infiltrate pulmonare și fibroză pericardică, pleurală sau pulmonară. În 2007, producătorul de pergolidă, un alt derivat al ergotului și agonist al dopaminei, a retras medicamentul de pe piața americană după ce două studii au arătat dezvoltarea unor anomalii grave ale valvelor cardiace la unii pacienți care utilizează acest medicament.

Pramipexolul și ropinirolul sunt doi agoniști ai dopaminei mai noi, care nu sunt derivați din ergot. Aceștia sunt eficienți în boala Parkinson în stadiu incipient și avansat. În fiecare caz, doza zilnică este crescută treptat. Pramipexolul se inițiază cu o doză de 0,125 mg de trei ori pe zi; doza se dublează după o săptămână și din nou după încă o săptămână; apoi doza zilnică este crescută cu 0,75 mg la intervale săptămânale, în funcție de răspuns și toleranță. Majoritatea pacienților necesită între 0,5 și 1,5 mg de trei ori pe zi. Ropinirolul se inițiază cu o doză de 0,25 mg de trei ori pe zi, iar doza zilnică totală este crescută cu 0,75 mg la intervale săptămânale până în a patra săptămână, apoi la intervale de 1,5 mg. Majoritatea pacienților necesită între 2 și 8 mg de trei ori pe zi pentru a obține un beneficiu. Reacțiile adverse includ oboseală, somnolență, greață, edem periferic, diskinezie, confuzie și hipotensiune posturală. Mai rar, apare o nevoie irezistibilă de a dormi, uneori în circumstanțe nepotrivite și periculoase. Utilizarea agoniștilor dopaminei a fost, de asemenea, asociată cu tulburări de control al impulsurilor, cum ar fi jocurile de noroc, cumpărăturile sau activitatea sexuală.

5. Inhibitori selectivi ai monoaminooxidazei. Rasagilina, un inhibitor selectiv al monoaminooxidazei B, produce un beneficiu simptomatic clar cu o doză orală zilnică de 1 mg administrată dimineața; poate fi utilizată și ca terapie adjuvantă la pacienții cu răspunsuri fluctuante la levodopa. Selegilina (5 mg oral la micul dejun și prânz) este un alt inhibitor al monoaminooxidazei B utilizat uneori ca adjuvant în parkinsonism; prin inhibarea descompunerii metabolice a dopaminei, îmbunătățește fluctuațiile sau atenuările răspunsului la levodopa. Deși uneori se recomandă evitarea alimentelor bogate în tiramină atunci când se utilizează rasagilină sau selegilină din cauza posibilității teoretice a unui efect hipertensiv (efectul „brânză"), nu există dovezi clinice care să susțină necesitatea unor astfel de precauții atunci când aceste medicamente sunt administrate în dozele recomandate.

Studii recente sugerează că rasagilina încetinește progresia bolii Parkinson, ceea ce este o considerație importantă la pacienții tineri sau la cei cu formă ușoară a bolii.

6. ai catecolamin- *O* -metiltransferază. Acești inhibitori reduc metabolismul levodopa la 3- *O* -metildopa, modificând astfel farmacocinetica plasmatică a levodopa . Acest lucru are ca rezultat concentrații plasmatice mai susținute și o stimulare dopaminergică mai consistentă a creierului. Două astfel de medicamente, tolcaponă și entacaponă, sunt disponibile și pot fi utilizate ca adjuvante la levodopa-carbidopa la persoanele cu răspuns fluctuant sau alte reacții adverse care nu au răspuns la alte terapii adjuvante sau nu sunt eligibile pentru astfel de alternative. Acest tratament reduce fluctuațiile de răspuns, cu o perioadă mai lungă de efect susținut al levodopei administrate. Tolcapona se administrează în doză de 100

sau 200 mg de trei ori pe zi, iar entacapona în doză de 200 mg cu fiecare doză de levodopa-carbidopa. În cazul oricărei preparări, dozele de carbidopa și levodopa trebuie reduse cu până la o treime pentru a evita efectele adverse precum diskinezia, confuzia, hipotensiunea arterială și sincopa. Diareea este uneori o problemă. Deoarece există raportări de cazuri rare de insuficiență hepatică fulminantă în urma utilizării sale, tolcaponei trebuie evitată la pacienții cu boli hepatice preexistente. Testele funcționale hepatice seriate trebuie efectuate la intervale de două săptămâni în primul an și la intervale mai lungi ulterior, conform recomandărilor producătorului medicamentului. Nu există raportări de hepatotoxicitate cu entacaponă, ceea ce o face medicamentul preferat; testele funcționale hepatice seriate nu sunt, de asemenea, necesare.

Este disponibil comercial un preparat de levodopa combinat cu carbidopa și entacaponă. Cel mai bine se utilizează la persoanele care s-au stabilizat deja cu doze echivalente de carbidopa-levodopa și entacaponă. Prețul său este același sau mai mic decât cel al - ingredientelor individuale (adică carbidopa-levodopa și entacaponă) și are avantajul suplimentar de a necesita mai puține comprimate pe zi. Este disponibil în trei concentrații: 50 (12,5 mg carbidopa, 50 mg levodopa și 200 mg entacaponă), 100 (25 mg carbidopa, 100 mg levodopa și 200 mg entacaponă) și 150 (37,5 mg carbidopa, 150 mg levodopa și 200 mg entacaponă).

7. Antipsihotice atipice. Confuzia și simptomele psihotice , care pot fi iatrogene, răspund adesea la medicamentele antipsihotice atipice, care au puține efecte secundare extrapiramidale și nu blochează efectele medicamentelor dopaminergice. Se poate încerca olanzapina, quetiapina și risperidona, dar cea mai eficientă dintre acestea este clozapina, un derivat al dibenzodiazepinei. Clozapina rareori provoacă supresia măduvei osoase, așa că este necesară o hemoleucogramă completă în fiecare săptămână. Pacientul începe cu 6,25 mg la culcare, iar doza este crescută la 25 până la 100 mg zilnic, după cum este necesar. Diskineziile iatrogene se pot ameliora, de asemenea, cu doze mici.

B. Măsuri generale

Kinetoterapia sau logopedia ajută mulți pacienți . Deficiențele cognitive și simptomele psihiatrice se ameliorează cu rivastigmină (3 până la 12 mg/zi). Calitatea vieții poate fi adesea îmbunătățită prin furnizarea de ajutoare simple pentru viața de zi cu zi, cum ar fi bare de susținere sau balustrade amplasate convenabil în casă, tacâmuri speciale cu mânere mari, covorașe de cauciuc antiderapante și dispozitive de amplificare a vocii.

C. Măsuri chirurgicale

Talamotomia sau palidotomia pot fi utile la pacienții care nu răspund la tratamentul medical sau care prezintă efecte adverse intolerabile ale medicamentelor antiparkinsoniene, în special dacă nu există dovezi de vasculopatie difuză sau afectare cognitivă semnificativă. Ablația trebuie, în general, limitată la o singură parte, deoarece morbiditatea este mult mai mare după procedurile bilaterale. Din cauza acestei morbidități, metodele de ablație au fost acum aproape în întregime înlocuite de stimularea cerebrală profundă.

D. Stimularea creierului

Stimularea talamică de înaltă frecvență este eficientă în suprimarea tremorului de repaus din boala Parkinson; stimularea bilaterală cronică a nucleilor subtalamici sau a globului pallidus intern poate ameliora toate manifestările majore ale bolii. Stimularea electrică a creierului are avantaje față de procedurile de ablație, deoarece este reversibilă și provoacă leziuni cerebrale minime sau deloc; prin urmare, este tehnica chirurgicală preferată. Nu există dovezi că acest lucru influențează evoluția naturală a bolii Parkinson.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

Pacienții care necesită tratament chirurgical trebuie spitalizați.

Gottwald MD, Aminoff MJ. Noi frontiere în gestionarea farmacologică a bolii Parkinson. Drugs Today (Barc). Iulie 2008;44(7): 531-45. [PMID: 18806903]
Lees AJ și colab. Boala Parkinson. Lancet. 13 iunie 2009; 373(9680):2055-66. [PMID: 19524782]
Oertel W și colab. Efectele rivastigminei asupra tremorului și a altor simptome motorii la pacienții cu demență asociată cu boala Parkinson: o analiză retrospectivă a unui studiu clinic dublu-orb și a unei extensii deschise. Drug Saf. 2008;31(1):79-94. [PMID: 18095748]
Olanow CW și colab. Un studiu clinic dublu-orb, cu inițiere întârziată, privind utilizarea rasagilinei în boala Parkinson. N Engl J Med. 24 septembrie 2009; 361(13):1268-78. [PMID: 19776408]
Cercetătorii cohortei CALM din cadrul Grupului de studiu Parkinson. Efectul pe termen lung al inițierii tratamentului cu pramipexol față de levodopa în boala Parkinson în stadiu incipient. Arch Neurol. Mai 2009;66(5):563-70. [PMID: 19433655]
Weaver FM și colab. Stimulare cerebrală profundă bilaterală vs. cea mai bună terapie medicală pentru pacienții cu boală Parkinson avansată: un studiu controlat randomizat. JAMA. 7 ianuarie 2009;301(1):63-73. [PMID: 19126811]

3. Boala Huntington

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Debutul și progresia treptată a coreei și demenței sau a modificărilor comportamentale.
► Istoric familial al tulburării.
► Gena cauzatoare a fost identificată pe cromozomul 4.

► Generalități

Această tulburare este caracterizată prin coree și demență. Se transmite autosomal dominant și apare la nivel mondial, în toate grupurile etnice, cu o prevalență de aproximativ cinci la 100.000. O repetiție CAG extinsă și instabilă este prezentă la 4p16.3; lungimea repetiției poate afecta rata de progresie.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul clinic apare de obicei între vârstele de 30 și 50 de ani. Boala este progresivă și aproape întotdeauna fatală în decurs de 15 până la 20 de ani. Simptomele inițiale pot consta în mișcări anormale sau modificări intelectuale, dar în cele din urmă se observă ambele. Primele modificări mentale sunt adesea comportamentale, cu iritabilitate, dispoziție negativă, comportament antisocial sau o tulburare psihiatrică, dar apoi se dezvoltă o demență mai evidentă. Diskinezia poate fi inițial doar neliniște sau agitație, dar în cele din urmă apar mișcări coreiforme și posturi distonice. Ocazional,

rigiditatea progresivă și akinezia (mai degrabă decât coreea) sunt identificate în asociere cu demența, în special în cazurile cu debut în copilărie.

B. Imagistică

Tomografia computerizată și RMN-ul demonstrează aproape întotdeauna atrofie cerebrală și a nucleului caudat în cazurile stabilite. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) relevă o scădere a metabolismului în striat.

Diagnostic diferențial

Coreea care apare fără antecedente familiale de coreoatetoză nu trebuie atribuită bolii Huntington, cel puțin nu până când alte cauze de coree nu au fost excluse prin mijloace clinice și studii de laborator adecvate. Cauzele non-genetice ale coreei includ accidentul vascular cerebral, lupusul eritematos sistemic și tulburările înrudite, sindroamele paraneoplazice, infecția cu HIV și diverse medicamente. Coreea Sydenham apare rar la persoanele tinere și se rezolvă spontan după infecțiile cu streptococi de grup A. Dacă o persoană are doar deficiență intelectuală progresivă, poate fi imposibil să se distingă boala Huntington de alte cauze de demență, cu excepția cazului în care există un istoric familial caracteristic sau pacientul dezvoltă diskinezie.

Bolile asemănătoare coreei Huntington (HDL) imită coreea Huntington, dar numărul de repetiții ale trinucleotidelor CAG din gena Huntington este normal. Există o variantă autosomal dominantă (HDL1, 20pter-p12; HDL2, 16q24.3) și o variantă recesivă (HDL3, 4p15.3).

O tulburare autosomal dominantă cu semne clinice similare (**atrofia nucleilor dentati, roșii și palizi**) care se manifestă prin coree, demență, ataxie și epilepsie mioclonică este rară, cu excepția persoanelor de origine japoneză. Este cauzată de o genă mutantă situată la 12p13.31. Tratamentul este același ca în cazul bolii Huntington.

► Tratament

Nu există leac pentru coreea Huntington; este imposibil să se oprească progresia acesteia, iar tratamentul este doar simptomatic. Modificările biochimice descrise sugerează o deficiență relativă a activității neuronilor care produc acid gama-aminobutiric (GABA) și acetilcolină sau un exces relativ al activității neuronilor dopaminergici. Tetrabenazina, un medicament care interferează cu depozitarea veziculară a aminelor biogene, este utilizată pe scară largă pentru tratarea diskineziei. Doza inițială este de 12,5 mg la fiecare 8 sau 12 ore, cu creșteri de 12,5 mg la fiecare cinci zile, în funcție de răspuns și toleranță; doza obișnuită de întreținere este de 25 mg la fiecare 8 ore. Printre efectele sale adverse se numără depresia, hipotensiune posturală, somnolența și simptomul parkinsonian. Tetrabenazina nu trebuie administrată în primele 14 zile după administrarea de inhibitori de monoaminooxidază și nu este indicată pentru tratamentul diskineziilor induse de levodopa. Rezerpina este similară prin depleția centrală de monoamine, dar are efecte mai periferice și un profil de efecte secundare mai dăunătoare, ceea ce face ca utilizarea sa în boala Huntington să fie problematică. Dacă este utilizată, doza zilnică este atinsă treptat, începând de la 2 mg și terminând cu 5 mg, în funcție de răspuns. Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor dopaminergici, cum ar fi fenotiazinele sau haloperidolul, reglează diskinezia și tulburările de comportament. Tratamentul cu haloperidol începe aproape întotdeauna cu o doză de 1 mg la fiecare 12 sau 24 de ore, care este crescută la fiecare trei sau patru zile, în funcție de răspuns. O altă opțiune sunt antipsihoticele, cum ar fi quetiapina (care este crescută cu 25 mg zilnic până la 100 mg la fiecare 12 ore, în funcție de toleranța pacientului). Amantadina, în doze de 200 până la 400 mg zilnic, este uneori utilă pentru coree. Tulburările de comportament răspund la clozapină. Încercările de a compensa deficitul relativ de GABA prin creșterea activității sale centrale sau de a compensa hipoactivitatea colinergică relativă prin administrarea de clorură de colină nu au dat niciun efect terapeutic. În prezent, se explorează strategii care utilizează agenți neuroprotectori.

Copiilor celor afectați ar trebui să li se ofere consiliere genetică. Testarea genetică permite detectarea defectului înainte de apariția simptomelor și stabilește un diagnostic definitiv al bolii.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

Adam OR și colab. Tratamentul simptomatic al bolii Huntington. Neurotherapeutics. Aprilie 2008;5(2):181-97. [PMID: 18394562]
Nakamura K, Aminoff MJ. Boala Huntington: caracteristici clinice, patogeneză și terapii. Drugs Today (Barc). 2007 Feb;43(2):97-116. [PMID: 17353947]
Roze E și colab. Fiziopatologia bolii Huntington: de la funcțiile huntingtinei la potențiale tratamente. Curr Opinion Neurol. 2008 Aug;21(4): 497-503. [PMID: 18607213]

4. Distonie torsionistă idiopatică

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Mișcări și posturi distonice.
- Istoric normal al nașterii și dezvoltării. Fără alte semne neurologice.
- Studiile (inclusiv CT și RMN) nu dezvăluie cauza distoniei.

► Generalități

Distonia torsionistă idiopatică poate apărea sporadic sau ereditar, cu modele de moștenire autosomal dominante, autosomal recesive și recesive legate de cromozomul X. O genă cauzatoare este localizată la 9q34 (numită *DYT1)* și implică o singură mutație constând într-o deleție GAG în forma dominantă și este trasată la brațul lung al cromozomului X în forma recesivă legată de cromozomul X; gena cauzatoare în forma autosomal recesivă este necunoscută. Au fost, de asemenea, recunoscute și alte modele autosomal dominante cu loci diferiți sau încă neidentificați. Simptomele pot începe în copilărie sau mai târziu și pot persista pe tot parcursul vieții.

► Manifestări clinice

Tulburarea este caracterizată prin apariția unor mișcări și posturi anormale la un pacient cu antecedente normale de naștere și dezvoltare , fără boli anterioare semnificative și fără alte semne neurologice. Studiile (inclusiv tomografiile computerizate) nu relevă o cauză pentru mișcările anormale. Mișcările distonice ale capului și gâtului pot lua forma torticolisului, blefarospasmului, grimase faciale sau deschiderii sau închiderii forțate a gurii. De asemenea, membrele adoptă adesea posturi alterate, dar caracteristice. Vârsta de debut influențează manifestările clinice și prognosticul. Când începe în copilărie, există aproape întotdeauna un istoric familial al afecțiunii, simptomele apar la nivelul picioarelor, iar tulburarea este probabil să progreseze spre

dizabilitate severă din cauza distoniei generalizate. În schimb, când debutul este mai târziu, un istoric familial este puțin probabil, simptomele încep adesea la nivelul membrelor superioare sau al structurilor capului și trunchiului, iar dizabilitatea severă este aproape niciodată prezentă, deși unii indivizi dezvoltă în cele din urmă distonie generalizată. Dacă toate cazurile sunt luate în considerare împreună, în final aproximativ 33% au o dizabilitate atât de severă încât sunt imobilizați pe un scaun sau în pat, în timp ce alți 33% suferă doar de o tulburare ușoară.

Diagnostic diferențial

Înainte de a stabili un diagnostic de distonie torsionistă idiopatică, este esențial să se excludă alte cauze ale distoniei. Anoxia perinatală, traumatismele la naștere și kernicterul sunt cauze frecvente ale distoniei, dar mișcările anormale apar aproape întotdeauna înainte de vârsta de cinci ani, dezvoltarea timpurie a pacientului este de obicei afectată, iar convulsiile sunt frecvente. Examinarea relevă semne de dizabilitate intelectuală sau deficiență piramidală , pe lângă tulburarea de mișcare. Postura distonică poate fi observată și în boala Wilson, coreea Huntington sau parkinsonism; ca sechelă a encefalitei letargice sau a tratamentului anterior cu medicamente neuroleptice; și în alte afecțiuni. În aceste cazuri, diagnosticul se bazează pe istoricul pacientului și pe manifestările clinice asociate.

► Tratament

Distonia torsionistă idiopatică răspunde, în general, slab la medicamente. Levodopa, diazepamul, baclofenul, carbamazepina, amantadina sau anticolinergicele (în doze mari) sunt uneori utile; dacă nu, este util să se efectueze un studiu terapeutic cu fenotiazine sau haloperidol. În fiecare caz, doza trebuie individualizată în funcție de răspuns și toleranță. Cu toate acestea, dozele acestor din urmă medicamente necesare pentru a obține un beneficiu provoacă aproape întotdeauna parkinsonism ușor. Stimularea cerebrală profundă a corpului palid este utilă pentru distonia rezistentă la tratamentul medical, iar morbiditatea acesteia este mai mică decât cea a talamotomiei stereotactice, care este uneori potrivită pentru persoanele cu distonie, în principal distonie unilaterală. Unele dintre efectele adverse ale stimulării cerebrale profunde includ infecția sau hemoragia cerebrală, modificările afective și dizartria.

O varietate distinctă de distonie, moștenită dominant și atribuită unui locus genetic de pe cromozomul 14q, are un răspuns remarcabil la levodopa.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

Pacienții care necesită tratament chirurgical trebuie spitalizați.

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

5. distonie focală de torsiune

Mai multe dintre manifestările distonice care apar în distonia torsionistă idiopatică pot apărea și ca evenimente izolate. Distoniile focale sunt cel mai bine considerate ca forme frustrate de distonie torsionistă idiopatică la persoanele cu antecedente familiale pozitive sau ca manifestări focale ale formei cu debut la vârsta adultă a tulburării, atunci când nu există antecedente familiale. În unele cazuri de distonie cervicală sau craniană, *s-a sugerat urmărirea genelor cauzatoare la cromozomii 8 (DYT6)* și 18 (DYT7). Tratamentul medical este de obicei insuficient. Cu toate acestea, medicamentele utilizate pentru distonia torsionistă idiopatică pot fi utile, deoarece câțiva pacienți prezintă un anumit răspuns. În plus, în cazul distoniilor limitate care se manifestă ca blefarospasm sau torticolis, injectarea locală de toxină botulinică A în mușchii care reacționează excesiv poate produce beneficii acceptabile timp de săptămâni sau luni și poate fi repetată după cum este necesar.

Atât blefarospasmul, cât și distonia oromandibulară pot apărea ca o distonie focală izolată. Prima este caracterizată prin închiderea forțată, spontană, involuntară a pleoapelor pentru o perioadă variabilă. Distonia oromandibulară se manifestă ca o contracție involuntară a mușchilor din jurul gurii, provocând, de exemplu, deschiderea sau închiderea involuntară a gurii, mișcări ale limbii rătăcitoare sau protruzive și retracția mușchiului platisma.

Torticolisul spasmodic, care aproape întotdeauna începe între vârstele de 25 și 50 de ani, este recunoscut prin tendința gâtului de a se răsuci într-o parte. Inițial, acest lucru apare în episoade, dar în cele din urmă gâtul rămâne răsucit într-o parte. Rezoluția spontană poate apărea în primul an; în caz contrar, tulburarea durează de obicei o viață. Dacă tratamentul medical nu are succes, uneori este utilă secționarea selectivă a nervului accesor spinal și a rădăcinilor nervoase cervicale superioare. Injecția locală de toxină botulinică A este eficientă în majoritatea cazurilor.

Crampa scriitorului se caracterizează printr-o postură distonică a mâinii și antebrațului atunci când se folosește mâna pentru a scrie și, uneori, când se folosește pentru alte sarcini, cum ar fi cântatul la pian, folosirea unei șurubelnițe sau mâncatul cu tacâmuri. Tratamentul medicamentos este de obicei ineficient, iar pacienților li se recomandă adesea să învețe să folosească cealaltă mână pentru activități care necesită dexteritate manuală. În unele cazuri, injecțiile cu toxină botulinică A sunt utile.

6. Mioclonie

Miocloniile generalizate pot apărea la oricine , în special la debutul somnului. Miocloniile generalizate sau multifocale sunt frecvente la persoanele cu epilepsie idiopatică și sunt deosebit de proeminente în unele tulburări ereditare caracterizate prin convulsii și declin intelectual progresiv, cum ar fi bolile de stocare a lipidelor. Este, de asemenea, o caracteristică a mai multor tulburări degenerative rare, în special sindromul Ramsay Hunt, și sunt frecvente în panencefalita sclerozantă subacută și boala Creutzfeldt-Jakob. Miocloniile generalizate pot însoți encefalopatiile uremice și alte encefalopatii metabolice, pot rezulta din tratamentul cu levodopa sau antidepresive triciclice și pot apărea în timpul sevrajului de alcool sau droguri sau după leziuni cerebrale anoxice. De asemenea, pot apărea ca o tulburare ereditară sau ca un fenomen sporadic, izolat, la persoane altfel sănătoase.

Mioclonusul segmentar este o manifestare foarte rară a unei leziuni focale a măduvei spinării; poate fi, de asemenea, expresia clinică a **epilepsiei parțiale continue** , o tulburare în care există o criză focală repetitivă în cortexul senzoriomotor contralateral, uneori din cauza unei leziuni structurale subiacente. Adesea, electroencefalografia ajută la clarificarea naturii epileptice a tulburării, iar tomografia computerizată sau RMN-ul pot dezvălui leziunea cauzatoare.

Miocloniile răspund la unele anticonvulsivante, în special acidul valproic, sau la una dintre benzodiazepine, în special clonazepamul (Tabelul 24-3); de asemenea, răspund la piracetam (până la 16,8 g/zi). Miocloniile rezultate în urma leziunilor cerebrale anoxice se ameliorează adesea cu oxitriptan (5-hidroxitriptofan), un medicament experimental care este un precursor al serotoninei, și uneori cu clonazepam. Oxitriptanul se administrează în doze progresiv mai mari, de până la 1 până la 1,5 mg/zi. La persoanele cu mioclonii segmentare, trebuie căutată o leziune localizată pentru un tratament adecvat.

Chang V.C. și colab. Mioclonii. Opțiuni de tratament Curr Neurol. Mai 2008;10(3): 222-9. [PMID: 18579026]

7. Boala lui Wilson

În această tulburare metabolică, se pot observa mișcări și posturi anormale cu sau fără semne coexistente de afectare hepatică. Manifestările psihiatrice și neuropsihologice sunt frecvente. Boala Wilson este descrisă în Capitolul 16.

8. Mișcări anormale induse de medicamente

Fenotiazinele și butirofenonele pot produce o gamă largă de mișcări anormale, inclusiv parkinsonism, acatizie (agitație motorie), distonie acută, coree și diskinezie tardivă. Aceste complicații sunt discutate în Capitolul 25. Coreea poate apărea și la persoanele care iau levodopa, bromocriptină, anticolinergice, fenitoină, carbamazepină, litiu, amfetamine sau contraceptive orale; coreea se rezolvă la retragerea substanței cauzatoare. În mod similar, distonia poate fi observată în cazul administrării de levodopa, bromocriptină, litiu sau carbamazepină, iar parkinsonismul în cazul utilizării de rezerpină și tetrabenazină. Tremorul postural poate apărea în cazul administrării diverselor medicamente, inclusiv adrenalină, izoproterenol, teofilină, cafeină, litiu, hormon tiroidian, antidepresive triciclice și acid valproic.

9. Sindromul picioarelor neliniștite

Această tulburare poate apărea ca afecțiune primară (idiopatică) sau în asociere cu sarcina, anemia feriprivă, neuropatia periferică (în special uremică sau diabetică) sau mișcările periodice ale membrelor în timpul somnului. Poate avea o bază ereditară, iar mai multe loci au fost asociați cu tulburarea (12q12-q21, 14q13-q31, 9p24-p22, 2q33 și 20p13). Agitația și tulburările senzoriale specifice duc la o nevoie copleșitoare de a mișca membrele, în special în perioadele de relaxare. Sunt posibile tulburări de somn nocturn și somnolență excesivă diurnă. Tratamentul include agoniști ai dopaminei non-ergot, cum ar fi pramipexolul (0,125 până la 0,5 mg o dată pe zi) sau ropinirolul (0,25 până la 4,0 mg o dată pe zi) cu 2 până la 3 ore înainte de culcare, sau benzodiazepine, cum ar fi clonazepamul. Gabapentina oferă, de asemenea, ameliorarea simptomelor și se administrează o dată sau de două ori pe zi (seara și la culcare), începând cu o doză de 300 mg zilnic. Această doză este crescută în funcție de răspuns și toleranță (până la aproximativ 1.800 mg zilnic). Levodopa este, de asemenea, utilă, dar poate exacerba simptomele, așa că utilizarea sa este de obicei rezervată pacienților care nu se ameliorează cu alte măsuri. În unele cazuri, opioidele sunt necesare pentru a controla simptomele.

Ferini-Strambi L și colab. Efectul pramipexolului asupra simptomelor sindromului picioarelor neliniștite (SNP) și a somnului: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Sleep Med. Decembrie 2008;9(8):874-81. [PMID: 18952497]
Kushida CA. Tablou clinic, diagnostic și probleme legate de calitatea vieții în sindromul picioarelor neliniștite. Am J Med. Ianuarie 2007;120(1 Suppl 1):S4-S12. [PMID: 17198769]
Trenkwalder C. Tratamentul sindromului picioarelor neliniștite: o analiză bazată pe dovezi și implicații pentru practica clinică. Mov Disord. 15 decembrie 2008;23(16):2267-302. [PMID: 18925578]

10. Sindromul Gilles de la Tourette

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Ticuri motorii și vocale multiple.
- Simptomele încep înainte de vârsta de 21 de ani.
- Ticurile apar frecvent timp de cel puțin un an.
- În timp, ticurile variază ca număr, frecvență și natură.

Manifestări clinice

Ticurile motorii sunt manifestarea inițială în 80% din cazuri și afectează cel mai frecvent fața, în timp ce în restul de 20%, simptomele inițiale corespund ticurilor vocale; în cele din urmă, toți pacienții dezvoltă o combinație de diferite ticuri motorii și vocale. Acestea sunt observate pentru prima dată în copilărie, de obicei între vârstele de doi și 15 ani. Ticurile motorii apar în special la nivelul feței, capului și umerilor (de exemplu, sforcăit, clipit, încruntare, ridicare din umeri, mișcare bruscă a capului etc.). Ticurile vocale constau adesea în mormăieli, lătrături, șuierături, dresaj, tuse și altele, dar uneori includ și expresii verbale precum coprolalia (limbaj obscen). În plus, pot exista ecolalie (repetarea cuvintelor altora), ecopraxie (imitația mișcărilor altora) și palilalie (repetarea cuvintelor sau expresiilor). Unele ticuri implică automutilarea, cum ar fi roaderea unghiilor, smulgerea părului sau roaderea buzelor sau a limbii. Tulburarea este cronică, dar evoluția sa poate fi marcată de recidive și remisiuni. Este frecvent asociată cu comportamente obsesiv-compulsive, care pot fi mai invalidante decât ticurile în sine. Uneori se identifică antecedente familiale; moștenirea a fost atribuită unei gene autozomal dominante cu penetranță variabilă. În unele cazuri, au fost recunoscute mutații în gena *SLITRK1* de pe cromozomul 13q.

Examinarea aproape niciodată nu relevă anomalii în afară de ticuri. Pe lângă tulburarea obsesiv-compulsivă , sunt posibile și tulburări psihiatrice legate de jena socială. Electroencefalografia evidențiază anomalii minore, nespecifice, fără relevanță diagnostică.

Adesea, diagnosticul acestei tulburări este întârziat cu ani de zile, iar ticurile sunt interpretate greșit ca o boală psihiatrică sau o altă formă de mișcare anormală. Prin urmare, pacienții sunt supuși unui tratament inutil înainte ca tulburarea să fie identificată. Natura asemănătoare ticurilor a mișcărilor anormale și absența altor semne neurologice ar trebui să diferențieze această tulburare de alte tulburări de mișcare care apar în copilărie. Cu toate acestea, boala Wilson poate imita această afecțiune și ar trebui exclusă.

Tratament

Tratamentul este simptomatic și uneori trebuie continuat pe termen nelimitat. Haloperidolul este considerat medicamentul de elecție. Se inițiază cu o doză zilnică mică (0,25 mg), care este crescută treptat (cu 0,25 mg la fiecare patru sau cinci zile) până când se obține beneficiul maxim cu efecte adverse minime sau până când astfel de efecte împiedică creșteri ulterioare. Doza zilnică optimă este de obicei de 2 până la 8 mg, dar uneori sunt necesare doze mai mari. Tratamentul cu clonazepam (la o doză dependentă de răspuns și toleranță) sau clonidină (2 până la 5 pg/kg/zi) poate fi, de asemenea, util și pare recomandabil să se înceapă cu unul dintre aceste medicamente pentru a evita unele dintre efectele secundare extrapiramidale pe termen lung ale haloperidolului. Au fost utilizate fenotiazine, cum ar fi flufenazina (2 până la 15 mg/zi), dar pacienții care nu răspund la haloperidol, de obicei, nici la aceste medicamente nu răspund.

Pimozida, un antagonist oral al dopaminei înrudit cu haloperidolul, poate fi benefică la pacienții care nu tolerează sau nu răspund la haloperidol. Tratamentul se inițiază cu 1 mg/zi, iar doza se crește cu 1 până la 2 mg la fiecare 10 zile; doza medie este de 7 până la 16 mg/zi. Uneori se recomandă injecții cu toxină botulinică de tip A la locul celor mai supărătoare ticuri.

Tratamentul cu risperidonă, blocante ale canalelor de calciu, tetrabenazină, clomipramină, metoclopramidă sau pergolidă a avut rezultate mixte sau încurajatoare în studiile preliminare care necesită confirmare. Stimularea talamică bilaterală de înaltă frecvență a fost utilă în unele cazuri rezistente .

Când să se facă referire

Toți pacienții cu sindrom Gilles de la Tourette trebuie trimiși la spital.

Când trebuie spitalizat/ă

Pacienții care urmează tratament chirurgical (stimulare cerebrală profundă) trebuie spitalizați.

Welter ML și colab. Stimulare palidă și talamică internă la pacienții cu sindrom Tourette. Arch Neurol. Iulie 2008; 65(7):952-7. [PMID: 18625864]

DEMENȚĂ

Demența, complexul simptomatic al afectării globale progresive a funcției intelectuale, este o problemă medicală, socială și economică majoră care se agravează odată cu creșterea numărului de persoane în vârstă din populația generală. Este discutată în Capitolul 4; singurul aspect descris aici este importanța detectării la timp a oricărei cauze tratabile sau reversibile a demenței, cum ar fi hidrocefalia cu presiune normală, mase intracraniene, vasculopatia, hipotiroidismul, deficitul de tiamină sau vitamina B12 , boala Wilson, insuficiența hepatică sau renală, neurosifilisul și meningita cronică.

Scleroză multiplă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Simptome neurologice episodice.
- Pacientul are aproape întotdeauna sub 55 de ani la momentul debutului.
- O singură leziune anatomopatologică nu poate explica tabloul clinic.

► Focarele multiple se vizualizează cel mai bine prin imagistica prin rezonanță magnetică.

► Generalități

Această afecțiune neurologică comună, care poate avea o origine autoimună, este cea mai răspândită la adulții tineri . Studiile epidemiologice indică faptul că scleroza multiplă este mult mai frecventă la persoanele de origine est-europeană care trăiesc în zonele temperate. Nu există o populație cu risc ridicat de scleroză multiplă între 40 de grade latitudine nordică și 40 de grade latitudine sudică. Există o predispoziție genetică la această boală, bazată pe studii pe gemeni, cazuri familiale și asocierea acesteia cu antigene HLA specifice (HLA-DR2) și alele de *IL2RA (* gena receptorului ***alfa*** al interleukinei-2) sau *IL7RA* (gena receptorului alfa al interleukinei-7). Zone focale, adesea perivenulare, de demielinizare cu glioză reactivă sunt observate în substanța albă a creierului și măduvei spinării, precum și în nervii optici. Sunt prezente și leziuni axonale.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Manifestările clinice frecvente includ slăbiciune, amorțeală , furnicături sau instabilitate a unui membru; paraparezăspastică; neurită retrobulbară; diplopie; dezechilibru; sau o afecțiune a sfincterului, cum ar fi urinarea urgentă sau ezitarea. Simptomele pot dispărea după câteva zile sau săptămâni, deși examinarea poate releva un deficit rezidual.

Sunt recunoscute mai multe forme ale bolii. La majoritatea pacienților, există un interval de luni sau ani după episodul inițial înainte ca simptome noi să apară sau cele inițiale să reapară (**boală recidivant-remisivă**). Cu toate acestea, aceste recurențe și remisiuni, care sunt aproape întotdeauna **incomplete** , duc în cele din urmă la dizabilitate progresivă, cu slăbiciune, spasticitate și ataxie a membrelor, deficiențe de vedere și incontinență urinară. Constatările examinării în acest stadiu includ atrofie optică, nistagmus, dizartrie și deficite piramidale, senzoriale sau cerebeloase la nivelul unora sau al tuturor membrelor. La unii dintre acești indivizi, cursul clinic se schimbă, rezultând o deteriorare constantă, fără legătură cu recurențele acute (**boală progresivă - secundară**). O posibilitate mai puțin frecventă este ca simptomele să progreseze constant de la debut, iar dizabilitatea să apară într-un stadiu relativ timpuriu (**boală progresivă primară**). Diagnosticul nu poate fi stabilit cu certitudine decât dacă tabloul clinic general indică implicarea diferitelor părți ale sistemului nervos central (SNC) în momente diferite. Oboseala este frecventă în toate formele bolii.

Mai mulți factori (de exemplu, infecția) pot declanșa sau inițiaexacerbări. Recidivele sunt, de asemenea, mai probabile în cele două până la trei luni de după sarcină, probabil din cauza nevoilor și stresului crescut care apar în perioada postpartum.

B. Imagistică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a creierului sau a măduvei spinării ajută la demonstrarea prezenței leziunilor multiple. Pe imaginile ponderate T1, „găurile negre” hipointense reprezintă probabil zone de afectare axonală permanentă; se observă și leziuni hiperintense. Imaginile ponderate T1 îmbunătățite cu gadoliniu evidențiază zone de inflamație cu degradarea barierei hematoencefalice. Imaginile ponderate T2 oferă informații despre extinderea bolii sau despre numărul total de leziuni, care apar în mod caracteristic ca zone cu intensitate mare a semnalului. Tomografia computerizată (CT) este mai puțin utilă decât IRM-ul.

La persoanele care prezintă mielopatie singură sau fără dovezi clinice sau de laborator ale unei boli mai răspândite, mielografia sau imagistica prin rezonanță magnetică sunt uneori necesare pentru a exclude o leziune congenitală sau dobândită care poate fi tratată chirurgical. Regiunea foramen magnum trebuie vizualizată pentru a exclude malformația Arnold-Chiari, în care părți ale cerebelului și ale trunchiului cerebral inferior sunt deplasate în canalul cervical, rezultând deficite piramidale și cerebeloase mixte la nivelul membrelor.

C. Studii de laborator și altele

Un diagnostic definitiv nu se poate baza niciodată exclusiv pe date de laborator. Dacă există dovezi clinice ale unei singure leziuni la nivelul sistemului nervos central, este imposibil să se stabilească un diagnostic de scleroză multiplă, cu excepția cazului în care se poate demonstra implicarea altor regiuni care nu provoacă manifestări clinice. Răspunsurile electrice cerebrale induse de stimularea vizuală monoculară cu un model de grilă, stimularea monoaurală prin clicuri și stimularea electrică a unui nerv periferic senzorial sau mixt au fost utilizate pentru a detecta implicarea subclinică a căilor vizuale, auditive ale trunchiului cerebral și somatosenzoriale, respectiv. Alte tulburări pot fi, de asemenea, caracterizate prin anomalii electrofiziologice multifocale.

Limfocitoza ușoară sau o creștere minoră a concentrației de proteine din lichidul cefalorahidian sunt posibile, în special la scurt timp după o recurență acută. La multe persoane se observă niveluri crescute de IgG în lichidul cefalorahidian și benzi IgG izolate (benzi oligoclonale). Cu toate acestea, prezența acestor benzi este nespecifică, deoarece au fost observate în diverse tulburări neurologice inflamatorii și uneori la persoane cu afecțiuni vasculare sau neoplazice ale sistemului nervos.

D. Diagnostic

Scleroza multiplă nu se diagnostichează decât dacă există dovezi ale afectării a două sau mai multe regiuni diferite ale substanței albe centrale la momente diferite în timp. La pacienții cu exacerbări și remisiuni, pe lângă dovezile fizice a cel puțin două leziuni în regiuni distincte ale substanței albe centrale, se poate stabili un diagnostic de boală clinic definită. Diagnosticul este probabil la persoanele cu boală multifocală a substanței albe, dar cu un singur episod clinic sau la cei cu antecedente de cel puțin două crize clinice, dar cu semne ale unei singure leziuni. Studiile imagistice relevă leziuni ale sistemului nervos central la momente diferite în timp atunci când există o leziune cu contrast cu gadoliniu la cel puțin trei luni după episodul clinic inițial, la un alt loc decât cel corespunzător episodului respectiv, sau dacă se găsește o nouă leziune T2 în orice moment în comparație cu studiul inițial efectuat la cel puțin 30 de zile după episodul clinic inițial. Diseminarea în spațiu necesită trei dintre următoarele: 1) cel puțin o leziune cu contrast cu gadoliniu sau nouă leziuni hiperintense T2 atunci când nu este prezentă nicio leziune cu contrast cu gadoliniu; 2) una sau mai multe leziuni infratentoriale (sau ale măduvei spinării); 3) una sau mai multe leziuni juxtacorticale; și 4) cel puțin trei leziuni periventriculare.

La pacienții cu un singur episod clinic care nu îndeplinesc criteriile pentru scleroză multiplă, *se pune diagnosticul de* **sindrom clinic izolat** (CIS). Acești pacienți prezintă riscul de a dezvolta în cele din urmă scleroză multiplă; prin urmare, li se oferă tratament preventiv cu interferon P. Ulterior, este esențial să se efectueze o imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) de urmărire la șase până la doisprezece luni de la începerea tratamentului pentru a evalua prezența oricăror leziuni noi.

► Tratament

Este rezonabil să ne așteptăm la o recuperare cel puțin parțială după exacerbările acute, dar pot apărea recidive ulterioare fără avertisment și nu există nicio modalitate de a preveni progresia bolii . Este probabilă o oarecare dizabilitate în final, dar aproape 50% dintre pacienți nu prezintă limitări vizibile nici măcar la 10 ani de la debutul simptomelor.

Recuperarea după recurențele acute poate fi accelerată cu corticosteroizi, dar severitatea acestora nu este modificată. O doză mare (de exemplu, prednison, 60 până la 80 mg) se administrează zilnic timp de o săptămână, după care se inițiază o reducere treptată în următoarele două până la trei săptămâni. Acest regim este frecvent precedat de metilprednisolon, 1 g intravenos timp de trei zile. Tratamentul prelungit cu corticosteroizi nu oferă niciun beneficiu și nu previne recurențele ulterioare.

La pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă sau secundar progresivă , tratamentul pe termen nelimitat cu interferon P (doza depinde de tabloul specific) sau cu glatiramer acetat administrat subcutanat zilnic reduce frecvența exacerbărilor cu aceeași eficacitate. Natalizumab, un antagonist al integrinei α-4 care reduce formarea leziunilor cerebrale în modelele experimentale, scade rata de recurență. Cu toate acestea, tratamentul cu natalizumab este asociat cu un risc crescut de a dezvolta leucoencefalopatie multifocală progresivă. Prin urmare, utilizarea sa este limitată la pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă care nu au răspuns la alte tratamente sau la cei cu un debut agresiv al bolii. Trebuie utilizat singur și nu în combinație cu alte medicamente, cum ar fi interferonul P, glatiramer acetat sau alte terapii imunomodulatoare. Unele studii au sugerat că terapia imunosupresoare cu ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat, cladribină sau mitoxantronă poate ajuta la stoparea progresiei sclerozei multiple secundar progresive. Cu toate acestea, datele privind beneficiile sale sunt incomplete. Plasmafereza este uneori utilă la pacienții cu recidive severe care nu răspund la corticosteroizi. Imunoglobulinele intravenoase pot reduce rata episoadelor clinice în boala recidivant-remisivă, dar studiile disponibile sunt insuficiente pentru a oferi recomandări terapeutice. Statinele pot avea efecte imunomodulatoare, iar utilizarea lor potențială în tratamentul sclerozei multiple este studiată.

Tratamentul simptomatic poate fi necesar pentru spasticitate, vezică neurogenă sau oboseală.

► Când să se facă referire

Toți pacienții trebuie trimiși la specialist, dar în special cei cu boală progresivă în ciuda tratamentului standard.

► Când să se spitalizeze

- Pacienți care necesită plasmefereză.
- În timpul recidivelor severe.
- Incapacitatea de a trata pacientul la domiciliu.

Goodin DS și colab. Utilizarea natalizumabului (Tysabri) pentru tratamentul sclerozei multiple (o analiză bazată pe dovezi): raport al Subcomitetului pentru Evaluarea Terapeuticii și Tehnologiei al Academiei Americane de Neurologie. Neurology. 2 septembrie 2008;71(10):766-73. [PMID: 18765653] Hemmer B și colab. Către dezvoltarea unor terapii raționale în scleroza multiplă: ce se așteaptă? Ann Neurol. Octombrie 2007;62(4):314-26. [PMID: 17969020]

Lange R și colab. Efectele modafinilului la pacienții cu scleroză multiplă și oboseală.
J Neurol. 2009 aprilie; 256(4): 645-50. [PMID: 19367356]

Miller DH și colab. Scleroză multiplă primar-progresivă. Lancet Neurol. Octombrie 2007;6(10):903-12. [PMID: 17884680]

Sorensen PS și colab. Studiu NORdic privind metilprednisolonul oral ca terapie adjuvantă la Interferon beta-1a pentru tratamentul sclerozei multiple recidivante-remisive (studiul NORMIMS): un studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet Neurol. Iunie 2009; 8(6):519-29. [PMID: 19409854]

NEUROMIELITĂ OPTICĂ

Această boală este caracterizată prin neurită optică și mielită acută cu modificări la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) care se extind la cel puțin trei segmente ale măduvei spinării. Uneori este însoțită de mielită izolată sau neurită optică. Cunoscută anterior sub numele de boala Devic și considerată o variantă a sclerozei multiple, neuromielita optică are un marker specific (NMO-IgG) îndreptat împotriva aquaporinei-4 din canalul apos. IRM-ul cerebral nu arată leziuni extinse ale substanței albe, dar astfel de modificări nu exclud diagnosticul. Tratamentul constă în imunosupresie prelungită. Rituximab ajută la reducerea riscului de recurență și este studiat în studii clinice.

Cree B. Neuromielita optică: diagnostic, patogeneză și tratament. Curr Neurol Neurosci Rep. 2008 sept.;8(5):427-33. [PMID: 18713580]

Jacob A și colab. Tratamentul neuromielitei optice cu rituximab: analiză retrospectivă a 25 de pacienți. Arch Neurol. 2008 Nov;65(11):1443-8. [PMID: 18779415]

DEFICIENȚĂ DE VITAMINĂ E

Deficitul de vitamina E poate provoca o tulburare similară ataxiei Friedreich (vezi mai jos). Se observă degenerare spinocerebeloasă, care afectează în principal coloanele posterioare ale măduvei spinării, rezultând ataxie la nivelul membrelor, pierdere senzorială, areflexie, vorbire neclară și, în unele cazuri, degenerare pigmentară retiniană. Tulburarea poate rezulta din malabsorbție sau factori ereditari. Tratamentul include acetat de tocoferil, ***așa cum*** este descris în Capitolul 29.

SPASTICITATE

Termenul „spasticitate” este adesea folosit pentru a se referi la o deficiență a neuronului motor superior, dar de fapt descrie o creștere dependentă de viteză a rezistenței la mișcarea pasivă, care afectează diferiți mușchi în grade diferite, nu este uniformă ca intensitate pe o anumită gamă de mișcare și este adesea asociată cu alte manifestări ale deficienței tractului piramidal. Este frecvent o complicație majoră a accidentului vascular cerebral, a leziunilor cerebrale sau ale măduvei spinării, a encefalopatiei perinatale statice și a sclerozei multiple.

Kinetoterapia cu programe adecvate de stretching este importantă în timpul recuperării după o leziune a neuronului motor superior și pentru tratamentul ulterior al pacientului. Scopul este de a preveni contracturile articulare și musculare și, eventual, de a modula spasticitatea.

Tratamentul farmacologic este, de asemenea, important, dar poate exacerba limitările funcționale atunci când tonusul extensor crescut oferă un suport suplimentar pacienților cu picioare slăbite. Dantrolenul slăbește contracția musculară prin interferarea cu activitatea calciului. Cel mai bine este să se evite la pacienții cu funcție respiratorie afectată sau boală miocardică severă. Tratamentul se inițiază cu 25 mg zilnic, iar doza zilnică se crește în trepte de 25 mg la fiecare trei zile, în funcție de toleranță, până la maximum 100 mg de patru ori pe zi. Reacțiile adverse includ diaree, greață, slăbiciune, disfuncție hepatică (care este rareori fatală, în special la femeile cu vârsta peste 35 de ani), somnolență, amețeli și halucinații.

Baclofenul este un medicament eficient pentru tratarea spasticității de origine spinală și a spasmelor dureroase ale mușchilor flexori (sau extensori). Doza zilnică maximă recomandată este de 80 mg; tratamentul trebuie început cu o doză de 5 sau 10 mg de două ori pe zi, care se crește treptat. Printre efectele sale adverse se numără tulburări gastrointestinale, letargie, oboseală, sedare, instabilitate posturală, confuzie și halucinații. Diazepamul poate modifica spasticitatea datorită acțiunii sale asupra interneuronilor spinali și, eventual, și prin influențarea centrilor supraspinali, dar la doze eficiente, este asociat cu o somnolență intolerabilă care variază în funcție de pacient. Tizanidina, un agonist alfa- 2 adrenergic cu acțiune centrală , este la fel de eficientă ca celelalte medicamente descrise mai sus și poate fi mai bine tolerată. Doza zilnică trebuie crescută treptat la 8 mg, împărțită în trei doze pe zi. Printre efectele sale adverse se numără sedarea, lasătura, hipotensiune arterială și xerostomia.

Injecția intramusculară cu toxină botulinică a fost utilizată pentru relaxarea mușchilor țintă.

La pacienții cu spasticitate severă care nu răspund la alte tratamente și care prezintă dizabilități semnificative, se recomandă o injecție intratecală cu fenol sau alcool. Procedurile chirurgicale sunt, de asemenea, o opțiune, inclusiv implantarea unei pompe intratecale de baclofen, rizotomia sau neurectomia. Contracturile severe pot fi tratate prin eliberarea chirurgicală a tendonului.

Uneori, spasticitatea este exacerbată de ulcere de presiune , infecții urinare sau de altă natură și stimuli nociceptivi.

Simpson DM și colab. Neurotoxină botulinică pentru tratamentul spasticității (o analiză bazată pe dovezi): raport al Subcomitetului pentru Evaluarea Terapeuticii și Tehnologiei al Academiei Americane de Neurologie. Neurology. 6 mai 2008;70(19):1691-8. [PMID: 18458229]

Simpson DM și colab. Neurotoxină botulinică versus tizanidină în spasticitatea membrelor superioare: un studiu controlat cu placebo. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Apr;80(4):380-5. [PMID: 18977811]

MIELOPATIILE ÎN SIDA

Pacienții cu SIDA pot suferi de diverse mielopatii, care sunt descrise în Capitolul 31.

MIELOPATIE CAUZATĂ DE INFECȚIA CU VIRUSUL LEUCEMIEI CU CELULE T UMANE

Virusul leucemiei umane cu celule T de tip 1 (HTLV-1), un retrovirus uman, se transmite prin alăptare, contact sexual, transfuzie de sânge și ace contaminate. Majoritatea pacienților rămân asimptomatici, dar după o perioadă de latență variabilă (care poate dura până la câțiva ani), în unele cazuri se dezvoltă mielopatie. RMN-ul, electrofiziologia și constatările lichidului cefalorahidian sunt similare cu cele ale sclerozei multiple, dar anticorpii împotriva HTLV-1 sunt prezenți în ser și lichidul cefalorahidian. Nu există un tratament specific, dar corticosteroizii intravenoși sau orali sunt utili în faza inflamatorie inițială a bolii. Măsurile profilactice sunt importante. Pacienții nu trebuie să împartă ace sau seringi; femeile infectate nu trebuie să alăpteze sau să doneze sânge, spermă sau alte țesuturi. De asemenea, ar trebui să utilizeze prezervative pentru a preveni transmiterea sexuală.

DEGENERAREA COMBINATĂ SUBACUTĂ A MĂDUVEI SPINALE

Această tulburare este rezultatul deficitului de vitamina B12 , așa cum se observă în anemia pernicioasă. Se caracterizează prin mielopatie cu deficiențe predominant piramidale și ale coloanei posterioare , uneori însoțită de polineuropatie, modificări mentale sau neuropatie optică. Poate fi prezentă și anemia megaloblastică, dar nu este concomitentă cu tulburarea neurologică, iar prima poate fi mascată prin suplimentarea cu acid folic. Tratamentul constă în vitamina B12 . Pentru anemia pernicioasă, un regim terapeutic adecvat constă în 100 mg de cianocobalamină intramuscular zilnic timp de o săptămână, apoi săptămânal timp de o lună și apoi lunar pentru restul vieții persoanei.

ENCEFALOPATIA WERNICKE

Această entitate patologică este caracterizată prin confuzie, ataxie și nistagmus, care cauzează oftalmoplegie (slăbiciune a mușchiului rect lateral, paralizia privirii conjugate); poate fi prezentă și neuropatia periferică. Este cauzată de deficitul de tiamină și este mai frecventă la alcoolicii din Statele Unite. Poate apărea și la persoanele cu SIDA sau hiperemeză gravidică și după intervenții chirurgicale bariatrice. În cazurile suspectate, tiamina (50 mg) se administrează imediat intravenos și apoi intramuscular zilnic până la stabilirea unei nutriții adecvate. Glucoza intravenoasă administrată înainte de tiamină poate declanșa sindromul sau agrava simptomele. Diagnosticul este confirmat printr-un răspuns la una sau două zile după tratament, care nu trebuie amânat până la obținerea confirmării de laborator.

Sechi G și colab. Encefalopatia Wernicke: noi contexte clinice și progrese recente în diagnostic și tratament. Lancet Neurol. Mai 2007;6(5): 442-55. [PMID: 17434099]

STUPOR ȘI COMĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Depresia nivelului de conștiență.
- Pacienții stuporoși răspund doar la stimuli viguroși repetați.
- Este imposibil să trezești un subiect aflat în comă care nu răspunde la stimuli.

Informații generale

Pacientul stuporos nu răspunde decât atunci când stimuli viguroși sunt aplicați în mod repetat, în timp ce pacientul comatos nu poate fi trezit și este incapabil să răspundă la stimuli externi sau nevoi interne, deși pot exista mișcări și posturi reflexe.

Coma este o complicație majoră a tulburărilor severe ale sistemului nervos central. Poate rezulta din convulsii, hipotermie , tulburări metabolice sau leziuni structurale care cauzează disfuncții bilaterale ale emisferei cerebrale sau o anomalie a sistemului reticular de activare a trunchiului cerebral. O tumoră care afectează o emisferă cerebrală poate provoca comă prin comprimarea trunchiului cerebral. Toți pacienții aflați în comă trebuie spitalizați și trimiși la un neurolog sau neurochirurg.

Evaluare și măsuri de urgență

Investigațiile diagnostice ale unui pacient aflat în comă trebuie efectuate concomitent cu tratamentul. Trebuie inițiate măsuri de susținere a respirației sau a tensiunii arteriale; în cazurile de hipotermie , semnele vitale pot să nu fie imediat evidente; acești pacienți trebuie reîncălziți înainte de a li se evalua prognosticul.

Pacientul poate fi plasat în poziție laterală cu gâtul parțial extins,

fără proteze dentare, iar secrețiile sunt eliminate prin aspirație. Dacă este necesar, permeabilitatea căilor respiratorii este menținută cu o cale orofaringiană. Se recoltează sânge pentru a măsura glucoza serică, electroliții și calciul, precum și gazele sanguine arteriale. De asemenea, se solicită teste funcționale hepatice și renale și orice studii toxicologice indicate. Se administrează intravenos dextroză 50% (25 g), naloxonă (0,4 până la 1,2 mg) și tiamină (50 mg).

Detalii suplimentare sunt obținute apoi de la cei care au îngrijit pacientul cu privire la istoricul medical al acestuia, circumstanțele debutului comei și secvența evenimentelor ulterioare. O comă cu debut brusc sugerează hemoragie subarahnoidiană, accident vascular cerebral de trunchi cerebral sau hemoragie intracraniană , în timp ce un debut și o progresie mai lenți se observă în cazul altor leziuni structurale sau tumori. O cauză metabolică este probabilă dacă a existat o stare anterioară de intoxicație sau delir. În timpul examinării, trebuie acordată atenție răspunsului comportamental la stimuli dureroși, pupilelor și reacției acestora la lumină, poziției și mișcării ochilor ca răspuns la mișcarea pasivă a capului și stimularea cu apă cu gheață, precum și modelului respirator.

A. Răspunsul la stimuli dureroși

Retragerea intenționată a unui membru ca răspuns la stimuli dureroși implică faptul că, în ciuda aplicării alternative a stimulilor pe ambele părți ale corpului, căile senzoriale și motorii ale acestuia funcționează corect. Absența unilaterală a răspunsului, în ciuda aplicării alternative a stimulilor pe ambele părți ale corpului, reprezintă o leziune corticospinală; lipsa bilaterală a reacției sugerează leziuni ale trunchiului cerebral, leziuni bilaterale ale tractului piramidal sau o absență psihogenă a răspunsului. Uneori sunt prezente și reacții inadecvate. Postura decorticată apare în cazul leziunilor capsulei interne și ale pedunculului cerebral rostral; postura decerebrată se observă în disfuncția sau distrugerea mezencefalului și a părții rostrale a pontului. La rândul său, postura decerebrată la nivelul membrelor superioare, însoțită de flacciditate sau răspunsuri flexoare ușoare la nivelul membrelor inferioare, se observă la persoanele cu leziuni extinse ale trunchiului cerebral, care se extind la pont până la nervul trigemen.

B. Manifestări oculare

1. Pupile. Bolile hipotalamice pot provoca sindromul Horner unilateral, în timp ce implicarea bilaterală a diencefalului sau leziunile distructive ale pontului duc la pupile mici, dar reactive. Midriază ipsilaterală fără reacție directă sau consensuală la lumină apare în cazurile de compresie a celui de-al treilea nerv cranian, cum ar fi în hernia transtentorială. Pupilele sunt, de asemenea, mai mici decât în mod normal în multe encefalopatii metabolice, deși răspund la lumină; cu toate acestea, este probabil să fie fixe și dilatate după o supradoză de atropină, scopolamină sau glutetimidă și foarte mici (dar răspund) după o supradoză de opioide. Dilatarea pupilară timp de câteva ore după stopul cardiac este un indicator prognostic slab.

2. Mișcările oculare. Devierea conjugată a privirii într-o parte sugerează prezența unei leziuni emisferice ipsilaterale sau a unei leziuni pontine contralaterale. O leziune mezencefalică provoacă o deviere conjugată descendentă a privirii. Devierea oculară disconjugată în comă implică o leziune structurală a trunchiului cerebral, cu excepția cazului în care strabismul este preexistent.

Răspunsurile oculomotorii la rotația pasivă a capului și la stimularea termică sunt interconectate și oferă informații complementare. Ca reacție la rotația viguroasă a capului dintr-o parte în alta, la flexie și extensie, pacienții treji cu ochii deschiși nu prezintă în mod normal o deviație conjugată a ochilor împotriva mișcării (reacție de tip ochi de păpușă), cu excepția cazului în care există o fixare vizuală voluntară sau o disfuncție bilaterală a lobului frontal. În cazurile de depresie corticală, pacienții aflați în comă ușoară prezintă un răspuns viguros de tip ochi de păpușă. În cazul leziunilor trunchiului cerebral, acest reflex oculocefalic este alterat sau pierdut, în funcție de locul leziunii.

Reflexul oculovestibular este evaluat prin stimulare termică folosind irigare cu apă cu gheață. La subiecții normali, nistagmusul este indus printr-o mișcare bruscă timp de aproximativ 2 până la 3 minute, iar componenta lentă a nistagmusului este îndreptată spre urechea irigată. La persoanele inconștiente cu trunchi cerebral intact, componenta rapidă a nistagmusului dispare, iar ochii prezintă o deviație tonică spre partea irigată timp de 2 până la 3 minute înainte de a reveni la poziția inițială. Când funcția trunchiului cerebral este afectată, răspunsul este perturbat și în cele din urmă dispare. În coma metabolică, reacțiile reflexe oculocefalice și oculovestibulare sunt păstrate, cel puțin inițial.

C. Modele de respirație

Bolile care provoacă comă pot duce la tulburări respiratorii. Respirația Cheyne-Stokes apare în tulburări biemisferice, diencefalice sau metabolice. Hiperventilația neurogenă centrală apare cu leziuni ale tegmentului trunchiului cerebral; respirația apneustică (în care există pauze marcate la sfârșitul inspirației) sugerează leziuni ale pontului (de exemplu, din cauza ocluziei arterei bazilare); iar respirația ataxică (un model de respirație complet neregulat, cu respirații profunde și superficiale aleatorii) este asociată cu anomalii ale tegmentului inferior al pontului și rahidianului.

1. Stupor și comă din cauza leziunilor structurale

Masele supratentoriale tind să afecteze funcția cerebrală într-un mod ordonat. Inițial, pot exista semne de disfuncție emisferică, cum ar fi hemipareza. Pe măsură ce coma se dezvoltă și se adâncește, funcția cerebrală se deteriorează progresiv, ducând la o progresie previzibilă a semnelor neurologice care sugerează declinul rostrocaudal.

În consecință, pe măsură ce o masă supratentorială afectează - diencefalul, subiectul prezintă somnolență, apoi stupoare și, în final, comă. Se poate observa respirație Cheyne-Stokes; pupilele sunt mici, dar reactive; sunt prezente reacții de „ochi de păpușă" cu mișcări laterale ale capului, deși uneori există o alterare a reflexului privirii în sus cu flexie rapidă a capului; se observă o deviere tonică ipsilaterală a ochilor ca reacție la stimularea vestibulară cu apă rece; și inițial, se recunoaște un răspuns pozitiv la durere, progresând în cele din urmă spre o postură decorticată. Insuficiența mezencefalică apare pe măsură ce progresia continuă. Disfuncția motorie se intensifică, progresând de la o postură decorticată la o postură decerebrată bilaterală ca răspuns la stimuli dureroși; respirația Cheyne-Stokes este înlocuită treptat de o hiperventilație centrală susținută; Pupilele rămân fixe la o dimensiune intermediară, iar reflexele oculocefalice și oculovestibulare sunt alterate, se agravează sau dispar. Pupilele își pierd reactivitatea pe măsură ce puntea și apoi medulla oblongata cedează; răspunsurile oculovestibulare sunt imposibil de obținut; Respirația este rapidă și superficială, iar stimulii dureroși produc doar reacții flexoare la nivelul picioarelor. În cele din urmă, respirația devine neregulată și se oprește; pupilele sunt adesea semnificativ dilatate.

În schimb, o leziune infratentorială (a trunchiului cerebral) produce o modificare precoce, uneori bruscă, a stării de conștiență, fără o progresie rostrocaudală ordonată a semnelor neurologice. Leziunile compresive ale trunchiului cerebral, în special hemoragia cerebeloasă, pot fi clinic imposibil de distins de procesele intraparenchimatoase.

Se suspectează o leziune structurală dacă manifestările - sugerează un proces focal. În astfel de circumstanțe, o tomografie computerizată trebuie efectuată înainte sau în locul unei puncții lombare pentru a evita orice risc de hernie cerebrală. Tratamentul ulterior este direcționat către leziunea subiacentă și este discutat separat în secțiunile dedicate afecțiunilor specifice.

2. Stupor și comă din cauza tulburărilor metabolice

Persoanele aflate în comă din cauze metabolice prezintă aproape întotdeauna deficite neurologice difuze, simetrice și fragmentate, care nu pot fi explicate prin pierderea funcției la un nivel specific sau secvențial, deși în hipoglicemie pot fi prezente deficite focale sau lateralizate. În plus, reactivitatea pupilară este de obicei păstrată, în timp ce alte funcții ale trunchiului cerebral prezintă frecvent modificări marcate. Pacienții comatoși cu meningită, encefalită sau hemoragie subarahnoidiană pot prezenta, de asemenea, puține semne neurologice focale, iar dovezile clinice de iritație meningeală sunt foarte subtile la persoanele comatoase. Analiza lichidului cefalorahidian este esențială în aceste cazuri pentru a stabili diagnosticul corect.

La pacienții aflați în comă din cauza ischemiei cerebrale și a hipoxiei, absența reflexelor pupilare luminoase în momentul examinării inițiale indică o probabilitate mică de recâștigare a independenței; dimpotrivă, păstrarea reacțiilor pupilare luminoase, apariția mișcărilor oculare spontane (eratice, conjugate sau mai bune) și a răspunsurilor extensoare, flexoare sau de retragere la durere în această primă etapă constituie un prognostic relativ bun.

Tratamentul encefalopatiei metabolice este cel al afecțiunii subiacente și este discutat în alte capitole. Dacă cauza encefalopatiei este necunoscută, este posibil să fie necesară întreruperea administrării tuturor medicamentelor, cu excepția celor esențiale, dacă acestea sunt cauza stării mentale alterate.

Stevens RD și colab. Abordarea pacientului în comă. Crit Care Med. 2006 ian;34(1):31-41. [PMID: 16374153]

Wijdicks EF și colab. Parametrul de practică: Predicția prognosticului la supraviețuitorii comatoși după resuscitarea cardiopulmonară (o analiză bazată pe dovezi): Raportul Subcomitetului pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie. Neurology. 25 iulie 2006;67(2):203-10. [PMID: 16864809]

3. Moarte cerebrală

Definiția morții cerebrale este controversată, iar multe organizații profesionale au publicat criterii de diagnostic. Pentru a stabili moartea cerebrală, trebuie demonstrat că subiectul aflat în comă ireversibilă a pierdut toate răspunsurile reflexe ale trunchiului cerebral, inclusiv reflexele pupilare, corneene, oculovestibulare, oculocefalice, orofaringiene și respiratorii, iar această stare trebuie menținută timp de cel puțin 6 ore. Mișcările reflexe spinale nu exclud diagnosticul, dar activitatea convulsivă continuă sau postura de decerebrare sau decorticare nu sunt compatibile cu moartea cerebrală. Testul de apnee (prezența sau absența activității respiratorii spontane cu o $PaCO_2$ de cel puțin 60 mmHg) este utilizat pentru a determina dacă individul este capabil să mențină activitatea respiratorie.

Coma reversibilă care imită moartea cerebrală poate fi observată în cazurile de hipotermie (temperatură <32°C) și supradozaj cu deprimante ale sistemului nervos central; prin urmare, aceste situații trebuie excluse. Anumite teste auxiliare ajută la recunoașterea morții cerebrale, dar nu sunt esențiale. Electroencefalografia izoelectrică, atunci când este efectuată conform recomandărilor Societății *Americane de Electroencefalografie* , ajută la confirmarea diagnosticului. O alternativă pentru această confirmare este demonstrarea absenței circulației cerebrale prin angiografie cerebrală cu radioizotop intravenos sau prin angiografie cerebrală cu patru vase și substanță de contrast.

Wijdicks EF și colab. Pronunțarea morții cerebrale: practica contemporană și siguranța testului de apnee. Neurology. 14 octombrie 2008;71(16):1240-4. [PMID: 18852438]

4. Stare vegetativă persistentă

Pacienții cu boală emisferică bilaterală severă pot prezenta o oarecare ameliorare față de o stare comatoasă inițială, apărând treji după un interval variabil, dar rămânând imobili și fără dovezi de conștiență sau activitate mentală superioară. Această stare vegetativă persistentă a fost denumită mutism akinetic, stare apalică sau veghe comatoasă. Majoritatea persoanelor aflate în această stare vegetativă mor după luni sau ani, dar uneori există o recuperare parțială, iar în cazuri rare, recuperarea este suficientă pentru a permite comunicarea sau chiar o viață independentă.

5. Stare minimă de conștiință

În această tulburare, pacienții prezintă dovezi inconsistente ale conștienței. Există un anumit grad de recuperare funcțională a comportamentelor care sugerează conștientizarea de sine sau a mediului, cum ar fi verbalizarea de bază sau gesturile adecvate contextului, răspunsurile emoționale (de exemplu, zâmbetul) la stimuli emoționali, dar nu neutri, sau reacțiile direcționate la stimuli de mediu (de exemplu, o mișcare a degetului sau clipitul aparent ca răspuns la o comandă). Ameliorarea ulterioară este marcată de restabilirea comunicării cu individul. Starea de conștiență minimă poate fi temporară sau permanentă. Există puține informații despre evoluția sa naturală sau prognosticul pe termen lung, care ar putea reflecta cauza subiacentă. Probabilitatea unei recuperări funcționale utile scade în timp; după 12 luni, este probabil ca individul să rămână grav dizabil și fără mijloace de comunicare fiabile. Un prognostic este dificil de determinat.

6. Sindromul blocat (stare fără căi eferente)

Leziunile distructive acute (de exemplu, infarct, hemoragie, demielinizare, encefalită) care afectează partea ventrală a pontului fără a afecta tentorium cerebelos pot duce la o stare de mutism și tetrapareză, dar cu conștiență deplină. În această stare, individul este capabil să clipească și are mișcări oculare voluntare în plan vertical, cu reflexe pupilare luminoase. Acești pacienți pot fi considerați în mod eronat comatoși. Medicii ar trebui să recunoască faptul că acești indivizi „blocați" sunt conștienți de împrejurimile lor. Prognosticul este variabil, dar recuperarea este uneori posibilă și, în unele cazuri, chiar și viața independentă este reluată, deși acest lucru poate dura doi până la trei ani.

TRAUMATIC CEREBRAL

Traumatismele sunt cea mai frecventă cauză de deces la tineri, iar traumatismele cranio-cerebrale reprezintă aproape 50% din aceste decese legate de traume. Prognosticul după un traumatism cranio-cerebral depinde de locul și gravitatea leziunii cerebrale. Unele îndrumări prognostice se obțin din starea mentală, deoarece pierderea conștienței implică un prognostic mai rău. În mod similar, gradul de amnezie retrogradă și posttraumatică este o indicație a gravității leziunii și, în consecință, a prognosticului. Absența unei fracturi de craniu nu exclude posibilitatea unui traumatism cranio-cerebral sever. În timpul examenului fizic, trebuie acordată o atenție deosebită nivelului de conștiență și extinderii oricărei disfuncții a

trunchiului cerebral.

Notă: Pacienții (în special vârstnicii, >65 de ani) intoxicați cu droguri sau alcool sau care prezintă dovezi de leziuni ale țesuturilor moi deasupra claviculelor în urma unui traumatism cranio-cerebral trebuie spitalizați pentru observație , la fel ca și cei cu vărsături recurente, amnezie anterogradă persistentă, amnezie retrogradă >30 de minute, deficite neurologice focale, letargie sau fractură de craniu. Dacă spitalizarea este refuzată, rudele responsabile trebuie instruite clar cu privire la necesitatea și modalitatea de a verifica pacientul la intervale regulate (la fiecare oră) și de a obține asistență medicală, dacă este necesar.

Radiografiile sau tomografiile computerizate ale craniului oferă dovezi ale fracturilor. Deoarece leziunile măduvei spinării pot însoți traumatismele craniene, radiografiile coloanei cervicale (în special vederea laterală) trebuie întotdeauna efectuate la persoanele în comă și la cele cu dureri cervicale severe sau deficite posibil asociate cu compresia măduvei spinării.

Tomografia computerizată este de mare importanță în demonstrarea oricărei hemoragii intracraniene și oferă, de asemenea,

date despre edem cerebral și deplasarea structurilor liniei mediane.

reparare intracraniană a anomaliei durale din cauza scurgerii persistente sau a meningitei recurente.

Cuadro 24-7. Secuelas cerebrales agudas relacionadas con lesión craneoencefálica.

Secuela	Manifestaciones clínicas	Estudios histopatológicos
Concusión	Una alteración transitoria del estado mental inducida por un traumatismo que puede o no acompañarse de pérdida del estado de conciencia. Los signos y los síntomas incluyen cefalea, náusea, desorientación, irritabilidad, amnesia, torpeza, alteración visual, y déficit neurológico focal.	Equimosis en el lugar del impacto (lesión por golpe), así como en el lado opuesto al mismo (lesión por contragolpe).
Contusión cerebral o laceración	Mayor tiempo de pérdida del estado de conciencia en comparación con una concusión. Los déficit neurológicos focales se presentan con frecuencia. Puede llevar a la muerte o bien dejar déficit neurológicos residuales graves.	Edema vasógeno, hemorragia petequial múltiple y efecto de masa. Puede haber sangrado subaracnoideo. La herniación quizás ocurra en casos graves. La laceración cerebral de manera específica involucra desgarro del tejido cerebral y de la pía aracnoides al rebasar la lesión provocada por una contusión.
Hemorragia epidural aguda	Cefalea, confusión, somnolencia, convulsiones, y los déficit focales se presentan varias horas después de la lesión llevando al paciente a un estado de coma, depresión respiratoria, y muerte a menos que sea tratado por drenaje quirúrgico.	Desgarro de la arteria, la vena o el seno dural meníngeo, lo cual origina un hematoma visible en la imagen de tomografía computarizada.
Hemorragia subdural aguda	Similar a la hemorragia epidural, pero el lapso entre la lesión y el inicio de los síntomas es mayor. El tratamiento es el drenaje quirúrgico.	Hematoma por desgarro de las venas de la corteza hacia el seno sagital medio o por laceración cerebral, visible en la tomografía computarizada.
Hemorragia cerebral	Por lo general, aparece de inmediato después de la lesión. Desde el punto de vista clínico, es semejante a una hemorragia hipertensiva. El drenaje quirúrgico en ocasiones puede ser de utilidad.	Hematoma, visible en la tomografía computarizada.
Lesión axónica difusa	Pérdida del estado de conciencia persistente, estado de coma o estado vegetativo persistente a causa de una exposición a fuerzas mecánicas rotacionales de aceleración o desaceleración.	Las imágenes cerebrales son normales o pueden mostrar focos hemorrágicos tenues y difusos en la sustancia blanca. En el análisis histológico, se aprecia una torsión axónica.

1. Leziuni cerebrale

Acestea sunt rezumate în Tabelul 24-7. Creșterea presiunii intracraniene poate rezulta din obstrucția respiratorie, poziția anormală a gâtului, convulsii, hiponatremie diluțională sau edem cerebral; o altă cauză poate fi un hematom intracranian, care necesită drenaj chirurgical. Alte măsuri care pot fi necesare pentru scăderea presiunii intracraniene includ hiperventilația indusă, perfuzia intravenoasă de manitol sau furosemidul intravenos; corticosteroizii nu oferă niciun beneficiu în acest sens. În general, tratamentul este de susținere. Rolul hipotermiei induse în reducerea deficitelor neurologice pe termen lung este în prezent în curs de investigare.

2. Leziuni ale scalpului și fracturi de craniu

Lacerațiile scalpului și fracturile deschise de craniu, deprimate sau zdrobite, necesită tratament chirurgical adecvat. Fracturile simple ale craniului nu necesită măsuri terapeutice specifice.

Semnele clinice ale unei fracturi a bazei craniului includ echimoze în jurul orbitei (ochi de raton), sânge în meatul auditiv extern (semnul Battle) și scurgeri de lichid cefalorahidian (LCR) (identificabil prin conținutul său de glucoză) din ureche sau nas. Pot fi prezente și paralizii ale nervilor cranieni (în special ale nervilor primul, al doilea, al treilea, al patrulea, al cincilea, al șaptelea și al optulea în combinație). Dacă este prezentă vreo scurgere de LCR, este adesea suficient un tratament conservator cu ridicarea capului, restricția de fluide și acetazolamidă (250 mg de patru ori pe zi). Cu toate acestea, dacă scurgerea persistă mai mult de câteva zile, poate fi necesar drenajul subarahnoidian lumbar. Antibioticele sunt administrate atunci când se detectează infecția, pe baza culturii și a testelor de sensibilitate. Doar un număr mic de persoane necesită

3. Complicații tardive ale traumatismelor cerebrale

Relația dintre hemoragia subdurală cronică și traumatismul cranio-cerebral nu este întotdeauna clară. La multe persoane în vârstă, nu există antecedente de traumatism, dar în alte cazuri, un traumatism cranio-cerebral, adesea inofensiv, precede apariția simptomelor cu câteva săptămâni. Tabloul clinic include modificări mentale, cum ar fi lentoarea, somnolența, cefaleea, confuzia, tulburările de memorie, modificările de personalitate sau chiar demența. Pot fi prezente și deficite neurologice focale, cum ar fi hemipareza sau tulburările emisenzoriale, dar sunt mai puțin frecvente. Tomografia computerizată este un instrument important pentru detectarea hematomului, care uneori este bilateral. Tratamentul implică evacuarea chirurgicală pentru a preveni compresia creierului și hernierea tentorială. Nu există dovezi clare că anticonvulsivantele profilactice reduc incidența convulsiilor posttraumatice.

Hidrocefalia cu presiune normală poate urma unei leziuni cerebrale, hemoragii subarahnoidiene sau meningoencefalitei.

Alte complicații tardive ale traumatismelor craniene includ convulsii și cefalee posttraumatică.

► Când să se facă referire

- Pacienți cu deficite neurologice focale, alterarea stării de conștiență sau fractură de craniu.
- Pacienți cu complicații tardive ale traumatismelor craniene, cum ar fi convulsiile posttraumatice sau hidrocefalia cu presiune normală.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Pacienții (în special cei de vârstă înaintată, >65 de ani) intoxicați cu droguri sau alcool sau care prezintă dovezi de leziuni ale țesuturilor moi deasupra claviculelor în urma unui traumatism cranio-cerebral trebuie spitalizați pentru observație.
- Pacienți cu vărsături recurente, amnezie anterogradă persistentă , amnezie retrogradă >30 min, deficite neurologice focale, letargie sau fractură de craniu.
- Persoane cu hematom epidural, subdural sau cerebral.
- Subiecți care necesită plasarea de șunt pentru hidrocefalie cu presiune normală.

Harris OA și colab. Hipotermia cerebrală discretă în gestionarea leziunilor cerebrale traumatice: un studiu controlat randomizat. J Neurosurg. 2009 iunie;110(6):1256-64. [PMID: 19249933]
Maas AI și colab. Traumatisme cerebrale moderate și severe la adulți. Lancet Neurol. 2008 august;7(8):728-41. [PMID: 18635021]
Ropper AH și colab. Practică clinică. Comoție cerebrală. N Engl J Med. 11 ianuarie 2007;356(2):166-72. [PMID: 17215534]

LEZIUNE A MĂDUVEI SPINALE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Istoric de traume.
► Dezvoltarea deficitului neurologic acut.
► Semne de mielopatie la examinare.

► Generalități

Deși leziunile măduvei spinării pot rezulta din traumatismele cervicale, leziunile severe sunt aproape întotdeauna asociate cu o fractură-luxație care provoacă compresie sau deformare unghiulară a măduvei spinării, fie în regiunea cervicală, fie în regiunile toracică inferioară și lombară superioară. Hipotensiunea arterială extremă care urmează leziunii poate duce, de asemenea, la infarct al măduvei spinării.

► Manifestări clinice

Secția completă a măduvei spinării produce paralizie flască imediată și pierderea senzației sub nivelul leziunii. Activitatea reflexă se pierde pentru o perioadă variabilă și apare retenția urinară și fecală. Pe măsură ce funcția reflexă revine în zilele și săptămânile următoare, se dezvoltă paraplegie spastică sau tetraplegie , cu hiperreflexie și reacții plantare extensoare. Poate fi prezentă și paralizie atrofică flască (neuron motor inferior), în funcție de segmentele afectate ale măduvei spinării. Funcția vezicii urinare și a intestinului își recapătă, de asemenea, o parte din funcția reflexă, permițând expulzarea intermitentă a urinei și a fecalelor. Pe măsură ce spasticitatea crește, spasmele de flexie sau extensie (sau ambele) ale extremităților inferioare devin problematice, mai ales dacă pacientul dezvoltă ulcere de presiune sau o infecție a tractului urinar. În cele din urmă, se poate dezvolta paraplegie cu extremitățile inferioare în flexie sau extensie.

Când leziunea este minoră, este probabilă apariția unei ușurințe slăbiciune ușoară a membrelor, a tulburărilor senzoriale distale sau a ambelor . Funcția sfincterului poate fi, de asemenea, afectată; micțiunea urgentă și incontinența de urgență sunt foarte frecvente. În special, leziunile unilaterale ale măduvei spinării au ca rezultat afectarea motorie ipsilaterală, cu pierderea concomitentă a kinesteziei și pierderea contralaterală a senzației de durere și temperatură distal de leziune (sindromul Brown-Séquard). Un sindrom central al măduvei spinării are ca rezultat deficiența neuronilor motori inferiori și pierderea senzației de durere și temperatură legate de funcția coloanei posterioare. Este probabil să existe un defect al rădăcinii nervoase la locul leziunii sau, dacă este implicată cauda equina, dovezi de disfuncție la nivelul mai multor rădăcini nervoase lombosacrale.

► Tratament

Tratamentul leziunii constă în imobilizare și, dacă este prezentă compresia măduvei spinării, laminectomie pentru decompresie și fuziune. Tratamentul inițial cu corticosteroizi în doze mari (de exemplu, un bolus intravenos de 30 mg/kg de metilprednisolon, urmat de 5,4 mg/kg/oră timp de 23 de ore) îmbunătățește recuperarea neurologică atunci când este inițiat în primele 8 ore după leziune; cu toate acestea, rezultatele diferitelor studii sunt contradictorii, iar analiza datelor publicate sugerează că beneficiile semnificative sunt puțin probabile. Realinierea anatomică a măduvei spinării prin tracțiune și alte proceduri ortopedice este importantă. Managementul ulterioar al afectării neurologice reziduale (paraplegie sau tetraplegie) necesită tratamentul spasticității și îngrijirea pielii, vezicii urinare și intestinului.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu deficite neurologice focale trebuie trimiși la spital.

► Când să se spitalizeze

- Subiecți cu deficiențe neurologice.
- Persoane cu leziuni sau compresie a măduvei spinării; hematom epidural sau subdural acut.
- Pacienți cu fracturi-luxații vertebrale, cu probabilitate de compresie a măduvei spinării.

Tator CH. Recenzie a studiilor clinice privind tratamentul leziunilor măduvei spinării umane: probleme, dificultăți și recomandări. Neurochirurgie. 2006 noiembrie; 59(5): 957-82. [PMID: 17143232]
Thuret S și colab. Intervenții terapeutice după leziuni ale măduvei spinării. Nat Rev Neurosci. 2006 august;7(8):628-43. [PMID: 16858391]

SIRINGOMIELIE

Distrugerea sau degenerarea substanței cenușii și albe adiacente - canalului central al măduvei spinării cervicale duce la cavitație și acumulare de lichid în măduva spinării. Fiziopatologia precisă este necunoscută, dar multe cauze sunt legate de malformația Arnold-Chiari, în care amigdalele cerebeloase, rahidianul și ventriculul al patrulea sunt deplasate în canalul spinal, uneori cu mielomeningocele concomitent. În astfel de cazuri, cavitatea spinală se conectează cu canalul central și poate reprezenta doar o dilatare a acestuia. În alte cazuri, cauza cavității este mai puțin clară. Există un tablou clinic caracteristic, cu atrofie segmentară, areflexie și pierderea senzației de durere și temperatură într-o distribuție stratificată, din cauza distrugerii fibrelor care traversează anterior canalului central în secțiunea medio-cervicală a măduvei spinării. Cifoscolioza toracică este aproape întotdeauna prezentă. Pe măsură ce problema progresează, sunt afectate și tracturile motorii și senzoriale, rezultând anomalii piramidale și senzoriale la nivelul extremităților inferioare. Extensia ascendentă a cavității (siringobulbia) provoacă disfuncții ale trunchiului cerebral inferior și, în consecință, paralizie bulbară, nistagmus și tulburări senzoriale

pe una sau ambele părți ale feței.

Siringomielia, adică cavitația medulară, poate apărea și în legătură cu o tumoră intramedulară sau după o leziune severă a măduvei spinării; în acest caz, cavitatea nu comunică cu canalul central.

La persoanele cu malformație Arnold-Chiari, anomaliile scheletice sunt adesea recunoscute pe radiografiile simple ale craniului și coloanei cervicale. Tomografia computerizată arată - deplasarea caudală a ventriculului al patrulea. Rezonanța magnetică sau mielografia cu substanță de contrast pot demonstra malformația în sine. Mărirea focală a măduvei spinării se observă la mielografie sau RMN la pacienții cu o cavitate asociată cu o leziune anterioară sau neoplasme intramedulare.

Tratamentul pentru malformația Arnold-Chiari cu siringomielie asociată este craniectomia suboccipitală cu laminectomie cervicală superioară; scopul este decompresia malformației la nivelul foramenului magnum. Canalul spinal este drenat și, dacă este necesar, se poate crea o deschidere pentru al patrulea ventricul. Tratamentul chirurgical se efectuează pe canalul spinal asociat cu o tumoră intramedulară, dar dacă rezecția completă nu este posibilă, atunci radioterapia este esențială. Dacă siringomielia posttraumatică provoacă deficite neurologice progresive sau dureri intolerabile, este necesar și tratamentul chirurgical.

Aghakhani N și colab. Urmărirea pe termen lung a siringomieliei asociate cu Chiari la adulți: analiza a 157 de cazuri tratate chirurgical. Neurochirurgie. 2009 Feb;64(2):308-15. [PMID: 19190458]

BOLI DEGENERATIVE ALE NEURONILOR MOTORI

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Slăbiciune.
- Fără pierderi senzoriale sau tulburări sfincteriane.
- Evoluție progresivă.
- Fără o cauză subiacentă identificabilă, alta decât baza genetică în cazurile familiale.

► Generalități

Tabloul clinic al acestui grup de afecțiuni degenerative este caracterizat prin slăbiciune și atrofie variabilă a mușchilor afectați, fără modificări senzoriale concomitente.

Boala neuronului motor începe de obicei la adulți cu vârste cuprinse între 30 și 60 de ani. Aceasta implică degenerarea celulelor cornului anterior din măduva spinării, a nucleilor motori ai nervilor cranieni inferiori și a tracturilor corticospinale și corticobulbare. Tulburarea este adesea sporadică, dar pot apărea cazuri familiale și au fost identificate mai multe mutații sau loci genetici.

Clasificare

Se disting cinci varietăți pe baza manifestărilor clinice.

A. Paralizie bulbară progresivă

Alterarea bulbară predomină deoarece procesul patologic afectează în principal nucleii motori ai nervilor cranieni.

B. Paralizie pseudobulbară

În această variantă, predomină și afectarea bulbară, dar se datorează afectării corticobulbare bilaterale și, prin urmare, reflectă disfuncția neuronului motor superior. Uneori este însoțită de „modificări afective pseudobulbare", caracterizate prin episoade incontrolabile de râs sau plâns ca răspuns la stimuli care în mod normal nu ar provoca reacții atât de pronunțate.

C. Atrofia musculară spinală progresivă

Aceasta se caracterizează în special prin deficitul de neuroni motori inferiori la nivelul membrelor, din cauza degenerării celulelor cornului anterior din măduva spinării.

D. Scleroza laterală primară

Există un deficit pur de neuroni motori superiori la nivelul extremităților .

E. Scleroza laterală amiotrofică

La nivelul membrelor se observă un deficit mixt de neuroni motori superiori și inferiori. Uneori, această tulburare este însoțită de afectare cognitivă (într-un model compatibil cu demența frontotemporală), o afecțiune pseudobulbară sau parkinsonism.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Când este prezentă afectarea bulbară, există dificultăți la înghițire, mestecare, tuse, respirație și vorbire (disartrie). În paralizia bulbară progresivă se observă căderea palatului, depresia reflexului de vomă, salivație în faringe, tuse slabă și atrofie musculară lingual cu fasciculații. În paralizia pseudobulbară, există contractură și spasm al limbii, iar limba nu se poate mișca rapid dintr-o parte în alta. Afectarea membrelor este caracterizată prin tulburări motorii (slăbiciune, rigiditate, atrofie, fasciculații), reflectând disfuncția neuronului motor inferior sau superior; nu există modificări obiective în evaluarea senzorială, deși sunt posibile simptome senzoriale vagi. Sfincterele rămân aproape întotdeauna normale. Pot fi prezente modificări cognitive sau afectarea pseudobulbară. Tulburarea este progresivă, iar scleroza laterală amiotrofică este fatală în decurs de trei până la cinci ani; moartea survine de obicei din cauza infecțiilor pulmonare. Persoanele cu afectare bulbară au adesea cel mai rău prognostic.

B. Studii de laborator și altele

Electromiografia arată modificări compatibile cu denervarea parțială cronică, cu activitate musculară spontană anormală în repaus și un număr scăzut de unități motorii aflate sub control voluntar. La persoanele cu suspiciune de atrofie musculară spinală sau scleroză laterală amiotrofică, diagnosticul nu poate fi stabilit definitiv până când aceste modificări nu sunt observate în cel puțin trei regiuni ale coloanei vertebrale (cervicală, toracică, lombosacrală) sau în două dintre aceste regiuni și musculatura bulbară. Viteza de conducere a nervului motor este aproape întotdeauna normală, dar poate fi ușor scăzută, iar studiile de conducere senzorială sunt, de asemenea, normale. Biopsia mușchilor atrofiați arată modificările histologice ale denervării. Creatin kinaza serică poate fi ușor crescută, dar nu atinge niciodată concentrațiile mari observate în unele distrofii musculare. Lichidul cefalorahidian este normal.

Aproximativ 10% din cazurile de scleroză laterală amiotrofică (SLA) au un model familial și au fost legate de mutații la diverse loci genetici. Atrofiile musculare spinale (AMS) sunt sindroame ereditare cauzate în principal de mutații în gena neuronului motor supraviețuitor (SMN), situată pe cromozomul 5. Mai multe mutații duc la grade diferite de alterare a proteinelor, ducând la o vârstă de debut care variază de la copilărie (atrofii musculare spinale de tip I; boala Werdnig-Hoffmann) până la copilăria timpurie (tipul II) sau copilăria târzie (tipul III; sindromul Kugelberg-Welander) și la vârsta adultă (tipul IV). Neuropatia bulbospinală legată de

cromozomul X (sindromul Kennedy) este asociată cu o expansiune a repetițiilor trinucleotidice în gena receptorului androgenic și are un prognostic mai benign decât alte tipuri de boli ale neuronului motor. Au existat raportări recente de atrofie musculară spinală juvenilă datorată deficitului de hexosaminidază, cu constatări anormale la biopsiile rectale, precum și cu concentrații serice reduse de hexosaminidază A și leucocite. Sindroamele motorii pure, asemănătoare bolilor neuronilor motori, pot apărea în asociere cu gammapatia monoclonală sau neuropatiile motorii multifocale cu bloc de conducere. O neuropatie motorie poate da naștere bolii Hodgkin și are un prognostic relativ benign. Bolile infecțioase ale celulelor cornului anterior (infecția cu virusul poliomielitic sau virusul West Nile) se pot distinge prin debutul lor acut și evoluția monofazică, așa cum este prezentat în Capitolul 32.

► Tratament

Riluzolul, 50 mg administrat oral de două ori pe zi, care scade eliberarea presinaptică de glutamat, poate încetini rata de progresie a sclerozei laterale amiotrofice (SLA). În rest, nu există un tratament specific, cu excepția persoanelor cu gammapatie, la care plasmafereza și imunosupresia pot produce ameliorări. Studiile terapeutice cu diverși factori neurotropi pentru a încetini rata de progresie a bolii au dat rezultate descurajante, la fel ca și studiile cu celecoxib, un inhibitor al ciclooxigenazei-2 (COX-2) , *și* pentoxifilină. Măsurile simptomatice și de susținere includ anticolinergice eliberate pe bază de rețetă (cum ar fi trihexifenidil, amitriptilină sau atropină) sau utilizarea unui aparat portabil de aspirație dacă sialoreea este problematică, orteze sau un cadru pentru a îmbunătăți mobilitatea și terapie fizică pentru a preveni contracturile. Modificarea comportamentală (de exemplu, exerciții pentru mușchii faciali și încurajarea înghițirii frecvente) și decongestionantele fără prescripție medicală ameliorează, de asemenea, sialoreea ușoară. Spasticitatea se ameliorează cu baclofen sau diazepam. Dacă disfagia este severă, uneori este necesară alimentația prin sondă nazogastrică sau o dietă semilichidă. Gastrostomia sau cricofaringomiotomia sunt utilizate ocazional în cazuri extreme de afectare predominant bulbară, iar traheostomia este esențială dacă mușchii respiratori sunt grav afectați; cu toate acestea, în stadiile terminale ale acestor tulburări, scopul terapeutic este de a menține pacienții cât mai confortabil posibil. Informații despre îngrijirile paliative sunt prezentate în Capitolul 5.

► Când să se facă referire

Toți pacienții trebuie trimiși la medic (pentru a exclude alte cauze tratabile ale manifestărilor).

► Când să se spitalizeze

Pacienții trebuie spitalizați în stadiile terminale ale acestor boli pentru a primi îngrijiri paliative.

Lomen-Hoerth C. Scleroză laterală amiotrofică, de la caz la patul pacientului. Semin Neurol. 2008 Apr;28(2):205-11. [PMID: 18351522]
Mitchell JD și colab. Scleroză laterală amiotrofică. Lancet. 16 iunie 2007;369(9578):2031-41. [PMID: 17574095]
Mitsumoto H și colab. Îngrijiri paliative pentru pacienții cu scleroză laterală amiotrofică: „Pregătiți-vă pentru ce e mai rău și sperați la ce e mai bun". JAMA. 11 iulie 2007;298(2):207-16. [PMID: 17622602]
Phukan J și colab. Deficiența cognitivă în scleroza laterală amiotrofică. Lancet Neurol. 2007 noiembrie;6(11):994-1003. [PMID: 17945153]

NEUROPATII PERIFERICE

Neuropatiile periferice pot fi clasificate în funcție de structura care suferă leziuni primare. Caracteristica patologică predominantă poate fi degenerarea axonală (neuropatii axonale sau neuronale) sau demielinizarea paranodală sau segmentară. Distincția poate fi stabilită din date neurofiziologice. Vitezele de conducere motorie și senzorială pot fi măsurate în segmentele accesibile ale nervilor periferici. În neuropatiile axonale, viteza de conducere este normală sau doar ușor redusă, iar electromiografia cu ac oferă dovezi ale denervării în mușchii afectați. În neuropatiile demielinizante, viteza de conducere scade considerabil în fibrele afectate, iar în cele mai severe cazuri, conducerea este complet blocată, fără semne electromiografice însoțitoare de denervare.

Nervii pot fi lezați sau comprimați de structurile anatomice adiacente în orice punct de-a lungul traiectoriei lor. **Mononeuropatiile comune** de acest tip sunt luate în considerare mai jos. Acestea provoacă tulburări senzoriale, motorii sau mixte care sunt limitate la teritoriul nervului afectat. Un tablou clinic similar este produs de tumorile nervilor periferici, dar acestea sunt mai puțin frecvente, cu excepția pacienților cu boala Recklinghausen. Mononeuropatiile multiple sugerează un proces patologic multifocal în plăci, cum ar fi vasculopatia (de exemplu, diabet, arterită), un proces infiltrativ (de exemplu, lepră, sarcoidoză), leziuni cauzate de radiații sau o tulburare imună (de exemplu, plexopatie brahială). **Polineuropatiile difuze** induc deficite senzoriale, motorii sau mixte simetrice, adesea mai pronunțate distal. Acestea includ tulburări ereditare, metabolice și toxice. Polineuropatia inflamatorie idiopatică (sindromul Guillain-Barré) și neuropatiile periferice pot apărea ca o complicație nemetastatică a bolilor maligne. Deteriorarea fibrelor motorii produce slăbiciune flască, mai pronunțată în regiunile distale; Disfuncția fibrelor senzoriale afectează percepția senzorială. Reflexele tendinoase sunt deprimate sau absente. Pot fi prezente și parestezii, durere și hipersensibilitate musculară.

POLINEVORPATII ȘI MONONEVRITE MULTIPLE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Slăbiciune, tulburări senzoriale sau ambele la nivelul extremităților.
► Durere, uneori frecventă.
► Depresia sau absența reflexelor tendinoase.
► Posibile antecedente familiale de neuropatie.
► Posibil istoric de boală sistemică sau expunere la substanțe toxice.

Cauza polineuropatiei sau mononeuritei multiple este sugerată de istoricul pacientului, modul de debut și manifestările clinice predominante. Studiile de laborator includ hemoleucograma completă și rata de sedimentare a eritrocitelor, electroforeza proteinelor serice, imunoforeza, măsurarea ureei și electroliților plasmatici, testele funcționale hepatice și tiroidiene, testele pentru factorul reumatoid și anticorpii antinucleari, măsurarea HBsAg, testarea serologică pentru sifilis, glicemia à jeun, concentrațiile urinare de metale grele, analiza lichidului cefalorahidian și radiografia toracică. Aceste studii trebuie solicitate selectiv, pe baza semnelor și simptomelor. Măsurarea vitezei de conducere nervoasă este importantă pentru a confirma nervul periferic de la care provin simptomele și pentru a oferi o modalitate de monitorizare a

modificărilor clinice, precum și pentru a indica probabilul proces patologic (de exemplu, neuropatie axonală sau demielinizantă). Biopsia nervului cutanat ajută uneori la stabilirea unui diagnostic precis (de exemplu, poliarterită, amiloidoză). În aproape 50% din cazuri, este imposibil să se stabilească o cauză specifică; dintre acestea, se descoperă ulterior că puțin mai puțin de jumătate sunt ereditare.

Tratamentul este direcționat către cauza subiacentă, atunci când este posibil , și este descris în secțiunea pentru fiecare afecțiune în parte. Kinetoterapia ajută la prevenirea contracturilor, iar atelele pot menține un membru slăbit într-o poziție funcțională utilă. Membrele anesteziate trebuie protejate de leziuni. Pentru a preveni arsurile, pacienții trebuie să verifice temperatura apei fierbinți și a suprafețelor cu o zonă de piele care are senzație normală, să măsoare temperatura apei cu un termometru, să folosească apă rece pentru spălare sau să reducă temperatura încălzitoarelor de apă. Încălțămintea trebuie verificată frecvent pe parcursul zilei pentru a depista pietrișul sau corpurile străine, pentru a preveni leziunile de presiune.

Persoanele cu polineuropatii sau mononeurite multiple sunt supuse unor leziuni nervoase suplimentare la punctele de presiune și, prin urmare, trebuie să evite comportamente precum sprijinirea în coate sau statul cu picioarele încrucișate pentru perioade lungi de timp.

Uneori, durerea neuropatică arzătoare este deranjantă și poate răspunde la analgezice simple, cum ar fi aspirina sau medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, precum și la gabapentină. Duloxetina sau venlafaxina sunt uneori utile, în special în neuropatia diabetică. Ocazional, opioidele sunt necesare pentru hiperpatia severă sau durerea indusă de stimuli minimi, dar utilizarea lor trebuie evitată ori de câte ori este posibil. Utilizarea unui cadru sau a unui pătuț pentru a reduce contactul cu așternutul poate fi utilă. Mulți pacienți prezintă dureri episodice înțepătoare, care uneori răspund la gabapentină, pregabalină, fenitoină, carbamazepină sau antidepresive triciclice.

Uneori, simptomele disfuncției autonome sunt supărătoare. Hipotensiunea posturală se ameliorează adesea prin utilizarea dresurilor elastice și prin dormitul în poziție semi-verticală noaptea. Fludrocortizonul reduce hipotensiunea posturală, dar la diabetici pot fi necesare doze de până la 1 mg/zi, care pot provoca hipertensiune arterială în decubit dorsal. Midodrina, un alfa-agonist, poate fi utilă în doze de 2,5 până la 10 mg de trei ori pe zi. Impotența și diareea sunt dificil de tratat; vezica neuropatică flască poate răspunde la parasimpatomimetice, cum ar fi clorura de betanecol, 10 până la 50 mg de trei sau patru ori pe zi.

1. Neuropatii ereditare

A. Boala Charcot-Marie-Tooth (neuropatie senzorială și motorie ereditară de tipurile I și II)

Sunt recunoscute mai multe varietăți ale bolii Charcot-Marie-Tooth. Este aproape întotdeauna moștenită într-un model autosomal dominant, dar unele cazuri apar sporadic, cu moștenire recesivă sau legată de cromozomul X. Adesea, gena cauzatoare este localizată pe brațul scurt al cromozomului 17 și mai rar este asociată cu cromozomii 1 sau X. De asemenea, a fost legată de alți cromozomi, evidențiind heterogenitatea genetică a tulburării. Tabloul clinic poate începe cu deformări ale picioarelor sau tulburări de mers în timpul copilăriei sau al tinereții. Progresia lentă duce la manifestările tipice ale polineuropatiei, cu slăbiciune distală și atrofie care începe la nivelul extremităților inferioare, cu pierdere senzorială distală de grade diferite și depresie sau absență a reflexelor tendinoase. Tremorul este o caracteristică notabilă în unele cazuri. Studiile electrodiagnostice arată o scădere marcată a vitezei de conducere a nervilor motorii și senzoriali (neuropatie motorie și senzorială ereditară [HMSN ȷ tip I).

În alte cazuri (neuropatie senzorială și motorie ereditară de tip II), viteza de conducere motorie este normală sau doar ușor scăzută, potențialele de acțiune ale nervilor senzoriali pot fi absente, iar în mușchii afectați sunt prezente semne electromiografice de denervare parțială cronică. Modificarea patologică predominantă este pierderea axonală, mai degrabă decât demielinizarea segmentară.

O tulburare similară poate apărea la persoanele cu atrofie musculară spinală distală progresivă, dar nu există pierderi senzoriale ; studiul electrofiziologic arată că viteza de conducere motorie este normală sau doar ușor scăzută, iar potențialele de acțiune nervoase sunt normale.

B. Boala Déjerine-Sottas (neuropatie senzorială și motorie ereditară de tip III)

Această tulburare poate apărea sporadic, ca o moștenire autosomal dominantă sau, mai rar, într-un model autosomal recesiv. Debutul în copilărie duce la polineuropatie motorie și senzorială progresivă cu slăbiciune, ataxie, tulburări senzoriale și depresie sau absență a reflexelor tendinoase. Nervii periferici pot fi măriți și palpabili; patologic, aceștia sunt caracterizați prin demielinizare segmentară, hiperplazie a celulelor Schwann și teci de mielină subțiri. Studiile electrofiziologice relevă o viteză de conducere scăzută, iar potențialele de acțiune senzorială pot fi neînregistrabile.

C. Ataxia lui Friedreich

Această tulburare, singura boală cunoscută legată de repetițiile trinucleotidice autosomal recesive, este cauzată de o expansiune poli-GAA la locusul genei frataxinei situat pe cromozomul 9, ducând la simptome în copilărie sau la începutul vârstei adulte. Mersul devine din ce în ce mai ataxic, mâinile devin stângace și apar alte semne de disfuncție cerebeloasă, însoțite de slăbiciune a membrelor inferioare și răspunsuri plantare extensoare. Implicarea fibrelor senzoriale periferice provoacă tulburări senzoriale la nivelul extremităților și diminuarea reflexelor tendinoase. Este prezentă formațiunea pes cavus bilaterală. Patologic, există o pierdere celulară marcată în ganglionii rădăcinii posterioare și degenerarea fibrelor senzoriale periferice. În sistemul nervos central, modificările sunt evidente în coloanele posterioare și laterale ale măduvei spinării. În studiul electrofiziologic, se observă că viteza de conducere în fibrele motorii este normală sau doar ușor scăzută, dar potențialele de acțiune ale fibrelor senzoriale sunt mici sau inexistente.

Diagnosticul diferențial al ataxiei Friedreich se face în raport cu alte ataxii spinocerebeloase, cel puțin 29 de afecțiuni ereditare, fiecare dintre ele implicând o genă clar identificată. Aceste afecțiuni eterogene, care prezintă frecvent (dar nu exclusiv) un model de moștenire autosomal dominant și expansiune poli-CAG pe gena afectată, cauzează în mod caracteristic ataxie cerebeloasă împreună cu o combinație variată de simptome (cum ar fi neuropatie periferică, oftalmopareză, dizartrie, precum și semne piramidale și extrapiramidale).

D. Boala Refsum (neuropatie senzorială și motorie ereditară de tip IV)

Această tulburare autosomal recesivă se datorează metabolismului anormal al acidului fitanic. Tabloul clinic constă în degenerare pigmentară retiniană, însoțită de polineuropatie senzoriomotorie progresivă și semne cerebeloase. Există, de asemenea, disfuncție auditivă, cardiomiopatie și manifestări cutanate. Viteza de

conducere a nervilor motori și senzoriali scade, adesea semnificativ, iar în mușchii afectați pot fi prezente dovezi electromiografice de denervare. Restricția alimentară a acidului fitanic și a precursorilor săi poate fi utilă din punct de vedere terapeutic. Plasmafereza pentru a reduce stocul de acid fitanic este recomandabilă la începutul tratamentului.

E. Porfirie

În timpul atacurilor acute de porfirie variegată și porfirie intermitentă acută, pot apărea leziuni ale nervilor periferici. Simptomele motorii apar de obicei primele, iar slăbiciunea este de obicei mai pronunțată în regiunile proximale și la extremitățile superioare decât la extremitățile inferioare. Semnele și simptomele senzoriale pot fi distribuite proximal sau distal. Disfuncția autonomă este uneori pronunțată. Datele electrofiziologice sunt în concordanță cu constatările neuropatologice și sugerează că neuropatia este axonală. Hemina (4 mg/kg IV timp de 15 minute o dată sau de două ori pe zi) poate induce o ameliorare rapidă. În unele cazuri severe, se recomandă, de asemenea, o dietă bogată în carbohidrați și administrarea intravenoasă de glucoză sau levuloză. Propranololul (până la 100 mg la fiecare 4 ore) controlează tahicardia și hipertensiunea arterială în timpul atacurilor acute.

2. Neuropatii legate de tulburări sistemice și metabolice

A. Diabetul zaharat

În această afecțiune, leziunile sistemului nervos periferic pot provoca polineuropatii senzoriale simetrice sau mixte, radiculopatie sau plexopatie motorie asimetrică (amiotrofie diabetică), radiculopatie toracoabdominală, neuropatie autonomă sau leziuni izolate ale unor nervi individuali. Aceste modificări apar izolat sau în combinație și sunt descrise în Capitolul 27.

B. Uremia

Uremia poate provoca polineuropatie senzoriomotorie simetrică, care tinde să afecteze extremitățile inferioare mai mult decât cele superioare și este mai pronunțată distal decât proximal (Capitolul 22). Diagnosticul este confirmat prin studiu electrofiziologic, deoarece vitezele de conducere ale nervilor motori și senzoriali prezintă o reducere moderată. Manifestările clinice și electrofiziologice ale neuropatiei se ameliorează odată cu transplantul de rinichi și, de asemenea, cu dializa cronică, deși într-o măsură mai mică.

C. Alcoolismul și deficiențele nutriționale

Mulți alcoolici au polineuropatie senzoriomotorie axonală distală, care este adesea însoțită de crampe dureroase, hipersensibilitate musculară și parestezii dureroase; este adesea mai pronunțată la nivelul extremităților inferioare decât la cele superioare. Sunt posibile și simptome evidente de disfuncție autonomă. Viteza conducerii motorii și senzoriale poate scădea ușor, chiar și în cazuri subclinice, dar o reducere substanțială a vitezei de conducere este rară. O polineuropatie senzoriomotorie distală similară este o manifestare binecunoscută a beriberi (deficit de tiamină). În deficitul de vitamina B12 , poate apărea polineuropatie senzorială, dar este aproape întotdeauna mascată de manifestări ale sistemului nervos central (de exemplu, mielopatie, neuropatie optică sau modificări intelectuale).

D. Paraproteinemii

La pacienții cu mielom multiplu (în special la bărbați), se poate dezvolta o polineuropatie senzoriomotorie simetrică, cu debut gradual și evoluție progresivă, adesea însoțită de durere și disestezii la nivelul extremităților. Neuropatia este axonală în mielomul litic tipic, dar demielinizarea segmentară (primară sau secundară) și pierderea axonală pot apărea în mielomul sclerotic, provocând manifestări clinice predominant motorii. Neuropatii demielinizante și axonale sunt observate și la persoanele cu paraproteinemii fără mielom. Cu o monitorizare continuă, mielomul se dezvoltă la un procent mic dintre acești pacienți. La acești indivizi, neuropatia demielinizantă poate rezulta din reacția proteinei monoclonale cu o componentă a mielinei nervoase. Neuropatia mielomului multiplu tipic răspunde slab la tratament. Polineuropatia gammapatiei monoclonale benigne răspunde uneori la medicamente imunosupresoare și plasmafereză.

În plus, polineuropatia poate apărea în asociere cu macroglobulinemia și crioglobulinemia și uneori răspunde la plasmafereză. Neuropatia de captare, cum ar fi sindromul de tunel carpian, este mai frecventă decât polineuropatia la persoanele cu amiloidoză generalizată (neereditară). În polineuropatia amiloidozică, simptomele senzoriale și autonome sunt foarte proeminente, în timp ce atrofierea distală și slăbiciunea apar mai târziu; nu există un tratament specific disponibil.

3. Neuropatii asociate cu boli infecțioase și inflamatorii

A. Lepră

În unele părți ale lumii, lepra este o cauză majoră a neuropatiei periferice. Tulburările senzoriale se datorează în principal afectării nervilor intracutanați. În lepra tuberculoidă, aceste anomalii se dezvoltă concomitent cu și în aceeași distribuție ca leziunea cutanată, dar pot fi mai extinse dacă sunt afectate și trunchiurile nervoase de sub leziune. În lepra lepromatoasă, pierderea senzorială este mai extinsă și apare mai devreme și mai sever în regiunile mai reci ale corpului, cum ar fi suprafețele dorsale ale mâinilor și picioarelor, unde bacilii proliferează mai ușor. Deficitele motorii rezultă din leziunile nervilor superficiali, unde temperatura este mai scăzută, cum ar fi nervul ulnar proximal de fisura olecranului, nervul median pe măsură ce iese sub mușchiul flexor al antebrațului pentru a intra în tunelul carpian, nervul peronier la nivelul capului fibular și nervul tibial posterior la nivelul membrului inferior. De asemenea, poate exista slăbiciune a plăcilor musculare faciale din cauza deteriorării ramurilor superficiale ale celui de-al șaptelea nerv cranian.

Tulburările motorii din lepră sugerează mononeuropatie multiplă, în timp ce modificările senzoriale sunt similare cu cele din polineuropatia distală. Cu toate acestea, rezultatele examinării - corelează distribuția deficitelor senzoriale cu temperatura țesuturilor; de exemplu, la nivelul extremităților inferioare, spațiile interdigitale și fosele poplitee, unde temperatura este mai mare, nu sunt frecvent afectate. Tratamentul constă în administrarea de medicamente antileproase (Capitolul 33).

B. SIDA

Pacienții infectați cu HIV suferă de diverse neuropatii (Capitolul 31). Persoanele cu SIDA pot prezenta **polineuropatie** axonală senzoriomotorie simetrică cronică , aproape întotdeauna fără anomalii în lichidul cefalorahidian. Tratamentul este simptomatic. Uneori, **poliradiculopatia progresivă** sau radiculomielopatia apare și la persoanele cu SIDA, provocând slăbiciune a extremităților inferioare și retenție urinară ; pierderea senzorială este mai puțin pronunțată decât în polineuropatie. Lichidul cefalorahidian prezintă pleocitoză mononucleară, creșterea concentrației de proteine și scăderea concentrației de glucoză. Citomegalovirusul este cauza, cel puțin în unele cazuri. Prognosticul este aproape întotdeauna slab, dar unii indivizi răspund la ganciclovir intravenos (2,5 mg/kg la fiecare

8 ore timp de 10 zile, apoi 7,5 mg/kg/zi cinci zile pe săptămână).

Ocazional, **poliradiculoneuropatia inflamatorie demielinizantă se dezvoltă** la pacienții HIV-pozitivi fără SIDA, prezentând o evoluție acută, subacută sau cronică . Slăbiciunea este de obicei mai pronunțată în regiunile distale decât în cele proximale și tinde să mascheze simptomele senzoriale. Reflexele tendinoase sunt diminuate sau absente. Lichidul cefalorahidian prezintă o creștere a numărului de celule și a concentrației de proteine. Plasmafereza este utilă în unele cazuri. De asemenea, este posibilă o ameliorare spontană. Unii pacienți HIV-pozitivi fără SIDA prezintă, de asemenea, **mononeuropatie multiplă** , care poate răspunde la plasmafereză.

C. Borrelioza Lyme

Manifestările neurologice ale bolii Lyme includ meningita, meningoencefalita, poliradiculoneuropatia, mononeuropatia multiplexă și neuropatia craniană. Testele serologice confirmă afecțiunea subiacentă. Tratamentul este descris în Capitolul 34.

D. Sarcoidoză

Pot apărea paralizii de nervi cranieni (în special paralizie facială), mononeuropatie multiplă și, mai rar, polineuropatie simetrică, aceasta din urmă cu predilecție pentru fibrele motorii sau senzoriale. Corticosteroizii pot induce ameliorare .

E. Poliarterita

Leziunile *vasa nervorum* cauzate de procesul vasculitic pot provoca infarct nervos. Clinic, se prezintă ca o polineuropatie senzoriomotorie asimetrică (mononeurită multiplexă) cu exacerbări și remisiuni. Corticosteroizii și medicamentele citotoxice, în special ciclofosfamida, pot fi eficiente în cazurile severe.

F. Artrita reumatoidă

În această afecțiune, apar uneori neuropatii compresive sau de captare, neuropatii ischemice, polineuropatie senzorială distală ușoară și polineuropatie senzorimotorie progresivă severă.

4. Neuropatia asociată bolilor critice

Pacienții din unitățile de terapie intensivă cu sepsis și insuficiență multiplă de organe dezvoltă uneori polineuropatii. Manifestarea inițială poate fi o dificultate neașteptată în retragerea pacienților de la ventilația mecanică, iar în cazuri mai avansate, există atrofie și slăbiciune a membrelor, împreună cu pierderea reflexelor tendinoase profunde. Anomaliile senzoriale sunt relativ inofensive. Neuropatia este axonală. Patogeneza este necunoscută, iar tratamentul este de susținere. Prognosticul este bun, cu condiția ca pacienții să se recupereze după boala critică subiacentă.

5. Neuropatii toxice

Polineuropatia axonală poate apărea după expunerea la substanțe industriale sau pesticide, cum ar fi acrilamida, compuși organofosforici, solvenți hexacarbonici, bromură de metil și disulfură de carbon; metale, cum ar fi arsenic, taliu, mercur și plumb; și medicamente precum fenitoină, perhexilină, izoniazidă, nitrofurantoină, vincristină și doze mari de piridoxină. O investigație amănunțită a istoricului ocupațional, de mediu și medical, precum și recunoașterea grupurilor de cazuri, sunt importante pentru stabilirea unui diagnostic. Tratamentul constă în evitarea expunerii ulterioare la agentul cauzal. Neuropatia indusă de izoniazidă este prevenită cu administrare suplimentară de piridoxină.

Neuropatia difterică este cauzată de o neurotoxină eliberată de microorganismul cauzator și este frecventă în multe zone. - Slăbiciunea palatină se poate dezvolta la două până la patru săptămâni după infecția faringiană, iar infecția pielii poate fi, de asemenea, urmată de slăbiciune a mușchilor adiacenți. Tulburările de acomodare sunt posibile la patru până la cinci săptămâni după infecție, la fel ca și polineuropatia demielinizantă senzoriomotorie distală la una până la trei luni mai târziu.

6. Neuropatii asociate cu boli maligne

Polineuropatia senzoriomotorie și senzorială pură poate apărea ca o complicație nemetastatică a tumorilor maligne (Tabelul 39-13) și este asociată cu anticorpi anti-MAG sau anti-Hu circulanți, care pot fi detectați cu un panel de anticorpi paraneoplazici disponibili comercial. Polineuropatia senzoriomotorie poate fi ușoară și poate apărea în cursul unei tumori maligne cunoscute sau poate avea un debut acut sau subacut, poate provoca dizabilitate severă și poate apărea înainte de dovezile clinice de cancer, uneori chiar după remisie. Neuropatia autonomă poate apărea, de asemenea, ca o tulburare paraneoplazică asociată cu prezența anticorpilor anti-Hu sau a anticorpilor împotriva receptorilor ganglionari ai acetilcolinei (anti-nAChR *).*

7. Polineuropatia idiopatică acută (sindromul Guillain-Barré)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Poliradiculoneuropatie progresivă acută sau subacută.
- Slăbiciunea este mai gravă decât tulburările senzoriale.
- Disautonomia acută poate pune viața în pericol.

► Generalități

Această poliradiculoneuropatie acută sau subacută apare uneori după boli infecțioase, inoculări sau proceduri chirurgicale. Este asociată cu enterită anterioară cauzată de *Campylobacter jejuni.* Afecțiunea are probabil o origine imună, dar mecanismul precis este necunoscut.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Principalul simptom este slăbiciunea, a cărei intensitate variază considerabil în funcție de pacient și este adesea mai pronunțată în regiunile proximale, cu o distribuție simetrică. De obicei, începe la extremitățile inferioare și se răspândește variabil, dar afectează frecvent extremitățile superioare și una sau ambele părți ale feței. Pot fi implicați și mușchii respiratori sau cei ai înghițirii. Simptomele senzoriale sunt de obicei mai puțin proeminente decât simptomele motorii, dar parestezиile și disesteziile distale sunt frecvente, iar mulți pacienți prezintă dureri neuropatice sau radiculare. Tulburările autonome sunt, de asemenea, frecvent prezente, care pot fi severe și ocazional pun viața în pericol; acestea includ tahicardie, aritmii cardiace, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, înroșirea feței, anomalii de transpirație, disfuncție pulmonară și afectarea controlului sfincterului.

Subtipurile axonale ale sindromului (neuropatia axonală motorie acută [AMAN] și neuropatia axonală *motorie și senzorială acută [AMSAN])* sunt cauzate de anticorpi împotriva gangliozidelor situate în membrana axonală, inclusiv anticorpi anti-GM1, anti-

GM1b, anti-GD1a, anti-GD1b și (în neuropatia axonală motorie acută) anticorpi anti-GalNAC-GD1a. **Sindromul Miller-Fisher** , un alt subtip, este caracterizat prin triada clinică oftalmoplegie, ataxie și areflexie, care este asociată cu anticorpi anti-GQ1b.

B. Studii de laborator

Este caracteristic lichidului cefalorahidian să aibă o concentrație mare de proteine, cu un număr normal de celule, dar aceste modificări pot dura două până la trei săptămâni pentru a se dezvolta. Studiile electrofiziologice pot dezvălui anomalii evidente, care nu sunt întotdeauna paralele cu tabloul clinic în termeni de timp. Studiul histopatologic arată demielinizare primară sau, mai rar, degenerare axonală.

Diagnostic diferențial

Odată stabilit diagnosticul, o anamneză amănunțită și studii de laborator adecvate ar trebui să excludă neuropatiile cauzate de porfirie, difterie sau toxine (metale grele, hexacarbon, organofosfați). Evoluția temporală a bolii exclude alte neuropatii periferice. Poliomielita, botulismul și paralizia transmisă de căpușe ar trebui, de asemenea, luate în considerare, deoarece acestea provoacă slăbiciune cu debut acut. Prezența semnelor piramidale, a deficitului motor marcat asimetric, a unui nivel senzorial pronunțat sau a unei tulburări precoce a sfincterului sugerează o leziune focală a măduvei spinării.

► Tratament

Terapia cu prednison este ineficientă și poate prelungi timpul de recuperare. Plasmafereza este utilă; este cel mai bine efectuată în primele zile ale bolii și rezervată cazurilor severe sau cu progresie rapidă sau celor cu insuficiență respiratorie. Imunoglobulina intravenoasă (400 mg/kg/zi timp de cinci zile) este, de asemenea, utilă și pune o presiune mai mică asupra sistemului cardiovascular decât plasmafereza. Pacienții trebuie internați în unitatea de terapie intensivă dacă capacitatea vitală forțată (CVF) scade; intubația este luată în considerare atunci când CVF atinge 15 ml/kg, dacă dispneea este evidentă sau dacă saturația de oxigen scade. Eliminarea secrețiilor respiratorii și fizioterapia toracică ajută la prevenirea atelectaziei. Hipotensiunea arterială marcată răspunde la resuscitarea volemică sau la vasopresoare. Heparină în doze mici trebuie luată în considerare pentru a preveni embolia pulmonară.

Aproximativ 3% dintre persoanele cu polineuropatie idiopatică acută prezintă una sau mai multe recurențe cu un tablou clinic similar, uneori la câțiva ani după boala inițială. Terapia de schimb plasmatic poate ameliora polineuropatia inflamatorie cronică și recurentă.

► Prognoză

În final, majoritatea pacienților au o recuperare bună , dar aceasta poate dura multe luni și aproximativ 20% dintre ei au dizabilitate persistentă.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

Toți pacienții trebuie internați în spital până când starea lor se stabilizează și nu mai există detresă respiratorie.

8. Polineuropatia inflamatorie cronică

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (CIDP), o - afecțiune dobândită mediată de mecanisme imune, are un tablou clinic similar cu cel al sindromului Guillain-Barré, cu excepția faptului că progresează cu recidive sau cu progresie constantă pe parcursul a lunilor sau anilor, iar disfuncția autonomă este mai puțin frecventă. Se poate manifesta ca o tulburare pur motorie sau cu tulburări senzoriomotorii mixte. În forma recurentă, poate exista o recuperare parțială după unele recidive, dar în alte cazuri, nu există recuperare între exacerbări. Deși remisiunile spontane sunt posibile după o anumită perioadă, tulburarea urmează frecvent un curs de deteriorare progresivă care duce la dizabilitate funcțională severă.

Studiile electrodiagnostice arată o scădere marcată a vitezei de conducere motorie și senzorială, precum și un bloc de conducere focal. Sunt posibile și semne de denervare parțială datorată degenerării axonale secundare. Biopsia nervoasă arată infiltrate inflamatorii perivasculare cronice în endoneuriu și epineuriu, fără dovezi concomitente de vasculită. Cu toate acestea, un rezultat normal al biopsiei nervoase sau prezența unor anomalii nespecifice nu exclude diagnosticul.

Corticosteroizii pot opri sau inversa deteriorarea progresivă. Tratamentul se inițiază de obicei cu prednison, 60 până la 80 mg/zi, și se continuă timp de două până la trei luni sau până la obținerea unui răspuns definitiv. Dacă nu se obține niciun răspuns după trei luni de tratament, se poate încerca o doză mai mare. În cazurile cu răspuns, doza se reduce treptat, dar majoritatea pacienților devin dependenți de corticosteroizi și necesită adesea prednison, 20 mg/zi o dată la două zile, pentru o perioadă prelungită. Imunoglobulina intravenoasă (IVIG) poate fi administrată în *locul sau* în plus față de corticosteroizi și este cel mai bine utilizată ca tratament inițial în sindroamele motorii pure. Când IVIG și corticosteroizii sunt ineficienți, este indicată plasmaferma. Se pot adăuga medicamente imunosupresoare sau imunomodulatoare (cum ar fi azatioprina) atunci când răspunsul la alte măsuri este ineficient sau pentru a reduce doza de întreținere de corticosteroizi. Tratamentul simptomatic este, de asemenea, important.

Eftimov F și colab. Imunoglobulină intravenoasă pentru poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie cronică. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD001797. [PMID: 19160200]

Freeman R. Neuropatie periferică autonomă. Neurol Clin. 2007 Feb;25(1):277-301. [PMID: 17324728]

Haber P și colab. Vaccinurile și sindromul Guillain-Barré. Drug Saf. 2009;32(4): 309-23. [PMID: 19388722]

Hughes RA și colab. Imunoterapia pentru sindromul Guillain-Barré: o analiză sistematică. Brain. 2007 sept.;130(Pt 9):2245-57. [PMID: 17337484]

Krishnan AV și colab. Neuropatia uremică: caracteristici clinice și noi perspective patofiziologice. Muscle Nerve. 2007 Mar;35(3): 273-90. [PMID: 17195171]

Lo YL. Spectrul clinic și imunologic al sindromului Miller-Fisher . Muscle Nerve. 2007 Nov;36(5):615-27. [PMID: 17657801]

Moore RA și colab. Pregabalin pentru durerea acută și cronică la adulți. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD007076. [PMID: 19588419]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Neuropatie periferică. JAMA. 5 martie 2008;299(9):1096. [PMID: 18319421]

van Doorn PA și colab. Caracteristici clinice, patogeneză și tratament ale sindromului Guillain-Barré. Lancet Neurol. Octombrie 2008;7(10):939-50. [PMID: 18848313]

Vernino S și colab. Testarea anticorpilor în neuropatiile periferice. Neurol Clin. 2007 Feb;25(1):29-46. [PMID: 17324719]

Yuki N. Mimetismul gangliozidic și boala nervilor periferici. Nerv muscular. 2007 Iunie;35(6):691-711. [PMID: 17373701]

Zochodne DW. Polineuropatia diabetică: o actualizare. Curr Opinion Neurol. 2008 21 oct. (5): 527-33. [PMID: 18769245]

MONONEUROPATII

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Deficiență motorie sau senzorială focală.
- Deficiența este localizată în teritoriul unui singur nerv periferic.

Un nerv individual poate fi lezat oriunde de-a lungul traiectoriei sale sau poate fi comprimat, angulat sau întins de structurile anatomice din apropiere, în special acolo unde trece printr-un spațiu îngust (neuropatie de captare). Contribuțiile relative ale factorilor mecanici și ale ischemiei la afectarea locală sunt neclare. Atunci când un nerv senzorial sau mixt este afectat, durerea este adesea resimțită distal de leziune. În unele neuropatii de captare, simptomele nu apar niciodată; în altele, acestea se rezolvă rapid și spontan, dar în altele, devin din ce în ce mai debilitante și deranjante. Deficitul neurologic precis depinde de nervul afectat. Percuția nervului la locul leziunii poate provoca parestezii de-a lungul distribuției sale distale.

Neuropatia de captare poate fi singura manifestare a polineuropatiei subclinice, care trebuie luată în considerare și exclusă prin studii de conducere nervoasă. Aceste studii sunt, de asemenea, esențiale pentru localizarea precisă a leziunii focale.

La persoanele cu neuropatie acută prin compresie, cum ar fi cea care poate apărea la persoanele intoxicate („paralizie de sâmbătă seara"), tratamentul nu este necesar. Recuperarea este aproape întotdeauna completă, cel mai adesea în decurs de două luni, probabil pentru că afectarea subiacentă este demielinizarea. Cu toate acestea, în cazuri severe, poate apărea degenerarea axonală, iar recuperarea durează mai mult (și este puțin probabil să fie completă).

În neuropatiile cronice cauzate de compresie sau prindere, este important să se evite factorii agravanți și să se corecteze orice tulburări sistemice subiacente. Infiltrarea locală cu corticosteroizi în regiunea din apropierea nervului poate fi eficientă; în plus, decompresia chirurgicală este utilă atunci când există un deficit neurologic progresiv sau dacă studiile electrodiagnostice arată dovezi de denervare parțială în mușchii slăbiți.

Tumorile nervilor periferici sunt mai puțin frecvente, cu excepția bolii Recklinghausen, dar pot provoca și mononeuropatie. Aceasta poate fi distinsă de neuropatia de captare doar prin identificarea unei mase de-a lungul traiectoriei nervului și demonstrarea locului precis al leziunii cu studii electrofiziologice adecvate. Tratamentul leziunilor simptomatice este excizia chirurgicală, atunci când este posibil.

1. Sindromul de tunel carpian

Vezi capitolul 20.

2. Sindromul pronator teres sau interosos anterior

Nervul median își eliberează ramura motorie, nervul interosos anterior, sub cot, pe măsură ce coboară între cele două capete ale mușchiului pronator teres. În această regiune, pot apărea leziuni ale oricăruia dintre acești doi nervi, uneori în urma unui traumatism sau, de exemplu, din cauza compresiei de către o bandă fibroasă. Când nervul interosos anterior este lezat, nu există pierdere senzorială, iar slăbiciunea este limitată la pronatorul pătrat, flexorul lung al policelui și flexorul profund al degetelor celui de-al doilea și celui de-al treilea deget. Când nervul median în sine este afectat, slăbiciunea este mai extinsă, iar modificări senzoriale apar în distribuția corespunzătoare. Prognosticul este variabil. Dacă nu există o ameliorare spontană, decompresia chirurgicală poate fi utilă.

3. Leziuni ale nervului ulnar

Leziunile nervului ulnar sunt cel mai probabil să apară în regiunea cotului, deoarece nervul trece prin spatele epicondilului medial și coboară în tunelul cubital. În incizura condilară, nervul ulnar este expus la presiune sau traume. În plus, orice creștere a unghiului de susținere a greutății cotului, fie congenitală, degenerativă sau traumatică, poate provoca o întindere excesivă a nervului atunci când cotul este flectat. Leziunile nervului ulnar pot rezulta, de asemenea, din îngroșarea sau distorsiunea structurilor anatomice care formează tunelul cubital; simptomele rezultate sunt agravate de flexia cotului, deoarece tunelul se îngustează din cauza tensiunii de pe acoperișul său sau a proeminenței podelei sale în spațiu. Leziunile severe în oricare dintre aceste locuri produc modificări senzoriale la nivelul degetului mijlociu și al jumătății adiacente a degetului, precum și de-a lungul marginii mediale a mâinii. Există o slăbiciune a mușchilor antebrațului și mâinii inervați de nervul ulnar. Cu toate acestea, atunci când apare o leziune în tunelul cubital, mușchiul flexor carpi ulnaris poate să nu fie afectat. Evaluarea electrofiziologică cu tehnici de stimulare permite o localizare mai precisă a leziunii.

Dacă măsurile conservatoare nu reușesc să amelioreze simptomele și să prevină progresia, poate fi necesar tratamentul chirurgical, constând în transpoziția nervului dacă leziunea se află în fanta condilară sau într-o procedură de eliberare dacă se află în tunelul cubital.

Leziunile nervului ulnar pot apărea și la nivelul încheieturii mâinii sau palmei, cel mai adesea din cauza traumatismelor repetitive sau a compresiei de către ganglionii limfatici sau tumori benigne. Acestea pot fi subdivizate în funcție de locul presupus al leziunii. Anomaliile de compresie sunt tratate chirurgical. Dacă cauza este un traumatism repetitiv, acesta poate fi evitat prin schimbarea activităților de lucru sau prin antrenament într-o altă zonă.

4. Leziuni ale nervului radial

Nervul radial este foarte susceptibil la compresie sau leziuni la nivelul axilei (de exemplu, din cauza utilizării cârjelor sau a presiunii atunci când brațul atârnă peste spătarul unui scaun). Aceasta provoacă slăbiciune sau paralizie a tuturor mușchilor inervați de nerv, inclusiv a tricepsului. Sunt posibile și modificări senzoriale, dar, în mod surprinzător, acestea nu sunt aproape niciodată foarte vizibile și sunt evidente doar într-o zonă mică de pe dosul mâinii, între degetul mare și arătător. Leziunile nervului radial din șanțul spiralat apar de obicei în timpul somnului, de exemplu , la persoanele intoxicate (paralizie de sâmbătă noaptea); în acest caz, mușchiul triceps, care este inervat de o ramură mai proximală, nu este afectat. Nervul poate fi, de asemenea, lezat la sau deasupra cotului. Ramura sa interosoasă posterioară, care este pur motorie, inervează extensorii încheieturii mâinii și ai degetelor și poate fi afectată chiar sub cot, caz în care nu lezează extensorul radial lung al carpului, astfel încât extensia încheieturii mâinii este posibilă. Porțiunea superficială a nervului radial poate fi comprimată prin utilizarea unor cătușe sau a unei curea de ceas strânse strâns.

5. neuropatie femurală

Manifestările clinice ale paraliziei nervului femural constau în slăbiciune și atrofie a cvadricepsului, cu tulburări senzoriale pe fața anteromedială a coapsei și uneori și la nivelul piciorului, extinzându-

se până la maleola medială, cu depresie sau absența reflexului patelar. La diabetici, poate exista neuropatie izolată a nervului femural sau neuropatie din cauza compresiei rezultate din neoplasmul retroperitoneal sau hematom (de exemplu, anevrism aortic în expansiune). Neuropatia femurală poate rezulta, de asemenea, din presiunea din ligamentul inghinal atunci când coapsele sunt ținute flexate și abducte, cum ar fi în poziția de litotomie.

6. Meralgie parestetică

Nervul cutanat femural lateral, un nerv senzorial care provine din rădăcinile nervoase L2 și L3, poate fi comprimat sau întins la pacienții obezi sau diabetici și la femeile însărcinate. Nervul trece de obicei pe sub porțiunea laterală a ligamentului inghinal pentru a ajunge la coapsă, dar uneori ligamentul se divide pentru a o încercui. Hiperextensia șoldului sau creșterea lordozei lombare, așa cum se întâmplă în sarcină, pot comprima nervul de către fasciculul posterior al ligamentului. Cu toate acestea, prinderea nervului în orice punct de-a lungul traiectoriei sale poate produce simptome similare. Alte variații anatomice pot predispune nervul la leziuni atunci când este întins. Pacientul prezintă durere, parestezie sau amorțeală pe fața laterală a coapsei, aproape întotdeauna pe o parte, care este uneori ameliorată prin șezut. Examinarea este de obicei nesemnificativă, cu excepția cazurilor severe când există o senzație cutanată alterată în zona afectată. Simptomele sunt aproape întotdeauna ușoare și adesea se rezolvă spontan. Adesea, injecțiile cu hidrocortizon medial de spina iliacă antero-superioară oferă ameliorarea temporară a simptomelor, iar decompresia nervului prin transpoziție oferă o ameliorare mai durabilă.

7. Paralizia nervului sciatic și peronier comun

Injecțiile intramusculare profunde administrate necorespunzător sunt încă probabil cea mai frecventă cauză a paraliziei nervului sciatic. Traumatismele fesiere, șoldului sau coapsei sunt o altă cauză posibilă. Deficitul clinic rezultat depinde de afectarea întregului nerv sau doar a anumitor fibre. În general, fibrele peroneale ale nervului sciatic sunt mai susceptibile la deteriorare decât cele care alimentează nervul tibial. Prin urmare, poate fi dificil să se distingă o leziune a nervului sciatic de neuropatia peroneală, cu excepția cazului în care există dovezi electromiografice ale leziunii capului scurt al mușchiului biceps femural. Nervul peronier comun poate fi comprimat sau lezat în regiunea capului și gâtului fibular, de exemplu, prin statul cu picioarele încrucișate sau purtarea de cizme înalte. Acest lucru duce la slăbiciune a dorsiflexiei și eversiunii piciorului, însoțite de amorțeală sau scăderea senzației în aspectul anterolateral al gambei și al dosului piciorului.

8. Sindromul de tunel tarsal

Nervul tibial, cealaltă ramură a nervului sciatic, inervează mai mulți mușchi ai extremităților inferioare, dă naștere nervului sural și apoi se continuă ca nerv tibial posterior pentru a inerva flexorii plantari ai piciorului și degetelor de la picioare. Acesta trece prin tunelul tarsian, în spatele și sub maleola medială, de unde eliberează ramuri calcaneene și nervii plantari mediali și laterali, care inervează mușchii mici ai piciorului și pielea suprafeței plantare a piciorului și a degetelor de la picioare. Compresia nervului tibial posterior sau a ramurilor sale între podeaua osoasă și acoperișul ligamentos al tunelului tarsian provoacă durere, parestezii și amorțeală la nivelul tălpii, în special noaptea, fără a afecta călcâiul. Slăbiciunea musculară poate fi dificil de recunoscut clinic. Leziunile compresive ale nervilor plantari individuali pot apărea și într-un punct mai distal, cu manifestări clinice similare cu cele ale sindromului de tunel tarsian. Tratamentul constă în decompresie chirurgicală.

▲ **Figura 24-2.** Paralizie facială cauzată de infecția cu *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme). (Biblioteca de imagini de sănătate publică, CDC.)

9. Neuropatie facială

Paralizia facială izolată poate fi identificată la pacienții HIV-pozitivi, cu sarcoidoză sau boala Lyme (Fig. 24-2; vezi și Capitolul 34), dar este cel mai adesea idiopatică (paralizia Bell).

► Când să se facă referire

- Când există îndoieli cu privire la diagnostic.
- Semne sau simptome care progresează în ciuda tratamentului.

► Când să se spitalizeze

Spitalizarea pacientului depinde de cauză și tratament .

Paralizia lui Bell

BAZA DIAGNOSTICULUI

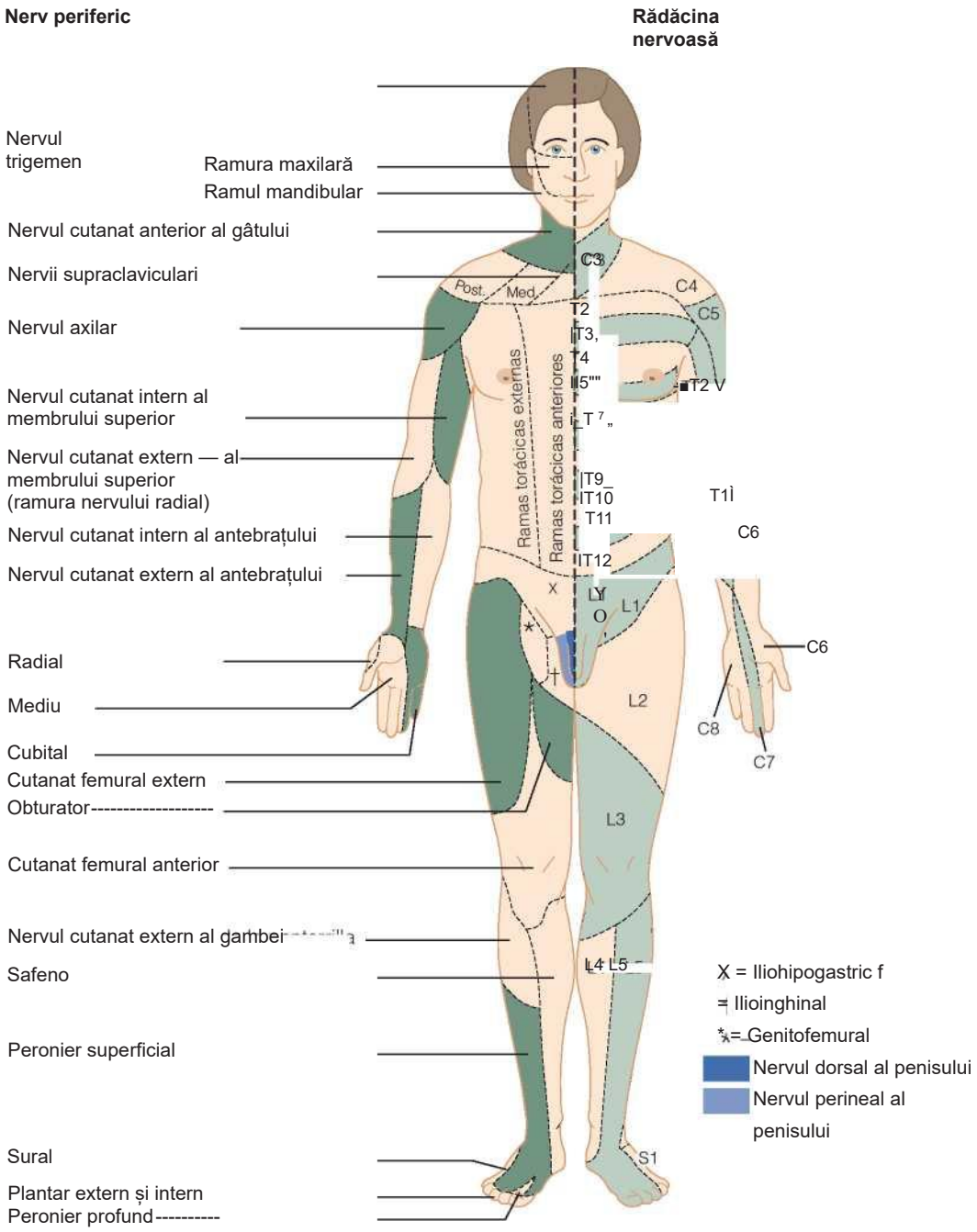
► Paralizie facială cu debut brusc din cauza unei tulburări a neuronilor motori inferiori.

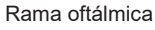
► Poate exista hiperacuzie sau modificări ale gustului.

► Nu există alte anomalii neurologice.

► Informații generale

Paralizia Bell este o pareză facială idiopatică a neuronilor motori inferiori, atribuită unei reacții inflamatorii.


Nerv periferic
Rădăcina nervoasă
Nervul trigemen
Ramura maxilară
Ramul mandibular
Nervul cutanat anterior al gâtului
Nervii supraclaviculari
Nervul axilar
Nervul cutanat intern al membrului superior
Nervul cutanat extern — al membrului superior (ramura nervului radial)
Nervul cutanat intern al antebrațului
Nervul cutanat extern al antebrațului
Radial
Mediu
Cubital
Cutanat femural extern
Obturator----------
Cutanat femural anterior
Nervul cutanat extern al gambei
Safeno
Peronier superficial
Sural
Plantar extern și intern
Peronier profund----------
Post.
Med.
Ramas torácicas externas
Ramas torácicas anteriores
C3
C4
C5
T2
T3,
4
5""
T2 V
T9
T10
T11
T12
T1Ì
C6
L1
L2
L3
L4 L5
S1
C8
C7
X = Iliohipogastric f
= Ilioinghinal
*= Genitofemural
Nervul dorsal al penisului
Nervul perineal al penisului

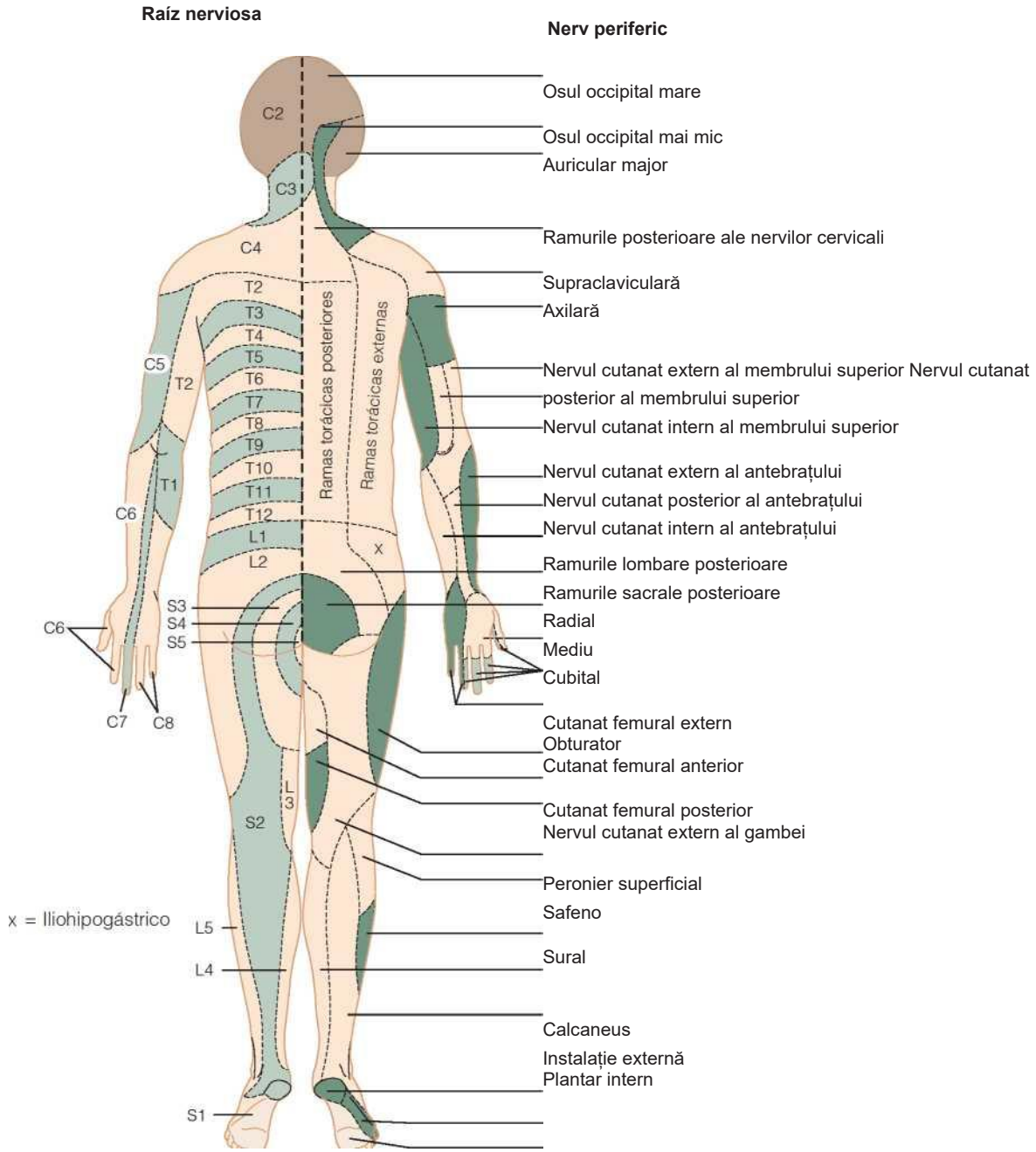


▲ **Figura 24-3.** Inervație cutanată. Distribuția segmentară sau radiculară (rădăcină) este prezentată pe partea stângă a corpului, iar distribuția nervilor periferici pe partea dreaptă. Vedere anterioară de sus; pagina următoare, vedere posterioară. (Cu permisiunea lui Simon RP și colab. *Clinical Neurology,* ediția a 4-a. McGraw-Hill, 1999.)

în nervul facial din apropierea foramenului stilomastoidian sau a canalului facial osos. Dovezile tot mai numeroase sugerează reactivarea infecției cu virusul herpes simplex în ganglionul geniculat, cel puțin în unele cazuri. Această tulburare apare mai frecvent la femeile însărcinate și la diabetici.

► Manifestări clinice

Pareza facială (Fig. 24-3) începe aproape întotdeauna brusc, dar se poate agrava în ziua următoare. În multe cazuri, durerea din jurul urechii precede sau însoțește slăbiciunea, dar de obicei durează doar câteva zile. Fața se simte rigidă și des-



▲ **Figura 24-3.** (*Continuación.*)

Ochiul este întors într-o parte. Este probabil să existe o restricție ipsilaterală la închiderea ochiului și dificultăți la mâncat și la efectuarea mișcărilor faciale fine. Pacientul prezintă frecvent tulburări de gust din cauza deteriorării coardei timpanice; ocazional, există hiperacuzie ca urmare a afectării fibrelor îndreptate către scăriță.

► Tratament

Alte afecțiuni care cauzează paralizie facială și necesită tratament specific, cum ar fi tumorile, boala Lyme, SIDA, sarcoidoza și infecția cu herpes zoster a ganglionului geniculat, trebuie excluse. Tratamentul paraliziei Bell este controversat. Aproximativ 60% din cazuri se recuperează complet fără tratament, probabil pentru că leziunea este atât de ușoară încât produce doar un bloc de conducere. În majoritatea celorlalte cazuri, se obține o îmbunătățire considerabilă și doar aproximativ 10% dintre toți pacienții prezintă desfigurare permanentă sau alte sechele pe termen lung. Tratamentul este inutil la majoritatea pacienților, dar este indicat atunci când se poate prezice un rezultat nesatisfăcător. Cel mai bun ghid clinic pentru progres este severitatea paraliziei în primele zile după debutul simptomelor.

Prezentarea. Pacienții cu paralizie completă la prima vizită au o probabilitate mai mică de recuperare completă decât cei cu paralizie incompletă. Vârsta înaintată, hiperacuzia și durerea inițială severă sunt, de asemenea, asociate cu un prognostic slab pentru recuperare. Electromiografia și studiile de conducere și excitabilitate oferă îndrumări prognostice, dar nu suficient de devreme pentru a ajuta la selectarea pacienților care ar trebui să primească tratament.

Singurul tratament medical care poate influența rezultatul este administrarea de corticosteroizi, dar aceștia trebuie inițiați în termen de cinci zile de la debut. Un regim eficient este prednisonul, 60 sau 80 mg/zi în doze divizate timp de patru sau cinci zile, urmat de o reducere treptată a dozei în următoarele șapte până la zece zile. Este recomandabil să se protejeze ochiul cu picături lubrifiante (sau unguent lubrifiant noaptea) și un plasture ocular dacă este imposibil să se închidă ochiul. Aciclovirul nu oferă niciun beneficiu suplimentar. Nu există date care să sugereze că procedurile chirurgicale de decompresie a nervului facial oferă vreun beneficiu.

de Almeida JR și colab. Tratament combinat cu corticosteroizi și antivirali pentru paralizia Bell: o analiză sistematică și o meta-analiză. JAMA. 2 septembrie 2009;302(9):985-93. [PMID: 19724046]
Quant EC și colab. Beneficiile steroizilor versus steroizii plus antivirale pentru tratamentul paraliziei Bell: o meta-analiză. BMJ. 7 septembrie 2009;339:b3354. [PMID: 19736282]

Dureri de gât cauzate de discul intervertebral

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere de gât, uneori cu iradiere la extremitățile superioare.
- Limitarea mișcării cervicale.
- Modificări motorii, senzoriale sau reflexe la nivelul extremităților superioare atunci când există afectare radiculară.
- Deficit neurologic la nivelul membrelor inferioare, tulburări de mers sau afecțiuni ale sfincterului în prezența leziunilor măduvei spinării.

► Informații generale

Mai multe anomalii congenitale pot afecta coloana cervicală și pot provoca dureri cervicale, inclusiv hemivertebrele, vertebrele fuzionate, amprenta bazilară și instabilitatea articulației atlantoaxiale. Traumatismele și afecțiunile degenerative, infecțioase și neoplazice pot, de asemenea, provoca dureri cervicale. Atunci când artrita reumatoidă afectează coloana vertebrală, aceasta tinde să afecteze în special regiunea cervicală, provocând durere, rigiditate și mobilitate scăzută. Deplasarea vertebrală sau subluxația atlantoaxială poate duce la compresie a măduvei spinării care pune viața în pericol dacă nu este tratată cu fixare. Mai multe detalii (inclusiv o descriere a durerilor lombare) sunt furnizate în Capitolul 20; în această secțiune, discuția este limitată la anomaliile discurilor intervertebrale.

1. Protruzie acută a discului cervical

Aceasta provoacă dureri cervicale și dureri radiculare la nivelul extremităților superioare, care sunt exacerbate de mișcarea capului. Când există o hernie de disc laterală, sunt posibile modificări motorii, senzoriale sau reflexe cu distribuție radiculară (aproape întotdeauna C6 sau C7) pe partea afectată (Fig. 24-3). Dacă hernia este mai centrală, măduva spinării poate fi și ea implicată, rezultând parapareză spastică și tulburări senzoriale la nivelul extremităților inferioare, uneori însoțite de disfuncție sfincteriană. Diagnosticul este confirmat prin imagistică prin rezonanță magnetică sau mielografie prin tomografie computerizată. În cazurile ușoare, repausul la pat sau tracțiunea cervicală intermitentă, urmate de imobilizarea cervicală cu un guler timp de câteva săptămâni, pot fi adecvate. Dacă aceste măsuri sunt ineficiente sau dacă pacientul prezintă un deficit neurologic marcat, poate fi necesară îndepărtarea chirurgicală a discului proeminent.

2. Espondiloza cervicală

Spondiloza cervicală rezultă din degenerarea cronică a unui disc intervertebral, cu hernierea materialului discal, calcificare secundară și excrescențe osteofitice asociate. Una sau mai multe dintre rădăcinile nervoase cervicale pot fi comprimate , întinse sau angulate; mielopatia poate fi, de asemenea, prezentă ca urmare a compresiei, insuficienței vasculare sau a traumatismelor minore recurente ale măduvei spinării. Persoanele prezintă dureri de gât și mișcare limitată a capului, dureri de cap occipitale, dureri radiculare și alte tulburări senzoriale la nivelul extremităților superioare, slăbiciune a extremităților superioare sau inferioare sau o combinație a acestor simptome. Examinarea relevă de obicei flexie și rotație laterală limitată a gâtului. La extremitățile superioare poate fi recunoscut un model segmentar de slăbiciune sau pierdere senzorială de-a lungul unuia sau ambilor dermatomi, unilateral sau bilateral; în plus, reflexele tendinoase mediate de rădăcinile nervoase afectate sunt deprimate. Rădăcinile nervoase C5 și C6 sunt cel mai frecvent afectate, iar examinarea relevă adesea slăbiciune a mușchilor inervați de aceste rădăcini (de exemplu, deltoid, supraspinos și infraspinos, biceps, brahioradial); durere sau pierdere senzorială la nivelul umărului și marginii laterale a extremității superioare și antebrațului; și depresia reflexelor bicepsului și brahioradialului. Parapareza spastică poate fi prezentă dacă există mielopatie asociată, uneori însoțită de deficite senzoriale la nivelul extremităților inferioare din coloana posterioară sau tractul spinotalamic.

Radiografiile coloanei cervicale arată formarea de osteofite, îngustarea spațiilor intervertebrale și invazia foramenelor intervertebrale, dar aceste modificări sunt frecvente la persoanele de vârstă mijlocie și pot să nu fie legate de manifestările clinice de prezentare. Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică ajută la confirmarea diagnosticului și la excluderea altor cauze structurale ale mielopatiei.

Restricționarea mișcării gâtului cu un guler cervical poate ameliora durerea. Tratamentul chirurgical este uneori necesar pentru a preveni progresia ulterioară atunci când există un deficit neurologic semnificativ sau dacă durerea radiculară este severă, persistentă și nu răspunde la măsurile conservatoare.

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

► Când să se facă referire

- Durere care nu răspunde la măsuri simple.
- Pacienți cu deficiențe neurologice.
- Pacienți pentru care se are în vedere tratamentul chirurgical.

► Când să se spitalizeze

- Pacienți cu afectare neurologică progresivă sau semnificativă.
- Persoane cu afectare a sfincterului (din cauza compresiei măduvei spinării).
- Pacienți care necesită tratament chirurgical.

LEZIUNI ALE PLEXUSULUI BRAHIAL ȘI LOMBAR

1. Neuropatia plexului brahial

Neuropatia plexului brahial poate fi idiopatică și apare adesea în asociere cu diverse boli sau factori nespecifici. În alte cazuri, leziunile plexului brahial rezultă din traumatisme, anomalii congenitale, neoplazii sau leziuni cauzate de diverși agenți fizici. În cazuri rare, tulburarea are o origine familială.

Neuropatia idiopatică a plexului brahial (amiotrofia nevralgică) începe întotdeauna cu durere severă în apropierea umărului, urmată în câteva zile de slăbiciune, modificări ale reflexelor și tulburări senzoriale care afectează în principal segmentele C5 și C6, dar pot afecta orice nerv al plexului brahial. Semnele și simptomele sunt aproape întotdeauna unilaterale, dar pot fi bilaterale. Uneori, atrofierea mușchilor afectați este extinsă. Tulburarea este legată de afectarea funcției rădăcinilor nervoase cervicale sau a unei părți a plexului brahial, dar cauza exactă nu este cunoscută. Recuperarea are loc în lunile următoare, dar poate fi incomplet. Tratamentul este doar simptomatic.

van Alfen N și colab. Spectrul clinic al amiotrofiei nevralgice în 246 de cazuri. Brain. 2006 Feb;129(Pt 2):438-50. [PMID: 16371410]

2. Sindromul coastelor cervicale

Compresia rădăcinilor nervoase C8 și T1 sau a trunchiului inferior al plexului brahial de către o coastă sau o bandă cervicală care provine de la a șaptea vertebră cervicală duce la slăbiciune și atrofiere a mușchilor intrinseci ai mâinii, în special a celor din eminența tenară, însoțite de durere și amorțeală a celor două degete mijlocii și a marginii ulnare a mâinii și antebrațului. Artera subclaviculară poate fi, de asemenea, comprimată, aceasta fiind baza testului Adson pentru diagnosticarea acestei tulburări; pulsul radial diminuează sau dispare pe partea afectată atunci când pacientul, așezat, respiră adânc și își întoarce capul într-o parte sau alta. Electromiografia, studiile de conducere nervoasă și potențialele evocate somatosenzoriale ajută la confirmarea diagnosticului. Imagistica prin rezonanță magnetică poate fi foarte utilă în dezvăluirea structurii compresive subiacente. Radiografiile sau tomografia computerizată arată o coastă cervicală sau un proces transvers mare al celei de-a șaptea vertebre cervicale, dar constatările normale nu exclud posibilitatea unei benzi cervicale. Tratamentul pentru această afecțiune implică îndepărtarea chirurgicală a coastei sau benzii.

3. Leziuni ale plexului lombosacral

Leziunile plexului lombosacral pot apărea în asociere cu boli precum diabetul, cancerul sau tulburările de sângerare sau ca urmare a altor leziuni. Uneori apare ca un fenomen izolat, similar plexopatiei brahiale idiopatice; durerea și slăbiciunea tind să fie mai proeminente decât simptomele senzoriale. Distribuția semnelor și simptomelor depinde de nivelul și tiparul leziunilor neurologice.

Wilbourn AJ. Plexopatii. Neurol Clin. 2007 Feb;25(1):139-71. [PMID: 17324724]

TULBURĂRI DE TRANSMISIE NEUROMUSCULARĂ

1. Miastenia gravis

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Slăbiciune fluctuantă a mușchilor voluntari utilizați frecvent, care produce simptome precum diplopie, ptoză și dificultăți la înghițire.

► Activitatea crește slăbiciunea mușchilor afectați.

► Medicamentele anticolinesterazice cu acțiune scurtă produc o ameliorare tranzitorie a slăbiciunii.

► Informații generale

Miastenia gravis apare la toate vârstele, uneori în asociere cu o tumoră timică sau tireotoxicoză, artrită reumatoidă și lupus eritematos. Este mai frecventă la femeile tinere cu HLA-DR3; dacă tulburarea este legată de un timom, pacienții afectați sunt mai des bărbați mai în vârstă. Debutul este de obicei gradual, dar ocazional tulburarea este mascată de o infecție concomitentă care exacerbează simptomele. Exacerbările pot apărea și înainte de menstruație și în timpul sau la scurt timp după sarcină. Simptomele rezultă în grade diferite din blocarea transmiterii neuromusculare de către autoanticorpi care se leagă de receptorii de acetilcolină; aceștia se găsesc la majoritatea pacienților cu această boală și joacă un rol principal în scăderea receptorilor funcționali de acetilcolină. În plus, există o activitate imună celulară împotriva receptorului. Clinic, toate acestea duc la slăbiciune; inițial, mișcările intense provoacă ușor oboseală. Există o probabilitate deosebită de deteriorare a mușchilor motori oculari externi și a anumitor mușchi cranieni, cum ar fi mușchii masticatori, faciali și faringieni; mușchii respiratori și ai membrelor pot fi, de asemenea, afectați.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții prezintă ptoză, diplopie, dificultăți de mestecare sau înghițire, insuficiență respiratorie, slăbiciune a membrelor sau o combinație a acestor probleme. Slăbiciunea este de obicei localizată la câteva grupe musculare, în special la mușchii oculari, sau poate deveni generalizată. Simptomele fluctuează adesea în intensitate pe parcursul zilei, iar această variație diurnă contribuie la o tendință spre recurențe și remisiuni spontane pe termen lung, care pot dura săptămâni întregi. Cu toate acestea, tulburarea urmează o evoluție lentă, progresivă și poate fi fatală din cauza complicațiilor respiratorii, cum ar fi pneumonia de aspirație.

Examenul clinic confirmă slăbiciune și o tendință spre oboseală a mușchilor afectați. În majoritatea cazurilor, mușchii extraoculari sunt afectați, provocând paralizie oculară și ptoză, adesea asimetrică. Reacțiile pupilare sunt normale. Mușchii bulbari și cei ai membrelor sunt slabi, dar amploarea afectării este variabilă. Activitatea susținută a mușchilor afectați exacerbează slăbiciunea, care se ameliorează după o scurtă pauză. Senzația este normală, iar reflexele aproape niciodată nu sunt alterate.

Exacerbările care pun viața în pericol în cazul miasteniei gravis (cunoscute și sub numele de **crize miastenice**) pot duce la o slăbire a mușchilor care controlează respirația, necesitând internarea imediată a pacientului într-o unitate de terapie intensivă, unde funcția respiratorie poate fi monitorizată și se poate asigura imediat suport ventilator artificial.

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

B. Imagistică

Se solicită radiografii toracice laterale și anteroposterior și tomografie computerizată pentru a demonstra un timom concomitent , însă studiile normale nu exclud diagnosticul.

C. Studii de laborator și altele

Demonstrația electrofiziologică a unui răspuns muscular crescând la stimularea repetitivă de 2 sau 3 Hz a nervilor motori indică o tulburare de transmitere neuromusculară. Această anomalie poate fi detectată chiar și la mușchii puternici folosind anumite proceduri de inducție. Electromiografia cu ac a mușchilor afectați arată variații marcate în configurația și magnitudinea potențialelor unităților motorii individuale; electromiografia cu fibră unică relevă o vibrație crescută, sau variabilitate, în intervalul dintre potențialele de acțiune a două fibre musculare ale aceleiași unități motorii.

Măsurarea concentrațiilor serice mari de anticorpi circulanți împotriva receptorilor de acetilcolină este utilă deoarece are o sensibilitate de 80 până la 90% pentru diagnosticul miasteniei gravis. Unii pacienți fără anticorpi împotriva receptorilor de acetilcolină au anticorpi serici împotriva *tirozin kinazei specifice mușchilor (MuSK),* iar prezența acesteia trebuie confirmată; acești indivizi sunt mai predispuși la slăbiciune musculară facială, respiratorie și proximală în comparație cu cei cu anticorpi împotriva receptorilor de acetilcolină.

► Tratament

medicamente precum aminoglicozidele, care pot exacerba miastenia gravis. Anticolinesterazicele oferă ameliorare simptomatică fără a afecta evoluția bolii. Se poate administra neostigmină, piridostigmină sau ambele, iar doza se stabilește individual. Dozele uzuale sunt de 7,5 până la 30 mg (în medie, 15 mg) și, respectiv, 30 până la 180 mg (în medie, 60 mg) de neostigmină și piridostigmină, de patru ori pe zi. Supraadministrarea medicamentului poate precipita o creștere temporară a slăbiciunii, care ulterior nu este afectată sau intensificată de edrofoniu administrat intravenos.

Timectomia oferă aproape întotdeauna ameliorare simptomatică sau induce remisie; ar trebui luată în considerare la toate persoanele sub 60 de ani, cu excepția cazului în care slăbiciunea este limitată la mușchii extraoculari. Dacă boala este recentă și progresează lent, intervenția chirurgicală este uneori amânată cu aproximativ un an în speranța unei remisiuni spontane.

Tratamentul cu corticosteroizi este indicat pacienților care au avut un răspuns slab la anticolinesterazice și care au suferit deja timectomie. Acesta este adesea inițiat în timp ce pacientul este internat în spital, deoarece slăbiciunea se poate agrava inițial. Odată ce slăbiciunea se stabilizează după două până la trei săptămâni sau orice ameliorare este menținută, tratamentul suplimentar poate fi în regim ambulatoriu. Tratamentul la două zile este în general bine tolerat, dar dacă slăbiciunea se agravează în ziua fără tratament, poate fi necesar un tratament zilnic. Doza de corticosteroizi este individualizată, dar o doză zilnică inițială mare (de exemplu, prednison, 60 până la 100 mg) poate fi redusă treptat la un nivel de întreținere relativ scăzut pe măsură ce apare ameliorarea; cu toate acestea, întreruperea completă este dificilă. Azatioprina poate fi, de asemenea, eficientă. Doza uzuală este de 2 până la 3 mg/kg, administrată oral, în fiecare zi, după o doză inițială mai mică.

La persoanele cu dizabilitate marcată, plasmafereza sau administrarea intravenoasă de imunoglobuline pot fi benefice. De asemenea, poate ajuta la stabilizarea pacienților înainte de timectomie și la tratarea crizelor acute. Micofenolatul de mofetil, un imunosupresor, a fost, de asemenea, utilizat, iar studiile preliminare indică faptul că oferă ameliorare simptomatică și permite reducerea dozei de corticosteroizi.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

► Când să se spitalizeze

- Pacienți cu exacerbare acută sau afecțiuni respiratorii.
- Persoane care necesită plasmefereză.
- Pacienți care încep tratamentul cu corticosteroizi.
- Pentru timectomie.

Benatar M și colab. Raport de dovezi: tratamentul medical al miasteniei oculare (o analiză bazată pe dovezi). Raportul Subcomitetului pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie. Neurology. 12 iunie 2007;68(24):2144-9. [PMID: 17460154]

Chaudhuri A și colab. Criza miastenică. QJM. 2009 februarie; 102(2): 97-107. [PMID: 19060020]

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

2. Sindromul miastenic (sindromul Lambert-Eaton)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Slăbiciune variabilă care aproape întotdeauna se ameliorează odată cu activitatea .
- Sunt posibile și simptome de disfuncție autonomă .
- Se poate constata un istoric de boală malignă .

Informații generale

Sindromul miastenic (Tabelul 39-13) poate fi asociat cu carcinomul cu celule mici, poate apărea înainte de diagnosticarea tumorii și, ocazional, poate apărea în anumite boli autoimune. O anomalie în eliberarea de acetilcolină se observă ca răspuns la un impuls nervos, rezultată dintr-un anticorp al canalului de calciu voltaj-dependent de tip P/Q, provocând slăbiciune, în special a mușchilor proximali ai membrelor. Cu toate acestea, spre deosebire de miastenia gravis, intensitatea contracției crește constant odată cu contracția susținută. Diagnosticul poate fi confirmat prin teste electrofiziologice, deoarece răspunsul muscular la stimularea nervului său motor este mult amplificat dacă nervul este stimulat în mod repetat la viteze mari, chiar și în mușchii fără slăbiciune clinică.

Tratamentul cu plasmoferează și imunosupresoare (prednison și azatioprină) duce la ameliorare clinică și electrofiziologică, pe lângă terapia țintită a tumorii atunci când este prezentă. Prednisonul se inițiază de obicei cu o doză zilnică de 60 până la 80 mg, iar azatioprina cu o doză zilnică de 2 mg/kg. Clorhidratul de guanidină (25 până la 50 mg/kg/zi în doze divizate) este uneori util la pacienții cu limitări severe, dar efectele adverse ale medicamentului includ supresia măduvei osoase. Răspunsul la tratamentul cu medicamente anticolinesterazice, cum ar fi piridostigmina sau neostigmina, singure sau în combinație cu guanidină, este variabil.

Pourmand R. Sindromul miastenic Lambert-Eaton. Front Neurol Neurosci. 2009;26:120-5. [PMID: 19349709]

3. Botulism

Toxina *Clostridium botulinum* previne eliberarea de acetilcolină la nivelul joncțiunilor neuromusculare și al sinapselor autonome . Botulismul apare cel mai adesea după ingerarea alimentelor conservate contaminate acasă și este sugerat de apariția bruscă a unei slăbiciuni severe, fluctuante, la o persoană anterior sănătoasă. Simptomele încep la 72 de ore după ingerarea toxinei și pot progresa pe parcursul a câteva zile. Manifestările tipice includ diplopie, ptoză, slăbiciune facială, disfagie și voce nazală, urmate de insuficiență respiratorie și, în final, slăbiciune care afectează extremitățile distale. Vederea încețoșată (cu pupile dilatate, nereactive) este caracteristică, iar gura uscată, constipația (ileus paralitic) și hipotensiune arterială posturală pot fi, de asemenea, prezente. Senzația este păstrată, iar reflexele tendinoase nu sunt afectate, cu excepția cazului în care mușchii afectați sunt foarte slăbiți. Dacă se suspectează diagnosticul, autoritatea sanitară locală trebuie notificată și o probă de ser sau o probă din alimentele contaminate (dacă este disponibilă) trebuie trimisă pentru testarea toxinei. Diagnosticul poate fi susținut prin studii electrofiziologice; Stimularea repetitivă a nervilor motori la ritmuri rapide induce o reacție musculară cu creștere progresivă a dimensiunii.

Pacienții trebuie spitalizați dacă este necesar suport respirator. Tratamentul constă în administrarea de antitoxină trivalentă, odată ce s-a stabilit că pacientul nu este alergic la serul cabalin. Ocazional, forța musculară poate fi crescută cu clorhidrat de guanidină (25 până la 50 mg/kg/zi în doze divizate), ceea ce facilitează eliberarea de acetilcolină la nivelul terminațiilor nervoase. Anticolinesterazele nu sunt utile. Suportul respirator și alte măsuri de susținere trebuie asigurate, după cum este necesar. Detalii suplimentare sunt furnizate în Capitolul 33.

4. Tulburări legate de utilizarea aminoglicozidelor

Antibioticele aminoglicozidice, cum ar fi gentamicina, pot produce o tulburare clinică similară botulismului, deoarece previn eliberarea acetilcolinei la nivelul terminațiilor nervoase, dar simptomele dispar rapid pe măsură ce medicamentul cauzator este eliminat din organism. Aceste antibiotice sunt foarte periculoase la persoanele cu tulburări de transmitere neuromusculară preexistente, așa că este recomandat să le evitați la persoanele cu miastenie gravis.

TULBURĂRI MIOPATE

1. Distrofii musculare

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Slăbiciune musculară cu distribuție caracteristică.
- Vârsta de debut și modelul de moștenire depind de distrofia specifică.

Informații generale

Aceste tulburări miopatice ereditare sunt recunoscute prin slăbiciune și atrofie musculară progresivă. Sunt subdivizate în funcție de modul de moștenire, vârsta de debut și caracteristicile clinice, așa cum se arată în Tabelul 24-8. În tipul Duchenne, există adesea pseudohipertrofie la un moment dat; individul prezintă frecvent capacitate intelectuală redusă, cu probabile deformări scheletice, contracturi musculare și anomalii cardiace. Concentrațiile serice de creatin kinază sunt crescute, în special în variantele Duchenne și Becker; acestea sunt, de asemenea, ușor crescute în distrofia musculară a cingăturii membrelor. Electromiografia ajută la confirmarea faptului că slăbiciunea este miopatică și nu neurogenă. În mod similar, examenul histopatologic al unui...

tración de analgésicos simples debe limitarse a 15 días o menos al mes; los analgésicos combinados deben limitarse a menos de 10 días por mes.

Prelevarea de probe musculare ajută la confirmarea faptului că slăbiciunea este rezultatul unei afecțiuni musculare primare și la diferențierea diferitelor boli musculare.

Opinion Neurol. Octombrie 2008;21(5):576-84. [PMID: 18769252]
Tawil R și colab. Distrofie musculară facioscapulohumerală. Muscle Nerve. Iulie 2006;34(1):1-15. [PMID: 16508966]
Trollet C și colab. Terapia genică pentru distrofia musculară: progrese actuale și

Cuadro 24-8. Distrofias musculares.[1]

Trastorno	Herencia	Edad de inicio (años)	Distribución	Pronóstico	Locus genético
Tipo Duchenne	Recesiva ligada al cromosoma X	1-5	Pélvica, luego cinturón escapular; más tarde, extremidades y músculos respiratorios.	Progresión rápida. Muerte en unos 15 años después del inicio.	Xp21
De Becker	Recesiva ligada al cromosoma X	5-25	Pélvica, luego cinturón escapular.	Progresión lenta. Puede tener una esperanza de vida normal.	Xp21
Cinturón de extremidades (de Erb)	Autosómica recesiva, dominante o esporádica	10-30	Pélvica o cinturón escapular al principio, luego diseminación a otros sitios.	Gravedad y velocidad de progresión variables. Posible discapacidad grave en la edad madura.	Múltiple
Fascioescapulohumeral	Autosómica dominante	Cualquier edad	Cara y cinturón escapular al principio; más tarde cinturón pélvico y extremidades inferiores.	Progresión lenta. Discapacidad menor. Casi siempre esperanza de vida normal.	4q35
De Emery-Dreifuss	Recesiva ligada al cromosoma X o autosómica dominante	5-10	Humeroperonea o escapuloperonea.	Variable.	Xq28, 1q21.2
Distal	Autosómica dominante o recesiva	40-60	Inicio distal en las extremidades; más tarde hay afección proximal.	Progresión lenta.	2p13, 14q12
Ocular	Autosómica dominante (puede ser recesiva)	Cualquier edad (casi siempre 5-30)	Músculos oculares externos; también puede haber debilidad ligera de la cara, cuello y extremidades superiores.		
Oculofaríngeo	Autosómica dominante	Cualquier edad	Como en la modalidad ocular, pero con disfagia.		14q11.2-q13
Distrofia miotónica	Autosómica dominante	Cualquier edad (casi siempre 20-40)	Cara, cuello, parte distal de extremidades.	Progresión lenta.	19q13.2-q13.3; 3q13.3-q24

[1]No todos los loci genéticos son posibles de mostrar.

În distrofia musculară Duchenne, a fost identificată o anomalie genetică pe brațul scurt al cromozomului X. Gena afectată codifică proteina distrofină, care este semnificativ redusă sau absentă în țesutul muscular al pacienților cu această boală. Concentrațiile de distrofină sunt aproape întotdeauna normale în varianta Becker, dar prezintă modificări calitative.

Distrofia musculară Duchenne poate fi detectată la începutul sarcinii la aproximativ 95% dintre femei prin testare genetică; în stadiile ulterioare ale sarcinii, sondele ADN pot fi utilizate pe țesutul fetal obținut în acest scop prin amniocenteză. Tabelul 24-8 enumeră genele care cauzează alte distrofii musculare.

Nu există un tratament specific pentru distrofiile musculare , dar este important să se încurajeze pacienții să ducă o viață cât mai normală posibil. Prednisonul (0,75 mg/kg/zi) îmbunătățește forța și funcția musculară la copiii cu distrofie musculară Duchenne, deși efectele adverse trebuie monitorizate. Repausul prelungit la pat trebuie evitat, deoarece inactivitatea agravează adesea boala musculară subiacentă. Kinetoterapia și procedurile ortetice ajută la contracararea deformărilor sau contracturilor.

Angelini C. Rolul corticosteroizilor în distrofia musculară: o evaluare critică. Muscle Nerve. Octombrie 2007;36(4):424-35. [PMID: 17541998]
Guglieri M și colab. Distrofii musculare ale membrelor și ale centurii. Curr

perspective viitoare. Expert Opinion Biol Ther. Iulie 2009;9(7):849-66. [PMID: 19527108]

2. Distrofie miotonică

Distrofia miotonică, o tulburare ereditară dominantă, cu progresie lentă, se manifestă aproape întotdeauna în al treilea sau al patrulea an de viață.

Miotonia se manifestă de obicei la vârsta adultă, deși uneori poate apărea în copilărie. Defectul genetic este localizat pe brațul lung al cromozomului 19 în miotonia de tip 1. Miotonia provoacă rigiditate musculară și este recunoscută prin întârzierea marcată înainte ca mușchii să se poată relaxa după contracție. Aceasta poate fi adesea demonstrată clinic prin relaxarea întârziată a mâinii după o prindere susținută sau prin percuția unui fascicul muscular. În plus, există slăbiciune și atrofie a mușchilor faciali, sternocleidomastoidian și ai membrelor distale. Manifestările clinice conexe includ cataractă, chelie frontală, atrofie testiculară, diabet, anomalii cardiace și deficiență intelectuală. În distrofia miotonică de tip 2, manifestările clinice sunt similare, dar este afectată o genă diferită (3q21.3). Studiile electromiografice ale mușchilor afectați relevă descărcări miotonice, pe lângă modificări sugestive pentru miopatie.

Este dificil de stabilit dacă tratamentul medicamentos pentru miotonie este sigur sau eficient. Miotonia este adesea tratată cu fenitoină (100 mg de trei ori pe zi), sulfat de chinină (300 până la 400 mg de trei ori pe zi) sau procainamidă (0,5 până la 1 g de patru ori pe zi). Mai recent, s-au utilizat tocainida și mexiletina. Fenitoina este preferată deoarece celelalte medicamente au efecte nedorite asupra conducerii cardiace. Tratamentul nu afectează slăbiciunea sau evoluția afecțiunii.

Miller TM. Diagnostic diferențial al tulburărilor miotonice. Muscle Nerve. Martie 2008;37(3):293-9. [PMID: 18067134]
Trip J și colab. Tratament medicamentos pentru miotonie. Cochrane Database Syst Rev. 25 ianuarie 2006;(1):CD004762. [PMID: 16437496]

3. Miotonie congenitală

Miotonia congenitală este adesea moștenită ca trăsătură dominantă . Gena cauzatoare poate fi localizată pe brațul lung al cromozomului 7. De obicei, există miotonie generalizată fără slăbiciune de la naștere, dar simptomele pot să nu apară până în copilărie. Persoanele afectate se plâng de rigiditate musculară care se agravează odată cu frigul și inactivitatea și este ameliorată prin exerciții fizice. O altă caracteristică este hipertrofia musculară, uneori pronunțată. O formă recesivă cu debut tardiv este însoțită de slăbiciune ușoară și atrofie a mușchilor distali. Tratamentul cu sulfat de chinină, procainamidă, tocainidă, mexiletină sau fenitoină ajută la ameliorarea miotoniei, ca în distrofia miotonică.

4. Polimiozită și dermatomiozită

Vezi capitolul 20.

5. Miozita cu corpi de incluziune

Această afecțiune, de cauză necunoscută, începe insidios , aproape întotdeauna după vârsta mijlocie, cu slăbiciune proximală progresivă, mai întâi la nivelul extremităților inferioare și apoi la nivelul extremităților superioare; afectează și mușchii faciali și faringieni. Adesea, slăbiciunea începe la nivelul cvadricepsului din extremitățile inferioare și al flexorilor antebrațului din extremitățile superioare. Slăbiciunea distală este de obicei ușoară. Nivelurile serice de creatin kinază sunt normale sau crescute. Diagnosticul este confirmat prin biopsie musculară. Tratamentul cu corticosteroizi și imunosupresor este aproape niciodată eficient, dar imunoglobulina intravenoasă oferă uneori un beneficiu moderat.

Machado P și colab. Miozita sporadică cu corpi incluzivi: un mister nerezolvat . Acta Reumatol Port. 2009 apr-iun;34(2A):161-82. [PMID: 19474772]

6. Miopatii mitocondriale

Acestea constituie un grup de afecțiuni cu manifestări clinice diverse care, în studiul histopatologic al mușchilor scheletici cu colorație Gomori modificată, prezintă „fibre roșii zdrențuite" caracteristice, cu acumulări de mitocondrii anormale. Subiecții pot prezenta oftalmoplegie externă progresivă sau slăbiciune a membrelor, exacerbată sau indusă de activitate. Alți pacienți manifestă disfuncție neurologică centrală, epilepsie mioclonică (epilepsie mioclonică, sindromul fibrelor roșii zdrențuite sau MERRF *[epilepsie mioclonică, sindromul fibrelor roșii zdrențuite])* sau o combinație de miopatie, encefalopatie, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral. Aceste afecțiuni rezultă din anomalii separate ale ADN-ului mitocondrial (Capitolul 20). Tratamentul este simptomatic și paliativ, deși sunt în curs de investigare mai multe abordări experimentale.

La pacienții care primesc zidovudină pentru tratamentul SIDA și la persoanele care utilizează *terapie antiretrovirală extrem de activă (HAART)* pentru infecția cu HIV-1, apare miopatia mitocondrială cu **lipodistrofie** , în care se acumulează grăsime în mușchi.

Rahman S și colab. Diagnostic și terapie în tulburările neuromusculare: diagnostic și noi tratamente în bolile mitocondriale. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 sept.;80(9):943-53. [PMID: 19684231]

7. Miopatii legate de alte afecțiuni

Miopatia poate apărea în asociere cu hipokaliemia cronică , orice endocrinopatie și la persoanele care iau corticosteroizi, clorochină, colchicină, clofibrat, emetină, acid aminocaproic, lovastatină, tosilat de bretiliu sau medicamente care induc deficit de potasiu. Slăbiciunea este predominant proximală, iar creatin kinaza serică este aproape întotdeauna normală, cu excepția hipotiroidismului și a unor miopatii toxice. Tratamentul este îndreptat către cauza subiacentă. Miopatia apare și în alcoolismul cronic, în timp ce necroza musculară acută reversibilă poate apărea la scurt timp după intoxicația acută cu alcool. Miopatia inflamatorie apare la persoanele care iau penicilamină. Miotonia poate fi indusă de clofibrat și, uneori, miotonia preexistentă este exacerbată sau demascată din cauza utilizării relaxantelor musculare depolarizante (de exemplu, suxametoniu), blocantelor P (de exemplu, propranolol), fenoterolului, ritodrinei și, eventual, a unor diuretice.

► Când să se facă referire

Toți pacienții trebuie trimiși la un medic (pentru a stabili diagnosticul și cauza subiacentă).

► Când să se spitalizeze

- Pentru asistență respiratorie.
- Din cauza rabdomiolizei.

SINDROMUL DE PARALIZIE PERIODICĂ

Paralizia periodică poate avea o origine familială (moștenire dominantă). Sindroamele descrise sunt modificări ale canalelor ionice care se manifestă ca o excitabilitate alterată a membranei musculare, adesea sensibilă la potasiu, și produc episoade de slăbiciune flască sau paralizie, uneori legate de modificări ale concentrației plasmatice de potasiu. Forța este normală între atacuri. Majoritatea cazurilor sunt explicate prin mutații ale genelor care codifică trei canale ionice *[CACNA1S (1q32), SCN4A (17q23.1-q25.3)* și *KCNJ2 (17q23.1-q24.2)]*. **Paralizia periodică hipokaliemică este** asociată cu mutații ale genelor *CACNL1A3, SCN4A* sau *KCNE3 (11q13-q14)* și se caracterizează prin atacuri care tind să apară la trezire, după exerciții fizice sau după o masă copioasă și care pot dura câteva zile. Pacienții trebuie să evite eforturile excesive. O dietă săracă în carbohidrați și sare ajută la prevenirea episoadelor, la fel ca și acetazolamida, 250 până la 750 mg/zi. Blocantele P-adrenergice neselective previn, de asemenea, crizele paralitice recurente. O criză continuă poate fi oprită cu clorură de potasiu administrată oral sau intravenos, cu condiția ca electrocardiograma să poată fi monitorizată și funcția renală să fie adecvată. La bărbații tineri asiatici, aceasta este adesea asociată cu

hipertiroidism și a fost, de asemenea, legată de polimorfismul genei *CACNA1S;* tratamentul tulburării endocrine previne recurențele. În **paralizia periodică hiperkaliemică ,** care este asociată în principal cu mutații ale genei *SCN4A* , crizele tind să apară după exerciții fizice, dar cel mai adesea durează mai puțin de 1 oră. Acestea pot fi oprite cu gluconat de calciu intravenos (1 până la 2 g) sau diuretice intravenoase (furosemid, 20 până la 40 mg), glucoză sau glucoză plus insulină. Administrarea zilnică de acetazolamidă sau clorotiazidă previne recurențele. **Paralizia periodică normokaliemică** are un tablou clinic similar cu cel al variantei hiperkaliemice, dar concentrația plasmatică de potasiu rămâne normală în timpul atacurilor; tratamentul include acetazolamidă.

► Când să se facă referire

Toți pacienții ar trebui trimiși la un specialist.

Venance SL și colab. Paraliziile periodice primare: diagnostic, patogeneză și tratament. Brain. Ianuarie 2006;129(Pt 1):8-17. [PMID: 16195244]

Tulburări psihiatrice

Stuart J. Eisendrath, MD
Jonathan E. Lichtmacher, MD

25

V. TULBURĂRI PSIHIATRICE COMUNE

TULBURĂRI DE STRES ȘI DE ADAPTARE (tulburări situaționale)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Anxietate sau depresie, în mod evident secundară unui stres identificabil.
- Simptomele ulterioare de anxietate sau depresie sunt adesea declanșate de un stres similar, mai puțin sever.
- Pacientul folosește frecvent alcoolul și drogurile ca metodă de autotratament.

Generalități

Stresul există atunci când capacitatea de adaptare a unui individ este subminată de evenimente. Incidentul poate fi nesemnificativ din punct de vedere obiectiv, iar chiar și schimbările favorabile (de exemplu, promovarea și transferul) care necesită un comportament adaptiv pot produce stres. Fiecare persoană are o definiție subiectivă a stresului, iar răspunsul la acesta depinde de personalitatea și resursele sale fiziologice.

Există opinii diferite cu privire la evenimentele care sunt cele mai susceptibile de a declanșa reacții la stres. Cauzele stresului variază la diferite vârste; de exemplu, la vârsta tânără, sursele de stres includ căsătoria sau relațiile părinte-copil, relațiile de muncă și lupta pentru atingerea stabilității financiare; la vârsta mijlocie, accentul se mută pe schimbarea relațiilor conjugale, problemele legate de părinții în vârstă și cele legate de copiii adulți care au propriile situații stresante; la bătrânețe, principalele preocupări se referă la pensionare, scăderea capacității fizice, pierderi personale semnificative și gânduri legate de moarte.

Manifestări clinice

Reacția unei persoane la stres poate include anxietate sau depresie, un simptom fizic, evitarea, consumul de alcool, o aventură romantică sau multe alte opțiuni. Răspunsurile subiective comune includ frica (de reapariția evenimentului stresant), furia (datorată frustrării), vinovăția (datorată impulsurilor agresive) și rușinea (datorată neputinței). Stresul acut și reactivat se poate manifesta ca neliniște, iritabilitate, oboseală, un răspuns crescut la tresărire și un sentiment de tensiune. Incapacitatea de concentrare, tulburările de somn (insomnie, coșmaruri) și preocupările somatice duc adesea la automedicație, de obicei cu alcool sau alte deprimante ale sistemului nervos central. Comportamentul maladaptativ ca răspuns la stres se numește tulburare de adaptare, iar simptomul principal este specificat (de exemplu, „tulburare de adaptare cu dispoziție depresivă").

Diagnostic diferențial

Tulburările de adaptare trebuie distinse de tulburările de anxietate, afective și de personalitate exacerbate de stres, precum și de tulburările somatoforme cu factor psihologic asociat. Tulburările de adaptare se pot prezenta cu simptome care se suprapun cu altele, cum ar fi simptomele de anxietate, dar apar ca o consecință a unui factor stresant identificabil, cum ar fi o situație de muncă complexă sau destrămarea unei relații romantice. Tulburările de adaptare sunt diagnosticate atunci când simptomele nu îndeplinesc criteriile pentru o altă tulburare specifică.

Tratament

A. Comportamental

Tehnicile de reducere a stresului includ ameliorarea imediată a simptomelor (de exemplu, respirația într-un sac în caz de hiperventilație) sau identificarea și eliminarea la timp a unui factor de stres înainte de apariția completă a simptomelor. Este adesea util ca pacientul să țină un jurnal al factorilor declanșatori ai stresului, precum și al răspunsurilor și factorilor de ameliorare a stresului. Tehnicile de relaxare și exercițiile fizice ajută, de asemenea, la diminuarea reacției la evenimente stresante.

B. Social

Reacțiile la stres la crizele de viață depind de tulburări psihosociale, iar cei care suferă de acestea prezintă adesea simptome somatice. Deși nu este ușor pentru pacient să facă schimbările necesare (pentru că altfel acestea ar fi fost făcute mult mai devreme), este important ca terapeutul să stabilească contextul problemei, deoarece sistemul de negare al pacientului poate ascunde problemele. Clarificarea problemei permite pacientului să o vizualizeze în contextul vieții sale.

C. Psihologic

Psihoterapia prelungită și aprofundată este rareori necesară în cazurile de răspuns la stres izolat sau tulburare de adaptare.

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

Psihoterapia suportivă (vezi mai sus), cu accent pe aici și acum și pe întărirea apărării existente, este o strategie utilă pentru a permite timpului și propriei adaptabilități a pacientului să își restabilească nivelul anterior de funcționare.

D. Doctor

Utilizarea judicioasă a sedativelor (de exemplu, lorazepam, 0,5 până la 1 mg administrat oral de două sau trei ori pe zi) pentru o perioadă limitată și ca parte a unui plan de tratament complex poate ameliora simptomele acute de anxietate. Problemele apar atunci când situația devine cronică din cauza unui tratament inadecvat sau când strategia de tratament în sine promovează cronicizarea.

► Prognoză

Revenirea la o funcționalitate satisfăcătoare după o perioadă scurtă de timp face parte din tabloul clinic al acestui sindrom. Rezolvarea poate fi întârziată dacă răspunsurile celorlalți la dificultățile pacientului sunt neintenționat dăunătoare sau dacă beneficiile secundare depășesc avantajele recuperării. Cu cât simptomele persistă mai mult, cu atât prognosticul este mai rău.

Alim TN și colab. Traumă, reziliență și recuperare la o populație afro-americană cu risc ridicat. Am J Psychiatry. Decembrie 2008;165(12):1566-75. [PMID: 19015233]

Birnie K și colab. Beneficii psihologice pentru pacienții cu cancer și partenerii acestora care participă la programe de reducere a stresului bazate pe mindfulness (MBSR). Psycho oncology. 16 noiembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire]. [PMID: 19918956]

Katon WJ și colab. Diseminarea intervențiilor de sănătate mintală bazate pe dovezi : importanță pentru domeniul traumei. J Trauma Stress. Octombrie 2006;19(5): 611-23. [PMID: 17075915]

TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Exposición a un eveniment traumático (que pone en peligro la vida).

► Simptome precum flashback-uri, imagini intruzive și coșmaruri, care reprezintă adesea o nouă retrăire a evenimentului.

► Simptomele de evitare includ amorțeală, izolare socială și evitarea stimulilor legați de eveniment.

► Creșterea stării de veghe, cum ar fi reacții de tresărire și dificultăți la adormire.

► Simptome care perturbă desfășurarea activităților.

► Informații generale

Tulburarea de stres posttraumatic (PTSD) este inclusă în tulburările de anxietate din DSM-IV. Este un sindrom caracterizat prin retrăirea unui eveniment traumatic (de exemplu, viol, arsuri grave, experiențe de luptă) și o diminuare a capacității generale de reacție a individului, precum și evitarea persistentă a stimulilor asociați cu trauma. *Sondajul Național de Readaptare a Veteranilor din Vietnam* a arătat că 53,4% dintre veteranii de sex masculin și 48,1% dintre veteranii de sex feminin ai Războiului din Vietnam prezintă unele simptome de PTSD, 60% dintre aceștia experimentând sindromul complet. În rândul veteranilor de sex masculin, 44,7% au o prevalență pe viață a abuzului de alcool sau alte substanțe, iar 13% dintre aceștia se confruntă în prezent cu abuz sau dependență de substanțe. Datele indică faptul că 13% dintre veteranii care au servit în Irak și 6% dintre cei care au servit în Afganistan au prezentat PTSD. *Raportul Sondajului Național de Comorbiditate din SUA din 2005* a constatat că 6,8% dintre adulți au avut o prevalență pe viață a PTSD, cu o prevalență de 3,6% la acea vreme. S-a observat că femeile au avut rate de două ori mai mari decât bărbații. PTSD este mai frecvent atunci când evenimentul traumatic este asociat cu vătămări fizice decât atunci când nu este asociat. Multe persoane cu PTSD (20 până la 40%) au experimentat alte probleme asociate, cum ar fi divorțul, problemele legate de creșterea copiilor, problemele juridice și abuzul de substanțe. După atacurile teroriste de la Turnurile Gemene din 11 septembrie 2001, s-a estimat că prevalența PTSD a variat între 4,7 și 10,2% în populația generală și a fost asociată cu funcționare deficitară și consum crescut de substanțe.

► Manifestări clinice

Pacienții cu PTSD prezintă hiperreactivitate fiziologică , inclusiv reacții de tresărire exagerate, gânduri intruzive legate de traumă, iluzii, asocieri excesive cu trauma, tulburări de somn, coșmaruri, vise recurente despre eveniment, control deficitar al impulsurilor, dificultăți de concentrare și hipervigilență. Simptomele pot fi declanșate sau exacerbate de evenimente care amintesc de factorul stresor inițial. Simptomele apar adesea după o perioadă lungă de latență (de exemplu, abuzul în copilărie poate duce la PTSD cu debut tardiv).

Diagnostic diferențial

În 75% din cazuri, PTSD se prezintă cu depresie comorbidă sau tulburare de panică, ceea ce complică simptomatologia acestor trei afecțiuni din cauza suprapunerii. Cheia diagnosticării PTSD constă în experiența actuală a pacientului de expunere la un eveniment care îi pune viața în pericol sau la evenimentul care amenință viața sau siguranța individului sau a unei terțe părți, urmată de simptome intruzive (de exemplu, *flashback-uri* , coșmaruri) sau simptome de evitare (de exemplu, evadare sau retragere). Tulburarea de stres acut apare în timpul sau imediat după un eveniment traumatic și prezintă multe dintre simptomele PTSD, dar nu durează mai mult de două până la 28 de zile. Unele persoane cu trăsături disociative, cum ar fi tulburarea de personalitate borderline, pot imita unele dintre simptomele PTSD, dar aceste tulburări sunt de obicei legate de abuzul cronic asupra copiilor, mai degrabă decât de un eveniment traumatic specific.

► Tratament

A. Psihoterapie

Psihoterapia ar trebui să înceapă cât mai curând posibil după un eveniment traumatic și ar trebui să fie scurtă (de obicei constând în

(opt până la doisprezece ședințe), odată ce persoana se află într-un mediu sigur. Terapia cognitiv-comportamentală, terapia de expunere și desensibilizarea și reprocesarea prin mișcări oculare (EMDR) s-au dovedit eficiente în reducerea semnificativă a duratei simptomelor. În toate aceste tehnici, individul se confruntă cu situația traumatică și învață să o privească cu mai puțină reactivitate. Debriefing-ul psihologic post-traumatic imediat , considerat odinioară critic pentru prevenirea PTSD, este acum văzut ca o tehnică ineficientă și potențial dăunătoare. Sindroamele de stres post-traumatic răspund la intervenții care ajută pacientul să integreze evenimentul ca un proces adaptativ, permițându-i să recunoască un grad de măiestrie în supraviețuirea acestuia. Problemele conjugale reprezintă o preocupare majoră pentru pacient, ceea ce face important ca medicului să trimită pacientul către o terță parte de încredere pentru consiliere conjugală atunci când este cazul.

Tratamentul inițiat târziu, adică atunci când simptomele s-au instalat, ar trebui să includă programe de încetare a consumului de alcool sau alte substanțe, psihoterapie individuală sau de grup și sisteme eficiente de sprijin social. Scopul tratamentului în acest moment este de a facilita recuperarea după trauma care a fost blocată de la producerea evenimentului.

B. Medicamente

Tratamentul precoce cu blocante ale receptorilor P (de exemplu, propranolol la o doză zilnică de 80 până la 160 mg) pentru a reduce activarea adrenergică poate reduce simptomele periferice de anxietate (de exemplu, tremor sau palpitații) și poate fi util în prevenirea dezvoltării PTSD; cu toate acestea, acest tratament este încă în curs de investigare, iar rezultatele sunt preliminare. Antidepresivele, în special inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS *) în doză completă,* sunt utile în reducerea depresiei, atacurilor de panică, tulburărilor de somn și răspunsurilor de tresărire la pacienții cu PTSD cronic. Sertralina și paroxetina au fost aprobate de *Food and Drug Administration* (FDA) pentru această indicație. Medicamentele anticonvulsivante, cum ar fi carbamazepina (400 până la 800 mg oral zilnic), pot reduce impulsivitatea și dificultatea de a controla furia. Benzodiazepinele, cum ar fi clonazepamul (doză zilnică de 1 până la 4 mg administrată oral, în una sau două doze pe zi), reduc simptomele de anxietate, cum ar fi atacurile de panică; Totuși, medicii pot fi îngrijorați de dezvoltarea dependenței de medicament, în special la pacienții cu antecedente de abuz sau dependență de substanțe. Blocantele ***alfa*** - adrenergice, cum ar fi prazosina (2 până la 10 mg oral la culcare), au fost utilizate eficient pentru a reduce coșmarurile și a îmbunătăți calitatea somnului la pacienții cu PTSD.

► Prognoză

Prognosticul este mai bun cu cât tratamentul începe mai devreme după traumă. Aproape jumătate dintre pacienți prezintă simptome cronice. Prognosticul este mai bun la persoanele cu funcționare psihiatrică adecvată înainte de tulburare. Persoanele cu tulburare de stres acut au aproape întotdeauna un prognostic mai bun decât cele cu tulburare de stres posttraumatic întârziat. Persoanele care trec printr-un eveniment traumatic din cauza unui dezastru natural (de exemplu, cutremur sau uragan) tind să aibă un prognostic mai bun decât cele care suferă traume cauzate de oameni (de exemplu, viol sau luptă).

Mellman T și colab. Tulburarea de stres posttraumatic: caracteristici și tratament. J Clin Psychiatry. Ianuarie 2008;69(1):e2. [PMID: 18312029]
Sijbrandij M și colab. Tratamentul tulburării de stres posttraumatic acut cu terapie cognitiv-comportamentală scurtă: un studiu controlat randomizat. Am J Psychiatry. Ianuarie 2007;164(1):82-90. [PMID: 17202548]
Stevens LM și colab. Pagina pacientului JAMA. Tulburare de stres posttraumatic. JAMA. 1 august 2007;298(5):588. [PMID: 17666680]
Taylor FB și colab. Efectele prazosinului asupra măsurătorilor obiective ale somnului și simptomelor clinice în tulburarea de stres posttraumatic cauzată de traume civile: un studiu controlat cu placebo. Biol Psychiatry. 15 martie 2008;63(6):629-32. [PMID: 17868655]
Zhang W și colab. Tulburarea de stres posttraumatic: o evaluare a farmacoterapiilor existente și a noilor strategii. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(12):1861-70. [PMID: 17696789]

TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y TRASTORNOS DISOCIATIVOS

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Anxietate evidentă sau o manifestare clară a unui mecanism de apărare (cum ar fi o fobie), sau ambele.
- Nu se limitează la o tulburare de adaptare.
- Simptome somatice referibile la sistemul nervos autonom sau la un anumit sistem de organe (de exemplu, dispnee, palpitații, parestezii).
- Nu este rezultatul unor tulburări fizice, tulburări psihiatrice (cum ar fi schizofrenia) sau abuz de substanțe (de exemplu, cocaină).

► Informații generale

Stresul, frica și anxietatea tind să interacționeze. Principalele componente ale anxietății sunt psihologice (tensiune, frică, dificultăți de concentrare, neliniște) și somatice (de exemplu, tahicardie, hiperventilație, palpitații, tremor, diaforeză). Pot exista simptome care afectează diverse sisteme de organe (de exemplu, tractul digestiv). Oboseala și tulburările de somn sunt frecvente. Simptomele simpatomimetice ale anxietății sunt un răspuns al sistemului nervos central și întăresc și mai mult anxietatea. Această anxietate poate deveni auto-sustenabilă, deoarece simptomele întăresc reacția, creând un cerc vicios. Acest lucru apare adesea atunci când anxietatea este un epifenomen al altor tulburări medicale sau psihiatrice.

Anxietatea poate fluctua și poate duce la atacuri de anxietate acute care uneori devin cronice. Atunci când sunt activate unul sau mai multe mecanisme de apărare (vezi mai sus), consecințele sunt probleme bine cunoscute, cum ar fi fobii, reacții de conversie , stări disociative, obsesii și compulsii. Lipsa de structură este un factor frecvent care contribuie la aceasta, așa cum se observă la persoanele cu „nevroză de duminică”. Acestea funcționează bine în timpul săptămânii cu un plan de lucru programat, dar nu pot tolera weekendul nestructurat. Activitățile planificate tind să limiteze anxietatea, iar mulți oameni întâmpină dificultăți semnificative atunci când aceasta se pierde, cum ar fi la pensionare.

Unii cred că diversele manifestări ale anxietății nu sunt rezultatul unor conflicte inconștiente, ci mai degrabă „obiceiuri” - modele persistente de comportament dezadaptativ dobândite prin învățare. Deoarece aceste „obiceiuri” sunt dezadaptative, ele reprezintă modalități nesatisfăcătoare de a face față problemelor vieții, de unde și anxietatea rezultată. Se cere ajutor doar atunci când anxietatea devine insuportabil de dureroasă. Factorii exogeni, cum ar fi stimulentele (de exemplu, cofeina, cocaina), ar trebui considerați factori care contribuie.

► Manifestări clinice

A. Tulburare de anxietate generalizată

Dintre tulburările de anxietate semnificative clinic, aceasta este cea mai frecventă. Manifestările inițiale apar între vârstele de 20 și 35 de ani, cu o ușoară predominanță la femei. Simptomele de anxietate, inclusiv frica, îngrijorarea, iritabilitatea, dificultățile de concentrare, insomnia și tulburările somatice, sunt prezente mai multe zile decât au absentat în ultimele șase luni. Manifestările provin uneori și din sistemul cardiac (de exemplu, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale), digestiv (de exemplu, aciditate gastrică crescută, greață, durere epigastrică) și neurologic (de exemplu, cefalee, cvasi-sincopă). Focalizarea anxietății poate fi numărul de activități zilnice.

B. Tulburare de panică

Această tulburare este caracterizată prin episoade scurte, recurente și imprevizibile de anxietate intensă, însoțite de manifestări fiziologice marcate. **Agorafobia** , o teamă de a se afla în locuri din care evadarea este dificilă, cum ar fi spațiile deschise sau locurile publice, poate fi prezentă, determinând individul să se izoleze acasă. Semnele și simptomele tulburătoare, cum ar fi dificultăți de respirație, bătăi rapide ale inimii, palpitații, dureri de cap, amețeli, parestezii, senzație de sufocare, senzații de sufocare, greață și balonare, sunt legate de sentimentele de pericol iminent (răspuns la alarmă). Deși aceste simptome se pot suprapune cu disconfortul fizic întâlnit în tulburările somatoforme, cheia diagnosticării tulburării de panică constă în durerea și suferința psihologică pe care individul le exprimă.

Atacurile de panică **în timpul somnului** (care nu sunt coșmaruri) apar în aproximativ 30% din cazurile de tulburare de panică. Toți acești pacienți dezvoltă anxietate anticipativă, ceea ce le limitează și mai mult viața de zi cu zi. Tulburarea de panică tinde să fie ereditar , cu debut aproape întotdeauna înainte de vârsta de 25 de ani; afectează 3 până la 5% din populație, cu un raport femei-bărbați de 2:1. Perioada premenstruală este asociată cu o vulnerabilitate crescută. Pacienții sunt supuși frecvent evaluărilor medicale de urgență (de exemplu, pentru „infarct miocardic” sau „hipoglicemie”) înainte de stabilirea diagnosticului corect. Simptomele gastrointestinale sunt foarte frecvente, apărând în aproximativ o treime din cazuri. Infarctul miocardic, feocromocitomul, hipertiroidismul și reacțiile la diverse droguri ilicite pot imita tulburarea de panică. Prolapsul valvei mitrale poate fi prezent, dar nu este de obicei un factor semnificativ. Persoanele cu această tulburare, în special dacă este recurentă, devin adesea **descurajate ,** hipohondriace **,** agorafobe **și deprimate** . Acești indivizi prezintă un risc mai mare de depresie majoră și tentative de suicid cauzate de această tulburare. Abuzul de alcool (la aproximativ 20%) se datorează automedicației și nu este neobișnuit în combinație cu dependența de sedative. Unii pacienți prezintă atacuri de panică atipice însoțite de simptome asemănătoare convulsiilor, care includ adesea fenomene psihosenzoriale (se descoperă frecvent un istoric de abuz de stimulente). Aproximativ 25% dintre cei afectați de tulburarea de panică suferă, de asemenea, de *tulburare obsesiv-compulsivă (TOC).*

C. Tulburare obsesiv-compulsivă

În tulburarea obsesiv-compulsivă, o idee sau un impuls irațional invadează persistent conștiința. Individul recunoaște obsesiile (gânduri recurente, cum ar fi frica de expunere la microorganisme) și compulsiile (acțiuni repetitive, cum ar fi spălarea repetată a mâinilor) ca activități absurde la care se opune rezistență, dar anxietatea este ameliorată doar prin practica ritualică a acțiunii sau prin contemplarea deliberată a ideii sau emoției care apare. Mulți pacienți nu își menționează simptomele și trebuie întrebați despre ele. Acești indivizi sunt adesea previzibili, ordonați, conștiincioși și inteligenți - trăsături observate în multe comportamente compulsive, cum ar fi mâncatul excesiv urmat de vărsături autoinduse și exerciții fizice compulsive. Există o oarecare suprapunere între TOC și alte comportamente („spectrul TOC”), care includ ticuri, tricotilomania (smulgerea părului), onicofagia (roaderea unghiilor), hipohondria, sindromul Tourette și tulburările de alimentație (Capitolul 29). Incidența TOC în populația generală este de 2 până la 3%, mult mai mare decât se recunoștea anterior. În plus, există o morbiditate ridicată asociată cu depresia majoră în TOC; Două treimi dintre pacienții cu TOC experimentează depresie majoră la un moment dat. Proporția bărbaților și femeilor este similară, iar cele mai mari rate apar în rândul tinerilor, divorțaților, separaților și șomerilor (toate categoriile cu stres ridicat). Anomaliile neurologice în coordonarea motorie fină și mișcările involuntare sunt frecvente. În condiții de stres extrem, unii dintre acești pacienți prezintă comportamente paranoide și halucinații, adesea legate de depresie și care pot imita schizofrenia.

D. Tulburare fobică

Idearea fobică poate fi considerată un mecanism de „deplasare” prin care pacienții transferă sentimentele de anxietate de la obiectul lor real la unul care poate fi evitat. Cu toate acestea, deoarece fobiile sunt mecanisme de apărare ineficiente, există o tendință ca acestea să crească în amploare, intensitate și număr. Fobiile sociale sunt fie globale, fie specifice; în primele, toate situațiile sociale sunt prost tolerate, în timp ce în cele din urmă se numără teama de performanțe slabe sau fobii bine definite (de exemplu, teama de poduri). Agorafobia (frica de spații deschise și zone publice) este adesea asociată cu atacuri de panică intense și apare frecvent la începutul vieții adulte, ceea ce face dificilă o viață normală.

E. Tulburare disociativă

Fuga (plecarea bruscă și neașteptată de acasă, cu incapacitatea de a-și aminti trecutul), amnezia, somnambulismul, tulburarea de identitate disociativă (tulburare de personalitate multiplă) și depersonalizarea sunt stări disociative. Reacția este declanșată de o criză emoțională. Simptomul produce o scădere a anxietății și o soluție temporară la...

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

► Tratament

În toate cazurile, trebuie excluse afecțiunile medicale subiacente (de exemplu, probleme cardiovasculare, endocrine, respiratorii și neurologice, precum și sindroamele de consum de substanțe, inclusiv atât intoxicația, cât și sevrajul). Acestea și alte tulburări pot coexista cu tulburarea de panică.

A. Doctor

1. Tulburare de anxietate generalizată. Benzodiazepinele sunt anxioliticele de elecție pentru tratamentul acut al acestei tulburări (Tabelul 25-1) și sunt eficiente aproape imediat. Antidepresivele pot fi eficiente pentru tratamentul pe termen lung al tulburării de anxietate generalizată, tulburării de panică, tulburării obsesiv-compulsive și fobiei sociale.

Toate benzodiazepinele pot fi administrate oral și sunt disponibile mai multe formulări parenterale. Benzodiazepinele, cum ar fi lorazepamul, sunt absorbite rapid atunci când sunt administrate intramuscular. În tulburările psihiatrice, benzodiazepinele sunt de obicei administrate pe cale orală; în mediile medicale controlate (de exemplu, unitatea de terapie intensivă), unde debutul rapid al depresiei respiratorii poate fi o preocupare, acestea sunt adesea administrate intravenos. Debutul acțiunii depinde de rata de absorbție (legată de proprietățile lor lipofile) și este variabilă; diazepamul și clorazepatul sunt cel mai rapid absorbite pe cale orală. Această caracteristică, împreună cu solubilitatea sa ridicată, explică tolerabilitatea diazepamului. În cazul obișnuit de anxietate, un regim de început rezonabil este diazepamul, 5 până la 10 mg oral de două ori pe zi, după cum este necesar.

Durata de acțiune a benzodiazepinelor variază în funcție de metaboliții activi pe care îi produc. De exemplu, cele precum lorazepam nu au acești metaboliți și au un timp de înjumătățire de 10 până la 20 de ore, caracteristici care le fac utile în tratarea pacienților vârstnici. Medicamentele cu acțiune ultra-scurtă, cum ar

Cuadro 25-1. Ansiolíticos e hipnóticos de uso frecuente.

Fármaco	Dosis oral diaria habitual	Dosis diaria máxima habitual
Benzodiazepinas (utilizadas para ansiedad)		
Alprazolam[1]	0.5 mg	4 mg
Clorodiazepóxido[2]	10 a 20 mg	100 mg
Clonazepam[2]	1 a 2 mg	10 mg
Clorazepato[2]	15 a 30 mg	60 mg
Diazepam[2]	5 a 15 mg	30 mg
Lorazepam[1]	2 a 4 mg	4 mg
Oxazepam[1]	10 a 30 mg	60 mg
Benzodiazepinas (utilizadas para el sueño)		
Cuazepam[2]	7.5 mg	15 mg
Estazolam[1]	1 mg	2 mg
Flurazepam[2]	15 mg	30 mg
Midazolam[3]	5 mg IV	
Temazepam[1]	15 mg	30 mg
Triazolam[4]	0.125 mg	0.25 mg
Diversos (utilizados para ansiedad)		
Buspirona[1]	10 a 30 mg	60 mg
Fenobarbital[2]	15 a 30 mg	90 mg
Diversos (utilizados para el sueño)		
Eszopiclona[4]	2 a 3 mg	3 mg
Hidrato de cloral[1]	500 mg	1 000 mg
Hidroxizina[1]	50 mg	100 mg
Ramelteón	8 mg	8 mg
Zaleplón[5]	5 a 10 mg	10 mg
Zolpidem[4]	5 a 10 mg	10 mg

[1]Vida media física intermedia (10 a 20 h).
[2]Vida media física prolongada (>20 h).
[3]Por vía intravenosa para procedimientos.
[4]Vida media física corta (1 a 6 h).
[5]Vida media física corta (alrededor de 1 h).

fi triazolam, au un timp de înjumătățire de 1 până la 3 ore și pot provoca anxietate de rebound la întreruperea tratamentului. Benzodiazepinele cu acțiune lungă, cum ar fi flurazepam și diazepam, produc metaboliți activi, au un timp de înjumătățire de 20 până la 120 de ore și trebuie evitate la vârstnici. Dozajul trebuie individualizat deoarece răspunsul variază considerabil de la o persoană la alta, iar medicamentele au o durată lungă de acțiune. Odată ce acest lucru este stabilit, o doză adecvată de la debutul simptomelor elimină necesitatea „administrării regulate de pastile", ceea ce contribuie la problemele de dependență. Tulburările de panică, în general, nu răspund la benzodiazepine, altele decât clonazepam și alprazolam. Benzodiazepine și antidepresive mai puternice sunt adesea prescrise pentru aceste tulburări. Trebuie menționat că alprazolam are un timp de înjumătățire relativ scurt și poate provoca anxietate de rebound între doze, dar există o formulă cu eliberare prelungită care atenuează o parte din această problemă.

Medicația trebuie utilizată cu precauție, indiferent dacă indicația benzodiazepinelor este anxietatea sau insomnia. Benzodiazepinele cu acțiune prelungită sunt utilizate pentru a trata simptomele de sevraj alcoolic și anxietate; benzodiazepinele cu acțiune intermediară sunt utile ca sedative pentru insomnie (de exemplu, lorazepam); iar benzodiazepinele cu acțiune scurtă (de exemplu, midazolam) sunt utilizate pentru proceduri medicale precum endoscopia.

Efectele adverse ale tuturor anxioliticelor din grupul benzodiazepinelor depind de pacient și de doză. Deoarece doza depășește nivelul necesar pentru sedare, efectele includ dezinhibiție, ataxie, dizartrie, nistagmus și delir. (Pacientul este sfătuit să nu folosească utilaje până când starea sa nu se stabilizează și nu prezintă efecte secundare.)

Există raportări de agitație paradoxală, anxietate, psihoză cu - confuzie, instabilitate emoțională și amnezie retrogradă, în special în cazul benzodiazepinelor cu acțiune scurtă. Acestea produc efecte clinice cumulative la doze repetate (în special dacă pacientul nu a avut timp să metabolizeze doza anterioară), efecte aditive la administrarea concomitentă cu o altă clasă de sedative sau alcool (multe decese care par „accidentale" rezultă din utilizarea simultană de sedative și alcool) și efecte reziduale după întreruperea tratamentului (în special în cazul medicamentelor care suferă o biotransformare lentă).

Supradozajul produce depresie respiratorie, hipotensiune arterială, șoc, comă și deces. În cazuri de supradozaj, flumazenilul, un antagonist al benzodiazepinelor, este eficient. Supradozajul (Capitolul 38) și stările de sevraj sunt urgențe medicale. Efectele secundare grave ale supradozajelor cronice includ dezvoltarea toleranței, care crește necesarul de doze, și dependența fiziologică, care provoacă simptome de sevraj similare cu cele ale alcoolului și barbituricelor (efectele întreruperii trebuie distinse de anxietatea recurentă). Întreruperea bruscă a sedativelor poate provoca convulsii severe, chiar fatale. De asemenea, au fost raportate psihoze, delir și disfuncții autonome. Durata acțiunii și timpul de expunere sunt factori importanți legați de dezvoltarea simptomelor de sevraj.

Simptomele frecvente de sevraj care apar în urma utilizării zilnice de benzodiazepine în doze mici până la moderate sunt clasificate ca somatice (tulburări de somn, tremor, greață, dureri musculare), psihologice (anxietate, lipsă de concentrare, iritabilitate, depresie ușoară) sau perceptive (lipsă de coordonare, paranoia ușoară, confuzie ușoară). Manifestarea simptomelor variază în funcție de timpul de înjumătățire al medicamentului. Nu există efecte adverse semnificative asupra altor sisteme de organe în afară de creier, iar medicamentele sunt sigure pentru majoritatea afecțiunilor. Tabelul 25-2 prezintă interacțiunile medicamentoase dintre benzodiazepine.

Antidepresivele sunt medicamentele de primă linie pentru tratamentul susținut al tulburării de anxietate generalizată și oferă avantajul de a nu provoca dependență fiziologică semnificativă. La începutul tratamentului, aceste medicamente pot provoca anxietate de la sine, așa că este adesea indicată o doză inițială, împreună cu administrarea unei benzodiazepine pentru o perioadă scurtă de timp. Venlafaxina (un inhibitor al recaptării serotoninei-norepinefrinei cu eliberare susținută) este aprobată de FDA pentru tratamentul tulburării de anxietate generalizată la doze antidepresive obișnuite. Administrarea zilnică inițială trebuie să fie cu doze mici (37,5 până la 75 mg pentru venlafaxină și 30 mg pentru duloxetină) și titrate în creștere, după cum este necesar. Se utilizează și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), cum ar fi paroxetina. Buspirona, care poate fi utilizată ca medicament de augmentare în tratamentul depresiei și al comportamentelor compulsive, este, de asemenea, eficientă pentru tulburarea de anxietate generalizată. De obicei, se administrează zilnic 15 până la 60 mg, împărțite în trei doze. Dozele mai mari tind să fie contraproductive, provocând simptome digestive și amețeli. Există o perioadă de așteptare de două până la patru săptămâni înainte ca antidepresivele și buspirona să își facă efectul, iar pacienții trebuie informați despre acest lucru. Uneori se observă tulburări de somn. Beta-blocantele, cum ar fi propranololul, pot ajuta la reducerea simptomelor somatice periferice. Alcoolul este substanța cel mai frecvent utilizată de pacienți fără prescripție medicală și trebuie interzis. Medicamentele sunt evitate.

Tabelul 25-2. Interacțiuni ale benzodiazepinelor cu alte medicamente.

Droguri	Efecte
Antiacide	Absorbție redusă a benzodiazepinelor
Contraceptive	Creșterea nivelurilor de diazepam și triazolam
Cimetidină	Crește timpul de înjumătățire plasmatică al diazepamului și triazolamului.
Digoxină	Alprazolam și diazepam cresc nivelurile de digoxină
Disulfiram	Crește durata efectului sedativelor.
Izoniazidă	Crește nivelul plasmatic al diazepamului
Levodopa	Inhibarea efectului împotriva parkinsonismului
Propoxifen	Afectează eliminarea diazepamului
Rifampicină	Scade nivelul plasmatic al diazepamului
Warfarină	Scade timpul de protrombină

Medicamente cu potențial ridicat de dependență și o marjă de siguranță îngustă , cum ar fi glutetimida, etclorvinolul, metprilona, meprobamatul și barbituricele (cu excepția fenobarbitalului). Pe lângă proprietățile sale anticonvulsivante, fenobarbitalul este un sedativ relativ sigur și ieftin, dar are dezavantajul de a induce stimularea enzimelor microsomale hepatice (ceea ce nu se întâmplă în cazul benzodiazepinelor), ceea ce poate afecta metabolismul altor medicamente.

2. Atacuri de panică. Atacurile de panică pot fi tratate în mai multe moduri. O doză sublinguală de alprazolam (0,5 până la 1 mg) este adesea eficientă ca tratament de urgență. Pentru un tratament susținut, ISRS-urile sunt medicamentele inițiale de elecție (concentrațiile serice adecvate necesită doze similare cu cele

utilizate în tratamentul depresiei). De exemplu, sertralina poate fi eficientă la o doză inițială de 25 mg zilnic, crescând după o săptămână la 50 mg zilnic. Din cauza agitației inițiale care poate apărea ca răspuns la antidepresive, tratamentul trebuie să înceapă cu doze mici, care sunt crescute foarte treptat. Benzodiazepinele cu potență mare pot fi utilizate pentru tratamentul simptomatic în timp ce doza de antidepresiv este crescută. Clonazepamul (1 până la 6 mg zilnic, pe cale orală) și alprazolam (0,5 până la 6 mg zilnic, pe cale orală) sunt alternative eficiente la antidepresive. Ambele medicamente pot provoca sevraj marcat dacă sunt întrerupte brusc. Acestea trebuie întotdeauna reduse treptat. Datorită naturii cronice a tulburărilor și a problemei dependenței de benzodiazepine, este aproape întotdeauna recomandabil să se utilizeze antidepresivele ca strategie farmacologică principală. Antidepresivele au fost utilizate în cazuri rezistente, împreună cu beta-blocantele. Propranololul (40 până la 160 mg zilnic, pe cale orală) poate modifica simptomele de anxietate periferică fără a afecta semnificativ performanța motorie și cognitivă. Acesta blochează simptomele mediate de stimularea simpatică (de exemplu, palpitații, tremor), dar nu și simptomele non-adrenergice (de exemplu, diaree, tensiune musculară). Contrar opiniei actuale, acestea aproape niciodată nu provoacă depresie ca efect secundar și pot fi utilizate cu precauție la pacienții depresivi. S-a observat că valproatul este la fel de eficient ca antidepresivele în tulburarea de panică și este o altă alternativă utilă.

3. Tulburare fobică. Aceasta poate face parte din tulburarea de panică și este tratată în acest context. Fobiile sociale globale pot fi tratate cu ISRS, cum ar fi paroxetina, sertralina și fluvoxamina, sau cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) în aceeași doză utilizată pentru depresie. Gabapentina, un anticonvulsivant cu proprietăți anxiolitice, poate fi o alternativă la antidepresive în tratamentul fobiei sociale în doze de 300 până la 3.600 mg zilnic, în funcție de răspuns comparativ cu sedarea. Fobiile specifice, cum ar fi frica de performanțe sociale slabe, răspund uneori la doze moderate de beta-blocante, cum ar fi propranololul, 20 până la 40 mg cu 1 oră înainte de expunere. D-cicloserina (DCS), un medicament antituberculos, a fost recent investigată ca agent de augmentare în terapia de expunere. Ca agonist parțial al receptorului NMDA din amigdală, DCS poate ajuta la reducerea răspunsurilor de frică. Important este că aceste medicamente ar trebui utilizate împreună cu strategii de expunere cognitiv-comportamentală.

4. Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC). TOC răspunde la - medicamentele serotoninergice în aproape 60% din cazuri și necesită de obicei un timp mai lung decât depresia pentru a obține un răspuns (până la 12 săptămâni). Clomipramina este eficientă în doze echivalente cu cele utilizate pentru depresie. Fluoxetina (un ISRS) este utilizată pe scară largă în această tulburare, dar în doze mai mari decât cele administrate pentru depresie (până la 60 până la 80 mg zilnic). Alte ISRS, cum ar fi sertralina, paroxetina și fluvoxamina, sunt utilizate cu o eficacitate similară, fiecare cu propriul profil de efecte secundare. Buspirona în doze de 15 până la 60 mg zilnic pare a fi eficientă, în special în prevenirea creșterii obsesiilor observate în cazul ISRS. Există unele dovezi că antipsihoticele pot fi utile ca adjuvant la ISRS în cazurile rezistente la tratament. Psihochirurgia are un rol limitat în unele cazuri de TOC sever, non-remisiv. Tehnicile stereotactice utilizate în prezent, inclusiv cingulotomia modificată, reprezintă îmbunătățiri semnificative față de metodele primitive din trecut. Studii experimentale recente au sugerat că stimularea cerebrală profundă este importantă în TOC.

B. Comportamental

Strategiile comportamentale sunt utilizate pe scară largă în diverse tulburări de anxietate, adesea în combinație cu medicația. Oricare dintre tehnicile comportamentale (vezi mai sus) poate fi aplicată în mod benefic pentru a modifica contingențele (factorii declanșatori sau recompensele) care susțin orice comportament care induce anxietate. Tehnicile de relaxare sunt uneori utile. Desensibilizarea prin expunerea pacientului la doze gradate ale unui obiect sau situație fobică este o tehnică eficientă, iar individul o poate practica în afara sesiunilor de terapie. Imageria ghidată, în care pacientul își imaginează situația care induce anxietate în timp ce învață simultan să se relaxeze, ajută la reducerea anxietății atunci când individul se confruntă cu situația în viața reală. Simptomele fiziologice ale atacurilor de panică răspund bine la antrenamentul de relaxare. Tehnicile de expunere și prevenire a răspunsului sunt utile în tulburarea obsesiv-compulsivă.

C. Psihologic

Strategiile cognitiv-comportamentale sunt eficiente în tratarea - tulburărilor de panică, a fobiilor și a TOC atunci când există concepții greșite care trebuie corectate. Aceste strategii au o tehnică comună în care individul este expus la obiectul sau situația de care se teme. Combinarea medicației cu terapia cognitiv-comportamentală este mai eficientă decât oricare dintre tratamente singure. Terapia de grup este tratamentul de elecție atunci când este clar că anxietatea provine din dificultățile pacientului în contexte sociale.

D. Social

Grupurile de suport pentru persoanele cu tulburare de panică și agorafobie sunt foarte utile. Modificarea socială necesită uneori - măsuri precum consilierea familială pentru a-i ajuta să accepte simptomele pacientului și să evite comportamentele contraproductive în timpul antrenamentului comportamental. Orice sprijin care menține structura socială atenuează anxietatea, așa că activitățile profesionale, școlare și sociale ar trebui să continue. Consilierea școlară și profesională poate fi oferită de profesioniști, care au adesea nevoie de ajutorul medicului pentru a defini limitele pacientului.

► Prognoză

Tulburările de anxietate sunt adesea prelungite și uneori foarte dificil de tratat. Toate pot fi ameliorate în grade diferite cu ajutorul - medicației și tehnicilor comportamentale. Prognosticul este mult mai bun dacă ciclul anxietate-panică-fobie-depresie, care se observă frecvent, este rupt printr-o combinație a intervențiilor terapeutice descrise mai sus.

Bergstrom J și colab. Un studiu deschis privind eficacitatea tratamentului prin internet pentru tulburarea de panică administrat într-un cadru psihiatric. Nord J Psychiatry. 2009;63(1):44-50. [PMID: 18985514]

Kopell BH și colab. Anatomia și fiziologia ganglionilor bazali: implicații pentru DBS în psihiatrie. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(3):408-22. [PMID: 17854894]

Wilhelm S și colab. Augmentarea terapiei comportamentale cu D-cicloserină pentru tulburarea obsesiv-compulsivă. AmJPsychiatry.2008Mar;165(3):335-41. [PMID: 18245177]

TULBURĂRI SOMATOFORME (comportamente patologice anormale)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Simptome fizice care pot afecta unul sau mai multe organe și sisteme și nu sunt intenționate.
- Simptomele depășesc datele obiective.
- Corelația dintre apariția simptomelor și stresul psihosocial.
- Combinarea modelelor biogenetice și de dezvoltare.

Generalități

Tulburările somatoforme pot afecta orice organ sau sistem. Vulnerabilitatea unuia sau mai multor dintre aceste sisteme și expunerea la membri ai familiei cu probleme de somatizare joacă un rol semnificativ în dezvoltarea anumitor simptome, iar dihotomia „funcțional" versus „organic" împiedică un tratament adecvat. Medicii ar trebui să suspecteze o tulburare psihiatrică în mai multe afecțiuni. De exemplu, 45% dintre pacienții care se plâng de palpitații au primit la un moment dat un diagnostic psihiatric care includea tulburare de anxietate generalizată, depresie, tulburare de panică și tulburare de somatizare. În mod similar, tulburarea de panică este diagnosticată la 33% până la 44% dintre pacienții care sunt supuși unei angiografii coronariene pentru dureri toracice cu rezultate negative.

Ori de câte ori un pacient prezintă o tulburare considerată - somatoformă, depresia trebuie inclusă în diagnostic.

Manifestări clinice

A. Tulburare de conversie

„Conversia" (fosta „conversie isterică") a unui conflict psihic în simptome fizice în părțile corpului inervate de sistemul senzoriomotor (de exemplu, paralizie, afonie) este o tulburare mai frecventă la persoanele din clasele socioeconomice inferioare și în anumite culturi. Mecanismele de coping utilizate în această tulburare sunt represiunea (excluderea din conștiință) și izolarea - (separarea emoției de idee). Manifestarea somatică în cazurile de anxietate este aproape întotdeauna paralizia, iar în unele cazuri, disfuncția organică poate avea o semnificație simbolică (de exemplu, paralizia brațului în furie intensă). Pseudo-convulsiile („isterice") sunt adesea dificil de distins de stările de intoxicație sau de atacurile de panică. Păstrarea conștiinței; smuciturile aleatorii cu mișcări asincrone ale părților stângi și drepte; și rezistența la apăsarea nasului și a gurii în timpul convulsiei indică un fenomen pseudo-epileptic. Electroencefalografia (EEG), în special într-o unitate de evaluare video-EEG în timpul unei convulsii, este cel mai util instrument de diagnostic pentru excluderea convulsiilor autentice. Nivelurile serice de prolactină cresc brusc în starea postictală a epilepsiei adevărate. „Indiferența frumoasă" (emoția nestăvilită) nu este o trăsătură distinctivă, așa cum se credea odinioară, deoarece chiar și indivizii cu o afecțiune medicală reală pot prezenta un nivel ridicat de negare. Criteriile de diagnostic importante includ un istoric de tulburare de conversie sau somatizare, modelarea simptomului astfel încât să semene cu altcineva care a avut un episod similar, un eveniment declanșator emoțional sever, psihopatologie înrudită (de exemplu, depresie, schizofrenie, tulburări de personalitate), o relație temporală între evenimentul declanșator și simptom și o „rezolvare a problemelor" tranzitorie prin conversie. Este important să se identifice tulburările fizice cu manifestări atipice (de exemplu, scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic).

B. Tulburare de somatizare (sindromul Briquet, isterie)

Această tulburare este caracterizată prin multiple simptome fizice care implică diverse organe și sisteme. Anxietatea, tulburarea de panică și depresia sunt adesea prezente, iar **depresia majoră** este o considerație importantă în diagnosticul diferențial. Există o asociere semnificativă (20%) cu un istoric de tulburare de panică , agorafobie și depresie. Aproape întotdeauna se prezintă înainte de vârsta de 30 de ani și este de 10 ori mai frecventă la femei. Există de obicei un istoric de intervenții chirurgicale multiple. Preocuparea pentru tratamentul medical și chirurgical devine un stil de viață care exclude majoritatea celorlalte activități. Simptomele reflectă tehnici inadecvate de adaptare și reactivitatea unui anumit sistem de organe. Adesea, există dovezi ale unor simptome somatice persistente (în special dismenoree, senzație de nod în gât, vărsături, dispnee, arsuri la nivelul organelor, dureri la nivelul extremităților și amnezie), frecvent cu un istoric de implicare similară a sistemelor de organe la alți membri ai familiei. Simptomele multiple care se schimbă constant și incapacitatea a mai mult de trei medici de a stabili un diagnostic sunt foarte sugestive pentru această problemă.

C. Tulburare de durere de origine psihologică (fosta tulburare de durere somatoformă)

Această problemă implică un istoric de durere intensă care nu este corelată cu semnele anatomice sau clinice. Diagnosticul nu trebuie să fie unul de excludere; acesta trebuie stabilit doar după o evaluare amănunțită care stabilește o relație clară între factorii psihogeni și exacerbările și remisiunile simptomelor.

D. Ipohondrie

Aceasta implică o frică de boală și o preocupare pentru corp , însoțite de o percepție sporită și o reactivitate sporită. De obicei, implică un proces de învățare socială în care un membru al familiei servește adesea drept model și poate contribui la cauza psihodinamică subiacentă. Este frecventă în tulburările de panică.

E. Tulburări simulate

Aceste tulburări, în care simptomele sunt induse intenționat, nu sunt tulburări somatoforme, deoarece simptomele sunt produse conștient, spre deosebire de procesul inconștient al tulburărilor anterioare. Ele sunt caracterizate prin simptome autoinduse sau date fizice sau de laborator falsificate, menite să înșele medicii sau alți membri ai personalului medical. Astfel de înșelăciuni includ uneori mutilări autoprovocate, febră, hemoragii, hipoglicemie, convulsii și o varietate aproape nesfârșită de manifestări, adesea prezentate într-un mod exagerat și proeminent (sindromul Münchausen sau tulburare fictivă). „Îngrijitor Munchausen" este termenul folosit atunci când un părinte fabrică o boală la un copil, astfel încât adultul (aproape întotdeauna mama) să poată menține o relație cu medicii. Înșelăciunea poate fi simplă sau foarte complexă și dificil de recunoscut. Frecvent, pacienții sunt conectați într-un fel la profesiile medicale; își schimbă adesea adresa și nu există nicio motivație externă aparentă, alta decât asumarea rolului de pacient.

Complicații

O relație deficitară medic-pacient, coroborată cu complicații iatrogene și vizite frecvente la mai mulți medici, tinde să exacerbeze problema. Cea mai frecventă complicație iatrogenă este dependența de sedative și analgezice.

► Tratament

A. Doctor

Fundamentul tratamentului este suportul medical, cu o atenție deosebită pentru construirea unei relații terapeutice bune între medic și pacient. Trebuie acceptat faptul că suferința pacientului este reală. Nu orice problemă fără o bază organică reprezintă o boală mintală. Trebuie depuse încercări diligente pentru a conecta simptomele la evenimente adverse din viața pacientului. Uneori este util să se ceară pacientului să țină un jurnal meticulos, acordând o atenție deosebită diverșilor factori relevanți care devin evidenți în timpul interviului. Consultațiile regulate, frecvente și scurte, care nu se datorează unei urgențe simptomatice, pot fi benefice. O singură persoană ar trebui să fie medicul de familie, iar consultanții sunt utilizați în principal pentru evaluări. Trebuie menținută o abordare empatică, realistă și optimistă atât în fața remisiunilor, cât și a exacerbărilor. Evaluarea continuă este necesară deoarece somatizarea poate coexista cu o boală fizică.

B. Psihologic

Medicul de familie poate utiliza strategii psihologice atunci când este clar că pacientul este pregătit să facă schimbări ale stilului de viață pentru a ameliora simptomele. Adesea, cea mai bună abordare este concentrarea asupra momentului prezent, accentuând schimbările pragmatice, mai degrabă decât explorarea experiențelor trecute pe care pacientul adesea nu reușește să le conecteze cu suferința sa actuală. Terapia de grup cu alte persoane care au probleme similare poate uneori îmbunătăți abilitățile de adaptare, poate oferi oportunități de exprimare publică și se poate concentra pe adaptarea interpersonală. Hipnoza sau interviurile asistate de lorazepam, atunci când sunt utilizate în mod corespunzător, pot ajuta la rezolvarea tulburărilor de conversie. Dacă medicul de familie a lucrat cu pacientul la probleme psihologice legate de boala fizică, acest lucru pune adesea bazele unei evaluări psihiatrice de succes.

Evaluarea psihiatrică timpurie este indicată la persoanele identificate ca având o tulburare de simulare. Există două strategii terapeutice principale pentru aceste cazuri. Una implică o confruntare comună a pacientului atât cu medicul de familie, cât și cu psihiatrul. Tulburarea pacientului este prezentată ca un strigăt de ajutor și se recomandă tratamentul psihiatric. A doua strategie evită confruntarea directă și încearcă să ofere o modalitate demnă de a renunța la simptom fără a dezvălui în mod evident originea tulburării. Tehnici precum biofeedback-ul și autohipnoza pot ajuta la recuperare cu această strategie. O altă metodă care menține aparențele este utilizarea unei abordări dublu-orb cu pacientul. De exemplu, pacientului i se spune că există două diagnostice posibile: o boală organică care ar trebui să răspundă la următoarea intervenție medicală (aproape întotdeauna minoră și neinvazivă) sau o tulburare de simulare pentru care pacientul are nevoie de tratament psihiatric. Atunci când li se oferă aceste două opțiuni, mulți pacienți aleg să se recupereze mai degrabă decât să admită originea problemei lor.

C. Comportamental

Probabil cel mai bun exemplu de terapie comportamentală îl reprezintă tehnicile de biofeedback. În cadrul acestor tehnici, pacientul și terapeutul trebuie să recunoască și să monitorizeze anomalia specifică (cum ar fi creșterea peristaltismului), de exemplu, folosind un stetoscop electronic care amplifică sunetele. Acesta este un feedback imediat și, după ce este învățat să îl recunoască, individul poate învăța să identifice orice modificări (de exemplu, scăderea sunetelor intestinale) și astfel să devină un producător conștient de feedback, mai degrabă decât un receptor pasiv. Ameliorarea simptomelor condiționează individul într-un mod operant pentru a utiliza manevra care ameliorează simptomele (de exemplu, relaxarea care provoacă o scădere a sunetelor intestinale). Punând accent pe acest tip de învățare, pacientul poate identifica rapid simptomele și poate iniția manevre corective, reducând astfel problema simptomatică. Migrenele și durerile de cap tensionale au demonstrat un răspuns particular la metodele de biofeedback.

D. Social

Sarcinile sociale includ familia, munca și alte activități interpersonale. Membrii familiei ar trebui să participe la unele întâlniri cu pacientul pentru a învăța cum să conviețuiască cel mai bine cu acesta. Acest lucru este deosebit de important în tratamentul tulburărilor de somatizare și durere. Grupurile de sprijin oferă un mediu care încurajează pacientul să accepte și să trăiască cu problema. Comunicarea constantă cu supervizorul este uneori necesară pentru a menține interesul acestuia față de angajat. Supervizorii pot deveni la fel de descurajați ca medicii atunci când au de-a face cu angajați care au probleme cronice.

► Prognoză

Prognosticul este mult mai bun dacă medicul de familie poate interveni înainte ca situația să se agraveze. Odată ce problema a devenit cronică, este foarte dificil să se facă o schimbare.

Krahn LE și colab. Pacienți care se străduiesc să fie bolnavi: tulburare fictivă cu simptome fizice. Am J Psychiatry. Iunie 2003; 160(6): 1163-8. [PMID: 12777276]

Kroenke K și colab. Eficacitatea tratamentului pentru tulburările somatoforme: o analiză a studiilor clinice randomizate. Psychosom Med. Decembrie 2007;69(9):881-8. [PMID: 18040099]

TULBURĂRI DURERI CRONICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Acuze de durere cronică.
- Simptomele depășesc adesea semnele.
- Ameliorare minimă cu tratamentul standard.
- Istoricul vizitelor la mulți medici.
- Utilizarea frecventă a mai multor medicamente nespecifice.

► Generalități

O problemă în gestionarea durerii este lipsa de diferențiere între sindroamele dureroase acute și cele cronice. Majoritatea medicilor tratează de obicei problemele de durere acută, dar se luptă să îngrijească pacienții cu tulburări de durere cronică. Acești pacienți iau de obicei prea multe medicamente, sunt imobilizați la pat pentru perioade lungi de timp, au consultat mai mulți medici, și-au pierdut abilitățile și simt puțină plăcere în muncă sau în timpul liber. Toate relațiile se deteriorează (inclusiv cele cu medicii), iar viața devine o căutare constantă de ajutor. Această căutare duce la relații complexe medic-pacient, care implică aproape întotdeauna numeroase studii clinice cu medicamente, în special cu sedative, care au consecințe adverse (de exemplu, iritabilitate, depresie) asociate cu utilizarea prelungită. Eșecurile tratamentului provoacă reacții de furie și

depresie atât la pacient, cât și la medic, iar sindromul durerii se agravează. Când frustrarea devine prea mare, se consultă un nou medic, iar ciclul se repetă. Cu cât tulburarea dureroasă persistă mai mult, cu atât factorii psihologici ai anxietății și depresiei devin mai semnificativi. Ca în cazul tuturor celorlalte tulburări, este contraproductiv să speculăm despre „realitatea" durerii. Este reală pentru pacient, iar problema trebuie acceptată înainte de a întreprinde sarcina comună de ameliorare a tulburării.

► Manifestări clinice

Componentele sindromului durerii cronice includ modificări anatomice, anxietate și depresie cronică, furie și schimbări ale stilului de viață. Problema anatomică este de obicei ireversibilă, deoarece a suferit deja numeroase intervenții cu rezultate din ce în ce mai nesatisfăcătoare. Figura 25-1 prezintă un algoritm pentru evaluarea durerii cronice și diferențierea acesteia de alte tulburări psihiatrice.

Anxietatea și depresia cronică cresc iritabilitatea și reacția exagerată la stimuli. Se observă o scădere marcată a pragului durerii. Acest tipar se transformă într-o preocupare hipocondriacă față de corp și o nevoie constantă de reasigurare. Presiunea asupra medicului devine epuizantă și duce adesea la tactici ascunse de evitare, cum ar fi indisponibilitatea sau trimiterea pacientului către alți medici. Pacientul percepe acest lucru și își intensifică eforturile de a căuta ajutor, iar ciclul tipic se repetă. Anxietatea și depresia sunt rareori discutate, aproape ca și cum ar exista un acord tacit de a nu aborda aceste subiecte.

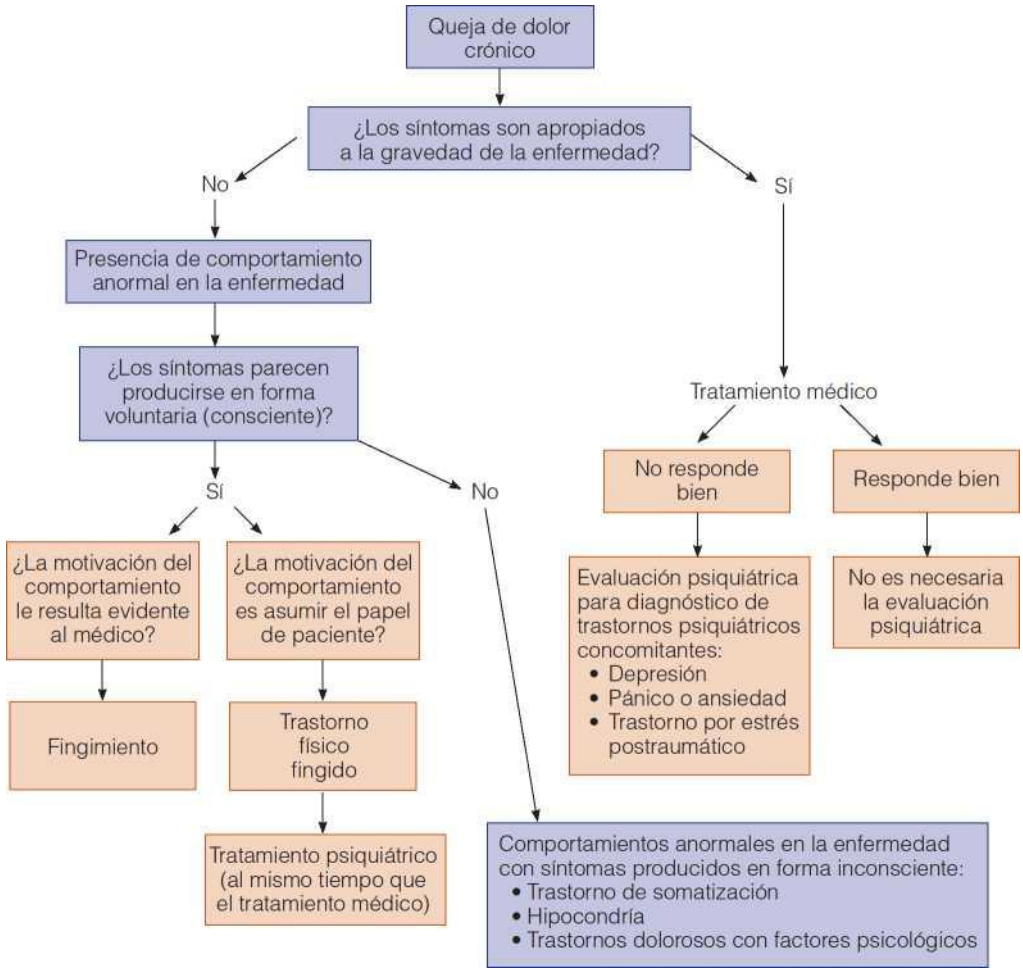
Schimbările stilului de viață includ unele dintre comportamentele legate de durere. Acestea iau adesea forma unui scenariu familiar în care pacientul acceptă rolul de a fi bolnav, care devine centrul majorității interacțiunilor familiale și poate deveni important pentru menținerea familiei. Prin urmare, nici pacientul, nici familia sa nu își doresc o schimbare a rolurilor lor. Cererile de atenție și eforturile de a controla comportamentul celorlalți se învârt în jurul temei centrale a controlului altor persoane (inclusiv a medicilor). Adesea, factorii culturali influențează comportamentul pacientului și modul în care cei din jurul său fac față problemei. Unele culturi încurajează comportamentul efuziv, în timp ce altele valorizează conduita stoică.

Un alt avantaj secundar care menține adesea pacienții în rolul de bolnav este compensația financiară sau alte beneficii. Aceste sisteme sunt frecvent structurate în moduri care consolidează menținerea bolii și descurajează încercările de a părăsi această stare. Medicii consolidează inconștient acest rol prin însăși natura practicii medicale, care constă în a răspunde la plângerile de boală. Sugestiile utile din partea medicilor sunt adesea întâmpinate cu răspunsuri de genul „Da, dar...". Medicația devine strategia principală, iar dependența de droguri se poate dezvolta.

► Tratament

A. Comportamental

Piatra de temelie a unei abordări cuprinzătoare a tratării sindroamelor dureroase cronice este un program comportamental ușor de înțeles pentru pacient. Acest lucru este necesar pentru a identifica și elimina factorii care întăresc durerea, a reduce utilizarea medicamentelor și a utiliza eficient factorii care întăresc durerea pentru a schimba perspectiva pacientului asupra durerii. Este crucial ca pacientul să devină un participant activ în tratamentul său și să își îmbunătățească funcționarea în procesul de adaptare pentru gestionarea durerii. Medicul trebuie să treacă de la un tratament biomedical la îngrijirea continuă a pacientului, iar pacientul ar trebui să fie de acord să discute despre durere doar cu medicul și nu cu membrii familiei; acest lucru tinde să stabilizeze viața personală a pacientului, deoarece membrii familiei sunt adesea obosiți de această problemă. La începutul tratamentului, pacientului ar trebui să i se atribuie sarcini de auto-ajutorare progresiv crescânde, cum ar fi...



▲ **Figura 25-1.** Algoritm pentru evaluarea componentei psihiatrice a durerii cronice. (Modificat și reprodus cu permisiunea lui Eisendrath SJ. Aspecte psihiatrice ale durerii cronice. Neurology. Decembrie 1995;45[12 Suppl 9]:S26-34.)

Recompensarea pozitivă este utilizată ca mijloc de evaluare. Sarcinile nu trebuie să depășească capacitatea pacientului. Pacientul este rugat să țină o diagramă de evaluare pentru a înregistra realizările, astfel încât progresul să poată fi măsurat și ținut minte; acesta este instruit să înregistreze nivelurile de durere pe o scală personală de evaluare în diverse situații și atitudini mentale, astfel încât circumstanțe similare să poată fi evitate sau modificate.

Acțiunile care întăresc pozitiv durerea, cum ar fi manifestarea compasiunii sau atenția acordată durerii, sunt evitate. Accentul se pune pe un răspuns pozitiv la activitățile productive, ceea ce îndepărtează atenția de la durere. Activitatea este, de asemenea, desensibilizantă, deoarece pacientul învață să tolereze niveluri crescânde de activitate.

Tehnicile de biofeedback (vezi Tulburări somatoforme, mai sus) și hipnoza au avut succes în reducerea unor sindroame dureroase. Hipnoza tinde să fie mai eficientă la pacienții cu niveluri ridicate de negare, care răspund mai ușor la sugestii; poate fi utilizată pentru a ameliora anxietatea, a modifica percepția duratei durerii și a promova relaxarea. Programele de reducere a stresului bazate pe mindfulness au ajutat indivizii să își îmbunătățească capacitatea de a trăi cu o calitate a vieții mai bună, în ciuda durerii persistente (Capitolul 41).

B. Doctor

Prioritatea este de a avea *un singur medic* responsabil de un tratament complet. Consultațiile și procedurile tehnice efectuate de alte persoane sunt adecvate atunci când sunt indicate, dar îngrijirea pacientului trebuie să rămână în mâinile medicului curant. Trimiterile către alți medici nu ar trebui să alimenteze așteptările nerealiste ale pacientului sau să devină o modalitate prin care medicul să respingă cazul. Atitudinea medicului ar trebui să fie una de onestitate, interes și speranță - nu pentru o vindecare, ci pentru gestionarea durerii și o funcționare îmbunătățită. Dacă pacientul prezintă dependență de opioide, detoxifierea poate fi unul dintre principalele obiective terapeutice.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt adesea tratamentul de primă linie pentru durere. Dacă se prescriu analgezice opioide sau sedative, acestea nu trebuie administrate conform unei scheme „la nevoie" (Capitolul 5). O schemă fixă reduce efectele condiționării acestor medicamente. Antidepresivele triciclice (ATC *)* (de exemplu, nortriptilina), venlafaxina și duloxetina pot fi utile în doze până la cele utilizate pentru depresie, în special în sindroamele dureroase neuropatice. În alte tulburări, efectele lor asupra durerii sunt mai puțin clare, dar ameliorarea depresiei este aproape întotdeauna importantă. Gabapentina, un anticonvulsivant cu aplicații potențiale în tratamentul tulburărilor de anxietate, este utilă în neuropatia postherpetică și diabetică, precum și în tulburările somatoforme.

Pe lângă medicamente, pot fi oferite diverse alternative , cum ar fi kinetoterapia și acupunctura.

C. Social

Implicarea membrilor familiei și a altor persoane importante în viața pacientului ar trebui să fie o prioritate. Fără să-și dea seama, alții pot sabota eforturile depuse atât de pacient, cât și de terapeuți, sub impresia că „ajută" pacientul. Adesea, aceștia tind să întărească aspectele negative ale tulburării dureroase cronice. Individul devine mai dependent și mai puțin activ, iar sindromul durerii devine o parte neschimbătoare a vieții. Cele mai distructive comportamente dureroase descrise de mulți experți în tulburări dureroase cronice sunt rezultatul unor eforturi bine intenționate, dar greșite, din partea membrilor familiei. Terapia continuă cu familia poate ajuta la identificarea și eliminarea acestor tipare comportamentale în timp util.

D. Psihologic

Pe lângă terapia de grup cu membrii familiei și alte persoane, grupurile de pacienți sunt utile dacă sunt facilitate corespunzător . Scopul principal atât al terapiei individuale, cât și al celei de grup este de a obține angajamentul pacientului. Un grup poate fi un instrument puternic pentru atingerea acestui obiectiv, promovând loialitatea și cooperarea în cadrul grupului. Adesea, prin încurajarea grupului, indivizii depun eforturi pe care nu le-ar fi făcut niciodată singuri. Terapia individuală ar trebui să se concentreze pe consolidarea mecanismelor de coping existente și pe îmbunătățirea stimei de sine. De exemplu, învățarea pacienților să conteste așteptările induse de durerea cronică poate duce la o funcționare îmbunătățită. De exemplu, mulți pacienți cu durere cronică, pe baza presupunerilor derivate din leziuni acute, cred în mod eronat că își vor face rău dacă încearcă să își desfășoare activitățile obișnuite. Ca în cazul tuturor demersurilor psihoterapeutice, o relație de încredere între pacient și medic este factorul principal pentru un tratament de succes.

Thielke SM și colab. Durerea limitează eficacitatea îngrijirii colaborative pentru depresie. Am J Geriatr Psychiatry. 2007 Aug; 15(8):699-707. [PMID: 17670998]

Verdu B și colab. Antidepresive pentru tratamentul durerii cronice. Drugs. 2008;68(18):2611-32. [PMID: 19093703]

Vitiello MV și colab. Terapia cognitiv-comportamentală pentru insomnie îmbunătățește somnul și scade durerea la adulții în vârstă cu insomnie comorbidă și osteoartrită. J clin Sleep Med. 2009 august;5(4):363-4. [PMID: 19968014]

PERTURBĂRI PSICOSEXUALE

Etapele activității sexuale includ **excitația** (stimularea), **orgasmul** și **rezoluția** . Excitația, sau declanșarea stimulării, este determinată de factori psihologici. Răspunsul la excitație care duce la platou este un fenomen fiziologic și psihologic de congestie vasculară, o reacție parasimpatică ce provoacă erecție la bărbați și congestie a labiilor și clitorisului la femei. Răspunsul orgasmic include ejacularea la bărbați și contracțiile clonice ale mușchilor perineali striați analogi, atât la bărbați, cât și la femei. Rezoluția este o revenire treptată la starea fiziologică normală.

Deși stimulii de excitație, congestie vasculară și răspunsuri orgasmice constituie un singur răspuns la persoana bine adaptată, acestea pot fi considerate etape independente care produc sindroame diferite ce răspund la proceduri terapeutice diferite.

► Manifestări clinice

Există trei grupe principale de tulburări sexuale.

A. Parafilii (tulburări de excitație sexuală)

În aceste tulburări, numite anterior „abateri" sau „variații", stadiul de excitare al activității sexuale este legat de obiecte sau orientări sexuale diferite de cele asociate de obicei cu stimularea sexuală la adulți. Stimulul poate fi pantoful unei femei, un copil, animale, instrumente de tortură sau incidente de agresiune. Modelul de stimulare sexuală are aproape întotdeauna rădăcini psihologice timpurii. Experiențele adverse legate de activitatea sexuală întăresc adesea acest model în timp.

Exhibiționismul este comportamentul impulsiv de expunere a organelor genitale **unor** străini pentru a obține excitație sexuală. Este un comportament sexual din copilărie, care se ține până la vârsta adultă.

Travestismul **implică** comportamentul recurent al unui bărbat heterosexual care se îmbracă în haine feminine în scopul obținerii excitației sexuale. Acest comportament fetișist poate face parte din preludiul dinaintea masturbarii. La persoanele homosexuale și transsexuale, travestismul nu are scopul de a obține excitație sexuală, ci este legat de o preferință sau o tulburare de identitate de gen.

Voyeurismul se referă la excitarea sexuală prin observarea **activităților** unei persoane neașteptate , aproape întotdeauna în timp ce se dezbracă sau se angajează în activități sexuale. Atât în exhibiționism, cât și în voyeurism, excitarea duce la masturbare ca substitut pentru activitatea sexuală.

Pedofilia este utilizarea unui copil de orice sex pentru a obține excitație sexuală și, în multe cazuri, satisfacție sexuală. Adesea , contactul este oral, oricare dintre participanți fiind dominant, dar pedofilia implică adesea orice fel de act sexual. Adulții de ambele sexe se angajează în acest comportament, dar din cauza factorilor sociali și culturali, este mai frecvent identificat la bărbați. Pedofilii au adesea dificultăți în relațiile sexuale la adulți, iar bărbații care se angajează în acest act sunt adesea impotenți.

Incestul reprezintă o relație sexuală cu un membru al familiei apropiate, de obicei un copil. În multe privințe, este similar cu pedofilia (pedofilia intrafamilială). Sentimentele incestuoase **sunt** foarte frecvente, dar tradițiile culturale sunt adesea suficient de puternice pentru a acționa ca o barieră în calea exprimării acestor sentimente sexuale.

Sadismul sexual este obținerea excitației sexuale prin - provocarea de durere obiectului sexual. O mare parte a activității sexuale are componente agresive (de exemplu, mușcături, zgârieturi). Cu toate acestea, consimțământul sexual forțat (violul) este considerat în primul rând un act de agresiune.

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

B. Tulburare de identitate de gen

Identitatea de gen fundamentală reflectă o imagine de sine biologică, convingerea că „sunt băiat" sau „sunt fată", care este aproape întotdeauna bine dezvoltată până la vârsta de trei sau patru ani. Disforia de gen se referă la dezvoltarea unei identități de gen care contrazice sexul biologic al cuiva.

Transsexualismul este o încercare de a nega și inversa sexul biologic prin menținerea identității sexuale a sexului opus. Transsexualii nu alternează între rolurile de gen, ci își asumă un rol fix de atitudini, sentimente , fantezii **și** alegeri în concordanță cu cele ale sexului opus, toate acestea datând în mod clar din primele etape ale dezvoltării. De exemplu, transsexualii de la bărbat la femeie acționează, vorbesc și fantezează în copilăria timpurie ca și cum ar fi fete. Nu abandonează tiparele feminine pe măsură ce cresc; nu lucrează în profesii considerate în mod tradițional masculine și nici nu au niciun interes pentru propriul penis ca dovadă a masculinității sau ca organ pentru comportament erotic. Dorința de a schimba sexul apare devreme și poate culmina cu adoptarea unui stil de viață feminin, terapia hormonală și proceduri chirurgicale precum castrarea și vaginoplastia.

C. Disfuncție psihosexuală

Această categorie cuprinde un grup mare de tulburări legate de -controlul vascular și orgasm. Acestea implică adesea probleme de adaptare sexuală, educație și tehnică și sunt foarte frecvent analizate, diagnosticate și tratate inițial de un medic de familie.

Există două afecțiuni frecvente la bărbați: disfuncția erectilă și tulburările de ejaculare.

1. Disfuncția erectilă (impotența) este incapacitatea de a obține sau menține o erecție suficient de fermă pentru un act sexual satisfăcător; pacienții folosesc uneori termenul pentru a se referi la ejacularea precoce. Este necesară o chestionare atentă deoarece cauzele acestei tulburări de congestie vasculară pot fi psihologice, fiziologice sau ambele. Majoritatea cazurilor au propria fiziopatologie, variază în severitate și sunt de obicei tratabile. După apariția problemei, un istoric de erecții ocazionale, în special tumescență peniană nocturnă, care poate fi evaluată cu un simplu dispozitiv de monitorizare sau un studiu al somnului într-un laborator de somnologie, este aproape întotdeauna o dovadă că disfuncția este de origine psihologică, cu avertismentul că o reducere a tumescenței peniene nocturne apare la unii pacienți deprimați. **Disfuncția erectilă psihologică** este cauzată de factori interpersonali sau psihologici (de exemplu, discordie conjugală, depresie). **Factorii organici sunt descriși în Capitolul 23.**

2. Tulburările de ejaculare includ ejacularea precoce, incapacitatea de a ejacula (tulburare orgasmică masculină) sau ejacularea retrogradă. (Ejacularea este posibilă la pacienții cu disfuncție erectilă.) Ejacularea este de obicei asociată cu orgasmul, iar controlul ejaculatoriu este un comportament învățat, minim în adolescență și care crește odată cu experiența. Factorii patogeni includ cei care interferează cu controlul învățării, de obicei ignoranța sexuală. Factorii psihologici (anxietate, vinovăție, depresie) și adaptarea interpersonală deficitară (probleme conjugale, partener care nu răspunde, lupte pentru putere) sunt, de asemenea, frecvenți. Cauzele organice includ interferența cu inervația simpatică (adesea din cauza intervențiilor chirurgicale sau a traumelor) și efectele medicamentelor (de exemplu, ISRS sau simpatolice).

La femei, cele mai frecvente două forme de disfuncție sexuală sunt vaginismul și frigiditatea.

1. Vaginismul este un răspuns condiționat în care mușchii perineali au spasme ca răspuns la orice stimulare **a** zonei respective. Dorința este de a evita penetrarea. Pot apărea excitație sexuală și congestie vasculară, iar orgasmul poate fi atins prin stimularea clitoridiană.

2. Frigiditatea este o tulburare complexă caracterizată printr-o lipsă generală de răspuns sexual. Femeia are dificultăți în a experimenta senzații erotice și îi lipsește un răspuns la congestie vasculară **.** Activitatea sexuală variază de la evitarea activă a activității sexuale până la orgasm ocazional. Uneori, disfuncția orgasmică, în care femeia experimentează un răspuns la congestie vasculară, dar grade variabile de dificultate în atingerea orgasmului, se distinge de frigiditate. Cauzele disfuncției includ tehnici sexuale deficitare, experiențe sexuale traumatice precoce, dizarmonie interpersonală (certuri conjugale, utilizarea sexului ca mijloc de control) și probleme psihologice (anxietate, frică, vinovăție). Cauzele organice includ orice tulburare care ar putea provoca durere în timpul actului sexual, patologie pelviană, obstrucție mecanică și deficiențe neurologice.

Tulburările de dorință sexuală constau într-o scădere sau absență a libidoului la persoanele de orice sex și pot rezulta din dificultăți organice sau psihologice (de exemplu, anxietate , evitare fobică). Orice boală cronică poate diminua dorința. Tulburările hormonale, inclusiv hipogonadismul sau utilizarea compușilor antiandrogeni, cum ar fi acetatul de ciproteronă, și insuficiența renală cronică, contribuie la scăderea dorinței sexuale. Deși menopauza poate provoca o scădere a dorinței sexuale la unele femei, relația dintre menopauză și libidou este complexă și influențată de factori socioculturali. Alcoolul, sedativele, opioidele, marijuana și unele medicamente afectează libidoul și performanța sexuală.

► Tratament

A. Parafilii și tulburări de identitate de gen

1. Psihologic. Tulburările de excitație sexuală care implică -diverse activități sexuale (parafilie), în special cele de natură superficială (de exemplu, voyeurismul) și cele cu debut recent, răspund la psihoterapie într-un procent moderat de cazuri.

Prognosticul este mult mai bun dacă motivația vine de la individ, mai degrabă decât din sistemul juridic; cu toate acestea, din păcate, intervenția legală este adesea singurul imbold pentru tratament, -deoarece tulburarea persistă și este întărită până când apare un conflict cu legea. Terapiile se concentrează frecvent pe barierele în calea răspunsului normal de excitare; așteptarea este ca varianta comportamentală să scadă pe măsură ce comportamentul normal crește.

2. Comportamentale. Tehnicile de aversiune și condiționare operantă au fost încercate de multe ori în tulburările de gen , dar au succes doar ocazional. În unele cazuri, tulburările de excitație sexuală se ameliorează prin modelare, joc de rol și proceduri de condiționare. Imaginația ghidată este uneori eficientă în reducerea anxietății în problemele de fetiș.

3. Social. Grupurile de auto-ajutorare facilitează adaptarea la o societate adesea ostilă, deși nu produc o schimbare în tiparele de excitație sexuală sau în rolurile de gen. Atenția acordată familiei este foarte importantă pentru a ajuta persoanele din aceste grupuri să își accepte situația și pentru a atenua vinovăția pe care o simt pentru responsabilitatea lor percepută în originea problemei.

4. Medic. Acetatul de medroxiprogesteron, un supresor al libidoului, este utilizat pentru a modifica comportamentul sexual la bărbații de toate vârstele. Debutul acțiunii este de obicei stabilit în decurs de trei săptămâni, iar efectele sunt aproape întotdeauna reversibile . Fluoxetina sau alte ISRS în doze antidepresive (Tabelul 25-8) pot reduce anumite comportamente sexuale compulsive, inclusiv parafiliile. Un regim terapeutic pentru parafilia severă este utilizarea agoniștilor hormonului de eliberare a hormonului luteinizant.

Deși unii transsexuali sunt tratați prin chirurgie genitală reconstructivă , mulți alții sunt eliminați din selecție prin perioade de probă în care trăiesc ca persoane de sex opus înainte de operație.

B. Disfuncție psihosexuală

1. Medical. Este foarte important să se identifice orice cauză reversibilă . Chiar dacă problema nu este reversibilă, identificarea cauzei specifice ajută pacientul să accepte tulburarea. Prin urmare, discordia conjugală, cu efectele sale agravante, trebuie evitată. Dintre toate disfuncțiile sexuale, disfuncția erectilă este cea mai probabil de origine organică. Inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5, sildenafilul, tadalafilul și vardenafilul, sunt medicamente orale eficiente pentru tratarea disfuncției erectile (de exemplu, sildenafil, 25 până la 100 mg oral cu 1 oră înainte de actul sexual). Aceste medicamente sunt eficiente pentru disfuncția erectilă indusă de ISRS la bărbați și în unele cazuri de disfuncție sexuală legată de ISRS la femei.

Utilizarea acestui medicament împreună cu orice nitrați, în special la persoanele cu boli coronariene, poate provoca hipotensiune arterială severă, care poate fi fatală în unele cazuri. Se pare că medicamentul nu afectează dorința sexuală și trebuie utilizat doar o dată pe zi. Datorită efectului lor comun de întârziere a ejaculării, ISRS sunt eficiente în tratarea ejaculării precoce.

2. Comportamentale. Sindroamele rezultate din răspunsuri condiționate au fost tratate cu tehnici de condiționare cu rezultate excelente. Vaginismul răspunde bine la desensibilizare cu dilatatoare gradate Hegar, împreună cu tehnici de relaxare. Masters și Johnson au aplicat strategii comportamentale tuturor disfuncțiilor sexuale, cu psihoterapie de susținere concomitentă și îmbunătățirea tiparelor de comunicare ale cuplului.

3. Psihologic. Psihoterapia este mai potrivită în cazurile în care predomină dificultățile interpersonale sau problemele psihologice. Anxietatea și vinovăția legate de interdicțiile părinților privind sexul pot contribui la disfuncții sexuale. Cu toate acestea, chiar și în aceste cazuri, o abordare combinată comportamentală și psihologică produce aproape întotdeauna rezultate mai rapide.

4. Social. Apropierea altor persoane (de exemplu, a soacrei) în casă este adesea un factor inhibitor în relațiile sexuale. În astfel de cazuri, anumite modificări sociale ar putea atenua problema.

Kostis JB și colab. Disfuncție sexuală și risc cardiac (A doua Conferință de Consens de la Princeton). Am J Cardiol. 15 iulie 2005; 96(2):313-21. [PMID: 16018863]

Nurnburg HG și colab. Tratamentul cu sildenafil al femeilor cu disfuncție sexuală asociată cu antidepresive: un studiu controlat randomizat. JAMA. 23 iulie 2008;300(4):395-404. [PMID: 18647982]

Sivalingam S și colab. O prezentare generală a diagnosticului și tratamentului disfuncției erectile. Drugs. 2006;66(18):2339-55. [PMID: 17181376]

TULBURĂRI DE PERSONALITATE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Un precedent vechi care datează din copilărie.
- Comportament maladaptativ recurent.
- Stima de sine scăzută și lipsa de încredere.
- Capacitate introspectivă minimă, cu tendința de a da vina pe ceilalți pentru toate problemele.
- Dificultăți semnificative în relațiile interpersonale sau în societate.
- Depresie cu anxietate atunci când comportamentul maladaptativ eșuează.

Informații generale

Structura personalității unui individ, sau caracterul său, este o parte integrantă a imaginii sale de sine. Aceasta reflectă genetica, - influențele interpersonale și tiparele recurente de comportament adoptate pentru a face față mediului. Clasificarea subtipurilor de tulburări de personalitate depinde de simptomele predominante și de severitatea acestora. Cele mai severe tulburări, cele care duc la un conflict mai mare cu societatea, tind să fie clasificate drept antisociale (psihopatice) sau borderline.

Tulburările de personalitate pot fi considerate o matrice pentru unele dintre cele mai severe probleme psihiatrice (de exemplu, tipul schizoid, legat de schizofrenie, și tipul evitant, legat de unele tulburări de anxietate).

► Clasificare și manifestări clinice

Cuadro 25-3. Trastornos de la personalidad: clasificación y manifestaciones clínicas.

Trastorno de la personalidad	Manifestaciones clínicas
Paranoide	Defensivo, demasiado sensible, tiene secretos, sospechoso, muy alerta, con respuesta emocional limitada
Esquizoide	Tímido, introvertido, aislado, evita relaciones cercanas
Obsesivo-compulsivo	Perfeccionista, egocéntrico, indeciso, con patrones de pensamiento rígidos y necesidad de control
Histriónico (histérico)	Dependiente, inmaduro, seductor, egocéntrico, vano, inestabilidad emocional
Esquizotípico	Supersticioso, socialmente aislado, sospechoso, con capacidad interpersonal limitada, comportamientos excéntricos y lenguaje extraño
Narcisista	Exhibicionista, grandioso, preocupado con el poder, carece de interés en los demás, con demandas excesivas de atención
Evasivo	Teme el rechazo, reacciona en exceso al rechazo y al fracaso, con poca actividad social y baja autoestima
Dependiente	Pasivo, permisivo, incapaz de tomar decisiones, carece de confianza, con baja autoestima
Antisocial	Egoísta, áspero, promiscuo, impulsivo, incapaz de aprender de la experiencia, con problemas legales
Limítrofe	Impulsivo; relaciones interpersonales inestables e intensas; abrumado por la ira, el temor y la culpa; carece de autocontrol y realización personal; tiene problemas de identidad e inestabilidad afectiva; suicida (un problema grave, hasta 80% de los pacientes limítrofes hospitalizados lo intenta en algún momento del tratamiento y la incidencia de suicidio consumado es de hasta 5%); comportamiento agresivo, sentimientos de vacío, y descompensación psicótica ocasional. Este grupo tiene un alto índice de droga- dicción, lo cual influye en los síntomas. Hay una superposición importante con otras categorías diagnósticas, sobre todo trastornos del estado de ánimo y trastorno de estrés postraumático

Vezi tabelul 25-3.

Diagnostic diferențial

Pacienții cu tulburări de personalitate tind să experimenteze anxietate și depresie atunci când mecanismele lor de adaptare eșuează, iar simptomele lor pot fi similare cu cele ale tulburărilor de anxietate. În unele cazuri, cele mai severe cazuri se decompensează în psihoză sub stres și imită alte tulburări psihotice.

► Tratament

A. Social

Mediile sociale și terapeutice, cum ar fi spitalele de zi, centrele de tranziție și comunitățile de auto-ajutorare, utilizează presiunea colegilor pentru a modifica comportamentul autodistructiv. Adesea, pacientul cu o tulburare de personalitate nu beneficiază de experiență, iar dificultățile cu autoritatea afectează procesul de învățare. Relațiile cu persoane care suferă de aceeași problemă și posibilitatea repetării într-un cadru comunitar structurat și de susținere cresc oportunitățile de tratament comportamental și îmbunătățesc învățarea. Atunci când problemele sunt detectate din timp, atât școala, cât și casa pot servi drept puncte focale ale unei presiuni sociale intense pentru a modifica comportamentul, în special prin utilizarea tehnicilor comportamentale.

B. Comportamental

Tehnicile comportamentale utilizate sunt în principal condiționarea operantă și condiționarea aversionistă. Prima subliniază pur și simplu importanța identificării comportamentului acceptabil și a întăririi acestuia cu laude și alte recompense tangibile. Răspunsurile de aversiune implică aproape întotdeauna pedeapsa, deși aceasta poate varia de la o mustrare ușoară la răspunsuri punitive specifice, cum ar fi privarea de privilegii. Extincția este utilă deoarece implică nereacțiunea la un comportament inadecvat, iar lipsa de răspuns duce în cele din urmă persoana la abandonarea acelui tip de comportament. De exemplu, furia și accesele de furie se diminuează rapid atunci când nu provoacă o reacție. Terapia dialectică comportamentală (TCD) este un program de terapie individuală și de grup conceput special pentru pacienții cu tendințe suicidare cronice și tulburare de personalitate borderline. Aceasta combină atenția și un model cognitiv-comportamental pentru a aborda conștiința de sine, funcționarea interpersonală, instabilitatea afectivă și reacțiile la stres.

C. Psihologic

Intervenția psihologică se desfășoară cel mai bine în grupuri. Terapia de grup este utilă atunci când este necesar să se îmbunătățească un anumit comportament interpersonal. Acest mod de tratament se aplică și pacienților cunoscuți ca expresivi, care acționează frecvent impulsiv și necorespunzător. Presiunea colegilor din cadrul grupului tinde să limiteze comportamentul nepoliticos. De asemenea, grupul identifică rapid tiparele comportamentale ale pacientului și ajută la îmbunătățirea validității autoevaluării sale, astfel încât cazurile anterioare de comportament inacceptabil să poată fi abordate eficient, iar frecvența lor să fie redusă. Terapia individuală inițială ar trebui să fie de susținere; adică ar trebui să ajute pacientul să își restabiliască și să își mobilizeze mecanismele de coping. Dacă individul este capabil de autoobservare, este indicată o terapie mai lungă și mai introspectivă. Terapeutul trebuie să fie capabil să gestioneze sentimentele contratransferului (care sunt adesea negative), să mențină limite adecvate în relație (fără contact fizic, indiferent cât de bine intenționat ar fi) și să se abțină de la confruntări și interpretări premature.

D. Doctor

Spitalizarea este indicată pentru pacienții cu risc crescut de suicid sau omucidere. În majoritatea cazurilor, tratamentul poate fi furnizat în cadrul unui spital comunitar sau de zi. Pot fi necesare antipsihotice pe termen scurt în cazurile de decompensare care duce la psihoză tranzitorie (de exemplu, olanzapină [2,5 până la 10 mg/zi oral], risperidonă [0,5 până la 2 mg/zi oral] sau haloperidol [0,5 până la 2 mg/zi oral, în două doze divizate]).

În unele cazuri, aceste medicamente sunt necesare doar pentru câteva zile și pot fi întrerupte atunci când persoana își recapătă

nivelul de adaptare anterior; ele pot oferi, de asemenea, sprijin continuu. Carbamazepina, administrată oral între 400 și 800 mg pe zi, în doze divizate, reduce severitatea discontrolului comportamental. La unii pacienți cu tulburare borderline, antidepresivele ameliorează anxietatea, depresia și sensibilitatea la respingere. ISRS-urile pot fi oarecum utile în reducerea comportamentului agresiv la pacienții impulsivi.

► Prognoză

Categoriile de personalitate antisocială și borderline au aproape întotdeauna un prognostic rezervat. Persoanele cu antecedente de abuz parental și antecedente familiale de tulburări de dispoziție tind să prezinte cele mai mari provocări terapeutice.

Binks CA și colab. Intervenții farmacologice pentru persoanele cu tulburare de personalitate borderline. Cochrane Database Syst Rev. 25 ianuarie 2006;(1): CD005653. [PMID: 16437535]

Linehann MM și colab. Studiu controlat randomizat, cu durata de doi ani, și urmărire a terapiei comportamentale dialectice versus terapie de către experți pentru tulburări de comportament suicidar și tulburare de personalitate borderline. Arch Gen Psychiatry. Iulie 2006;63(7):757-66. [PMID: 16818865]

SCHIZOFRENIE ȘI ALTE TULBURĂRI PSIHOTICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Izolare socială, aproape întotdeauna cu progresie lentă, adesea cu deteriorarea îngrijirii personale.

► Pierderea limitelor egoului, cu incapacitatea de a se percepe ca o entitate independentă.

► Asocieri superficiale de gânduri, adesea cu gândire lentă sau excesiv de incluzivă și schimbări rapide de la un subiect la altul.

► Absorbție autistică în propriile gânduri și preocupări frecvente de natură sexuală sau religioasă.

► Halucinații auditive, adesea de natură denigratoare .

► Idei delirante, adesea de natură grandioasă sau persecutorie.

► Simptome care durează cel puțin șase luni.

Alte semne comune:

► Aplatizare afectivă (indiferență emoțională) și schimbări de dispoziție alternante și rapide, indiferent de circumstanțe.

► Hipersensibilitate la stimulii din mediu, cu o senzație de conștientizare senzorială crescută.

► Comportament variabil sau schimbător, incompatibil cu mediul extern.

► Gândire concretă cu incapacitate de a abstractiza; simbolism neadecvat.

► Tulburări de concentrare, agravate de halucinații și idei delirante.

► Depersonalizarea, în care subiectul se comportă ca un observator separat de propriile acțiuni.

► Informații generale

Tulburările schizofrenice constituie un grup de sindroame - caracterizate printr-o perturbare masivă a gândirii, a dispoziției și a comportamentului general, precum și printr-o filtrare deficitară a stimulilor. Clasificarea și nomenclatura acestor tulburări sunt destul de arbitrare și depind de factori socioculturali și de școlile de gândire psihiatrică.

În prezent, se consideră că tulburările schizofrenice au o cauză multifactorială, cu modificări genetice, de mediu și fiziopatologice ale neurotransmițătorilor. În prezent, nu există nicio metodă de laborator pentru a confirma diagnosticul de schizofrenie. Poate exista sau nu un istoric de perturbări semnificative în viața individului (eșec, pierdere, boală fizică) înainte ca deteriorarea psihotică marcată să devină evidentă.

Simptomele schizofrenice sunt clasificate în categorii pozitive și negative. Simptomele pozitive includ halucinații, iluzii și tulburări formale de gândire; aceste simptome par a fi legate de creșterea activității dopaminergice (D2) în regiunea mezolimbică. Simptomele negative includ sociabilitate scăzută, aplatizare afectivă și sărăcia vorbirii; acestea par a fi legate de scăderea activității $_{D2}$ în sistemul mezocortical.

„Alte tulburări psihotice" sunt similare tulburărilor schizofrenice în ceea ce privește simptomele lor acute, dar au un impact pe termen lung mai puțin pervasiv. În general , pacienții ating niveluri mai bune de funcționare. Episoadele psihotice acute tind să fie mai puțin perturbatoare pentru stilul de viață al unei persoane, cu o revenire destul de rapidă la nivelurile anterioare de funcționare.

Clasificare

A. Tulburări schizofrenice

Tulburările schizofrenice sunt subdivizate pe baza anumitor fenomene proeminente care sunt frecvent prezente. **Schizofrenia dezorganizată (hebefrenică)** este caracterizată prin incoerență marcată și afect incongruent sau absurd. **Schizofrenia catatonică se** distinge prin tulburări psihomotorii marcate ale excitației (fără scop sau stereotipizate) sau rigiditate cu mutism. Rareori, poate exista o alternanță rapidă între excitație și stupoare (vezi Sindromul catatonic, mai jos). **Schizofrenia paranoidă** include idei delirante pronunțate de grandoare sau persecuție, adesea concordante cu halucinații cu conținut similar și cu o dezorganizare mai puțin marcată a vorbirii și comportamentului. **Schizofrenia nediferențiată este** o categorie în care simptomele nu sunt suficient de specifice pentru a justifica includerea bolii în celelalte subtipuri. Schizofrenia reziduală este o clasificare care include persoane care au avut deja un episod clar care a justificat un diagnostic de schizofrenie, dar care în acel moment nu au simptome psihotice manifeste, deși prezintă semne mai ușoare, cum ar fi izolarea socială, aplatizarea afectivă și comportamentul excentric.

B. Tulburări delirante

Tulburările delirante sunt psihoze în care simptomele predominante sunt idei delirante persistente, non-anormale, cu afectare minimă a funcționării zilnice. (Tulburările schizofrenice provoacă afectare semnificativă.) Activitățile intelectuale și ocupaționale sunt puțin afectate, în timp ce funcționarea socială și conjugală tinde să fie mult afectată. Halucinațiile sunt de obicei absente. Temele delirante comune includ ideile delirante paranoide de persecuție, de a fi înrudit cu o persoană celebră sau iubit de aceasta și ideile delirante de infidelitate din partea unui partener.

C. Tulburări schizoafective

Aceste tulburări reprezintă cazuri care nu se încadrează perfect în categoriile schizofrenie sau afective. Aproape întotdeauna sunt cazuri cu simptome afective care preced sau se dezvoltă concomitent cu manifestările psihotice. Există un interes tot mai mare pentru

studierea schizofreniei prodromale cu scopul de a o preveni sau de a iniția un tratament la timp.

D. Tulburări schizofreniforme

Tulburările schizofreniforme au simptome similare cu cele schizofrenice, dar durata simptomelor prodromale, acute și reziduale este mai mare de o săptămână, dar mai mică de șase luni.

E. Tulburări psihotice scurte

Aceste tulburări durează mai puțin de o săptămână și sunt rezultatul stresului psihologic. Durata mai scurtă este importantă și este asociată cu un debut și o rezoluție mai acute, precum și cu un prognostic mai bun.

F. Psihoza bătrâneții

Anomaliile cerebrale sunt prezente la 40% dintre pacienții care dezvoltă simptome psihotice după vârsta de 60 de ani. Simptomele psihotice sunt tipice, iar alte manifestări includ scoruri IQ scăzute și un declin al funcției cognitive.

G. Psihoze atipice

Acest grup include o gamă largă de tulburări cu simptome psihotice. Adesea nu există o cauză clară, dar evenimentele ulterioare (simptome noi) pot clarifica diagnosticul. Cel mai frecvent exemplu este psihoza cronică care apare în perioadele de abuz intens de droguri sau la un moment dat după întreruperea consumului de droguri. Alte tulburări includ disfuncția lobului temporal, infecția cu HIV și câteva dintre tulburările enumerate în diagnosticul diferențial (mai jos). Acestea au adesea un istoric clar înainte de debutul tulburării, un debut precipitat și o evoluție episodică cu intervale fără simptome.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Semnele și simptomele schizofreniei variază considerabil de la un individ la altul, precum și în cadrul aceleiași persoane în momente diferite. **Aspectul individului este probabil să fie neobișnuit, deși este mai frecvent să găsești pe cineva cu un aspect ușor până la moderat ciufulit și neîngrijit. Activitatea motorie este** în general redusă, deși sunt prezente extreme, de la stupoare catatonică la Personalizare (un sentiment de detașare de sine) și teama de anihilare. Atunci când individul nu poate face față situației, oricare dintre simptomele de mai sus generează niveluri ridicate de anxietate, cu excitabilitate crescută, panică și ocazional ideație suicidară.

Debutul unui episod acut în schizofrenie este adesea rezultatul final al unei decompensări treptate. Frustrarea și anxietatea apar mai întâi, urmate de depresie și alienare, împreună cu o pierdere progresivă a eficacității în gestionarea activităților zilnice. Acest lucru duce adesea la sentimente de panică și dezorganizare crescândă, cu pierderea capacității de a testa și evalua realitatea percepțiilor. Etapa cunoscută sub numele de rezoluție psihotică include idei delirante, preocupări autistice și insight psihotic, cu acceptarea stării de decompensare. Acest proces este adesea complicat de consumul de cafeină, alcool și alte droguri ilicite. Speranța de viață a pacienților schizofrenici este cu până la 20% mai scurtă decât cea a cohortelor din populația generală, ceea ce este adesea legat de tulburări concomitente, cum ar fi sindromul metabolic.

excitație frenetică. **Comportamentul social este** caracterizat printr-o izolare marcată, cuplată cu relații interpersonale afectate și o capacitate redusă de a experimenta plăcere. Dependența și o imagine de sine slabă sunt frecvente. **Comunicarea verbală** este variabilă; în timpul unui episod acut, limbajul este concret, deși simbolic, cu afirmații disjuncte și incoerente (uneori intercalate cu mutism). Neologismele (cuvinte sau expresii inventate), ecolalia (repetarea cuvintelor altora) și verbigerarea (repetarea fără sens a cuvintelor sau expresiilor) sunt întâlnite ocazional. **Aplatizarea afectivă** , uneori nepotrivită , este frecventă . Depresia este prezentă în aproape toate cazurile, dar poate fi mai puțin pronunțată în timpul unui episod psihotic acut și mai evidentă în timpul recuperării. Uneori, depresia este confundată **cu** efectele secundare akinetice ale medicamentelor antipsihotice. De asemenea, este asociată cu **plictiseala** , care exacerbează simptomele și reduce răspunsul la tratament. De obicei, persoanele sunt șomere și au mult timp liber, ceea ce le oferă oportunitatea de a se angaja în activități contraproductive, cum ar fi abuzul de droguri, sevrajul și creșterea simptomelor psihotice.

Conținutul gândurilor variază de la lipsa ideilor până la fantezii delirante cu gândire arhaică. Se observă adesea după o perioadă de conversație în care s-au transmis puține sau deloc informații. Stimulii externi produc răspunsuri variate. În unele cazuri, o simplă întrebare poate declanșa izbucniri explozive, în timp ce în altele nu există niciun răspuns aparent (catatonie). Când este prezentă ideația paranoidă, pacientul este adesea iritabil și mai puțin cooperant. **Ideile delirante** (credințe false) sunt caracteristice gândirii paranoide și aproape întotdeauna iau forma preocupării pentru - comportamentul presupus amenințător al altor indivizi. Această ideație poate determina pacientul să ia măsuri preventive, cum ar fi încuierea ușilor și ferestrelor, purtarea de arme, acoperirea acoperișului cu folie de aluminiu pentru a contracara undele radar și alte comportamente atipice. Delirurile somatice se învârt în jurul aspectelor de degradare corporală sau infestare. Distorsiunile perceptive includ aproape întotdeauna halucinații auditive (halucinațiile vizuale sunt mai des asociate cu stări mentale organice) și pot include iluzii (distorsiuni ale realității), cum ar fi figuri care își schimbă dimensiunea și lumini care variază în intensitate. Ocazional, există **halucinații cenestezice** (de exemplu, o senzație de arsură în creier, o senzație de sânge care curge prin vasele de sânge). De asemenea, pot exista lipsa simțului umorului, sentimente de amenințare și deznădejde.

Polidipsia poate provoca intoxicație cu apă cu hiponatremie (caracterizată prin simptome de confuzie, letargie, psihoză , convulsii **și** uneori deces) în orice tulburare psihiatrică, dar este cel mai frecventă în schizofrenie. Aceste probleme exacerbează simptomele schizofrenice și pot fi confundate cu acestea. Printre posibilii factori patogeni pentru polidipsie se numără un defect hipotalamic, secreția inadecvată de hormon antidiuretic (ADH), medicamentele neuroleptice (efecte anticolinergice, stimularea centrului setei hipotalamic, efect asupra ADH), fumatul (nicotină și sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic [SIADH]), procesele de gândire psihotice (idei delirante) și alte medicamente (de exemplu, diuretice, antidepresive, litiu, alcool). Alte cauze ale polidipsiei (de exemplu, diabet, diabet insipid, nefropatie) trebuie excluse.

B. Imagistică

Mărirea ventriculară și atrofia corticală observate la tomografia computerizată (CT) au fost asociate cu progresia bolilor cronice,

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

afectare cognitivă severă și lipsa de răspuns la medicamentele neuroleptice. Scăderea activității lobului frontal observată la PET este asociată cu simptome negative.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul de schizofrenie nu ar trebui reconsiderat la nicio persoană care a primit acest diagnostic în trecut, mai ales când evoluția clinică a fost atipic. S-a descoperit că mulți dintre acești pacienți au de fapt tulburări afective episodice atipice care răspund bine la litiu. Episoadele maniacale imită adesea schizofrenia. În plus, această tulburare a fost diagnosticată greșit la multe persoane din cauza inadecvărilor din nomenclatura psihiatrică. Din acest motiv, schizofrenia a fost frecvent diagnosticată greșit la persoanele cu psihoză reactivă scurtă, tulburare obsesiv-compulsivă, tulburări paranoide și tulburări schizofreniforme.

Este frecvent ca depresiile psihotice, stările mentale psihotice organice și orice boală cu ideație psihotică să fie confundate cu schizofrenia, parțial din cauza tendinței nefericite de a utiliza termenii interschimbabil. Adolescența și comportamentele contrare valorilor culturale stabilite constituie o altă zonă de confuzie diagnostică. Este foarte important să se evite diagnosticul greșit în aceste grupuri din cauza repercusiunilor pe termen lung ale primirii unui diagnostic atât de grav într-o etapă formativă a vieții.

Este necesar să se excludă **boli** precum disfuncția tiroidiană, tulburările suprarenale și hipofizare, reacțiile la materiale toxice (de exemplu, mercur, PCB-uri) și aproape toate stările mentale în stadiile lor incipiente. Psihoza puerperală este descrisă în secțiunea Tulburări de dispoziție. **Convulsiile parțiale complexe** , în special atunci când sunt însoțite de fenomene psihosenzoriale, reprezintă un diagnostic diferențial important care trebuie luat în considerare. Intoxicația cauzată de medicamente eliberate pe bază de rețetă sau fără prescripție medicală, remedii din plante și droguri de streașină poate imita toate tulburările psihotice. Consumul cronic de amfetamine, cocaină și alți stimuli produce frecvent psihoză aproape identică cu un episod schizofrenic paranoid acut. Prezența formicației (o senzație de insecte care se târăsc pe piele) și a stereotipiei sugerează posibilitatea abuzului de stimuli. Fenciclidina (vezi mai jos), un drog foarte frecvent utilizat, poate provoca o reacție dificil de distins de alte tulburări psihotice. Semnele cerebeloase, sialoreea, midriaza și reflexele tendinoase profunde crescute ar trebui să alerteze medicul cu privire la posibilitatea psihozei toxice. Diagnosticul diferențial trebuie să includă toxicitatea provenită de la substanțe chimice industriale (atât organice, cât și metalice), tulburările degenerative și deficiențele metabolice.

Sindromul catatonic, despre care se presupune adesea că există exclusiv ca o componentă a tulburărilor schizofrenice, este de fapt rezultatul final al mai multor boli, inclusiv diverse afecțiuni organice. Neoplasmele, encefalopatiile virale și bacteriene, hemoragiile sistemului nervos central, tulburările metabolice precum cetoacidoza diabetică, sevrajul sedativ și disfuncția hepatică sau renală au fost toate implicate. Este esențial să recunoaștem că toxicitatea medicamentelor (de exemplu, supradozajul cu antipsihotice precum flufenazina sau haloperidolul) poate provoca sindrom catatonic, care este uneori diagnosticat greșit ca schizofrenie catatonică și tratat inadecvat cu alte antipsihotice.

► Tratament

A. Doctor

Spitalizarea este adesea necesară, mai ales atunci când comportamentul pacientului este foarte dezorganizat. Prezența unor membri competenți ai familiei reduce nevoia de spitalizare, iar fiecare caz trebuie evaluat individual. Principalele considerații sunt prevenirea vătămării pe care pacientul și-ar putea-o provoca sieși sau altora și satisfacerea nevoilor de bază ale pacientului. O evaluare medicală completă și scanările CT sau RMN ar trebui luate în considerare în primele episoade ale tulburării schizofreniforme și ale altor episoade psihotice de cauză necunoscută.

Medicamentele antipsihotice (vezi mai jos) reprezintă tratamentul de elecție. Rata de recidivă poate fi redusă cu 50% prin tratament neuroleptic de susținere adecvat.

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

Medicamentele antipsihotice sunt subdivizate în neuroleptice „tipice", care includ **fenotiazine** , **tioxantene** (ambele cu structuri chimice similare), **butirofenone** , **dihidroindolone** , **dibenzoxazepine** și **benzisoxazoli** , și neuroleptice „atipice", mai recente, care includ clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazolul, ziprasidona, asenapina și paliperidona (Tabelul 25-4). În general, creșterea potenței în miligrame a neurolepticelor tipice este asociată cu scăderea efectelor secundare anticolinergice și adrenergice și creșterea simptomelor extrapiramidale (Tabelul 25-5). De exemplu, clorpromazina are o potență mai mică și o severitate mai mare a efectelor secundare adrenergice și anticolinergice. Cu toate acestea, efectul anticolinergic crescut al clorpromazinei reduce riscul simptomelor extrapiramidale.

Studiul *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) a fost o investigație complexă care a comparat antipsihoticele „tipice" cu cele „atipice". Deși nu a fost concludent, a sugerat o eficacitate antipsihotică similară pentru ambele clase și o tendință a antipsihoticelor atipice, în special a olanzapinei, de a...

Cuadro 25-4. Antipsicóticos de uso frecuente.

Fármaco	Dosis oral diaria habitual	Dosis máxima diaria habitual[1]
Fenotiazinas		
Clorpromazina	100-400 mg	1 g
Tioridazina	100-400 mg	600 mg
Mesoridazina	50-200 mg	400 mg
Perfenazina[2]	16-32 mg	64 mg
Trifluoperazina	5-15 mg	60 mg
Flufenazina[2]	2-10 mg	60 mg
Tioxantenos		
Tiotixeno[2]	5-10 mg	80 mg
Dihidroindolona		
Molindona	30-100 mg	225 mg
Dibenzoxazepina		
Loxapina	20-60 mg	200 mg
Dibenzodiazepina		
Clozapina	300-450 mg	900 mg
Butirofenona		
Haloperidol	2-5 mg	60 mg
Benzisoxazol		
Risperidona[3]	2-6 mg	10 mg
Paliperidona	6-12 mg	12 mg
Iloperidona	12-24 mg	24 mg
Tienobenzodiazepina		
Olanzapina	5-10 mg	15 mg
Dibenzotiazepina		
Quetiapina	200-400 mg	800 mg
Benzisotiazolilpiperazin		
Ziprasidona	40-160 mg	160 mg
Dipiperazina		
Aripiprazol	10-15 mg	30 mg
Dibenzo-pirroles oxepino		
Asenapina	10-20 mg	20 mg

[1]Puede ser más alta en algunos casos.

[2]Indica estructura de la piperazina.

[3]Para risperidona, las dosis diarias mayores de 6 mg aumentan el riesgo de síndrome extrapiramidal. Risperidona 6 mg es casi equivalente a 20 mg de haloperidol.

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

A devenit mai tolerabil, ceea ce a îmbunătățit aderența la tratament. De asemenea, a subliniat nerespectarea tratamentului de către pacienți ca factor important în tratament.

Cuadro 25-5. Potencia relativa y efectos secundarios de antipsicóticos.

Fármaco	Índice de potencia del fármaco: clorpromazina	Efectos anticolinérgicos[1]	Efecto extrapiramidal[1]
Fenotiazinas			
Clorpromazina	1:1	4	1
Tioridazina	1:1	4	1
Mesoridazina	1:2	3	2
Perfenazina	1:10	2	3
Trifluoperazina	1:20	1	4
Flufenazina	1:50	1	4
Tioxanteno			
Tiotixeno	1:20	1	4
Dihidroindolona			
Molindona	1:10	2	3
Dibenzoxazepina			
Loxapina	1:10	2	3
Butirofenona			
Haloperidol	1:50	1	4
Dibenzodiazepina			
Clozapina	1:1	4	-
Benzisoxazol			
Risperidona	1:50	1	1
Tienobenzodiazepina			
Olanzapina	1:20	1	1
Dibenzotiazepina			
Quetiapina	1:1	1	-
Benzisotiazolilpiperazina			
Ziprasidona	1:1	1	1
Dipiperazina			
Aripiprazol	1:20	1	0

[1]4, efecto fuerte; 1, efecto débil.

Fenotiazinele constituie majoritatea neurolepticelor „tipice" utilizate astăzi. Singura butirofenonă utilizată frecvent în psihiatrie este haloperidolul, care are o structură complet diferită , dar o acțiune și efecte adverse foarte similare cu cele ale fenotiazinelor piperazinici, cum ar fi flufenazina, perfenazina și trifluoperazina. Aceste medicamente și haloperidolul (antagoniști ai receptorilor dopaminergici D2) sunt foarte puternice , provoacă puține efecte secundare autonome și reduc semnificativ nivelurile de excitație. Deși molindona și loxapina sunt mai puțin puternice, au o activitate, efecte secundare și profiluri de siguranță similare cu cele ale fenotiazinelor piperazinici.

Clozapina a fost primul antipsihotic „atipic" (nou) dezvoltat, un derivat de dibenzodiazepină cu activitate antagonistă la nivelul receptorilor dopaminergici D4 și al receptorilor serotoninergici, histaminergici și alfa-noradrenergici centrali. Este eficientă în tratarea a aproximativ 3% din psihozele rezistente la alte neuroleptice. Cercetările sugerează că clozapina poate fi utilă în reducerea tendințelor suicidare la pacienții cu schizofrenie. Este asociată cu un risc de agranulocitoză de 1%; prin urmare, monitorizarea săptămânală a numărului de leucocite este necesară în primele șase luni (și timp de o lună după întreruperea medicației), urmată de monitorizare o dată la două săptămâni. Clozapina este contraindicată la persoanele cu boli cardiace severe din cauza asocierii sale cu miocardita.

Olanzapina este un antagonist puternic al receptorilor muscarinici, colinergici, 5-HT2 și dopaminergici D1, D2 și D4 . Dozele mari din acest medicament (12,5 până la 17,5 mg zilnic) par a fi mai eficiente decât dozele mici. Se pare că produce rezultate mai bune decât haloperidolul pentru tratamentul simptomelor negative, cum ar fi sevrajul, retardul psihomotor și relațiile interpersonale precare.

Risperidona este un antipsihotic care blochează anumiți - receptori ai serotoninei (5-HT2) și dopaminei (D2) . Acest medicament are mai puține efecte extrapiramidale decât antipsihoticele tipice la doze sub 6 mg. Se pare că este la fel de eficient ca haloperidolul și probabil la fel de eficient ca clozapina la pacienții rezistenți la tratament, fără a fi nevoie de numărătoare săptămânală a leucocitelor. Există raportări de hiperprolactinemie indusă de risperidonă, chiar și la doze mici, iar acest efect se consideră a fi mai frecvent cu risperidona decât cu alte antipsihotice atipice. Acest medicament este disponibil sub formă de preparat injectabil cu acțiune prelungită.

Este disponibil sub formă orală solubilă pentru pacienții care nu tolerează administrarea orală standard și sub formă injectabilă pentru tratamentul agitației acute asociate cu schizofrenia și tulburarea bipolară. Olanzapina crește concentrațiile serice de alanin aminotransferază mai frecvent decât haloperidolul. Olanzapina este asociată cu o incidență mult mai mică a reacțiilor distonice decât haloperidolul și este probabil mult mai puțin probabil să inducă diskinezie tardivă. Cele mai frecvente efecte secundare includ somnolență, agitație, nervozitate, cefalee, insomnie, amețeli și creștere semnificativă în greutate. Mai multe rapoarte de caz au asociat olanzapina și clozapina cu apariția diabetului de tip 2, o situație care ar trebui monitorizată și în cazul altor antipsihotice atipice. Sunt în curs de desfășurare cercetări pentru a clarifica riscul, factorii de risc și fiziopatologia asociate cu această complicație medicamentoasă. Producătorul a alertat medicii cu privire la o asociere între olanzapină și un risc semnificativ crescut de accident vascular cerebral și deces la pacienții vârstnici, o asociere care a fost observată și în cazul altor antipsihotice atipice.

Quetiapina este un neuroleptic cu activitate antagonistă mai mare la receptorii 5- HT2 decât la receptorii D2 și are, de asemenea, o afinitate relativ mare pentru receptorii adrenergici α1 și α2 . Se pare că este la fel de eficientă ca haloperidolul în tratarea simptomelor pozitive și negative ale schizofreniei, cu mai puține efecte extrapiramidale, chiar și la doze mari. Cele mai frecvente reacții adverse ale acestui medicament includ somnolență , amețeli și hipotensiune posturală. Din cauza unei asocieri cu modificări ale cristalinului la pacienții care urmează un tratament pe termen lung, se recomandă efectuarea unui examen oftalmologic la începutul tratamentului și la intervale de șase luni pentru a detecta formarea cataractei.

Ziprasidona are efecte antidopaminergice și antiserotoninergice, cu o eficacitate adecvată pentru controlul atât al simptomelor pozitive, cât și al celor negative la persoanele cu schizofrenie . Într-un studiu efectuat pe 146 de pacienți schizofrenici rezistenți la tratament, ziprasidona a demonstrat aceeași eficacitate ca și clozapina. Ziprasidona nu a fost asociată cu o creștere semnificativă în greutate, hiperlipidemie sau diabet zaharat nou apărut și este o alternativă potrivită pentru unii pacienți. A fost implicată într-o prelungire a intervalului QTc >500 ms la unii pacienți, deși în mai multe cazuri de supradozaj nu au apărut incidente de tahicardie ventriculară polimorfă sau moarte subită. Pacienții care utilizează ziprasidonă trebuie să fie supuși unui screening pentru a exclude factorii de risc cardiac. La pacienții cu risc de sechele cardiace, trebuie efectuată o ECG inițială înainte de tratament (aceasta include pacienții care utilizează alte medicamente care ar putea prelungi intervalul QTc).

Aripiprazolul este primul neuroleptic stabilizator al dopaminei. Este un agonist parțial al receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5-HT1 și un antagonist al receptorului 5- HT2 ; este eficient în controlul simptomelor negative și pozitive ale schizofreniei . Poate funcționa ca antagonist sau agonist, în funcție de activitatea dopaminergică la nivelul receptorilor dopaminergici. Acest lucru poate ajuta la reducerea efectelor sale secundare. Aripiprazolul, care este mai degrabă activator decât sedativ, pare să aibă un risc mai mic de simptome extrapiramidale, creștere în greutate, hiperprolactinemie și prelungire a intervalului QT; a fost aprobat ca medicament adjuvant pentru tratamentul pacienților cu depresie rezistentă la tratament, chiar și în absența psihozei. Asenapina este aprobată pentru tratamentul schizofreniei și al tulburării bipolare (fază mixtă sau maniacală); pare a fi deosebit de utilă pentru tratarea simptomelor negative ale schizofreniei. Este la fel de eficient ca risperidona și are un profil de efecte secundare similar cu aripiprazolul. Paliperidona, metabolitul activ al risperidonei, este disponibilă sub formă de capsule și injecții lunare cu administrare prelungită. Are avantajul unei asocieri scăzute cu diabetul zaharat, creșterea în greutate și dislipidemia. Atât asenapina, cât și paliperidona cresc riscul de prelungire a intervalului QT, așadar utilizarea lor trebuie evitată la pacienții cu factori de risc pentru această constatare ECG.

Niciunul dintre antipsihotice nu produce o dependență fizică reală. Toate scad răspunsurile adrenergice. În ciuda costului lor mai mare, neurolepticele atipice sunt adesea preferabile antipsihoticelor tradiționale, deoarece se crede că provoacă mai puține simptome extrapiramidale și prezintă un risc mai mic de diskinezie tardivă.

► Indicații clinice

Antipsihoticele sunt utilizate pentru a trata toate formele de schizofrenie , precum și ideația psihotică în psihozele cerebrale organice, delir și demență, psihoze induse de medicamente, depresie psihotică și mania. De asemenea, sunt eficiente în sindromul Tourette. Acestea scad rapid nivelul de excitare (activitate) și îmbunătățesc treptat socializarea și gândirea, poate indirect. Rata de îmbunătățire este de aproape 80%. Pacienții ale căror simptome comportamentale se agravează în urma administrării de antipsihotice pot avea o tulburare organică nediagnosticată, cum ar fi toxicitatea anticolinergică.

Simptomele care sunt reduse cu aceste medicamente includ hiperactivitate, ostilitate, agresivitate, iluzii, halucinații, iritabilitate și tulburări de somn. Persoanele cu psihoză acută care funcționau adecvat înainte de episod răspund destul de bine. În psihoza acută, cele mai frecvente cauze ale eșecului tratamentului și ale recidivei sunt dozajul inadecvat și, respectiv, aderența slabă.

Deși antipsihoticele tipice sunt eficiente în tratarea simptomelor pozitive ale schizofreniei, cum ar fi halucinațiile și iluziile, se consideră că antipsihoticele atipice sunt eficiente în reducerea atât a simptomelor pozitive, cât și a celor negative. Dacă este prezentă o depresie semnificativă, antidepresivele pot fi utilizate împreună cu neurolepticele. În cazurile rezistente, este probabil necesară utilizarea concomitentă de litiu, carbamazepină sau acid valproic. În tratamentul pacientului psihotic agitat sau catatonic care nu răspunde doar la neuroleptice, poate fi recomandabilă adăugarea unei benzodiazepine la regimul neuroleptic; lorazepam, 1 până la 2 mg pe cale orală, permite uneori menținerea cu o doză mai mică de neuroleptic. Terapia electroconvulsivă (ECT) este, de asemenea, eficientă în tratarea catatoniei.

Intervalul de dozaj este foarte larg. De exemplu, 0,5 până la 1 mg de risperidonă administrată oral la culcare poate fi suficientă pentru o persoană în vârstă cu demență ușoară și psihoză (în special având în vedere riscul crescut de accident vascular cerebral și deces la vârstnici), în timp ce la un pacient tânăr cu schizofrenie acută se pot utiliza până la 6 mg zilnic. Pentru a obține un răspuns rapid, se poate iniția un antipsihotic atipic în combinație cu o benzodiazepină (de exemplu, soluție orală de risperidonă, 2 mg oral, sau olanzapină, 10 mg oral și lorazepam, 2 mg oral la fiecare 2 până la 4 ore, după cum este necesar). La o persoană psihotică cu anxietate acută, se pot administra intramuscular 10 mg de haloperidol, care se absoarbe rapid și se atinge o concentrație plasmatică inițială de 10 ori mai mare decât o doză orală echivalentă. Agitația psihomotorie, gândurile rapide și excitația generală dispar rapid. Doza poate fi repetată la fiecare 3 până la 4 ore; când pacientul prezintă simptome mai ușoare, dozele orale pot înlocui administrarea parenterală în majoritatea cazurilor. La vârstnici, antipsihoticele atipice (de

exemplu, risperidonă, 0,25 până la 0,5 mg zilnic sau olanzapină, 1,25 mg zilnic) și convenționale (de exemplu, haloperidol, 0,5 mg zilnic sau perfenazină, 2 mg zilnic), adesea utilizate eficient în doze mici pentru controlul comportamentului, au fost asociate cu deces prematur în unele cazuri.

Mai mulți factori influențează absorbția medicamentelor administrate pe cale orală. Intervențiile chirurgicale gastrointestinale anterioare și administrarea concomitentă a altor medicamente sunt foarte importante. Există diferențe rasiale în metabolismul medicamentelor neuroleptice; de exemplu, asiaticii necesită doar jumătate din doza obișnuită. Biodisponibilitatea depinde și de alți factori, cum ar fi fumatul sau stimularea enzimelor microsomale hepatice de către alcool sau barbiturice, precum și de medicamentele care modifică enzimele, cum ar fi carbamazepina sau metilfenidatul. În prezent, măsurarea concentrației plasmatice a medicamentului nu este foarte utilă în practica clinică.

Odată ce doza de întreținere este stabilită, nu este necesară divizarea dozei zilnice; majoritatea pacienților pot fi tratați cu o singură doză zilnică, administrată de obicei la culcare. Acest lucru este foarte potrivit atunci când se dorește efectul sedativ al medicamentului pentru somnul nocturn, evitând astfel efectele sedative nedorite din timpul zilei. Risperidona este o excepție; se administrează de două ori pe zi. În special, la pacienții care prezintă un prim episod, medicația trebuie redusă treptat după aproximativ șase luni de stabilitate, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape; rata lor de recidivă este mai mică decât la cei cu episoade multiple.

Pacienții psihiatrici, în special cei cu tulburări paranoide, uită adesea să își ia medicamentele. În aceste cazuri și la persoanele care nu răspund la medicația orală, enantatul și decanoatul de flufenazină (acesta din urmă având o durată de acțiune puțin mai lungă și mai puține efecte secundare extrapiramidale) sau decanoatul de haloperidol pot fi administrate prin injecție subcutanată profundă sau intramusculară pentru a obține un efect care aproape întotdeauna durează șapte până la 28 de zile. Un pacient în care nu se poate avea încredere că va lua medicamente orale (sau care supradozează la cea mai mică provocare) va fi aproape întotdeauna de acord să vină la cabinetul medicului pentru „doza” sa. Doza obișnuită de preparate cu flufenazină cu acțiune prelungită este de 25 mg la fiecare două săptămâni. Doza și frecvența de administrare variază de la 100 mg pe săptămână la 12,5 mg pe lună. Cea mai mică doză eficientă trebuie utilizată cât mai rar posibil. O injecție lunară de 25 mg de decanoat de flufenazină este echivalentă cu 15 până la 20 mg de flufenazină orală zilnic. Risperidona este primul antipsihotic atipic disponibil sub formă de injectabil cu acțiune prelungită (25 până la 50 mg intramuscular la fiecare două săptămâni). Utilizarea concomitentă a unei benzodiazepine (de exemplu, lorazepam, 2 mg administrat oral de două ori pe zi) permite o reducere a dozei necesare de antipsihotic oral sau parenteral.

Haloperidolul intravenos, neurolepticul cel mai frecvent administrat, este frecvent utilizat în unitățile de terapie intensivă pentru a trata pacienții agitați și cu delir. Haloperidolul intravenos nu trebuie administrat în doze mai mari de 1 mg/min pentru a minimiza efectele secundare cardiovasculare, cum ar fi torsada vârfurilor (tahicardia ventriculară răsucită). Practica actuală indică faptul că monitorizarea ECG trebuie efectuată ori de câte ori se administrează haloperidol intravenos.

► Efecte secundare

Atât medicamentele anticolinergice tipice, cât și cele atipice au raportat o varietate de efecte secundare. Cele mai frecvente efecte secundare anticolinergice includ uscăciunea gurii (care poate duce la creșterea aportului de fluide hipercalorice și creștere în greutate sau hiponatremie), vedere încețoșată la apropiere, retenție urinară (în special la pacienții vârstnici cu mărire a prostatei), golire gastrică întârziată, reflux esofagian, ileus, delir și precipitarea glaucomului acut la pacienții cu unghiuri înguste ale camerei anterioare. Alte efecte autonome includ hipotensiunea ortostatică și disfuncția sexuală, cum ar fi dificultăți în atingerea erecției, tulburări de ejaculare (inclusiv ejaculare retrogradă) și dificultăți în atingerea orgasmului la bărbați (aproximativ 50% din cazuri) și femei (aproximativ 30%). Orgasmul întârziat este adesea un factor în aderența slabă la tratament. Modificările electrocardiografice sunt frecvente, dar aritmiile semnificative clinic sunt mult mai puțin frecvente. Pacienții vârstnici și cei cu boli cardiace preexistente prezintă un risc crescut. Cele mai frecvente modificări electrocardiografice includ scăderea amplitudinii undei T, unde U proeminente, depresia segmentului ST și prelungirea intervalului QT. FDA a emis un avertisment cu privire la tioridazină din cauza prelungirii intervalului QTc dependentă de doză și a riscului de aritmii cardiace care pun viața în pericol. Așa cum s-a menționat anterior, ziprasidona poate prelungi intervalul QTc. În unele cazuri, este indicată o ECG înainte de tratament. La anumiți pacienți care primesc terapie intensivă, tahicardia ventriculară spasmică a fost asociată cu utilizarea de haloperidol intravenos în doze mari (aproape întotdeauna mai mult de 30 mg în 24 de ore).

S-a sugerat o asociere între antipsihoticele atipice și diabetul zaharat nou apărut, hiperlipidemie, prelungirea intervalului QTc și creșterea în greutate (Tabelul 25-6). FDA a menționat în mod specific că riscul de hiperglicemie și diabet zaharat nou apărut în această clasă de medicamente nu este legat de creșterea în greutate. Riscul de diabet zaharat este crescut la pacienții care utilizează clozapină sau olanzapină. Prin urmare, monitorizarea greutății și măsurarea nivelurilor serice de glucoză și lipide à jeun înainte de începerea tratamentului și la intervale regulate ulterior sunt esențiale în urmărire.

Managementul acestor pacienți. Studii recente sugerează că adăugarea metforminei la tratamentul cu olanzapină poate

Cuadro 25-6. Factores adversos asociados con antipsicóticos atípicos.

	Aumento de peso	Hiperlipidemia	Diabetes mellitus de inicio reciente	Prolongación de QTc[1]
Asenapina	+/-	+/-	+/-	+++
Aripiprazol	+/-	-	-	++
Clozapina	+++	+	+	+/-
Olanzapina	+++	+	+	+/-
Paliperidona	+	-	+/-	+++
Risperidona	++	Datos no claros	Datos no claros	+
Quetiapina	++	Datos no claros	Datos no claros	++
Ziprasidona	+/-	-	-	+++

[1]La prolongación del intervalo QTc es un efecto secundario de muchos medicamentos y sugiere riesgo potencial de presentar una arritmia. Entre los antipsicóticos atípicos, sólo la ziprasidona tiene una precaución especial concerniente a este aspecto.

Adaptado, con permiso, de la *American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes.* Diabetes Care. 2004 Feb;27(2):596-601.

îmbunătăți creșterea în greutate legată de medicament la pacienții schizofrenici netratați anterior. Medicamentele antipsihotice au în general efecte metabolice și endocrine, inclusiv creștere în greutate, hiperglicemie, afectarea reglării temperaturii pe vreme caldă și intoxicație cu apă, care poate fi cauzată de secreția inadecvată de ADH. Producția de lapte și tulburările menstruale sunt frecvente (antipsihoticele trebuie evitate ori de câte ori este posibil la pacienții cu cancer mamar din cauza potențialelor efecte trofice ale concentrațiilor mari de prolactină la nivelul sânului). Atât antipsihoticele, cât și antidepresivele inhibă motilitatea spermatozoizilor. Depresia măduvei osoase și icterul colestatic sunt efecte rare; acestea sunt reacții de hipersensibilitate și apar aproape întotdeauna în primele două luni de tratament. Acestea se rezolvă la întreruperea administrării medicamentului. Există sensibilitate încrucișată între toate fenotiazinele și trebuie utilizat un medicament dintr-un grup diferit atunci când apar reacții alergice.

Clozapina prezintă un risc de **agranulocitoză de 1,6%** (mai mare la persoanele de origine evreiască aşkenază), iar utilizarea sa trebuie monitorizată îndeaproape prin hemoleucogramă săptămânală în primele șase luni de tratament, urmată de - hemoleucogramă la fiecare două săptămâni ulterior. După întreruperea administrării medicamentului, numărul de leucocite este monitorizat săptămânal timp de o lună. Clozapina a fost asociată cu miocardită fatală și este contraindicată la pacienții cu boli cardiace severe. În plus, acest medicament scade pragul convulsivant și are numeroase efecte adverse, inclusiv sedare, hipotensiune arterială, valori crescute ale enzimelor hepatice, sialoree, stop respirator, creștere în greutate și modificări ale ECG și electroencefalogramei.

Utilizarea unor doze mari de clorpromazină și tioridazină este asociată cu fotosensibilitate, retinopatie și hiperpigmentare. Apariția depozitelor de particule de melanină în cristalin este asociată cu doza totală, iar pacienții care au primit medicamentul pentru perioade lungi de timp trebuie să fie supuși unor controale oftalmologice periodice. Nu a fost stabilită o relație cauzală între aceste medicamente și efectele teratogene, dar se recomandă prudență, în special în primul trimestru de sarcină. Pragul convulsivant este scăzut, dar aceste medicamente sunt în general sigure pentru utilizare la epilepticii care iau anticonvulsivante.

Sindromul neuroleptic malign (SNM) este o afecțiune asemănătoare catatoniei, caracterizată prin simptome extrapiramidale, modificări ale tensiunii arteriale, alterarea stării de conștiență și hiperpirexie. Este o complicație rară, dar gravă, a tratamentului neuroleptic. Rigiditatea musculară, mișcările involuntare, confuzia, disartria și disfagia sunt însoțite de paloare, instabilitate cardiovasculară, febră, congestie pulmonară și diaforeză; poate evolua spre stupoare, comă și deces. Cauza este legată de mai mulți factori, inclusiv controlul deficitar al dozei, tulburarea afectivă, scăderea fierului seric și creșterea sensibilității receptorilor dopaminergici. Combinarea litiului cu un neuroleptic crește vulnerabilitatea, care este deja ridicată la pacienții cu tulburare afectivă. În majoritatea cazurilor, simptomele apar în primele două săptămâni de tratament antipsihotic. Sindromul poate apărea și la doze mici de medicamente. Administrarea intramusculară este un factor de risc. În aproape jumătate din cazuri, există o creștere a nivelului de creatin kinază și leucocitoză cu deplasare la stânga în stadiul inițial. Tratamentul include controlul febrei și administrarea de lichide. Agoniștii dopaminergici, cum ar fi bromocriptina, 2,5 până la 10 mg oral de trei ori pe zi, și amantadina, 100 până la 200 mg oral de două ori pe zi, sunt de asemenea utili. Dantrolenul, 50 mg intravenos, după cum este necesar, este utilizat pentru ameliorarea rigidității (nu depășiți 10 mg/kg pe zi din cauza riscului de toxicitate hepatică). Există controverse cu privire la eficacitatea acestor trei medicamente, precum și la utilizarea blocantelor canalelor de calciu și a benzodiazepinelor. Terapia electroconvulsivă a fost utilizată cu succes în cazurile refractare. Clozapina a fost administrată relativ sigur și cu un succes considerabil ca antipsihotic la pacienții care au dezvoltat sindrom neuroleptic malign. Sindromul trebuie diferențiat de catatonia letală acută, hipertermia malignă, sindroamele neurotoxice (inclusiv SIDA) și alte câteva boli, cum ar fi encefalita virală, boala Wilson, sindromul anticolinergic central și stările hipertonice (de exemplu, tetania, intoxicația cu stricnină).

Acatizia este cel mai frecvent (aproximativ 20%) dintre **simptomele extrapiramidale . Apare** aproape întotdeauna la începutul tratamentului (dar poate persista după întreruperea neurolepticelor) și este adesea confundată cu anxietatea sau o exacerbare a psihozei. Se caracterizează printr-o dorință subiectivă de a fi în mișcare constantă, urmată de incapacitatea de a rămâne așezat sau în picioare, cu mișcare constantă consecutivă. Poate induce tendințe suicidare sau sentimente de frică, furie, teroare sau

chinuri sexuale. Insomnia este adesea prezentă. Este esențial să se educe pacienții cu privire la aceste reacții adverse, astfel încât să nu le interpreteze greșit ca semne ale agravării bolii. În toate cazurile, doza sau tipul de antipsihotic necesar trebuie reevaluat. Pacienții trebuie întrebați despre fumat, deoarece acesta este asociat cu o incidență mai mare a acatiziei la femei. Medicamentele pentru parkinsonism (cum ar fi trihexifenidilul, 2 până la 5 mg administrat oral de trei ori pe zi) pot fi utile, dar tratamentul de primă linie include adesea o benzodiazepină (cum ar fi clonazepamul, 0,5 până la 1 mg de trei ori pe zi). În cazurile rezistente, simptomele pot fi ameliorate cu propranolol, 30 până la 80 mg administrat oral zilnic, diazepam, 5 mg de trei ori pe zi sau amantadină, 100 mg administrat oral de trei ori pe zi.

Distoniile acute se dezvoltă de obicei rapid, deși s-a raportat debut tardiv la pacienți (în special bărbați după mai mulți ani de tratament) care au prezentat anterior reacții distonice severe și o tulburare de dispoziție (vezi mai jos). Pacienții mai tineri prezintă un risc mai mare de distonii acute. Cele mai frecvente semne sunt spasmele musculare bizare ale capului, gâtului și limbii. Sunt adesea prezente torticolis, crize oculogire, dificultăți la înghițire sau mestecare și spasme maseterine. Spasmul laringian este foarte periculos. Există raportări ocazionale de spasme în mușchii spatelui, brațelor sau picioarelor. Difenhidramina intramusculară, în doză de 50 mg, este eficientă pentru crizele acute; mesilatul de benztropină, 2 mg pe cale orală de două ori pe zi, trebuie administrat timp de câteva săptămâni și întrerupt treptat, deoarece în cazul unora dintre simptomele extrapiramidale este necesară utilizarea prelungită a medicamentelor antiparkinsoniene (toate fiind la fel de eficiente, deși trihexifenidilul tinde să fie oarecum stimulant, iar benztropina este ușor sedativă).

Parkinsonismul indus medicamentos este imposibil de distins de boala idiopatică, dar este reversibil, apare mai târziu în tratament decât simptomele extrapiramidale precedente și, în unele cazuri, apare după retragerea neurolepticului. Tabloul clinic include semnele tipice de apatie și diminuarea mișcărilor faciale și ale brațelor (akinezie, care poate imita depresia), mers grăbit, rigiditate, pierderea reflexelor posturale și un tremor de „numărare a monedelor". Pacienții cu SIDA par mai vulnerabili la efectele secundare extrapiramidale. Neurolepticele puternice necesită adesea medicamente pentru parkinsonism (Tabelul 24-6). Doza de neuroleptic trebuie redusă, iar ameliorarea imediată se obține cu medicamentele pentru parkinsonism la aceleași doze menționate. După patru până la șase săptămâni, aceste medicamente pot fi de obicei întrerupte fără reapariția simptomelor. Pentru oricare dintre simptomele extrapiramidale, se poate utiliza amantadină, 100 până la 400 mg zilnic, în locul medicamentelor antiparkinsoniene. Catatonia indusă de neuroleptice este similară cu stupoarea catatonică, cu rigiditate, sialoree, incontinență urinară și rigiditate a roții dințate. Aproape întotdeauna răspunde lent la retragerea medicamentului cauzal și la utilizarea medicamentelor antiparkinsoniene.

Dischinezia tardivă este un sindrom caracterizat prin mișcări anormale, stereotipe ale feței, gurii, limbii, trunchiului și membrelor, care pot apărea după luni sau ani (aproape întotdeauna) de tratament antipsihotic. Sindromul afectează 20 până la 35% dintre pacienții care primesc tratament pe termen lung cu aceste medicamente. Factorii predispozanți includ vârsta înaintată, mulți ani de tratament, fumatul și diabetul. Calcificarea pineală este mai frecventă în această tulburare, cu un raport de 3:1. Nu există diferențe clare între antipsihotice în ceea ce privește dezvoltarea diskineziei tardive (deși antipsihoticele atipice par să aibă un risc mai mic, efectele lor pe termen lung nu au fost demonstrate în studiul CATIE). Manifestările precoce ale diskineziei tardive includ mișcări fine, oscilatorii ale limbii în repaus, dificultăți de protrudare a limbii, ticuri faciale, clipit crescut și mișcări oscilatorii recente ale maxilarului. Manifestările ulterioare includ mișcări bucco-linguale de mestecat, mișcări de sărut, deschiderea și închiderea gurii, reflexul de vomă alterat, obrajii umflați, vorbire neclară, detresă respiratorie sau mișcări coreoatetoide ale extremităților (care sunt mai frecvente la pacienții mai tineri). Simptomele nu se agravează neapărat și, în cazuri rare, pot chiar scădea odată cu continuarea tratamentului antipsihotic. Diskineziile nu apar în timpul somnului și pot fi controlate voluntar pentru perioade scurte de timp. Stresul și mișcările altor regiuni ale corpului pot agrava afecțiunea.

Semnele precoce ale diskineziei trebuie diferențiate de alte semne reversibile cauzate de proteze dentare nepotrivite sau de medicamente non-neuroleptice, cum ar fi levodopa, antidepresivele triciclice, medicamentele antiparkinsoniene, anticonvulsivantele și antihistaminicele. În mod similar, trebuie diferențiată de alte tulburări neurologice, cum ar fi coreea Huntington, prin istoric medical și examen fizic și neurologic.

Accentul trebuie pus pe prevenție. Cea mai mică doză eficientă este utilizată pentru controlul simptomelor psihotice, iar antipsihoticele atipice reprezintă tratamentul de primă linie. Manifestările precoce ale diskineziei trebuie detectate și, atunci când apar, medicamentele anticolinergice sunt întrerupte, iar neurolepticele sunt reduse treptat. La întreruperea tratamentului cu neuroleptice pot apărea pierdere în greutate și caşexie. Într-un număr nedeterminat de cazuri, diskinezia se rezolvă. Pacientul nu mai administrează medicație până când recidiva simptomelor psihotice justifică reluarea acesteia, moment în care aceasta este reluată la doze mici și crescută treptat până la obținerea unei ameliorări clinice. Dacă se reia administrarea de neuroleptice, clozapina și olanzapina oferă un risc mai mic de recurență. Utilizarea de medicamente adjuvante, cum ar fi benzodiazepinele sau litiul, ajută direct sau indirect, permițând controlul simptomelor psihotice cu doze mici de neuroleptice. Dacă sindromul diskinetic recidivează și sunt necesare neuroleptice pentru a controla simptomele psihotice, trebuie obținut consimțământul informat. Benzodiazepinele, buspirona (în doze de 15 până la 60 mg zilnic), fosfatidilcolina, clonidina, blocantele canalelor de calciu, vitamina E, acizii grași omega-3 și propranololul au utilitate limitată în tratarea efectelor secundare diskinetice.

B. Social

La persoanele cu boli cronice, care au adesea un istoric de spitalizări multiple, funcționare constant scăzută și simptome care nu se rezolvă niciodată complet, considerațiile legate de mediu sunt cruciale. Respingerea familiei și eșecul la locul de muncă sunt frecvente. În aceste cazuri, unitățile de îngrijire rezidențială cu personal cu experiență în îngrijirea pacienților psihiatrici sunt extrem de benefice. Există adesea o relație inversă între stabilitatea condițiilor de locuit și cantitatea de medicamente antipsihotice necesare, deoarece un mediu mai sănătos reduce factorii declanșatori. Ori de câte ori este posibil, ar trebui utilizate grupuri de auto-ajutorare nerezidențiale. Acestea oferă un cadru pentru partajare, învățare și sprijin reciproc; ele sunt adesea singura interacțiune socială cu care acești pacienți se simt confortabil. Agențiile de reabilitare profesională și ocupare a forței de muncă oferă evaluare, formare și oportunități de angajare la un nivel adecvat stării clinice a pacientului.

C. Psihologic

Nevoia de psihoterapie variază foarte mult în funcție de starea actuală și de istoricul pacientului. La o persoană cu un singur episod psihotic și un nivel bun de adaptare anterioară, psihoterapia de susținere poate ajuta la reintegrarea experienței, la dobândirea unei noi înțelegeri a problemelor trecute și la o mai bună conștientizare de sine și la o mai mare capacitate de recunoaștere a semnelor precoce de stres. Psihoterapia introspectivă este adesea contraproductivă în acest tip de tulburare. Cercetările sugerează că terapia cognitiv-comportamentală, împreună cu medicația, poate fi oarecum eficientă în tratarea manifestărilor schizofreniei. O astfel de terapie pentru această tulburare implică ajutarea individului să reziste propriei gândiri psihotice și să își modifice răspunsul la halucinații. În mod similar, o formă mai nouă de psihoterapie, numită terapie de acceptare și angajament, s-a dovedit a ajuta la prevenirea spitalizării în cazurile de schizofrenie. Terapia de remediere cognitivă este o nouă strategie promițătoare pentru a ajuta schizofrenicii să se concentreze mai bine asupra gândirii lor dezorganizate. Terapia familială poate, de asemenea, ameliora stresul pacientului și poate ajuta membrii familiei să aibă grijă de pacient.

D. Comportamental

Tehnicile comportamentale (vezi mai sus) sunt cel mai adesea utilizate în instituții precum centrele de terapie de zi , dar nu există niciun motiv pentru care acestea să nu poată fi încorporate în mediile de acasă sau în orice mediu terapeutic. Multe tehnici comportamentale (de exemplu, întărirea pozitivă, fie un cuvânt de încurajare, fie o înclinare din cap, după un comportament pozitiv) pot fi un instrument puternic pentru a ajuta persoana să învețe comportamente care îi facilitează acceptarea socială. Muzica de pe dispozitive portabile cu căști este una dintre numeroasele modalități de a distrage pacientul de la halucinațiile auditive.

► Prognoză

În orice psihoză, majoritatea pacienților au un prognostic excelent pentru ameliorarea simptomelor pozitive, cum ar fi halucinațiile sau ideile delirante, cu tratament farmacologic. Simptomele negative, cum ar fi scăderea afectului și a sociabilității, sunt mult mai dificil de tratat, dar par să răspundă la antipsihoticele atipice. Lipsa unor situații de lucru structurate și a terapiei familiale sunt două motive suplimentare pentru care prognosticul este atât de rezervat la un procent foarte mare de pacienți schizofrenici. Psihoza legată de un istoric de dependență severă de droguri are un prognostic rezervat din cauza afectării sistemului nervos central, aproape întotdeauna cauzată de droguri în sine și de afecțiunile medicale conexe.

Miller LJ. Managementul creșterii în greutate induse de medicamente antipsihotice atipice: accent pe metformin. Farmacoterapie. Iunie 2009;29(6):725-35. [PMID: 19476423]

Nou-venitul JW. Antipsihotice de a doua generație (atipice) și efecte metabolice: o analiză cuprinzătoare a literaturii de specialitate. CNS Drugs. 2005;19(Supl. 1):1-93. [PMID: 15998156]

Ray și colab. Medicamente antipsihotice atipice și riscul de moarte cardiacă subită. N Engl J Med. 15 ianuarie 2009;360(3):225-35. [PMID: 19144938]

Swartz și colab. Ce a descoperit CATIE: rezultate din studiul privind schizofrenia. Psychiatr Serv. 2008 mai;59(5):500-6. [PMID: 18451005]

TULBURĂRI DE STARE (depresie și manie)

BAZA DIAGNOSTICULUI

Prezent în majoritatea depresiilor:

- Starea de spirit variază de la o ușoară tristețe la sentimente intense de vinovăție, lipsă de valoare și lipsă de speranță.
- Dificultăți de gândire, inclusiv incapacitate de concentrare , gânduri repetitive și indecizie.
- Lipsă de interes, cu participare scăzută la muncă și activități recreative.
- Tulburări somatice precum dureri de cap; somn tulburat, redus sau excesiv ; pierderea energiei; modificări ale apetitului; scăderea libidoului.
- Anxietate.

Prezent în unele depresii severe:

- Întârziere psihomotorie sau agitație.
- Idei delirante de natură hipohondriacă sau persecutorie .
- Retragerea din activități.
- Simptome fizice mai intense, cum ar fi anorexia, insomnia, scăderea libidoului, pierderea în greutate și diverse disconforturi somatice.
- Ideație suicidară.

Prezent în manie:

- Stare de spirit care variază de la euforie la iritabilitate.
- Tulburări de somn.
- Hiperactivitate.
- Gânduri de curse.
- Grandiositate.
- Simptome psihotice variabile.

► Generalități

Depresia este foarte frecventă; până la 30% dintre pacienții care solicită asistență medicală primară prezintă simptome depresive. Această tulburare poate fi expresia finală a: 1) factorilor genetici (disfuncție neurotransmițători), 2) problemelor de dezvoltare (probleme de personalitate, traume din copilărie) sau 3) factorilor de stres psihosociali (divorț, șomaj). Se manifestă frecvent ca plângeri somatice cu performanțe academice negative. În timp ce tristețea și durerea sunt răspunsuri normale la pierdere, depresia nu este. Pacienții care suferă de o durere normală tind să obțină simpatie și tristețe din partea medicului, spre deosebire de cei cu depresie, care experimentează adesea frustrare și iritare. Durerea este de obicei însoțită de o stimă de sine intactă, în timp ce depresia este marcată de sentimente de vinovăție și inadecvare.

Mania este adesea combinată cu depresia și poate apărea singură, împreună cu depresia într-un episod mixt sau ciclic cu depresia.

► Manifestări clinice

În general, există patru tipuri principale de depresie, cu simptome mai similare în fiecare grup.

A. Tulburare de adaptare cu dispoziție depresivă

Depresia poate fi declanșată de un factor de stres identificabil sau de un eveniment dificil din viață, cum ar fi pierderea unei persoane dragi prin deces (reacție de durere), divorț sau alte circumstanțe similare; un regres financiar (criză); sau pierderea unui rol stabilit,

cum ar fi faptul că a fost nevoie anterior de cineva. Furia este frecvent asociată cu pierderea, care la rândul ei produce sentimente de vinovăție. Tulburarea se dezvoltă de obicei în primele trei luni de la evenimentul stresant și afectează semnificativ funcționarea socială sau ocupațională. Simptomele variază de la tristețe ușoară, anxietate, iritabilitate, îngrijorare, dificultăți de concentrare, descurajare și plângeri somatice nespecifice, până la simptome mai severe care îndeplinesc criteriile complete pentru depresia majoră.

B. Tulburări depresive

Subtipurile includ tulburarea depresivă majoră și tulburarea distimică.

1. Tulburare depresivă majoră. O tulburare depresivă majoră (tulburare unipolară „endogenă", melancolie) constă în cel puțin un episod de depresie severă a dispoziției la un moment dat în viața unei persoane. Mulți cred că cauza este o perturbare fiziologică sau metabolică. Simptomele sunt foarte variabile, dar includ frecvent pierderea interesului și a plăcerii (anhedonie), retragerea din activități și sentimente de vinovăție. Acestea includ, de asemenea, incapacitatea de concentrare, unele disfuncții cognitive, anxietate, oboseală cronică, sentimente de inutilitate, plângeri somatice (plângerile somatice de origine neidentificabilă indică adesea depresie), pierderea interesului sexual și gânduri de moarte. Variațiile diurne sunt frecvente, cu ameliorare pe măsură ce ziua progresează. Semnele vegetative frecvente includ insomnie, anorexie cu pierdere în greutate și constipație. Uneori există agitație intensă și ideație psihotică (gândire paranoidă, iluzii somatice). Aceste simptome sunt mai frecvente la persoanele depresive de peste 50 de ani. Simptomele paranoide variază de la suspiciuni generalizate la idei de referință cu iluzii. Delirurile somatice se învârt adesea în jurul sentimentelor de anihilare iminentă sau a convingerilor hipohondriace (de exemplu, că organismul putrezește din cauza cancerului). Halucinațiile sunt rare.

Subtipurile includ **depresia majoră cu caracteristici atipice** , caracterizată prin hipersomnie, supraalimentare, letargie și sensibilitate la respingere. **Depresia majoră cu debut sezonier (tulburarea afectivă sezonieră)** este o disfuncție a ritmului circadian care apare cel mai adesea în lunile de iarnă; se crede că se datorează expunerii reduse la întregul spectru luminos. Simptomele comune includ pofte intense de carbohidrați, letargie, hiperfagie și hipersomnie. **Depresia majoră cu debut postpartum** apare aproape întotdeauna la două săptămâni până la șase luni după naștere.

Majoritatea femeilor (până la 80%) experimentează o depresie ușoară a dispoziției în perioada postpartum. Pentru unele (10 până la 15%), simptomele sunt mai intense și similare cu cele observate în depresia severă, cu un accent mai mare pe grijile legate de copil (gânduri obsesive despre a face rău bebelușului sau incapacitatea de a-l îngriji). Atunci când sunt prezente simptome psihotice, acestea sunt adesea însoțite de privare de somn, comportament volatil și simptome maniacale. Psihoza postpartum este mult mai puțin frecventă (<2%), apare adesea în primele două săptămâni și necesită un tratament oportun și agresiv. Vulnerabilitatea biologică datorată modificărilor hormonale și factorilor de stres psihosociali joacă un rol în această afecțiune. Probabilitatea unui al doilea episod este de aproximativ 25% și poate fi redusă cu tratament profilactic.

2. Distimia. Distimia este o tulburare depresivă cronică. Diagnosticul necesită tristețe persistentă, pierderea interesului și retragerea din activități timp de doi ani sau mai mult. Simptomele sunt în general mai ușoare, dar mai persistente decât cele ale unui episod depresiv major.

3. Tulburare disforică premenstruală. Simptomele depresive apar în timpul fazei luteale (ultimele două săptămâni) a ciclului menstrual.

C. Tulburări bipolare

Tulburările bipolare constau în modificări episodice ale dispoziției, care includ manie, depresie majoră, hipomanie și tulburări mixte ale dispoziției. Capacitatea tulburării bipolare de a imita aspecte ale altor tulburări mintale și comorbiditatea sa ridicată cu consumul de substanțe o fac o entitate clinică dificil de diagnosticat inițial.

1. Manie. Un episod maniacal este caracterizat printr-o dispoziție anormal și persistent ridicată, cu hiperactivitate, care afectează toate aspectele vieții individului, iritabilitate crescută, gânduri rapide, distragere ușoară și o nevoie scăzută de somn. Euforia și comportamentul expansiv pot atrage inițial pe ceilalți, dar iritabilitatea, labilitatea emoțională cu schimbări spre depresie, comportament agresiv și idei grandioase sau megalomaniace cauzează dificultăți interpersonale pentru acești pacienți. Pot apărea situații care ulterior generează regret, cum ar fi datoriile excesive, demisia de la un loc de muncă, intrarea într-o căsătorie pripită, indiscrețiile sexuale și comportamentul exhibiționist cu alienare de prieteni și familie. Episoadele maniacale atipice pot implica idei delirante de grandoare, ideație paranoidă de severitate variabilă și halucinații auditive legate de percepția grandorii. Episoadele încep brusc (de obicei declanșate de un eveniment stresant) și pot dura de la câteva zile la luni. În unele cazuri, s-a observat o creștere a acestor episoade în lunile de primăvară sau vară. În general, episoadele maniacale sunt mai scurte decât episoadele depresive. În majoritatea cazurilor, episoadele maniacale fac parte din tulburarea bipolară (maniaco-depresivă). Pacienții care prezintă mai mult de patru schimbări de dispoziție într-un an sunt cunoscuți sub numele de „cicluri rapide". (Abuzul de substanțe, în special cocaina, poate imita ciclurile rapide.) Acești pacienți au o incidență mai mare a hipotiroidismului. Pacienții cu manie diferă de cei cu schizofrenie prin faptul că își păstrează abilitățile interpersonale, sunt sensibili la expresiile sociale și emoționale ale celorlalți și identifică și exploatează vulnerabilitatea celorlalți în propriul beneficiu. Creativitatea a fost unul dintre aspectele care au fost corelate pozitiv cu tulburările de dispoziție, dar cea mai mare productivitate se observă între episoadele de manie și depresie.

2. Tulburare ciclotimică. Aceasta constă într-o afecțiune cronică cu perioade multiple de episoade hipomaniacale alternând cu episoade de simptome depresive. Simptomele trebuie să fi fost prezente timp de cel puțin doi ani și sunt mult mai puțin severe decât cele ale unui episod maniacal sau depresiv. Ocazional, simptomele pot escalada până la un episod maniacal sau depresiv complet, caz în care diagnosticul trebuie reclasificat ca tulburare bipolară I sau II.

D. Tulburări de dispoziție secundare bolilor sau tratamentului medicamentos

Orice boală, fie ea severă sau ușoară, poate provoca simptome depresive semnificative. Afecțiuni precum artrita reumatoidă, scleroza multiplă, accidentul vascular cerebral și bolile cardiace cronice sunt asociate în special cu depresia majoră. În mod similar, cancerul, în special cancerul pancreatic, este foarte comorbid cu depresia. Fluctuațiile hormonale joacă, de asemenea, un rol semnificativ în dezvoltarea depresiei. Grade variate de depresie pot apărea în cursul tulburărilor schizofrenice, al bolilor sistemului nervos central și al stărilor mentale organice. **Dependența de alcool** coexistă frecvent cu episoade depresive grave.

Modelul clasic al depresiei induse de medicamente apare odată cu utilizarea rezerpinei, atât clinic, cât și neurochimic. Corticosteroizii și contraceptivele orale sunt adesea asociate cu modificări ale dispoziției. Medicamentele antihipertensive precum metildopa, guanetidina și clonidina au fost asociate cu dezvoltarea sindroamelor depresive , la fel ca și digitalicele și medicamentele antiparkinsoniene (de exemplu, levodopa). Interferonii au fost în mod clar legați de dispoziția depresivă ca parte a profilului lor de efecte secundare. Prin urmare, se recomandă evaluarea psihiatrică pentru pacienții cu antecedente familiale sau personale de depresie înainte de începerea tratamentului. P-blocantele rareori provoacă depresie atunci când sunt administrate pentru perioade scurte, cum ar fi în tratamentul în scop anxiolitic. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de depresie în cazul utilizării pe termen lung a P-blocantelor la pacienții hipertensivi, deși majoritatea nu prezintă această complicație, iar informațiile disponibile sunt neconcludente pentru a susține afirmația unui efect depresiv al acestor medicamente. Disulfiramul și medicamentele anticolinesterazice, la rândul lor, au fost rareori asociate cu dezvoltarea simptomelor depresive. Toate stimulentele pot induce simptome depresive la întreruperea tratamentului. Alcoolul, sedativele, opiaceele și majoritatea substanțelor psihedelice sunt deprimante și, paradoxal, sunt adesea automedicate pentru tratamentul depresiei.

Diagnostic diferențial

Întrucât depresia poate fi o componentă a oricărei afecțiuni medicale, fie reactivă, fie ca simptom secundar, trebuie acordată o atenție deosebită dificultăților de adaptare la noua realitate și influenței potențiale a medicamentelor (de exemplu, rezerpină, corticosteroizi, levodopa). De asemenea, este important să o diferențiem de schizofrenie, convulsii parțiale complexe, sindroame cerebrale organice, tulburare de panică și tulburări de anxietate. În plus, trebuie exclusă disfuncția tiroidiană subiacentă.

Complicații

Cea mai gravă complicație este suicidul, care uneori implică elemente de agresivitate. Rata suicidului în populația generală variază de la nouă la 100.000 de locuitori în Spania și 20 la 100.000 de locuitori în Statele Unite, până la 58 la 100.000 de locuitori în Ungaria. La persoanele cu depresie, riscul de suicid pe parcursul vieții crește cu 10 până la 15%. La pacienții cu tulburare bipolară, riscul de suicid este chiar mai mare, până la 20%. Bărbații tind să se sinucidă la maximum, în special în grupele de vârstă mai înaintată, în timp ce femeile fac mai multe tentative, cu rate ale mortalității mai mici. În prezent, se observă o rată mai mare de suicid la populația mai tânără, cu vârsta cuprinsă între 15 și 35 de ani. Pacienții cu cancer, boli respiratorii, SIDA și cei care efectuează hemodializă au rate de suicid mai mari. Alcoolul este un factor semnificativ în multe tentative de suicid.

Există mai multe grupuri de persoane care încearcă să se sinucidă. Acestea includ persoane cu **probleme situaționale acute** . Aceste persoane sunt susceptibile să experimenteze o suferință acută din cauza unei despărțiri recente a unei relații sau a altui tip de dezamăgire. Acest grup include, de asemenea, persoane fără diagnostic de depresie, dar care sunt copleșite de o situație stresantă, care implică adesea umilință publică (de exemplu, bărbatul acuzat de pedofilie care s-a spânzurat în celulă). În astfel de cazuri, tentativa de suicid poate fi un act impulsiv sau agresiv, fără legătură cu o depresie semnificativă. În aceste situații, este clar că o tentativă de suicid este o stratagemă de a **controla sau de a face rău altora sau o tentativă de evadare** .

Un alt grup cu risc ridicat include persoanele cu depresie severă sau tulburări psihotice. **Depresia severă** poate fi secundară unor afecțiuni exogene (de exemplu, SIDA, ale cărei victime au o rată a suicidului de 30 de ori mai mare decât cea a populației generale) sau unor situații endogene (de exemplu, tulburările de panică). Anxietatea, panica și frica sunt manifestări importante în comportamentul suicidar. Un pacient poate părea că are o îmbunătățire extremă, dar ameliorarea depresiei se poate datora deciziei pacientului de a se sinucide. Cei cu **tulburări psihotice** tind să nu își verbalizeze îngrijorările, sunt imprevizibili și adesea reușesc în tentativa de suicid, dar constituie doar un procent mic din total.

Sinuciderea este de 10 ori mai frecventă la pacienții cu - schizofrenie decât în populația generală, iar săritura de pe un pod este cea mai frecventă formă de tentativă de suicid în rândul acestor pacienți, comparativ cu ceilalți. Într-un studiu efectuat pe 100 de persoane care au sărit, 47% aveau schizofrenie.

Scopul imediat al evaluării psihiatrice este de a evalua riscul actual de suicid și necesitatea spitalizării în comparație cu tratamentul ambulatoriu. De exemplu, o tentativă este mai puțin probabil să fie cu adevărat suicidară dacă sunt ingerate cantități mici de otravă sau droguri, dacă rănile la încheietura mâinii sunt superficiale, dacă actul este săvârșit în prezența altor persoane, dacă ceilalți sunt avertizați sau dacă tentativa de suicid este aranjată într-un mod care anticipează descoperirea la timp. Alcoolul, lipsa de speranță, iluziile și pierderea completă sau aproape completă a interesului pentru viață sau a capacității de a experimenta plăcerea sunt asociate pozitiv cu tentativele de suicid. Alți factori de risc includ tentativele anterioare, antecedentele familiale de suicid, o boală medicală sau psihiatrică (de exemplu, anxietate, depresie, psihoză), sexul masculin, vârsta înaintată, contemplarea metodelor violente, un factor de stres social umilitor și consumul de droguri (inclusiv sedative cu acțiune prelungită sau alcool), care contribuie la impulsivitate sau la schimbări de dispoziție. Nu se pot obține rezultate bune în tratarea unui pacient cu risc de suicid dacă subiectul continuă să abuzeze de droguri.

Cea mai bună modalitate de a evalua starea de spirit actuală a pacientului este prin evaluarea directă a planurilor și preocupărilor sale cu privire la viitor, a reacțiilor sale personale la încercare și a gândurilor sale despre reacțiile celorlalți. Resursele imediate ale individului ar trebui evaluate: persoanele care pot fi implicate semnificativ (cel mai important), sprijinul familial, situația profesională, resursele financiare etc.

Dacă spitalizarea nu este indicată (de exemplu, gesturi sau tentative impulsive; vezi mai sus), medicul trebuie să formuleze și să implementeze un plan de tratament sau să trimită pacientul la specialistul corespunzător. Pacienților cu risc trebuie să li se administreze medicamente în doze mici. Deși antidepresivele triciclice și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sunt asociați cu rate similare de tentative de suicid, riscul de suicid finalizat este mai mare în cazul unei supradoze de anticoagulante. Armele și medicamentele trebuie îndepărtate din locuința pacientului. Conducerea vehiculelor este interzisă până la ameliorarea stării pacientului. Problema este adesea agravată de complicațiile pe termen lung ale tentativei de suicid, cum ar fi leziunile cerebrale cauzate de hipoxie, neuropatiile periferice cauzate de imobilitatea prelungită care provoacă compresie nervoasă și problemele medicale sau chirurgicale, cum ar fi stenoza esofagiană și disfuncția tendoanelor.

Motivele automutilării, cele mai frecvente fiind tăierea încheieturii mâinii (dar și castrarea, amputarea și enuclearea, care sunt legate de psihoză), pot fi foarte diferite de motivele unei tentative de suicid. Cu toate acestea, planul de tratament inițial ar trebui să presupună ideația suicidară și să inițieze un tratament conservator.

Tulburările de somn în depresie sunt descrise mai târziu.

► Tratamentul depresiei

A. Doctor

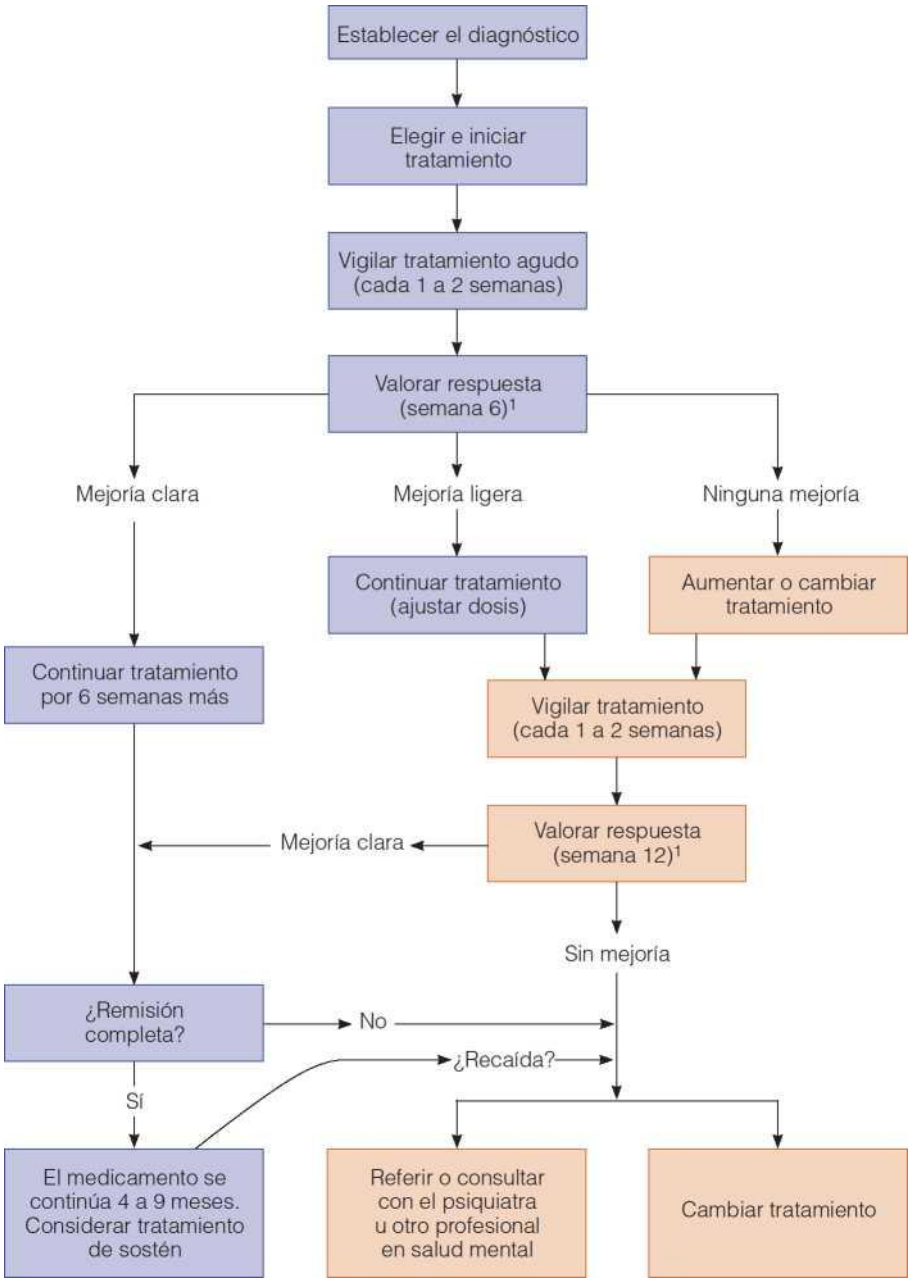
În depresia legată de tulburări reactive, tratamentul farmacologic nu este aproape niciodată necesar; acesta poate fi gestionat cu psihoterapie și pe măsură ce trece timpul. În cazurile severe, în special când simptomele autonome sunt semnificative și persistă mai mult de câteva săptămâni, tratamentul cu antidepresive este adesea eficient. Un alt factor care sugerează necesitatea farmacoterapiei este un istoric familial de depresie majoră la rudele de gradul întâi sau un istoric personal de episoade anterioare.

Antidepresivele pot fi clasificate în mod convenabil în trei grupe: 1) antidepresive mai noi, inclusiv ISRS și bupropion, duloxetină, venlafaxină, nefazodonă și mirtazapină; 2) ACT și medicamente cu caracteristici clinice similare; și 3) inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO) (Tabelul 25-8). Aceste grupe sunt descrise mai detaliat ulterior. Terapia electroconvulsivă este eficientă în toate tipurile de depresie și, de asemenea, rezolvă rapid un episod maniacal. În plus, este foarte benefică pentru depresia postpartum. Tratamentul cu doze mari de vitamine, acupunctura și electrosomnul nu au niciun beneficiu dovedit în nicio tulburare psihiatrică.

Spitalizarea este necesară atunci când sinuciderea este o -considerație majoră sau când sunt necesare modalități terapeutice complexe.

Selecția medicamentului depinde de istoricul răspunsurilor anterioare, dacă astfel de informații sunt disponibile. Dacă un membru al familiei a răspuns la un anumit medicament, acest lucru sugerează că pacientul ar putea răspunde similar. Dacă nu există niciun istoric, se poate alege un medicament precum sertralina, 25 mg oral zilnic, cu o creștere treptată la 200 mg oral, sau desipramina, 50 mg oral inițial, cu o creștere treptată la 150 mg zilnic; trebuie *efectuat un studiu terapeutic complet.* Studiul medicamentos trebuie monitorizat pentru agravarea bolii sau ideație suicidară, cu evaluări ale pacientului la fiecare una până la două săptămâni până la a șasea săptămână. Dacă are succes, medicamentul trebuie continuat timp de șase până la 12 luni la doza terapeutică completă înainte de a se lua în considerare reducerea treptată a dozei. Antidepresivele sunt, în general, continuate pe termen nelimitat la doze complete la pacienții cu mai mult de două episoade după vârsta de 40 de ani sau un episod după vârsta de 50 de ani. Dacă răspunsul este inadecvat, cele mai bune alternative sunt trecerea la un al doilea medicament sau încercarea unei creșteri a primului medicament, conform studiului STAR*D. Ultima opțiune este adesea aleasă atunci când a existat cel puțin un răspuns parțial la medicamentul inițial. Dacă se încearcă un al doilea medicament, nu pare să conteze dacă este din aceeași clasă sau dintr-o clasă diferită. Dacă al doilea medicament eșuează sau s-a ales o creștere a dozei ca a doua etapă, opțiunile includ litiu (de exemplu, 600 până la 900 mg oral zilnic), buspironă (de exemplu, 30 până la 60 mg oral zilnic) sau un medicament tiroidian (de exemplu, liotironină, 25 pg oral zilnic). Distimia este, de asemenea, tratată în acest mod. Agenția *pentru Politici și Cercetare în Domeniul Sănătății* a emis ghiduri de practică clinică care prezintă un algoritm pentru deciziile de tratament (Fig. 25-2).

Depresia psihotică poate fi tratată cu o combinație de antipsihotic, cum ar fi olanzapina, și antidepresiv, cum ar fi un ISRS, în doze uzuale. Mifepristona poate avea activitate specifică și precoce împotriva depresiei psihotice.



[1] Punctele de evaluare (săptămânile 6 și 12) se bazează pe date foarte modeste. Poate fi necesară revizuirea planului de tratament mai devreme la pacienții care nu răspund la tratament.

▲ **Figura 25-2. Generalități ale tratamentului depresiei.** (Reprodus cu permisiunea Agenției pentru Politici și Cercetare în Domeniul Sănătății: Depresia în asistența medicală primară. Vol. 2: Tratamentul depresiei majore. Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al Statelor Unite, 1993.)

Depresia majoră cu caracteristici atipice sau cu debut sezonier este, de asemenea, tratată cu un inhibitor de MAO sau un ISRS, cu rezultate bune.

Stimulentele precum dextroamfetamina (5 până la 30 mg oral zilnic) și metilfenidatul (10 până la 45 mg oral zilnic) se confruntă cu un interes reînnoit pentru tratamentul pe termen scurt al depresiei la pacienții cu boli și la persoanele geriatrice. Rata lor de eficacitate de 50 până la 60% este oarecum mai mică decât cea a altor medicamente. La majoritatea pacienților, stimulentele sunt remarcabile pentru debutul rapid al acțiunii (în câteva ore) și pentru lipsa efectelor secundare (tahicardie, agitație). Acestea sunt de obicei administrate în două doze divizate la începutul zilei (de exemplu, 7 dimineața și 12:00), pentru a nu interfera cu somnul. Astfel de medicamente pot fi utile și ca adjuvante în depresia rezistentă la tratament.

Atenție: Pacienții deprimați au adesea gânduri suicidare și trebuie menținută o monitorizare adecvată a dozei. Se pare că la copii și adolescenți , antidepresivele sunt asociate cu un risc ușor crescut de suicid, dar acest risc scade până la vârsta de 25 de ani. După aceea, antidepresivele au efecte neutre până la vârsta de 65 de ani sau peste, moment în care efectele lor devin protectoare. Antidepresivele mai vechi au un indice terapeutic îngust, iar un avantaj al medicamentelor mai noi este marja lor de siguranță mai largă. Cu toate acestea, chiar și în cazul medicamentelor moderne, este indicată o monitorizare atentă din cauza posibilității apariției tendințelor suicidare la începutul tratamentului antidepresiv. În toate cazurile de farmacoterapie pentru stările depresive, se recomandă prudență până când riscul de suicid este considerat minim.

1. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antidepresive atipic. Principalul avantaj al acestor medicamente este că aproape niciodată nu au efecte cardiovasculare sau anticolinergice semnificative, spre deosebire de antidepresivele triciclice. ISRS includ fluoxetină, sertralină, paroxetină, fluvoxamină, citalopram și enantiomerul său escitalopram. Antidepresivele atipice includ bupropiona, care pare să își exercite efectul prin intermediul sistemului neurotransmițător dopaminergic; venlafaxina și duloxetina, care inhibă recaptarea serotoninei și norepinefrinei; nefazodona, care blochează recaptarea serotoninei, dar inhibă și receptorii postsinaptici 5- $_{HT2}$; și mirtazapina, care blochează selectiv receptorii $_{\alpha 2}$ -adrenergici presinaptici și amplifică transmiterea noradrenergică și serotoninergică. Toate aceste medicamente sunt eficiente în tratarea depresiei tipice și atipice; ISRS sunt, de asemenea, eficiente în tratarea atacurilor de panică, bulimiei și tulburării de anxietate generalizată, tulburării obsesiv-compulsive și tulburării de stres posttraumatic. Acestea nu par a fi la fel de eficiente ca antidepresivele triciclice în unele sindroame dureroase, deși venlafaxina a demonstrat o oarecare eficacitate în tratarea durerii neuropatice, iar duloxetina este aprobată de FDA pentru tratarea neuropatiei periferice diabetice.

Aproape toate medicamentele din acest grup au un efect activator și se administrează dimineața pentru a nu interfera cu somnul. Cu toate acestea, unii pacienți pot prezenta sedare , așa că trebuie să ia medicamentul la culcare. Această reacție este mai frecventă în cazul paroxetinei, fluvoxaminei și mirtazapinei. ISRS-urile pot fi administrate o dată pe zi. Nefazodona și venlafaxina se administrează aproape întotdeauna de două ori pe zi. Bupropiona și venlafaxina sunt disponibile în formulări cu eliberare prelungită și pot fi prescrise o dată pe zi. Există de obicei o oarecare întârziere a răspunsului; de exemplu, fluoxetina are nevoie de două până la șase săptămâni pentru a acționa asupra depresiei, de patru până la opt săptămâni pentru a fi eficientă în tulburarea de panică și de șase până la 12 săptămâni pentru a trata tulburarea obsesiv-compulsivă. Doza inițială (10 mg) se administrează timp de o săptămână înainte de a fi crescută la doza orală zilnică medie de 20 mg pentru depresie, în timp ce pentru TOC este necesară administrarea a până la 80 mg zilnic. Unii pacienți, în special vârstnicii, pot tolera și pot beneficia de doze de până la 10 mg zilnic sau o dată la două zile. Alte ISRS au timpi de înjumătățire mai scurți și un efect mai mic asupra enzimelor hepatice, ceea ce reduce impactul lor asupra metabolismului altor medicamente (și, prin urmare, nu crește la fel de mult concentrațiile serice ale altor medicamente, cum ar fi fluoxetina). Timpul de înjumătățire mai scurt permite, de asemenea, o eliminare mai rapidă dacă apar reacții adverse. Venlafaxina pare a fi cea mai eficientă la doze mai mari de 200 mg pe zi, deși unii oameni răspund la doze de până la 75 mg pe zi.

Reacțiile adverse tipice asociate cu această clasă de medicamente includ dureri de cap, greață, tinitus, insomnie și tremor nervos. Acatizia este, de asemenea, frecvent asociată cu ISRS; alte simptome extrapiramidale (de exemplu, distonie) apar mai rar, în special în momentul întreruperii tratamentului. Deoarece ISRS afectează concentrațiile serotoninergice plachetare, acestea pot fi asociate cu sângerări anormale. Sertralina și citalopramul par a fi cele mai sigure două medicamente de utilizat în combinație cu warfarina. Reacțiile adverse asupra performanței sexuale, cum ar fi disfuncția erectilă, ejacularea retrogradă și disorgasmia, sunt frecvente în cazul ISRS. Inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (cum ar fi sildenafil, 25 până la 50 mg oral; tadalafil, 5 până la 20 mg; vardenafil, 10 până la 20 mg, trebuie administrați cu 1 oră înainte de activitatea sexuală) îmbunătățesc disfuncția erectilă la unii pacienți. Utilizarea concomitentă cu bupropionă (75 până la 150 mg/zi oral) poate fi, de asemenea, utilă în restabilirea erecțiilor. Pe de altă parte, ciproheptadina (4 mg administrată oral înainte de activitatea sexuală) poate fi utilă în contracararea anorgasmiei induse de ISRS.

ISRS-urile sunt inhibitori puternici ai recaptării serotoninei și, în doze mari sau în combinație cu inhibitori MAO (inclusiv selegilina, utilizată în boala Parkinson), pot provoca **sindrom serotoninergic** . Acest sindrom se manifestă prin rigiditate, febră, instabilitate autonomă, mioclonii, confuzie , delir și comă. Poate fi o problemă foarte supărătoare la vârstnici. Există mai multe raportări de angină pectorală legată de ISRS-uri; cu toate acestea, cercetările actuale indică faptul că acestea sunt mai sigure decât ATC-urile la persoanele cu boli de inimă. Un studiu a constatat că sertralina este un antidepresiv sigur și eficient la pacienții cu infarct miocardic acut sau angină pectorală instabilă.

Există raportări de sindroame de sevraj pentru ISRS și venlafaxină. Acestea includ disforie, agitație și simptome asemănătoare gripei. Aceste medicamente trebuie întrerupte treptat, pe parcursul a câteva săptămâni sau luni, pentru a reduce riscul de sevraj.

Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, venlafaxina și citalopramul, în doze antidepresive obișnuite, nu par să crească riscul de malformații fetale majore atunci când sunt utilizate în timpul sarcinii. În același timp, paroxetina poate fi asociată cu un risc de două ori mai mare de anomalii cardiace. Un studiu recent privind

utilizarea ISRS în primul trimestru sugerează că, în ciuda asocierii anumitor medicamente cu anumite malformații congenitale, riscul absolut de malformații rare este scăzut. Se consideră că efectele asupra dezvoltării postnatale sunt minime, dar această problemă necesită încă investigații suplimentare. Efectele perinatale pot fi îngrijorătoare și sunt documentate în literatura de specialitate sub formă de rapoarte anecdotice. Riscul de depresie atât pentru mamă, cât și pentru făt trebuie discutat cu pacienta cu privire la opțiunile de tratament. Decizia de a administra ISRS și alte medicamente psihotrope în timpul sarcinii și în perioada postpartum trebuie să se bazeze pe o analiză amănunțită a riscurilor și beneficiilor pentru fiecare individ.

Se raportează că venlafaxina este bine tolerată, fără efecte secundare anticolinergice sau cardiovasculare semnificative. Principalele efecte adverse pot fi greața, nervozitatea și diaforeza profuza. Se pare că acest medicament are puține interacțiuni medicamentoase. Monitorizarea tensiunii arteriale este necesară deoarece la unele persoane poate apărea hipertensiune arterială legată de doză. Tratamentul cu desvenlafaxină, o formă mai nouă a medicamentului, se inițiază cu doza țintă de 50 mg pe zi, iar creșterea dozei nu este necesară. De asemenea, duloxetina poate...

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

Se pare că nefazodona nu are efectele anticolinergice ale ACT și agitația indusă uneori de ISRS; nu trebuie administrată împreună cu terfenadină, astemizol sau cisapridă. (Terfenadina, astemizolul și cisaprida nu sunt disponibile pe piața americană.) Deoarece nefazodona inhibă izoenzimele 3A4 ale citocromului P-450, utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate provoca prelungirea severă a intervalului QT, tahicardie ventriculară sau deces. Prin același mecanism de inhibare enzimatică, nefazodona poate crește concentrațiile de ciclosporină de șase până la zece ori. FDA a emis un avertisment cu privire la nefazodonă, deoarece aceasta a fost asociată în cazuri rare cu insuficiență hepatică. Sunt indicate pretratamentul și monitorizarea continuă a enzimelor hepatice.

Se consideră că mirtazapina stimulează activitatea centrală noradrenergică și serotoninergică cu efecte minime asupra sexualității în comparație cu ISRS. Efectul său antagonist puternic asupra receptorilor histaminici îl face util la pacienții cu depresie și insomnie. De asemenea, este un antiemetic eficient datorită antagonismului său asupra receptorului 5-HT3 . Reacțiile adverse frecvente includ somnolență , creșterea poftei de mâncare, creștere în greutate, niveluri anormale ale lipidelor serice și amețeli. Agranulocitoza a fost raportată la 2 din 2.796 de pacienți care utilizează acest produs. Deși acest medicament este metabolizat de izoenzimele sistemului P-450, acesta nu este inhibat. Tratamentul începe cu o singură doză orală de 15 mg la culcare, care este crescută cu 15 mg la fiecare una sau trei săptămâni, până la un maxim de 45 mg.

2. Antidepresive triciclice (ATC) și medicamente clinic similare. Timp de mulți ani, aceste medicamente au fost piatra de temelie a tratamentului farmacologic pentru depresie. De asemenea, au fost eficiente în tulburarea de panică, sindroamele dureroase și tulburările de anxietate. Unele medicamente specifice sunt benefice în tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) (clomipramină), enurezisul nopții (imipramină), depresia psihotică (amoxapină) și reducerea poftelor intense în timpul sevrajului de cocaină (desipramină).

Medicamentele anticolinergice (DAC) sunt caracterizate mai mult prin asemănări decât prin diferențe. Există o întârziere a răspunsului clinic de până la câteva săptămâni, în principal din cauza efectelor secundare anticolinergice care împiedică creșterile rapide ale dozei. Acestea tind să afecteze recaptarea serotoninei și norepinefrinei; unele medicamente acționează în principal asupra primului sistem neurotransmițător, în timp ce altele acționează în principal asupra celui de-al doilea. Persoanele care primesc aceleași doze prezintă concentrații terapeutice foarte diferite (vârstnicii necesită doze mai mici), iar măsurarea concentrației plasmatice este utilă atunci când răspunsul clinic este dezamăgitor. Acestea sunt în general eficiente atunci când concentrațiile plasmatice sunt între 50 și 150 ng/ml pentru nortriptilină; 200 până la 250 ng/ml pentru imipramină; și între 100 și 250 ng/ml pentru desipramină. Concentrațiile serice mari nu sunt mai eficiente decât concentrațiile moderate și pot fi contraproductive (de exemplu, delir, convulsii). În caz de efecte gastrointestinale adverse, este recomandabil să se monitorizeze concentrațiile plasmatice pentru a evalua absorbția medicamentului. Majoritatea anticoagulantelor pot fi administrate ca doză unică la culcare; Tratamentul se inițiază cu doze relativ mici (de exemplu, nortriptilină, 25 mg oral) și se crește cu 25 mg la intervale de câteva zile, în funcție de toleranță, până când se obține un răspuns terapeutic (de exemplu, nortriptilină, 100 până la 150 mg) sau doza maximă, dacă este necesar (de exemplu, nortriptilină, 150 mg). Cea mai frecventă cauză a eșecului tratamentului este un studiu clinic inadecvat. Un studiu clinic complet constă în administrarea dozei zilnice maxime timp de cel puțin șase săptămâni. Datorită efectelor sale anticolinergice și sedative pronunțate, clomipramina se inițiază cu doze mici (25 mg oral zilnic) și se crește lent în doze divizate până la 100 mg zilnic, se menține la acest nivel timp de câteva zile și apoi se crește treptat, după cum este necesar, până la 250 mg zilnic. Orice medicamente din clasa ACT trebuie inițiate cu doze foarte mici (de exemplu, 10 până la 25 mg zilnic) și se cresc lent pentru tratamentul tulburării de panică.

Steroizii derivați din amfetamine (ADS) au efecte secundare anticolinergice de intensitate variabilă (100 mg de amitriptilină sunt echivalente cu 5 mg de atropină). Monitorizarea atentă a acestor efecte este necesară la pacienții vârstnici cu hiperplazie benignă de prostată. Efectele anticolinergice predispun, de asemenea, la alte afecțiuni, cum ar fi insolația sau problemele dentare cauzate de xerostomie. Hipotensiunea ortostatică este destul de frecventă; este posibil să nu se rezolve în timp și predispune pacienții vârstnici la căderi și fracturi de șold. Efectele cardiace ale ADS depind de efectul anticolinergic, depresia miocardică directă (un efect asemănător chinidinei) și interferența cu neuronii adrenergici. Acești factori pot provoca modificări ale frecvenței cardiace, ritmului și contractilității, în special la pacienții cu boli cardiace preexistente, cum ar fi blocul de ramură sau blocul bifascicular. Modificările electrocardiografice variază de la modificări benigne ale segmentului ST și ale undei T și tahicardie sinusală până la diverse aritmii complexe și grave, care necesită o schimbare a medicației. Deoarece ACT au un efect antiaritmic de clasa I, acestea trebuie utilizate cu precauție la persoanele cu cardiopatie ischemică, aritmii sau tulburări de conducere. ISRS sau antidepresivele atipice pot fi cea mai bună opțiune inițială pentru această populație. ACT scad pragul convulsivant, ceea ce reprezintă o preocupare deosebită la pacienții predispuși la convulsii (de exemplu, traumatisme craniene anterioare, sevraj alcoolic). Pierderea libidoului și disfuncția erectilă (ejaculare și orgasm afectate) sunt destul de frecvente și compromit aderența la tratament. Trazodona rareori provoacă priapism, necesitând tratament în decurs de 12 ore (epinefrină 1:1000, injectată în corpul cavernos). Complicațiile mai puțin frecvente includ delir, agitație și mania. Întreruperea bruscă a unora dintre aceste medicamente poate produce o „rebound colinergică", manifestată prin dureri de cap și greață cu crampe abdominale. Supradozajul cu TCA este adesea grav din cauza indicelui terapeutic îngust și a efectelor asemănătoare chinidinei (Capitolul 38).

3. Inhibitori ai monoaminooxidazei. Inhibitorii MAO sunt aproape întotdeauna utilizați ca medicamente de linia a treia pentru depresie (după eșecul administrării ISRS, ATC sau antidepresive atipice) din cauza restricțiilor alimentare și de altă natură necesare (vezi mai jos și Tabelul 25-7). Aceștia ar trebui considerați medicamente de linia a treia pentru tulburarea de panică rezistentă la tratament și depresia. Cu toate acestea, acest lucru s-a schimbat de la apariția plasturilor cutanați cu inhibitori de MAO (selegilină). Astfel de dispozitive eliberează inhibitorul direct în fluxul sanguin, fără a trece prin tractul digestiv.

Tabelul 25-7. Principalele restricții alimentare în utilizarea inhibitorilor de monoaminooxidază.

1. Brânză, cu excepția cremei de brânză, a brânzei de vaci și a iaurtului proaspăt
2. Carne sau cârnați fermentați, cum ar fi mortadela, salamul
3. Leguminoase cu păstăi late, cum ar fi păstăile chinezești
4. Ficat de toate tipurile
5. Extracte de carne și drojdie
6. Vin roșu, vermut, coniac, bere
7. Sos de soia, pastă de creveți, varză murată

Prin urmare, restricțiile alimentare nu sunt necesare în cazul

concentrațiilor mai mici (6 mg la fiecare 24 de ore).

Inhibitorii MAO orali se administrează în doze crescânde treptat și pot fi luați dimineața sau seara, în funcție de efectul lor asupra somnului. Aceștia tind să aibă efecte într-un interval de doze destul de restrâns (Tabelul 25-8). Concentrațiile serice nu sunt compatibile cu răspunsul terapeutic.

Inhibitorii MAO provoacă adesea simptome de hipotensiune ortostatică (care poate fi persistentă) și efecte simpatomimetice precum tahicardie, diaforeză și tremor. Greața, insomnia (adesea asociată cu somnolență severă după-amiaza) și disfuncția sexuală sunt frecvente. Trazodona, 25 până la 75 mg administrată oral la culcare, poate reduce insomnia cauzată de aceste medicamente. Efectele asupra sistemului nervos central includ agitație și psihoză toxică. Restricțiile alimentare (Tabelul 25-7) și abstinența de la medicamentele care conțin fenilpropanolamină, fenilefrină, meperidină, dextrometorfan și pseudoefedrină sunt obligatorii atunci când se administrează inhibitori MAO-A (cei comercializați pentru tratamentul depresiei), deoarece reducerea monoaminooxidazei disponibile lasă pacientul vulnerabil la aminele exogene (de exemplu, tiramina din alimente).

Tratamentul crizei hipertensive rezultate este același ca în cazul feocromocitomului (Capitolul 26), dar s-au raportat rezultate bune cu nifedipină, 10 mg mestecată și plasată sub limbă, care normalizează tensiunea arterială în 1 până la 5 minute. Restricții alimentare și de administrare a medicamentelor simpatomimetice se aplică în timpul tratamentului și timp de două până la trei săptămâni după întreruperea acestuia. Întreruperea administrării inhibitorului MAO poate fi însoțită de agitație, încetinire cognitivă și cefalee. Aceste simptome se diminuează odată cu retragerea foarte treptată și o cură scurtă de benzodiazepine.

4. Schimbarea și combinarea tratamentelor. Dacă răspunsul la tratament este slab după un studiu terapeutic adecvat cu medicamentul ales, diagnosticul trebuie reevaluat. Dacă se presupune că studiul a fost adecvat și diagnosticul este corect, este potrivit un studiu cu un alt medicament. La trecerea de la o clasă de medicamente la alta, trebuie permisă o „perioadă de eliminare". Acest lucru este crucial în anumite situații, cum ar fi la trecerea de la un inhibitor MAO la un TC, caz în care se observă o pauză de două până la trei săptămâni între întreruperea unui medicament și începerea celuilalt; la trecerea de la un ISRS la un inhibitor MAO, pauza este de patru până la cinci săptămâni. La schimbarea medicamentelor din aceeași clasă, de exemplu, de la un TC la altul (amitriptilină la desipramină etc.), nu este necesară o perioadă de eliminare, iar doza unui medicament poate fi redusă rapid, în timp ce doza celuilalt este crescută. Așa cum s-a descris anterior, tratamentul adjuvant cu bupropionă, litiu sau hormon tiroidian poate fi util în depresia majoră. Există dovezi recente care susțin utilizarea combinată a unor doze mici de antipsihotice atipice, cum ar fi aripiprazolul sau risperidona, la pacienții cu depresie rezistentă la tratament. Riscul de reacții adverse este similar cu cel din tratarea unei tulburări psihotice. FDA a aprobat aripiprazolul în acest scop. Se recomandă prudență la combinarea a două antidepresive sau la adăugarea unui antipsihotic la tratamentul antidepresiv; acest lucru este, în general, rezervat medicilor instruiți în gestionarea acestei combinații sau după evaluarea de către un psihiatru.

5. Întreținere și reducere treptată a dozei. Când se obține ameliorarea simptomatică, medicația se continuă timp de 12 luni la doza eficientă de întreținere, care este doza necesară în timpul fazei acute. Doza completă trebuie continuată pe termen nelimitat atunci când primul episod al persoanei a avut loc înainte de vârsta de 20 de ani sau după vârsta de 50 de ani, când persoana are peste 40 de ani și a avut două episoade sau când persoana a avut trei episoade la orice vârstă. Depresia majoră trebuie adesea considerată o boală cronică. Dacă medicația trebuie întreruptă, aceasta trebuie făcută treptat pe parcursul a câteva luni, cu o monitorizare atentă pentru recăderi.

6. Interacțiuni medicamentoase. Tabelul 25-9 prezintă - interacțiunile cu alte medicamente.

7. Terapia electroconvulsivă (ECT). ECT induce o criză generalizată a sistemului nervos central (crizele periferice nu sunt necesare) utilizând un curent electric. Scopul principal este de a depăși pragul convulsivant, ceea ce poate fi realizat prin diverse mijloace. Mecanismul de acțiune nu este pe deplin înțeles, dar se crede că implică răspunsurile principalilor neurotransmițători din membrana celulară. Curentul insuficient pentru a provoca o criză nu are niciun beneficiu terapeutic.

ECT este cel mai eficient tratament (aproximativ 70 până la 85%) pentru depresia severă, în special pentru delirul și agitația adesea observate în depresie la vârstnici. Este indicată atunci când problemele medicale împiedică utilizarea antidepresivelor sau în cazurile de lipsă de răspuns la aceste medicamente și în cazurile de ideație suicidară extremă. Studiile comparative controlate ale ECT în depresia severă arată că este mai eficientă decât medicația. De asemenea, este eficientă în tulburările maniacale și psihoza în timpul sarcinii (când unele medicamente sunt contraindicate). Nu s-a demonstrat a fi utilă în tulburările schizofrenice cronice și aproape niciodată nu este utilizată în episoadele schizofrenice acute, cu excepția cazului în care medicația este ineficientă și există o nevoie urgentă de a controla psihoza (de exemplu, stupoare catatonică care complică o boală medicală acută).

Cele mai frecvente efecte secundare sunt problemele de memorie și durerile de cap. Pierderea memoriei sau confuzia sunt de obicei legate de numărul și frecvența episoadelor de ECT și de oxigenarea adecvată în timpul tratamentului. ECT unilaterală este asociată cu pierderi de memorie mai mici decât ECT bilaterală. Ocazional, unele pierderi de memorie sunt permanente , dar majoritatea facultăților revin la capacitate maximă în câteva săptămâni. Există raportări de administrare concomitentă de litiu cu ECT, care a cauzat pierderi de memorie mai mari.

Creșterea presiunii intracraniene este o contraindicație serioasă. Alte probleme, cum ar fi afecțiunile cardiace și anevrismele, sunt, de asemenea, contraindicații.

Tabelul 25-8. Antidepresive utilizate în mod obișnuit.

Droguri	Doza orală zilnică obișnuită (mg)	Doza zilnică maximă (mg)	Efecte sedentare [1]	Efecte anticolinergice [1]
ISRS				
Citalopram	20	40	< 1	1
Escitalopram	10	20	< 1	1
Fluoxetină	5 la 40	80	< 1	< 1
Fluvoxamină	100 la 300	300	1	< 1
Nefazodonă	300 la 600	600	2	< 1
Paroxetină	20 până la 30	50	1	1
Sertralină	50 până la 150	200	< 1	< 1
Compuși triciclici și medicamente clinic similare				
Amitriptilină	150 până la 250	300	4	4
Amoxapină	150 până la 200	400	2	2
Clomipramină	100	250	3	3
Desipramină	100 la 250	300	1	1
Doxepină	150 la 200	300	4	3
Imipramină	150 la 200	300	3	3
Maprotilina	100 la 200	300	4	2
Nortriptilina	100 la 150	150	2	2
Protriptilină	15 la 40	60	1	3
Inhibitori ai monoaminooxidazei				
Fenelzină	45 până la 60	90		
selegilină transdermică	6 (pete de piele)	12		
Tranilcipromină	20 până la 30	50		
Alți compuși				
Bupropionă cu eliberare prelungită	300 [2]	450 [2]		< 1
Bupropionă cu eliberare prelungită	300	400 [3]		< 1
Desvenlafaxină	50	100	1	< 1
Duloxetină	40	60	2	3
Mirtazapină	15 până la 45	45 de ani	4	2
Trazodonă	100 până la 300	400	4	< 1
Trimipramină	75 până la 200	200	4	4
Venlafaxină cu eliberare prelungită	150 până la 225	225	1	< 1

[1] 4, efect puternic; 1, efect slab.

[2.] Bupropiona cu eliberare prelungită se administrează o dată pe zi. Este încă disponibilă sub formă de eliberare imediată și, dacă se utilizează, nicio doză unică nu trebuie să depășească 150 mg.

[3]200 mg de două ori pe zi.

ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

Tabelul 25-9. Interacțiuni ale medicamentelor antidepresive cu alte medicamente.

Droguri	Efecte
Antidepresive triciclice și alte antidepresive non-IMAO	
Antiacide	Acestea reduc absorbția antidepresivelor
Anticoagulante	Acestea cresc efectul hipoprotrombinemiei
Cimetidină	Crește concentrațiile sanguine de antidepresive și psihoze
Clonidină	Reduce efectul antihipertensiv
Derivate ale rauwolfiei	Stimularea crește
Digital	Acestea cresc incidența blocului cardiac
Disulfiram	Crește concentrațiile sanguine ale antidepresivelor
Fenitoină	Crește concentrațiile sanguine
Guanetidină	Reduce efectul antidepresiv
Haloperidol	Crește concentrațiile de clomipramină
Insulină	Reduce nivelul glucozei din sânge
Litiu	Creșterea concentrațiilor de litiu cu fluoxetină
Metildopa	Reduce efectul antihipertensiv
Alți agenți anticolinergici	Răspunsuri anticolinergice marcate
Procainamidă	Scade conducerea ventriculară
Procarbazină	Criza hipertensivă
Propranolol	Creșterea hipotensiunei arteriale
Chinidină	Scade conducerea ventriculară
Sedative	Acestea cresc sedarea
Simpatomimetice	Acestea sporesc efectul presor
Terfenadină, [1] astemizol, [1] cisapridă [1]	Tahicardie ventriculară polimorfă cu model răsucit
IMAO	
Antihistaminice	Acestea cresc sedarea
Agenți asemănători belladonei	Acestea cresc tensiunea arterială
Dextrometorfan	La fel ca meperidina
Guanetidină	Scade tensiunea arterială
Insulină	Reduce nivelul glucozei din sânge
Levodopa	Creșterea tensiunii arteriale
Meperidină	Agitație crescută, convulsii, comă, deces
Metildopa	Scade tensiunea arterială
Rezerpină	Creșterea tensiunii arteriale și a temperaturii
Pseudoefedrină	Criză hipertensivă (tensiune arterială crescută)
Simpatomimetice	Acestea cresc tensiunea arterială
Succinilcolină	Crește blocajul neuromuscular
Sulfoniluree	Scăderea glicemiei

[1] Terfenadina, astemizolul și cisaprida nu sunt disponibile pe piața din Statele Unite.
IMAO, inhibitori ai monoaminooxidazei.

Boala valvulară aortică, boala bronhopulmonară și tromboza venoasă sunt contraindicații relative și trebuie evaluate în raport cu severitatea problemei medicale și necesitatea ECT. Complicațiile grave apar în mai puțin de unul din 1.000 de cazuri de ECT. Aproape toate aceste probleme sunt cardiovasculare sau respiratorii (de exemplu, aspirarea conținutului gastric). Principalele obstacole în calea utilizării ECT sunt înțelegerea deficitară a pacientului și lipsa de acceptare publică a tehnicii.

8. Fototerapia. Fototerapia este utilizată în tulburarea depresivă majoră cu debut sezonier. Constă în expunerea (la o distanță de 90 cm) la o sursă de lumină de 2.500 lumeni timp de 2 ore pe zi. Vizierele luminoase reprezintă o adaptare care oferă o mobilitate mai mare și o intensitate luminoasă reglabilă. Dozajul este variabil; unii pacienți necesită expunere atât dimineața, cât și seara. Un efect este alterarea ritmului circadian prin mecanismele melatoninei.

9. Tratamente experimentale. Studiile preliminare sugerează că stimularea magnetică transcraniană (TMS) este eficientă în depresia non-psihotică. FDA a aprobat deja utilizarea sa pentru această afecțiune la persoanele care nu au răspuns la antidepresive. De obicei, se administrează în 16 până la 20 de ședințe pe parcursul unei luni. Stimularea nervului vag este, de asemenea, destul de promițătoare în cazurile foarte rezistente și a fost aprobată de FDA, dar nu și de multe companii de asigurări.

B. Psihologic

Rareori este posibil să se inițieze psihoterapia în timpul fazei acute a depresiei severe. În timp ce medicația își face efectul, este necesară o strategie de susținere pentru a întări apărarea existentă. În plus, nevoia continuă a pacientului de a-și îndeplini sarcinile de serviciu, de a participa la activități recreative și așa mai departe trebuie luată în considerare pe măsură ce depresia dispare. Dacă pacientul nu are depresie severă, este adesea potrivit să se înceapă eforturi psihoterapeutice intensive, deoarece perioadele de flux sunt un moment bun pentru a produce schimbări. Catharsisul furiei și vinovăției reprimate poate fi benefic. Terapia în timpul sau imediat după o fază acută se poate concentra pe tehnici de coping, cu o oarecare practică a opțiunilor alternative. Psihoterapiile specifice pentru depresie ajută la îmbunătățirea stimei de sine, la creșterea asertivității și la reducerea dependenței. Psihoterapia interpersonală pentru depresie este eficientă în tratarea depresiei acute, ajutând pacienții să gestioneze factorii de stres interpersonali și să dezvolte noi strategii de coping. Terapia cognitiv-comportamentală (TCC) pentru depresie corectează tiparele de gândire negative ale pacientului, numite distorsiuni cognitive, care duc la sentimente de depresie și anxietate. Terapia include aproape întotdeauna teme pentru acasă, cum ar fi notarea în jurnal a distorsiunilor cognitive și a răspunsurilor pozitive la acestea. Așa cum am menționat anterior, numeroase studii arată că combinarea medicației cu psihoterapia interpersonală sau TCC este mai eficientă decât oricare dintre aceste modalități separat. Este aproape întotdeauna util să se includă soțul/soția sau alți membri importanți ai familiei încă din primele etape ale tratamentului. Terapia cognitivă bazată pe mindfulness este o abordare mai nouă, despre care s-a demonstrat că reduce recăderile în mai multe studii.

C. Social

Utilizarea flexibilă a serviciilor sociale adecvate poate fi foarte importantă în tratamentul depresiei. Deoarece alcoolul este adesea asociat cu depresia, participarea la timp la programe de tratament

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

pentru alcoolism, cum ar fi Alcoolicii Anonimi, poate fi importantă pentru succesul viitor (vezi Dependența și abuzul de alcool, mai jos). Pacienților le este adesea dificil să structureze activitățile zilnice în timpul depresiei severe, iar singurătatea este frecvent un factor semnificativ. Sprijinul din partea familiei, angajatorilor sau prietenilor este aproape întotdeauna necesar pentru a mobiliza pacienții care nu simt bucurie în activitățile de zi cu zi și tind să se retragă și să se deterioreze. Încurajarea lor de a împărtăși activități îi ajută să participe la sarcini zilnice simple, dar importante. În unele cazuri severe, este indicată utilizarea centrelor de tratament de zi sau a grupurilor de sprijin specifice (de exemplu, grupurile de mastectomie). Nu este neobișnuit ca un pacient să aibă multiple probleme juridice, financiare sau vocaționale care necesită asistență juridică sau vocațională.

D. Comportamental

Când depresia provine din mecanisme de adaptare la înfrângerea personală, cum ar fi pasivitatea, jocul de rol poate fi util. Tehnicile comportamentale, inclusiv desensibilizarea, pot fi utilizate pentru probleme precum fobiile, unde depresia este un rezultat secundar. Când depresia este un stil interpersonal utilizat în mod regulat, consilierea comportamentală pentru membrii familiei sau alte persoane poate ajuta la modificarea comportamentului pacientului.

► Tratamentul maniei

Simptomele maniacale sau hipomaniacale acute răspund la litiu sau acid valproic după câteva zile de tratament, dar antipsihoticele atipice sunt utilizate din ce în ce mai mult ca terapie adjuvantă sau ca monoterapie. Benzodiazepinele puternice (de exemplu, clonazepam) pot fi, de asemenea, adjuvante utile în tratarea cazurilor acute. Unele tulburări schizoafective și anumite cazuri confundate cu schizofrenia sunt probabil cazuri de tulburare bipolară atipică, pentru care litiul este eficient.

A. Neuroleptice

Simptomele maniacale acute de agitație și psihoză pot fi tratate inițial cu antipsihotipul atipic olanzapină (de exemplu, 5 până la 20 mg oral), risperidonă (2 până la 3 mg oral) sau aripiprazol (15 până la 30 mg) în combinație cu o benzodiazepină, dacă este indicat . Când este necesar controlul comportamental imediat, o alternativă este administrarea de olanzapină prin injecție (2,5 până la 10 mg intramuscular) sau haloperidol, 5 până la 10 mg oral sau intramuscular, repetat după cum este necesar până la dispariția simptomelor. Doza de neuroleptic poate fi redusă treptat după inițierea tratamentului cu litiu sau un alt stabilizator al dispoziției (vezi mai jos). Olanzapina este aprobată ca terapie de întreținere pentru tulburarea bipolară.

B. Clonazepam

Clonazepamul poate fi o alternativă sau un adjuvant la un neuroleptic pentru controlul simptomelor comportamentale acute; are avantajul de a nu provoca efecte secundare extrapiramidale . Deși o doză de 1 până la 2 mg administrată oral la fiecare 4 până la 6 ore poate fi eficientă, uneori este necesară o doză de până la 16 mg pe zi.

C. Litiu

Ca medicament profilactic pentru tulburarea bipolară , litiul reduce semnificativ frecvența și severitatea episoadelor maniacale și depresive în aproximativ 70% din cazuri. Un răspuns pozitiv este mai probabil dacă individul prezintă episoade rare (nu mai mult de două pe an, cu intervale fără tulburări mentale). Un astfel de răspuns este mai des observat la persoanele cu rude apropiate diagnosticate cu episoade maniacale sau hipomaniacale. Pacienții care alternează rapid între episoade maniacale și depresive (cel puțin patru cicluri pe an) răspund de obicei slab la profilaxia cu litiu la început, dar unii se ameliorează cu un tratament continuu prelungit. Carbamazepina (vezi mai jos) a fost utilizată cu succes la acest grup.

Pe lângă utilizarea sa în stările maniacale, litiul ajută uneori la prevenirea depresiilor unipolare recurente (probabil din cauza - tulburării bipolare nediagnosticate); poate diminua comportamentele agresive nespecifice și sindroamele cu control afectat. Dozele sunt aceleași cu cele utilizate pentru tulburarea bipolară. Majoritatea pacienților cu tulburare bipolară pot fi tratați pe termen lung doar cu litiu, deși unii necesită utilizarea continuă sau intermitentă a unui neuroleptic, antidepresiv sau carbamazepină. O resursă excelentă pentru informații despre litiu este Centrul de Informații, Institutul de Medicină Madison, 7617 Mineral Point Road, Suite 300, Madison, WI 53717-1914, http://www.miminc.org/aboutlithinfoctr.html.

Înainte de începerea tratamentului, studiul clinic trebuie să includă istoricul medical și examenul fizic; hemoleucogramă completă; măsurarea tiroxinei, hormonului stimulator tiroidian, - azotului ureic sanguin (BUN), creatininei și electroliților serici; analiza urinei și electrocardiograma la pacienții cu vârsta peste 45 de ani sau cu antecedente de boli de inimă.

1. Dozaj. Doza inițială obișnuită de carbonat de litiu este de 300 mg de două sau trei ori pe zi; concentrațiile sanguine minime sunt măsurate după cinci zile de tratament. La o mică minoritate de pacienți, este necesară o formulă cu eliberare prelungită sau unități cu doze diferite. Citratul de litiu este disponibil sub formă de sirop. Doza este cea necesară pentru a menține concentrațiile serice în limitele terapeutice. Pentru crizele acute, acestea variază de la 1 la 1,5 mEq/l. Deși există controverse cu privire la doza de întreținere pe termen lung, mulți medici scad nivelul acut la 0,6 până la 1 mEq/l pentru a reduce efectele secundare. Doza precisă pentru a satisface această nevoie variază de la individ la individ; în cazurile de manie acută, se recomandă aproape întotdeauna 1200 până la 1800 mg zilnic. Intensificarea antidepresivelor se face de obicei cu jumătate din aceste doze. Administrarea o dată pe zi este acceptabilă, dar majoritatea pacienților prezintă mai puține grețuri atunci când iau medicamentul în doze divizate, în timpul meselor.

Litiul se absoarbe ușor, concentrațiile serice maxime fiind atinse în 1 până la 3 ore, iar absorbția fiind completă în 8 ore. Jumătate din cantitatea totală de litiu din organism este excretată în 18 până la 24 de ore (95% în urină). Proba de sânge pentru măsurarea litiului trebuie recoltată la 12 ore după ultima doză. Concentrațiile serice sunt verificate la cinci până la șapte zile după inițierea schemei terapeutice sau modificarea dozei; pentru terapia de întreținere, acestea sunt măsurate inițial la fiecare una până la două luni, dar pot fi măsurate la fiecare șase până la 12 luni la pacienții stabili aflați în tratament pe termen lung. Este necesară o monitorizare mai frecventă dacă există o afecțiune care scade volumul sanguin (de exemplu, diaree, deshidratare, utilizarea de diuretice).

2. Reacții adverse. Simptome digestive ușoare (se administrează litiu cu alimente), tremor fin (se tratează cu propranolol, 20 până la 60 mg zilnic, pe cale orală, numai dacă persistă), slăbiciune musculară ușoară și o ușoară somnolență sunt reacții adverse care apar inițial și sunt aproape întotdeauna tranzitorii. Poliuria moderată (răspuns renal redus la ADH) și polidipsia (legată de creșterea concentrației plasmatice de renină) sunt frecvente. Administrarea de potasiu amortizează acest efect, la fel ca și utilizarea litiului o dată

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

pe zi. Creșterea în greutate (adesea rezultată din caloriile din fluidele administrate pentru polidipsie) și leucocitoza necauzată de infecție sunt frecvente.

Alte reacții adverse includ gușa (3%, adesea eutiroidiană), hipotiroidism (10%; administrarea concomitentă de litiu și iod sau litiu și carbamazepină intensifică efectul hipotiroidian și goitrogenic al oricăruia dintre aceste medicamente), modificări ale toleranței la glucoză către o curbă asemănătoare diabetului, diabet insipid nefrogenic (aproape întotdeauna se rezolvă la opt săptămâni după întreruperea tratamentului cu litiu), sindrom nefrotic, edem, deficit de folat și pseudotumor cerebral (oftalmoscopia este indicată dacă sunt prezente dureri de cap sau vedere încețoșată). Gustul metalic, alopecia și fenomenul Raynaud au fost raportate în câteva cazuri. Funcția tiroidiană și renală trebuie revizuite la intervale de trei până la patru luni. Majoritatea acestor reacții adverse se rezolvă odată cu întreruperea tratamentului cu litiu; când apar reacții adverse reziduale, acestea sunt aproape niciodată grave. Majoritatea medicilor tratează hipotiroidismul indus de litiu (mai frecvent la femei) cu hormoni tiroidieni, în timp ce continuă terapia cu litiu. Unele persoane prezintă hipercalcemie și niveluri crescute de hormon paratiroidian. În timpul administrării litiului pot apărea anomalii electrocardiografice (în special aplatizarea sau inversarea undei T), dar acestea nu sunt semnificative clinic. Blocul sinoatrial este probabil, în special la vârstnici. Alte medicamente care prelungesc conducerea intraventriculară, cum ar fi anticoagulantele, trebuie administrate cu precauție împreună cu litiul. Litiul afectează funcția ventilatorie la pacienții cu obstrucție a căilor respiratorii. Litiul administrat singur nu are un efect semnificativ asupra funcției sexuale, dar atunci când este combinat cu benzodiazepine (clonazepam la majoritatea pacienților simptomatici), provoacă disfuncții sexuale la aproximativ 50% dintre bărbați. La unii pacienți, acest medicament poate declanșa sau exacerba psoriazisul.

Pacienții care primesc terapie pe termen lung cu litiu pot prezenta rigiditate de tip roată dințată și, ocazional, alte simptome extrapiramidale; litiul potențează efectele haloperidolului care induc parkinsonism. Administrarea prelungită de litiu este, de asemenea, asociată cu un declin relativ al memoriei și al procesării perceptive (afectând aderența în unele cazuri). De asemenea, s-a observat o anumită afectare a atenției și a reactivității emoționale. Delirul indus de concentrațiile terapeutice de litiu din sânge este o complicație mai puțin frecventă, aproape întotdeauna observată la vârstnici și poate persista timp de câteva zile după ce concentrațiile serice devin neglijabile. Encefalopatia a fost raportată la pacienții care primesc litiu în combinație cu un neuroleptic, precum și la cei cu boli cerebrovasculare, justificând o evaluare atentă a pacienților care dezvoltă semne neurotoxice la concentrații serice sub nivelurile toxice.

Unele rapoarte sugerează că utilizarea prelungită a litiului poate avea efecte adverse asupra funcției renale (cu fibroză interstițială sau atrofie tubulară). Nivelurile crescute de creatinină serică justifică o evaluare amănunțită a funcției renale și luarea în considerare a unor tratamente alternative, dacă individul tolerează modificarea. Incontinența a fost raportată la femei, aparent legată de modificări ale echilibrului colinergic-adrenergic la nivelul vezicii urinare.

Studiile prospective sugerează că riscul general al litiului în timpul sarcinii ar fi putut fi supraevaluat. Cu toate acestea, expunerea la acest medicament la începutul sarcinii crește frecvența anomaliilor congenitale, în special a anomaliei Ebstein și a altor malformații cardiovasculare majore. Pentru femeile care iau medicamente psihotrope și rămân însărcinate, decizia de a schimba medicația este complexă și necesită consimțământul informat cu privire la riscurile relative atât pentru pacientă, cât și pentru făt. Într-adevăr, tulburarea bipolară netratată prezintă propriile riscuri pentru sarcină. Atunci când mama ia litiu, trebuie luată în considerare hrănirea cu lapte praf, deoarece concentrația din laptele matern este o treime din concentrația serică.

Toxicitatea evidentă apare aproape întotdeauna la concentrații sanguine de litiu >2 mEq/L. Sodiul și litiul sunt reabsorbite în aceleași locuri în tubulii renali proximali; prin urmare, orice pierdere de sodiu (diaree, utilizarea diureticelor, diaforeză excesivă) duce la creșterea concentrațiilor de litiu. Semnele și simptomele includ vărsături și diaree, aceasta din urmă exacerbând problema deoarece se pierde mai mult sodiu și se reabsorbe mai mult litiu. Alte manifestări, unele dintre ele nu fiind întotdeauna reversibile, includ tremor, slăbiciune musculară marcată, confuzie, dizartrie, vertij, coreoatetoză, ataxie, hiperreflexie, rigiditate, incoordonare, mioclonus, convulsii, opistotonus și comă. Toxicitatea este mai severă la vârstnici, care trebuie ținute la concentrații serice ușor mai mici. Supradozajul cu litiu poate fi accidental sau intenționat și poate rezulta, de asemenea, din monitorizarea inadecvată.

Pacienții cu ingestie masivă de litiu sau cu concentrații serice >2,5 mEq/L trebuie tratați cu vărsături induse și lavaj gastric. Dacă funcția renală este normală, diureza osmotică și administrarea de soluție salină cresc eliminarea medicamentului. Alcalinizarea urinară este, de asemenea, utilă, deoarece bicarbonatul de sodiu scade reabsorbția litiului în tubulul proximal, la fel ca și acetazolamida. Aminofilina potențează efectul diuretic prin creșterea eliminării litiului. Medicamentele care afectează ansele distale Henle nu au niciun efect asupra reabsorbției litiului. Concentrațiile serice mai mari de 2,5 mEq/L (confirmate prin concentrațiile de litiu din lichidul cefalorahidian) trebuie considerate o indicație pentru hemodializă.

3. Interacțiuni medicamentoase. Pacienții care iau litiu trebuie să utilizeze diureticele cu precauție și numai sub supraveghere medicală atentă. Tiazidele cresc reabsorbția litiului în tubulilor renali proximali, crescând astfel concentrațiile serice de litiu (Tabelul 25-10), așadar doza trebuie ajustată pentru a compensa acest efect. Când un pacient primește zilnic 50 mg de hidroclorotiazidă, doza de litiu este redusă cu 25 până la 40%. Diureticele care economisesc potasiul (spironolactonă, amiloridă, triamteren) pot, de asemenea, crește concentrațiile serice de litiu, fiind necesară monitorizarea atentă a acestor concentrații. Diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid) nu par să modifice concentrațiile serice de litiu. Utilizarea simultană a acestui medicament și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei necesită o reducere cu 50 până la 75% a dozei de litiu pentru a atinge concentrații terapeutice.

D. Acid valproic

Acidul valproic este un anticonvulsivant a cărui activitate este legată , cel puțin parțial, de neurotransmisia GABA. Este un medicament de primă linie pentru tratamentul maniei, deoarece are un profil de siguranță mai larg decât litiul. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu SIDA sau alte boli care tind să provoace deshidratare sau malabsorbție, ducând la variații mari ale concentrațiilor serice de litiu. Acidul valproic este, de asemenea, eficient în

Tabelul 25-10. Interacțiuni ale litiului cu alte medicamente.

Droguri	Efect
Acid valproic	Niveluri **de litiu**
Bicarbonat de sodiu	**Excreția de litiu** T

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

Diuretice care economisesc potasiu (spironolactonă, amilorid, triamteren)	Niveluri de litiu ↑
	Excreția de litiu ↓
Diuretice osmotice (carbamidă, manitol)	
Diuretice tiazidice	Niveluri de litiu ↑
Fenilbutazonă	Niveluri de litiu ↑
Fluoxetină	Niveluri de litiu ↑
Ibuprofen	Niveluri de litiu ↑
Indometacin	Niveluri de litiu ↑
Inhibitori ai ECA	Niveluri de litiu ↑
Inhibitori COX-2	Niveluri de litiu ↑
Metildopa	Rigiditate, mutism, fasciculații
Succinilcolină	Durata acțiunii succinilcolinei
Teofilină, aminofilină	Excreția de litiu ↑

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; COX-2, ciclooxigenază-2.

Tulburare de panică și migrenă. Tratamentul se inițiază adesea cu 750 mg pe cale orală zilnic, în doze divizate; doza este apoi ajustată pentru a atinge concentrații terapeutice. Administrarea orală la pacienții cu tulburare maniaco-bipolară într-o unitate spitalicească (începând cu o doză de 20 mg/kg zilnic) poate atinge în siguranță concentrații terapeutice în două până la trei zile. Utilizarea concomitentă de aspirină, carbamazepină, warfarină sau fenitoină poate modifica concentrațiile serice. Simptomele gastrointestinale sunt principalele efecte secundare. Testele funcției hepatice, hemoleucograma completă, glicemia și greutatea corporală trebuie monitorizate; există îngrijorări cu privire la efectele teratogene, așadar sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului.

E. Carbamazepină

Carbamazepina, un anticonvulsivant care stabilizează activitatea membranei celulare, este din ce în ce mai utilizată pentru tratarea tulburării bipolare la persoanele care nu sunt tratate satisfăcător cu litiu (pacienți care nu răspund la tratament, efecte adverse excesive sau cicluri rapide de administrare). Este adesea eficientă în doze de 800 până la 1600 mg zilnic, administrată pe cale orală. De asemenea, a fost utilizată în tratamentul depresiei rezistente la tratament, al sevrajului alcoolic și al halucinațiilor (în asociere cu neuroleptice), precum și la pacienții cu discontrol comportamental sau atacuri de panică. Suprimă unele etape ale sensibilizării (vezi Stimulente) și a fost utilizată pentru a trata simptomele reziduale la persoanele care au abuzat de stimulente (de exemplu, tulburare de stres posttraumatic cu probleme de control al impulsurilor). Reacțiile adverse legate de doză includ sedarea și ataxia. Dozele sunt inițial administrate cu 400 până la 600 mg zilnic, administrate pe cale orală, și sunt crescute lent până la concentrații terapeutice. Erupțiile cutanate și o ușoară scădere a numărului de leucocite sunt frecvente. Sindromul de insuficiență respiratorie asociată cu hipoacumularea (SIADH) apare rar. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (cu excepția aspirinei), antibioticele eritromicină și izoniazidă, blocantele canalelor de calciu verapamil și diltiazem (dar nu nifedipină), fluoxetina, propoxifenul și cimetidina cresc concentrațiile de carbamazepină. Carbamazepina poate fi eficientă în combinație cu litiu, deși există raportări de neurotoxicitate reversibilă cu această combinație. Carbamazepina stimulează enzimele microsomale hepatice, tinzând astfel să scadă nivelurile de haloperidol și contraceptive orale. De asemenea, reduce concentrațiile de T4, T4 liber și T3 . Au fost raportate malformații fetale (în principal spina bifida), împreună cu deficit de creștere și întârziere în dezvoltare. Testele funcției hepatice și hemoleucograma completă trebuie monitorizate la pacienții care iau carbamazepină. **Oxcarbazepina** , un derivat al carbamazepinei, nu pare să inducă propriul metabolism și este asociată cu mai puține interacțiuni medicamentoase, deși probabil prezintă un risc mai mare de hiponatremie. Oxcarbazepina este aprobată de FDA pentru tratamentul convulsiilor parțiale și poate fi eficientă în mania acută. Se pare că este o alternativă mai sigură la carbamazepină datorită riscului mai mic de toxicitate hepatică.

F. Lamotrigină

Se crede că lamotrigina inhibă canalele neuronale de sodiu și eliberarea aminoacizilor excitatori glutamat și aspartat. Este aprobată de FDA pentru întreținerea pe termen lung în tulburarea bipolară. Două studii dublu-orb susțin eficacitatea sa în tratarea depresiei bipolare acute ca adjuvant sau monoterapie. Metabolismul său este inhibat de administrarea concomitentă de acid valproic (dublându-i timpul de înjumătățire) și accelerat de medicamente inductoare enzimatice, cum ar fi carbamazepina. Cele mai frecvente reacții adverse ușoare includ dureri de cap, amețeli, greață și diplopie. Erupția cutanată, care apare la 10% dintre pacienți, este o indicație pentru întreruperea imediată a tratamentului, deoarece lamotrigina este asociată cu sindromul Stevens-Johnson (1:1.000) și rareori cu necroliză epidermică toxică. Administrarea se inițiază cu o doză de 25 până la 50 mg zilnic și se crește treptat doza pentru a reduce probabilitatea de apariție a erupției cutanate. La pacienții care iau acid valproic, sunt indicate o creștere treptată a dozei și o doză inițială mai mică.

► Prognoză

Depresiile reactive durează aproape întotdeauna o perioadă limitată, iar prognosticul cu tratament este bun dacă nu există un model de ajustare patologică subiacent. Tulburările afective majore răspund adesea bine la un tratament complet.

Mania și tulburarea bipolară au un prognostic bun cu un tratament adecvat, deși, în general, este dificil pentru pacient să adere la tratament.

Buletinele de practică ale Comitetului ACOG pentru Obstetrică. Buletinul de practică ACOG: Ghiduri de management clinic pentru obstetricieni-ginecologi numărul 92, aprilie 2008 (înlocuiește buletinul de practică numărul 87, noiembrie 2007). Utilizarea medicamentelor psihiatrice în timpul sarcinii și alăptării. Obstet Gynecol. Aprilie 2008;111(4):1001-20. [PMID: 18378767]

Belmaker RH și colab. Tulburare depresivă majoră. N Engl J Med. 3 ianuarie 2008;358(1):55-68. [PMID: 18172175]

Cohen LS și colab. Recidiva depresiei majore în timpul sarcinii la femeile care mențin sau întrerup tratamentul antidepresiv. JAMA. 1 februarie 2006;295(5):499-507. [PMID: 16449615]

Fava M și colab. Eficacitatea și siguranța sildenafilului la bărbații cu disfuncție erectilă asociată cu antidepresive serotoninergice: rezultate dintr-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Psychiatry. 2006 Feb;67(2):240-6. [PMID: 16566619]

Kuyken W și colab. Terapie cognitivă bazată pe mindfulness pentru prevenirea recăderilor în depresia recurentă. J Consult Clin Psychol. Decembrie 2008;76(6):966-78. [PMID: 19045965]

Oberlander TF și colab. Efectele momentului și duratei expunerii gestaționale la antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei: studiu bazat pe populație. Br J Psychiatry. Mai 2008;192(5):338-43. [PMID: 18450656]

Parikh S și colab. Ghiduri clinice ale Rețelei Canadiene pentru Tratamentul Tulburării de Dispoziție și Anxietate (CANMAT) pentru gestionarea tulburării depresive majore la adulți. II. Psihoterapie singură sau în combinație cu medicație antidepresivă. J Affect Disord. Octombrie 2009;117(Supl. 1):S15-25. [PMID: 19682749]

Rush AJ și colab. Rezultate acute și pe termen lung la pacienții ambulatori cu depresie care necesită una sau mai multe etape de tratament: un raport STAR' D. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905-17. [PMID: 17074942]

Tess AV și colab. Evaluarea medicală a pacienților supuși terapiei electroconvulsive. N Engl J Med. 2009 2 aprilie;360(14): 1437-44. [PMID: 19339723]

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Depresie. JAMA. 12 noiembrie 2008;300(18):2202. [PMID: 19001632]
Weissman MM și colab. Remisii în depresia maternă și psihopatologia copilului : raportul STAR'D-child. JAMA. 22 martie 2006;295(12): 1389-98. [PMID: 16551710]

TURBĂRILE VISULUI

Somnul constă în două stări distincte demonstrate în studiile electroencefalografice: 1) somnul cu mișcări rapide ale ochilor (REM), numit și stadiul de vis, somn în stadiul D sau somn paradoxal și 2) somnul non-REM, numit și somn în stadiul S, care este împărțit în stadiile 1, 2, 3 și 4 și este recunoscut prin modele electroencefalografice distincte . Stadiile 3 și 4 constituie somnul „delta". Visarea are loc în principal în timpul somnului REM și, într-o măsură mai mică, în timpul somnului non-REM.

Somnul este un fenomen ciclic, cu patru sau cinci perioade REM în timpul nopții, care reprezintă aproximativ un sfert din somnul total nocturn (1,5 până la 2 ore). Prima perioadă REM are loc la aproximativ 80 până la 120 de minute după instalarea somnului și durează aproximativ 10 minute. Perioadele REM ulterioare sunt mai lungi (15 până la 40 de minute) și au loc în principal în ultimele ore de somn. Cea mai mare parte a somnului din stadiul 4 (cel mai profund stadiu) are loc în primele câteva ore.

Modificările somnului normal legate de vârstă includ un procent relativ stabil de somn REM și o scădere marcată a somnului în stadiile 3 și 4, cu o creștere a trezirilor nocturne. Aceste schimbări normale, împreună cu orele de culcare devreme și cu somnul de după-amiază în timpul zilei, contribuie la creșterea numărului de plângeri de insomnie la adulții în vârstă. Variațiile tiparelor de somn pot rezulta din circumstanțe (de exemplu, decalajul orar din cauza călătoriilor) sau din tipare idiosincratice („bufnițe nocturne") la persoanele care, probabil din cauza unor „ritmuri biologice" diferite, tind să se culce târziu și să doarmă târziu. Creativitatea și capacitatea de a reacționa rapid la situații nefamiliare sunt afectate de privarea de somn. Există, de asemenea, câteva persoane cu dificultăți cronice de adaptare la un ciclu somn-veghe de 24 de ore (tulburare de somn desincronizată) care pot fi resincronizate prin modificarea expunerii la lumină.

Cele trei tulburări principale de somn sunt descrise mai jos.

1. Dissomnii (insomnii)

► Clasificare și manifestări clinice

Pacienții se vor plânge probabil de dificultăți în a adormi sau a adormi, treziri intermitente în timpul nopții, treziri foarte devreme dimineața sau o combinație a acestora. Episoadele tranzitorii au de obicei o importanță minoră. Stresul, cofeina, disconfortul fizic, somnul de zi și culcarea prea devreme sunt factori care contribuie frecvent.

Tulburările psihiatrice sunt adesea însoțite de insomnie persistentă. **Depresia** este frecvent asociată cu somn fragmentat, scăderea timpului total de somn, debutul mai timpuriu al somnului REM, deplasarea activității REM în prima jumătate a nopții și pierderea somnului lent, toate acestea fiind manifestări nespecifice. În **tulburările maniacale ,** privarea de somn este o caracteristică cardinală și un semn precoce major al maniei iminente în cazurile bipolare . Timpul total de somn scade, odată cu scurtarea latenței până la somnul REM și creșterea activității REM. Atacurile de panică legate de somn apar la trecerea de la stadiul 2 la stadiul 3 al somnului la unii pacienți, cu o latență mai lungă până la somnul REM în tiparul de somn precedent atacurilor.

Abuzul de alcool poate fi o cauză sau o consecință a tulburărilor de somn. Există o tendință de a folosi alcoolul ca mecanism de adaptare.

Alcoolul este o modalitate de a dormi care, fără să știe, perturbă ciclul normal al somnului. Consumul acut de etanol reduce latența somnului, scăzând somnul REM în prima jumătate a nopții, care crește în a doua jumătate, împreună cu o creștere a cantității totale de somn lent (stadiile 3 și 4). Vise vii și trezirile frecvente sunt frecvente. Abuzul cronic de alcool crește somnul în stadiul 1 și reduce somnul REM (majoritatea drogurilor întârzie sau blochează somnul REM), simptomele persistând timp de multe luni după ce individul încetează să mai bea. Sevrajul acut de la alcool sau alte sedative provoacă întârzierea instalării somnului și revenirea la faza REM, cu treziri intermitente în timpul nopții.

Fumatul excesiv (mai mult de un pachet pe zi) provoacă - dificultăți în adormire, aparent independent de creșterea consumului de cofeină, adesea asociată. Consumul excesiv de cocaină, cofeină și alți stimulenți (de exemplu, remedii fără prescripție medicală pentru răceală) în apropierea orei de culcare determină o scădere a timpului total de somn, în mare parte a somnului non-REM, cu o oarecare creștere a latenței somnului.

Hipnoticele sedative , în special benzodiazepinele, care sunt medicamentele prescrise cel mai frecvent pentru a promova somnul, tind să crească timpul total de somn, să scadă latența somnului și să reducă trezirile nocturne, cu efecte variabile asupra somnului non-REM. Sevrajul provoacă exact efectele opuse și duce la utilizarea continuă a medicamentului pentru a preveni simptomele de sevraj. Antidepresivele scad somnul REM (cu o revenire marcată în timpul sevrajului sub formă de coșmaruri) și au efecte variabile asupra somnului non-REM. Efectul asupra somnului REM este legat de rapoartele conform cărora privarea de somn REM îmbunătățește unele tipuri de depresie.

Insomnia persistentă este, de asemenea, asociată cu o mare varietate de afecțiuni medicale, în special delir, durere, sindrom de detresă respiratorie, uremie, astm, tulburări tiroidiene și nicturie rezultate din hiperplazia benignă de prostată. Un regim adecvat de gestionare a durerii, ca tratament specific pentru afecțiunile medicale subiacente, reduce nevoia de sedative.

► Tratament

În general, există două clase comune de tratament pentru insomnie , iar cele două pot fi combinate: psihologic (cognitiv-comportamental) și farmacologic. În situațiile de stres acut, cum ar fi o reacție de doliu, pot fi adecvate măsuri farmacologice. Cu toate acestea, în insomnia primară, eforturile inițiale ar trebui să se bazeze pe terapia psihologică. Acest lucru este valabil mai ales la vârstnici, pentru a evita potențialele reacții adverse la medicamente. Populația geriatrică prezintă risc de insomnie, deoarece somnul devine mai ușor și mai ușor de întrerupt odată cu vârsta. Bolile care devin mai frecvente odată cu vârsta predispun, de asemenea, indivizii la insomnie.

A. Psihologic

Strategiile psihologice ar trebui să includă educarea pacientului cu privire la igiena corectă a somnului: 1) culcarea doar atunci când îi este somn; 2) utilizarea patului și a dormitorului doar pentru somn și activitate sexuală; 3) dacă pacientul este încă treaz după 20 de minute, părăsirea camerei și întoarcerea doar atunci când îi este somn; 4) trezirea la aceeași oră în fiecare dimineață, indiferent de cât timp a dormit cu o noapte înainte; 5) întreruperea consumului de cofeină și nicotină cel puțin după-amiaza, dacă nu complet; 6) stabilirea unui program zilnic de exerciții fizice; 7) evitarea alcoolului, deoarece acesta poate perturba continuitatea somnului; 8) limitarea aportului de lichide după-amiaza; și 9) învățarea și practicarea tehnicilor de relaxare. Un studiu recent sugerează că terapia cognitiv-comportamentală pentru insomnie a fost la fel de eficientă ca zolpidemul, cu beneficii susținute la un an după tratament.

B. Doctor

Când măsurile de mai sus sunt insuficiente, medicamentele pot fi utile. Măsurile farmacologice actuale se bazează în principal pe hipnotice sigure, cu care supradozajele sunt dificil de administrat. Lorazepam (0,5 mg oral în fiecare noapte), temazepam (7,5 până la 15 mg oral noaptea) și hipnoticele non-benzodiazepnice, cum ar fi zolpidemul (5 până la 10 mg oral în fiecare noapte) și zaleplonul (5 până la 10 mg oral în fiecare noapte), sunt adesea eficiente la pacienții geriatrici, iar la pacienții mai tineri, acestea pot fi administrate în doze mai mari, de două ori mai mari decât cele prescrise pentru vârstnici. Un hipnotic non-benzodiazepinic mai nou, eszopiclona (2 până la 3 mg), are o acțiune similară cu zolpidemul și zaleplonul, dar diferă prin faptul că nu se limitează la utilizarea pe termen scurt. O doză mai mică de 1 mg este indicată pentru vârstnici sau pentru cei cu boli hepatice. Este important de reținut că medicamentele cu acțiune scurtă, cum ar fi triazolam sau zolpidemul, pot provoca episoade amnezice dacă sunt utilizate continuu în fiecare zi. La vârstnici, medicamentele cu acțiune mai lungă, cum ar fi flurazepam (timp de înjumătățire mai mare de 48 de ore), se pot acumula și pot provoca tulburări cognitive, ataxie, căderi și somnolență. În general, este potrivit să se utilizeze medicamente pentru perioade scurte de una până la două săptămâni. Medicamentele descrise mai sus au înlocuit aproape complet barbituricele ca agenți hipnotici datorită siguranței lor sporite în caz de supradozaj și a efectului lor inductor mai mic asupra enzimelor hepatice. Antihistaminicele precum difenhidramina (25 mg noaptea) sau hidroxizina (25 mg noaptea) pot, de asemenea, să favorizeze somnul, deoarece nu produc dependență de medicamente; cu toate acestea, efectele lor anticolinergice pot provoca confuzie sau simptome urinare la vârstnici. Trazodona, un antidepresiv atipic, este un adjuvant eficient pentru somn, care nu creează dependență atunci când este administrat în doze mai mici decât antidepresivele (25 până la 150 mg la culcare). Priapismul este un efect advers rar care necesită tratament de urgență. Ramelteon, 8 mg administrat oral la culcare, este un agonist al receptorilor de melatonină care ajută la inițierea somnului și nu pare să aibă potențial de abuz. Se consideră sigur pentru utilizare continuă fără dezvoltarea toleranței.

Triazolam a câștigat popularitate ca hipnotic datorită duratei sale foarte scurte de acțiune. În mai multe țări europene, a fost retras de pe piață din cauza asocierii sale cu dependență, reacții psihotice tranzitorii , amnezie anterogradă și anxietate de rebound. Dacă este utilizat, trebuie prescris doar pentru perioade scurte.

2. Hipersomnii (tulburări de somnolență excesivă)

Hipersomniile sunt o problemă mai gravă decât insomnia.

► Clasificare și manifestări clinice

A. Apnee în somn

Această tulburare se caracterizează prin încetarea respirației, în cel puțin 30 de episoade (fiecare durând aproximativ 10 secunde) în timpul nopții. Există două tipuri: obstructivă și centrală (Capitolul 9).

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

B. Narcolepsie

Narcolepsia constă într-o tetradă simptomatică: 1) atacuri de somn scurte, bruște (cu o durată de aproximativ 15 minute) care pot apărea în timpul oricărui tip de activitate; 2) cataplexie, care este pierderea bruscă a tonusului muscular în anumite grupe musculare mici sau slăbiciune musculară generalizată ce poate determina persoana să se prăbușească într-un somn profund, incapabilă să se miște, adesea însoțită de reacții emoționale și uneori confundată cu o criză epileptică; 3) paralizie în somn, o flacciditate generalizată a mușchilor fără pierderea conștienței în zona de tranziție dintre somn și veghe; și 4) halucinații hipnagogice, vizuale sau auditive, care pot preceda somnul sau pot apărea în timpul unui atac. Atacurile sunt caracterizate printr-o tranziție bruscă la somnul REM, un criteriu esențial pentru diagnostic. Tulburarea începe la vârsta tânără, afectează în mod egal persoanele de ambele sexe, iar intensitatea sa se stabilizează de obicei în jurul vârstei de 30 de ani.

Tulburarea de comportament în somnul REM este caracterizată prin inactivitate motorie și adesea vise violente în timpul fazei REM; uneori este asociată cu narcolepsia.

C. Sindromul Kleine-Levin

Acest sindrom, care apare în principal la bărbații tineri, este - caracterizat prin episoade de hipersomnie de trei sau patru ori pe an, cu o durată de până la două zile, însoțite de alimentație excesivă, libido crescut, iritabilitate și confuzie la trezire. Este adesea asociat cu leziuni neurologice anterioare. Aproape întotdeauna se rezolvă după vârsta de 40 de ani.

D. Mioclon nocturn

Mișcări periodice ale picioarelor au loc în timpul somnului, urmate de somnolență diurnă, anxietate, depresie și afectare cognitivă.

► Tratament

Narcolepsia poate fi tratată prin administrarea zilnică a unui stimulent, cum ar fi sulfatul de dextroamfetamină, 10 mg pe cale orală dimineața, cu doză crescută după cum este necesar. Modafinilul este un medicament intravenos aprobat de FDA pentru tratamentul oboselii excesive din timpul zilei, secundară - narcolepsiei. Doza uzuală este de 200 mg dimineața. Mecanismul său de acțiune este necunoscut, dar se crede că prezintă un risc mai mic de abuz decât stimulentele, a căror acțiune principală este dopaminergică. Reacțiile adverse frecvente includ dureri de cap și anxietate; cu toate acestea, modafinilul este în general bine tolerat. Acest medicament poate reduce eficacitatea ciclosporinei, contraceptivelor orale și a altor medicamente prin inducerea metabolismului acestora. Imipramina, 75 până la 100 mg zilnic, este eficientă în tratamentul cataplexiei, dar nu și al narcolepsiei.

Miocloniile nocturne și tulburarea de comportament în somnul REM pot fi tratate cu clonazepam, cu rezultate variabile . Nu există tratament pentru sindromul Kleine-Levin.

Capitolul 9 descrie tratamentul apneei în somn.

3. Parasomnii (comportamente anormale în timpul somnului)

Aceste afecțiuni sunt destul de frecvente la copii și mai puțin la adulți.

► Clasificare și manifestări clinice

A. Terori nocturne

Terorile nocturne sunt treziri bruște și terifiante, aproape întotdeauna la bărbații preadolescenți, deși pot apărea și la adulți. Sunt distincte de atacurile de panică din timpul somnului. Simptomele includ frică, transpirații, bătăi rapide ale inimii și confuzie care durează câteva minute, cu amnezie a incidentului.

B. Coșmaruri

Coșmarurile apar în timpul somnului REM; terorile nocturne apar în stadiul 3 sau 4 al somnului.

C. Somnambulism

Somnambulismul implică mersul pe jos sau alte comportamente complexe în timp ce persoana încă doarme, cu amnezie pentru incident. Afectează în principal copiii cu vârste cuprinse între șase și doisprezece ani, iar episoadele apar în timpul etapelor 3 sau 4 ale somnului, în prima treime a nopții și în timpul somnului REM, în ultimele ore de somn. Somnambulismul la vârstnici poate fi o caracteristică a demenței. Reacțiile idiosincratice la droguri sau substanțe (de exemplu, marijuana, alcool) și boli (de exemplu, convulsii parțiale complexe) pot fi factori cauzali la adulți.

D. Enurezis

Enurezisul este urinarea involuntară în timpul somnului la o persoană care, în general, are control voluntar. Ca și alte parasomnii, este mai frecventă la copii, aproape întotdeauna în primele 3 sau 4 ore de somn, dar nu se limitează la o anumită etapă a somnului . Confuzia în timpul episodului și amnezia incidentului sunt frecvente.

► Tratament

Terorile nocturne sunt tratate cu benzodiazepine (de exemplu, diazepam, 5 până la 20 mg la culcare), deoarece acestea suprimă stadiile 3 și 4 ale somnului. Somnambulismul răspunde la același tratament din același motiv, dar nu trebuie neglijate măsurile simple de siguranță. Enurezisul răspunde uneori la imipramină, 50 până la 100 mg administrată oral la culcare, deși spray-ul nazal cu desmopresină (un preparat ADH) este tratamentul de elecție și este utilizat cu o frecvență tot mai mare pentru enurezisul nocturn. Strategii precum cele descrise de Johnson MW și colab. sunt, de asemenea, eficiente. Ramelteon: un nou hipnotic fără predispoziție la abuz și efecte adverse sedative. Arch Gen Psychiatry. 2006 Oct;63(10): 1149-57. [PMID: 17015817]

Morin CM și colab. Terapia cognitiv-comportamentală, individuală și combinată cu medicație, pentru insomnia persistentă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 20 mai 2009;301(19):2005-15. [PMID: 19454639]
Parmet S și colab. Pagina pacientului JAMA. Insomnie. JAMA. 28 iunie 2006;295(24): 2952. [PMID: 16804158]
Schutte-Rodin S și colab. Ghid clinic pentru evaluarea și gestionarea insomniei cronice la adulți. J Clin Sleep Med. 15 octombrie 2008;4(5): 487-504. [PMID: 18853708]

PERTURBĂRI DE AGRESIUNE

Agresivitatea și violența sunt simptome, nu boli și aproape niciodată nu sunt legate de o afecțiune medicală subiacentă. Medicii nu pot prezice comportamentul periculos mai precis decât simpla întâmplare. Depresia, schizofrenia, tulburările de personalitate, mania, paranoia, disfuncția lobului temporal și stările mentale organice pot fi toate asociate cu acte de agresiune. Tulburările de control al impulsurilor sunt caracterizate prin abuz fizic (aproape întotdeauna asupra partenerului domestic sau a copiilor agresorului),

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

intoxicație patologică, activitate sexuală impulsivă și conducere imprudentă. Utilizarea steroizilor anabolizanți la sportivi este asociată cu tendințe crescute spre comportament violent.

În Statele Unite, un procent semnificativ din toate decesele violente sunt legate de alcool. Ingerarea chiar și a unor cantități mici de etanol poate provoca intoxicație care seamănă cu o stare organică a creierului. Amfetaminele, cocaina crack și alți stimulenți sunt adesea asociați cu un comportament agresiv. Fenciclidina este un drog frecvent asociat cu un comportament violent care este uneori de natură anormală, parțial din cauza unui prag al durerii scăzut. Violența domestică și violul sunt mult mai răspândite decât se credea anterior. Într-o oarecare măsură, creșterea gradului de conștientizare a problemei provine dintr-o recunoaștere tot mai mare a drepturilor femeilor, deoarece femeile înțeleg că nu trebuie să accepte abuzurile. Acceptarea acestui tip de comportament agresiv duce întotdeauna la mai multe, iar agresiunea supremă este omuciderea (20 până la 50% din omucideri în Statele Unite au loc în cadrul familiei). Poliția primește mai multe apeluri pentru dispute domestice decât pentru toate celelalte infracțiuni la un loc. Copiii care trăiesc în astfel de situații familiale devin adesea victime ale abuzurilor.

Caracteristicile persoanelor care au fost supuse unor abuzuri fizice sau sexuale prelungite includ: dificultăți în exprimarea furiei, perioade prelungite de furie, pasivitate generală în relații, sentimentul de a fi „marcați pe viață" cu sentimentul că merită abuzul, lipsa de încredere și disociere emoțională față de experiențe. Aceștia sunt predispuși să își exprime suferința psihologică prin somatizare, adesea cu plângeri de durere. De asemenea, pot avea simptome legate de stresul posttraumatic, așa cum s-a descris anterior. Medicul ar trebui să fie suspicios cu privire la originea oricărei leziuni care nu este pe deplin explicată, mai ales dacă aceste incidente se repetă.

► Tratament

A. Psihologic

Gestionarea oricărei persoane violente implică tehnici psihologice adecvate. Clinicianul trebuie să se miște încet, să vorbească încet, clar și liniștitor și să evalueze situația. Trebuie depuse eforturi pentru a crea un mediu cu distrageri minime și pentru a îndepărta orice persoane sau lucruri care ar putea fi amenințătoare pentru persoana violentă. Clinicianul nu trebuie să amenințe sau să maltrateze persoana, nici să o atingă sau să o înconjoare. Armele nu sunt permise în zonă (o problemă tot mai mare în departamentele de urgență ale spitalelor). Apropierea unei uși este reconfortantă atât pentru pacient, cât și pentru personalul medical. Se poate folosi un negociator cu care persoana violentă se simte confortabil. Mâncarea și băuturile ajută la dezescaladarea situației (la fel ca și țigările pentru fumători). Onestitatea este importantă. Nu trebuie făcute promisiuni false; stima de sine a pacientului trebuie susținută, iar comunicarea verbală trebuie menținută până când situația este sub control. Pe termen lung, astfel de persoane funcționează mai bine cu controale externe puternice pentru a compensa lipsa controalelor interne. Probațiunea cu supraveghere atentă și restricții impuse de instanță poate fi de mare ajutor. Trebuie depuse eforturi semnificative pentru a ajuta persoana să evite consumul de droguri (de exemplu, Alcoolicii Anonimi). Victimele abuzului primesc în esență aceeași îngrijire ca orice victimă a unei traume, iar dovezile de tulburare de stres posttraumatic nu sunt neobișnuite.

B. Farmacologic

Măsurile farmacologice sunt adesea necesare, indiferent dacă strategiile psihologice au avut succes. Acest lucru este valabil mai ales la pacienții agitați sau psihotici. În stările psihotice agresive, medicamentul de elecție este haloperidolul, 5 până la 10 mg intramuscular la fiecare oră, până la dispariția simptomelor. Benzodiazepinele (de exemplu, diazepamul, 5 mg oral sau intravenos la fiecare câteva ore) pot fi utilizate pentru agitație ușoară până la moderată, dar un antipsihotic este preferabil pentru tratarea pacienților extrem de violenți și psihotici. Stările cronice agresive, în special în cazurile de dizabilitate intelectuală sau leziuni cerebrale (după excluderea cauzelor organice și administrarea de medicamente, cum ar fi anticolinergicele în cantități suficiente pentru a provoca confuzie), sunt uneori atenuate cu risperidonă, 0,5 până la 2 mg/zi, propranolol, 40 până la 240 mg zilnic sau pindolol, 5 mg de două ori pe zi, toate pe cale orală (pindololul provoacă mai puțină bradicardie și hipotensiune arterială). Carbamazepina și acidul valproic sunt eficiente în tratarea agresivității și a tulburărilor explozive, în special atunci când sunt asociate cu leziuni cerebrale cunoscute sau suspectate. Litiul și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sunt, de asemenea, eficienți în unele izbucniri explozive intermitente. Buspirona (10 până la 45 mg zilnic, administrată oral) este utilă pentru tratarea agresivității, în special la pacienții cu dizabilități intelectuale.

C. Fizic

Tratamentul fizic este necesar dacă măsurile psihologice și farmacologice sunt insuficiente. Prezența activă și vizibilă a unui număr adecvat de persoane (cinci sau șase) este necesară pentru a întări ideea că situația este sub control, în ciuda lipsei de controale interne ale pacientului. Această strategie elimină adesea necesitatea imobilizării fizice efective. Cu toate acestea , atunci când personalul adecvat nu este disponibil, două persoane protejate de o saltea (de dimensiuni twin) pot aproape întotdeauna încolți și supune pacientul fără a răni pe nimeni. Camerele de izolare și imobilizarea fizică ar trebui utilizate numai atunci când este necesar (imobilizările ambulatorii sunt o alternativă) și, în acest caz, pacientul este observat la intervale frecvente. Proiectarea coridoarelor și a camerelor de izolare este importantă. Coridoarele înguste, spațiile mici și zonele aglomerate exacerbează potențialul de violență la un pacient anxios.

D. Alte intervenții

Tratarea victimelor (de exemplu, femeile abuzate) este o sarcină foarte dificilă, adesea complicată de reticența lor de a părăsi situația. Motivele pentru care rămân variază, dar temele comune includ teama de violență suplimentară dacă își părăsesc partenerul, speranța că situația se va îmbunătăți (în ciuda înrăutățirii sale constante) și aspectele financiare ale situației, care rareori sunt în favoarea femeii. În cele din urmă, grija pentru copiii lor le obligă adesea să caute ajutor. Un prim pas este ca femeia să intre într-un cadru terapeutic care oferă sprijin din partea altor persoane aflate în situații similare. Alcoolicii Anonimi sunt adesea o resursă valoroasă și foarte potrivită atunci când alcoolismul este un factor. Grupul poate sprijini victima în timp ce aceasta adună puterea de a lua în considerare alternative fără a fi paralizată de frică. Multe orașe oferă acum centre temporare de urgență și terapie. Medicul ar trebui să utilizeze resursele disponibile, să abordeze orice probleme medicale sau psihologice și să mențină o abordare umanitară. Unele state le cer medicilor să raporteze organelor de drept leziunile legate de abuz.

Ellsberg M și colab. Violența în relațiile intime și sănătatea fizică și mintală a femeilor în studiul multinațional al OMS privind sănătatea femeilor și violența domestică: un studiu observațional. Lancet. 5 aprilie 2008;371(9619):1165-72. [PMID: 18395577]

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

Hassouneh D și colab. Influența stereotipurilor de gen asupra experiențelor femeilor în ceea ce privește violența în cadrul partenerilor intimi de același sex. Violența împotriva femeilor. Martie 2008;14(3):310-25. [PMID: 18292372]
Siever LJ. Neurobiologia agresivității și violenței. Am J Psychiatry. Aprilie 2008;165(4):429-42. [PMID: 18346997]
Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Violența în cuplu. JAMA. 13 august 2008;300(6):754. [PMID: 18698075]

TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS (farmacodependencia și abuso de droguri)

În această secțiune, termenul „dependență de droguri" este utilizat în sens larg pentru a include atât dependența, cât și obișnuința. Acesta cuprinde triada consumului compulsiv de droguri, cunoscută sub numele de dependență farmacologică, care include: 1) **dependența psihologică** sau pofta intensă și comportamentul implicat în obținerea drogului; 2) **dependența fiziologică** , cu simptome de sevraj la întreruperea consumului de droguri; și 3) **toleranța** , care reprezintă nevoia de a crește doza pentru a obține efectele dorite. Dependența de droguri depinde de cantitatea și durata consumului de droguri. Cantitatea necesară pentru a produce dependență variază în funcție de natura drogului și de fiecare utilizator în parte. Frecvența consumului este aproape întotdeauna zilnică, iar durata este în general mai mare de două până la trei săptămâni. Abuzul de droguri multiple este foarte frecvent, la fel ca și continuarea acestui abuz de la o generație la alta.

Există tot mai multe dovezi ale unui sindrom de stare alterată la mulți foști (și actuali) consumatori de droguri. Se crede că consumul de droguri deteriorează situsurile receptorilor neurotransmițătorilor, iar dezechilibrul rezultat produce simptome similare cu cele ale altor tulburări psihiatrice. „ **Kindlingul** ", care este stimularea repetată a creierului, face individul mai susceptibil la activitatea cerebrală focală din cauza stimulării minime. Stimulentele și depresivele pot induce sensibilizare, ducând la efecte relativ spontane care nu mai depind de stimulul inițial. Astfel de efecte se pot manifesta ca schimbări de dispoziție, panică, psihoză și uneori activitate convulsivă evidentă. Dezechilibrul reduce, de asemenea, productivitatea personală: schimbări frecvente de loc de muncă, probleme conjugale și, în general, comportament erratic. Pacienții cu tulburare de stres posttraumatic se autotratează adesea cu diverse medicamente. Cei cu abuz cronic al unei game largi de droguri prezintă atrofie cerebrală la tomografiile computerizate, o constatare care poate fi legată de simptomele menționate anterior. Depistarea precoce este importantă, în special pentru stabilirea unor programe terapeutice realiste care vizează simptomele.

Medicii se confruntă cu trei provocări în abuzul de substanțe: 1) prescrierea de substanțe precum sedative, stimulente sau opioide care pot cauza dependență; 2) tratarea persoanelor care deja abuzează de droguri, cel mai frecvent de alcool ; și 3) detectarea consumului de droguri ilicite la pacienții care prezintă simptome psihiatrice. Utilitatea analizei de urină pentru detectarea drogurilor variază considerabil în funcție de substanță și de circumstanțe (farmacocinetica este un factor cheie). Drogurile solubile în apă (alcool, stimulente, opioide) sunt eliminate în aproximativ o zi. Substanțele lipofile (de exemplu, barbiturice, tetrahidrocanabinol) apar în urină pentru perioade mai lungi, câteva zile în majoritatea cazurilor și una până la două luni la consumatorii cronici de marijuana. Detectarea sedativelor este foarte variabilă; cantitatea de drog și durata de utilizare sunt factori importanți. Rezultatele fals pozitive pot fi o problemă legată de ingerarea unor droguri legitime (de exemplu, fenitoină cu barbiturice, fenilpropanolamină cu amfetamine, clorpromazină cu opioide) și a unor alimente (de exemplu, semințe de mac cu opioide, ceai de frunze de coca cu cocaină). Manipularea poate compromite validitatea testului. Diluarea, fie *in vivo* , fie *in vitro,* poate fi detectată prin măsurarea gravității specifice a urinei. Adăugarea de amoniac, oțet sau sare poate invalida testul, dar măsurarea mirosului și a pH-ului sunt metode simple. Analiza părului permite confirmarea consumului de droguri pe perioade mai lungi, în special în modelele de consum secvențiale. Sensibilitatea și fiabilitatea acestor teste sunt considerate bune, iar metoda poate fi complementară analizei de urină.

Kosten TR și colab. Managementul sevrajului de droguri și alcool. N Engl J Med. 1 mai 2003;348(18):1786-95. [PMID: 12724485] Prochaska JJ și colab. Abordarea dependenței de nicotină în psihoterapia psihodinamică: perspective din pregătirea în rezidențiat. Acad Psychiatry. Ian-Feb 2007;31(1):8-14. [PMID: 17242046]
Thom B. De la tratamentul alcoolismului la strategia de reducere a riscurilor asociate alcoolului în Anglia: o prezentare generală a politicii privind alcoolul din 1950. Am J Addict. Octombrie-decembrie 2005;14(5):416-25. [PMID: 16257879]

DEPENDENCIA Y ABUSO DE ALCOHOL (alcoholismo)

BAZA DIAGNOSTICULUI

Criterii majore:

- Dependența fiziologică se manifestă prin semne de sevraj atunci când consumul este întrerupt.
- Toleranță la efectele alcoolului.
- Dovezi ale bolilor legate de alcool, cum ar fi boala hepatică alcoolică și degenerescența cerebeloasă.
- Utilizare continuă în ciuda contraindicațiilor medicale și sociale semnificative și a perturbării vieții.
- Afectarea funcționării sociale și profesionale.
- Depresie.
- Perioade de amnezie.

Alte semne:

- Stigmate alcoolice: miros de etanol în respirație, facies alcoolic, hiperemie conjunctivală, tremor, echimoze, neuropatie periferică.
- Consum secret.
- Absențe nemotivate de la serviciu.
- Accidente frecvente, căderi sau răni de origine necunoscută; la fumători, arsuri de țigară pe mâini sau pe piept.
- Teste de laborator: modificări ale testelor funcției hepatice , creșterea volumului corpuscular mediu, a acidului uric seric și a trigliceridelor.

► Informații generale

Alcoolismul (cunoscut și sub numele de dependență de alcool) este un sindrom format din două faze: consumul riscant de alcool și dependența de alcool. În cazul consumului riscant de alcool, consumul repetat de alcool ameliorează adesea anxietatea sau rezolvă alte probleme emoționale. Dependența de alcool prezintă asemănări cu alte tipuri de dependență, caracterizate prin consumul recurent de substanțe, în ciuda daunelor pe care le provoacă vieții sociale a individului (familie și muncă), probleme juridice rezultate din consumul de substanțe și expunerea la situații riscante pentru individ sau pentru alții. *Institutul Național pentru Abuzul de Alcool și Alcoolism* definește un consumator problematic de alcool ca fiind o persoană care consumă mai mult de patru băuturi pe zi sau 14 băuturi pe săptămână și trei băuturi pe zi sau șapte băuturi pe săptămână pentru femei. Aceste persoane prezintă un risc mai mare de a dezvolta sau de a dezvolta dependență de alcool. Abuzul de alcool, la fel ca alte abuzuri de substanțe, se numără printre cele mai răspândite tulburări psihiatrice de-a lungul vieții.

Deși raportul dintre bărbați și femei în centrele de tratament pentru alcoolism este încă de 4:1, există dovezi că ratele de incidență converg pentru ambele sexe. Femeile tind să amâne solicitarea de ajutor, iar atunci când o fac, tind să îl caute în instituții medicale sau de sănătate mintală. Studiile efectuate pe persoane adoptate și gemeni indică o anumită influență genetică. Există diferențe etnice semnificative; de exemplu, 40% dintre japonezi au deficit de aldehidă dehidrogenază și sunt mai susceptibili la efectele alcoolului. Depresia este adesea prezentă și trebuie evaluată cu atenție. Majoritatea sinuciderilor și omuciderilor în cadrul familiilor sunt legate de consumul de alcool. Etanolul este un factor semnificativ în violuri și alte agresiuni.

Există mai multe instrumente de screening care ajută la identificarea alcoolismului. Unul dintre cele mai utile este chestionarul CAGE (Tabelul 1-7).

► Manifestări clinice

A. Intoxicație acută

Semnele intoxicației cu alcool sunt aceleași ca în cazul unei supradoze cu orice alt deprimant al sistemului nervos central : somnolență, disfuncție psihomotorie, dezinhibiție, disartrie, ataxie și nistagmus. Pentru o persoană de 70 kg, o uncie de whisky, un pahar de vin de 120-180 ml sau o sticlă de bere de 360 ml (aproximativ 15, 11 și, respectiv, 13 g de etanol) pot crește concentrațiile de alcool din sânge cu 25 mg/100 ml. Pentru o persoană de 50 kg, nivelul de alcool din sânge ar crește și mai mult (35 mg/100 ml) cu același consum. Concentrațiile de alcool din sânge sub 50 mg/100 ml rareori provoacă disfuncții motorii semnificative (limita legală obișnuită pentru conducerea sub influența alcoolului este de 80 mg/100 ml). Intoxicația manifestată prin ataxie, dizartrie, greață și vărsături indică concentrații sanguine mai mari de 150 mg/100 ml, iar concentrațiile letale variază între 350 și 900 mg/100 ml. În cazurile severe, supradozajul este marcat de depresie respiratorie, stupoare, convulsii, șoc, comă și deces. Supradozajele severe sunt adesea datorate combinării alcoolului cu alte sedative.

B. Abstinența

Sevrajul alcoolic este însoțit de o gamă largă de simptome, de la anxietate, deficiențe cognitive și tremor până la iritabilitate și reactivitate crescute și chiar *delirium tremens în toată regula* . Simptomele ușoare de sevraj, inclusiv tremor, semne vitale crescute și anxietate, încep la aproximativ 8 ore după ultima băutură și aproape întotdeauna se rezolvă până în a treia zi. Convulsiile generalizate apar în primele 24 până la 38 de ore și sunt mai frecvente la persoanele cu antecedente de sindroame de sevraj. *Delirium tremens* este o psihoză organică acută care se manifestă de obicei la 24 până la 72 de ore după ultima băutură (dar uneori poate apărea până la șapte până la zece zile mai târziu). Se caracterizează prin confuzie mentală, tremor, acuitate senzorială crescută, halucinații vizuale, diaforeză, deshidratare, dezechilibre electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie), convulsii și tulburări cardiovasculare. Sindromul acut de sevraj alcoolic este adesea neașteptat și apare atunci când un pacient a fost spitalizat pentru o tulburare fără legătură și prezintă o provocare diagnostică. Sevrajul alcoolic este suspectat în cazurile de delir inexplicabil. Rata mortalității cauzată de *delirium tremens* a scăzut constant odată cu diagnosticarea la timp și îmbunătățirea tratamentului.

Pe lângă simptomele imediate de sevraj, există dovezi ale altor simptome, mai prelungite și persistente, inclusiv tulburări de somn, anxietate, depresie, excitabilitate, oboseală și volatilitate emoțională. Aceste simptome pot persista timp de trei până la douăsprezece luni și, în unele cazuri, devin cronice.

C. Halucinoză alcoolică (organică)

Acest sindrom apare în timpul consumului excesiv de alcool sau al sevrajului și este caracterizat prin psihoză paranoidă, fără tremorul, confuzia și tulburările senzoriale observate în sindroamele de sevraj. Pacientul pare normal, cu excepția halucinațiilor auditive, care sunt adesea persecutorii și pot provoca comportament agresiv și paranoid.

D. Sindroame cerebrale alcoolice cronice

Aceste encefalopatii sunt caracterizate prin semnele obișnuite ale leziunilor cerebrale din orice cauză, inclusiv comportament din ce în ce mai erratic, probleme de memorie și instabilitate emoțională. Sindromul Wernicke-Korsakoff este cauzat de deficitul de tiamină și se poate dezvolta pe parcursul unei serii de episoade. Encefalopatia Wernicke constă în triada confuziei, ataxiei și oftalmoplegiei

(aproape întotdeauna a celui de-al șaselea nerv cranian). Depistarea și tratamentul precoce cu tiamină pot reduce leziunile. Una dintre posibilele sechele este psihoza Korsakoff, caracterizată prin amnezie anterogradă și retrogradă , precum și confabulație la debut. Identificarea și tratamentul la timp al alcoolicului cu tiamină intravenoasă și vitamine din complexul B reduc la minimum leziunile.

E. Date de laborator

Etanolul poate contribui la un decalaj osmolar fără altă explicație. Se observă, de asemenea, valori crescute ale testelor funcției hepatice, împreună cu creșterea acidului uric și a trigliceridelor serice și scăderea nivelurilor de potasiu și magneziu. Cel mai definitiv marker biologic al alcoolismului cronic este transferina cu deficit de carbohidrați, care permite detectarea consumului excesiv de alcool (60 mg pe zi timp de șapte până la zece zile) cu specificitate ridicată. Două teste suplimentare care pot oferi indicii despre consumul problematic de alcool sunt măsurarea glutamil transpeptidazei (concentrații mai mari de 30 de unități/l sugerează un consum excesiv de alcool) și volumul corpuscular mediu (>95 fl la bărbați și >100 fl la femei). Dacă ambele sunt crescute, este probabilă o problemă gravă cu alcoolul. Consumul altor droguri ilicite împreună cu alcoolul distorsionează și reduce valoarea acestor teste. Creșterea concentrațiilor de colesterol din lipoproteine cu densitate mare și de glutamil transpeptidază ajută, de asemenea, la identificarea consumatorilor grei.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al alcoolismului se face pentru a distinge între un subtip primar (când nu este prezentă nicio altă tulburare non-psihiatrică) și un subtip secundar (când alcoolul este utilizat ca automedicație pentru a face față unei alte afecțiuni psihiatrice subiacente, cum ar fi schizofrenia sau o tulburare afectivă). Această distincție este importantă deoarece subtipul secundar necesită un tratament specific pentru a aborda tulburarea psihiatrică specifică. În alcoolismul primar sau secundar, consumul de alcool riscant poate fi distins de dependența de alcool printr-un istoric medical detaliat al obiceiurilor de consum, gradul de disfuncție legată de substanță și impactul acesteia asupra bunăstării fizice.

Diagnosticul diferențial al sevrajului alcoolic include sevrajul de la alte sedative și alte cauze de delir. Halucinoza alcoolică acută trebuie diferențiată de alte stări paranoide acute, cum ar fi psihoza amfetamică sau schizofrenia paranoidă. Istoricul pacientului și datele de laborator sunt cele mai importante resurse pentru a distinge între sindroamele cerebrale organice cronice cauzate de alcool și cele cu o altă cauză. Forma sindromului cerebral este de puțin ajutor; de exemplu, sindroamele cerebrale cronice în lupusul eritematos pot fi însoțite de mitomanie similară cu cea cauzată de alcoolismul prelungit.

Complicații

Problemele medicale, economice și psihosociale ale alcoolismului sunt uriașe. Complicațiile sistemelor nervoase centrale și periferice includ sindroame cerebrale cronice, degenerare cerebeloasă, cardiomiopatie și neuropatii periferice. Efectele directe asupra ficatului includ ciroza, varicele esofagiene și insuficiența hepatică. Efectele indirecte includ anomalii proteice, defecte de coagulare, deficiențe hormonale și o incidență crescută a cancerului hepatic.

Sindromul alcoolic fetal include unul sau mai multe dintre următoarele defecte de dezvoltare la copiii mamelor alcoolice : 1) greutate mică la naștere și dimensiuni mici, cu incapacitatea de a compensa dimensiunea sau greutatea; 2) dizabilitate intelectuală cu un IQ mediu de 60; și 3) diverse defecte congenitale, cu un procent ridicat de anomalii faciale și cardiace. Există o scădere a mișcării fetale *in utero* și o incidență mai mare a prezentației pelviane. - Retardul de creștere postnatală și întârzierile de dezvoltare comportamentală sunt, de asemenea, mai frecvente. Riscul este cu atât mai mare cu cât mama consumă mai mult alcool zilnic. Fumatul, consumul de marijuana și consumul de cocaină au efecte similare asupra fătului.

► Tratamentul consumatorului cu consum riscant

A. Psihologic

Cea mai importantă considerație pentru medic este să suspecteze problema din timp și să evite adoptarea unei atitudini critice față de pacient. Problema **negării trebuie abordată** , de preferință, cu prezența mai multor membri apropiați ai familiei în timpul - interviului inițial. Acest lucru își propune să identifice și să evidențieze comportamentele permisive din rândul acestor membri ai familiei în ceea ce privește conduita pacientului, comportamente care îl împiedică pe pacient să se confrunte cu consecințele acțiunilor sale.

Accentul trebuie pus pe obiective realizabile. Această abordare demonstrează angajamentul clinicianului față de bunăstarea pacientului și promovează o perspectivă pozitivă și plină de speranță, esențială pentru inițierea tratamentului. În plus, nu trebuie pierdut timpul cu motivele care stau la baza consumului de alcool de către pacient ; în schimb, atenția trebuie concentrată asupra problemei imediate pentru a ajuta pacientul să se oprească. Deși scopul final al tratamentului este abstinența completă, se recomandă un model de reducere a riscurilor. Aceasta implică reducerea treptată a consumului până când abstinența este atinsă prin strategii terapeutice specifice.

Interviul motivațional este un tip de consiliere care urmărește rezolvarea ambivalenței pacientului și motivarea acestuia pentru a-și schimba obiceiurile, ceea ce poate fi util în reducerea consumului în timp.

B. Social

Încurajați pacientul și soțul/soția acestuia/acesteia să participe la întâlnirile Alcoolicii Anonimi. Succesul este aproape întotdeauna proporțional cu utilizarea serviciilor Alcoolicilor Anonimi, a consilierii religioase și a altor resurse. Pacientul ar trebui să participe la întâlniri frecvente și scurte și să plătească o taxă corespunzătoare.

Importanța religiei nu trebuie subestimată, mai ales că alcoolicii sunt adesea persoane dependente care necesită un sprijin semnificativ. Căutarea ajutorului la timp de la un consilier religios poate fi adesea un punct de cotitură crucial în călătoria unei persoane către sobrietate.

Una dintre considerațiile esențiale este locul de muncă al pacientului ; teama de a-și pierde locul de muncă este una dintre cele mai importante motivații pentru renunțarea la consumul de alcool. Comunitatea de afaceri a devenit dureros de conștientă de această problemă; prin urmare, 70% dintre companiile Fortune *500* oferă angajaților lor programe pentru a-i ajuta cu alcoolismul. În acest ultim caz, angajatorilor li se pot oferi câteva recomandări specifice: 1) Evitați plasarea alcoolicului în locuri de muncă în care trebuie să fie singur, cum ar fi agent de vânzări ambulant sau director de vânzări. 2) Folosiți supravegherea, dar nu și supravegherea. 3) Mențineți la minimum concurența cu ceilalți. 4) Evitați pozițiile în care sunt necesare decizii rapide cu privire la chestiuni importante

(situații de stres ridicat). În general, angajamentul față de abstinența și prevenirea situațiilor care ar putea duce la consumul de alcool au un prognostic bun.

C. Doctor

Spitalizarea nu este aproape niciodată necesară; uneori este folosită pentru a exagera situația și a forța pacientul să se confrunte cu problema alcoolismului, dar, în general, ar trebui utilizată din motive medicale.

Din cauza numeroaselor complicații ale alcoolismului, sunt esențiale un examen fizic amănunțit și teste de laborator adecvate, acordând o atenție deosebită ficatului și sistemului nervos. Utilizarea sedativelor ca substitut pentru alcool nu este recomandabilă. Rezultatul obișnuit este utilizarea concomitentă de sedative și alcool, ceea ce agravează problema. Litiul nu este util în tratamentul alcoolismului.

Disulfiramul (250 până la 500 mg zilnic, administrat oral) a fost utilizat timp de mulți ani ca medicament antidoping pentru a descuraja consumul de alcool; acesta inhibă alcool dehidrogenaza, care provoacă reacții toxice atunci când se consumă etanol. Rezultatele au demonstrat, în general, o eficacitate limitată, iar respectarea tratamentului depinde de motivația individului.

Naltrexona, un antagonist opioid, administrată în doză de 50 mg zilnic , ajută la reducerea ratelor de recidivă în următoarele trei până la șase luni de la abstinență, aparent deoarece diminuează efectele plăcute ale alcoolului. Un studiu sugerează că acest medicament este cel mai eficient atunci când este administrat în timpul perioadelor de consum de alcool în combinație cu terapia de susținere a abstinenței, dar recunoaște că apar recidive. Acest medicament este aprobat de FDA pentru tratamentul de întreținere. Studiile indică faptul că reduce pofta intensă de alcool atunci când este utilizat ca parte a unui program de tratament cuprinzător. Acamprosatul (333 până la 666 mg administrat oral de trei ori pe zi) a devenit recent disponibil pentru menținerea abstinenței și poate fi continuat chiar și în perioadele de recidivă.

D. Comportamental

În unele instituții, strategiile de condiționare au fost utilizate pentru tratarea alcoolismului, aproape întotdeauna ca terapie de aversiune. De exemplu, pacientul primește o doză de whisky și apoi o injecție cu apomorfină, care induce vărsăturile. Aceasta stabilește o asociere puternică între consumul de alcool și vărsături. Deși acest tip de tratament a avut succes în unele cazuri, după obținerea consimțământului informat adecvat, mulți oameni nu mențin răspunsul de aversiune învățat.

► Tratamentul halucinozei și al sevrajului

A. Doctor

1. Halucinoza alcoolică. Halucinoza alcoolică, care poate apărea în timpul sau la sfârșitul unei perioade prelungite de ingestie de etanol, nu este un sindrom de sevraj tipic și este tratată diferit. Deoarece principalele simptome sunt cele ale psihozei în prezența unei stări senzoriale clare, aceasta este tratată ca orice altă psihoză: spitalizare (când este indicat) și doze adecvate de antipsihotice. Haloperidolul, 5 mg oral de două ori pe zi în prima zi sau puțin mai mult, reduce aproape întotdeauna simptomele într-un timp scurt; medicamentul poate fi redus treptat și întrerupt pe parcursul a câteva zile, pe măsură ce pacientul se ameliorează.

Ulterior, abuzul cronic de alcool trebuie abordat , așa cum s-a discutat anterior.

2. Simptome de sevraj. Acestea încep de obicei la 8 până la 12 ore și ating intensitatea maximă la 48 până la 72 de ore după încetarea consumului de etanol. Este important să se administreze deprimante adecvate ale sistemului nervos central (de exemplu, benzodiazepine) pentru a contracara excitabilitatea rezultată din încetarea bruscă a consumului de alcool. Alegerea unui sedativ specific este mai puțin importantă decât utilizarea unor doze adecvate pentru a aduce pacientul la o stare de sedare moderată, iar această doză variază de la o persoană la alta. Dependența ușoară necesită ca pacientul să „elimine tot alcoolul". La unii pacienți ambulatori, o cură scurtă de benzodiazepine în doze descrescătoare poate fi un adjuvant util; de exemplu, 20 mg de diazepam oral o dată pe zi inițial, reducând treptat cu 5 mg în fiecare zi. În cazurile de sevraj moderat până la sever, este indicată spitalizarea, iar diazepamul se administrează oral în doze de 5 până la 10 mg la fiecare oră, în funcție de necesitatea clinică evaluată prin simptomele de sevraj, care includ greață, tremor, hiperactivitate autonomă, agitație, halucinații vizuale, auditive și tactile și dezorientare. Acest tip de regim farmacologic reglat de simptome pare să reducă utilizarea generală de benzodiazepine în comparație cu schemele cu doze fixe.

Nu trebuie utilizate antipsihotice. La pacienții grav bolnavi, - monitorizarea semnelor vitale și a nivelurilor de fluide și electroliți este esențială.

În cazuri de sevraj foarte sever, administrarea intravenoasă este esențială. După stabilizare, diazepamul poate fi administrat oral la fiecare 8 până la 12 ore pentru a menține sedarea. Dacă persistă agitația, tremorul și alte semne de sevraj, doza este crescută până la obținerea unei sedări moderate; apoi este redusă treptat cu 20% la fiecare 24 de ore până la întreruperea tratamentului. Aceasta necesită de obicei o săptămână de tratament. Clonidina, 5 mcg/kg oral la fiecare 2 ore, sau formularea sub formă de plasture cu potență adecvată, suprimă semnele cardiovasculare de sevraj și are un anumit efect anxiolitic. Carbamazepina, 400 până la 800 mg oral zilnic, este comparabilă cu benzodiazepinele pentru sevrajul alcoolic.

Atenololul, utilizat ca adjuvant la benzodiazepinele, poate reduce simptomele sevrajului alcoolic. Doza zilnică de atenolol administrat oral este de 100 mg când frecvența cardiacă este mai mare de 80 de bătăi pe minut (bătăi pe minut) și de 50 mg când aceasta este între 50 și 80 de bătăi pe minut. Nu trebuie utilizat în cazuri de bradicardie.

Este necesară o examinare amănunțită pentru alte afecțiuni medicale. Hipoglicemia alcoolică , cu concentrații scăzute de alcool în sânge, este posibilă (Capitolul 27). Alcoolicii au adesea boli hepatice și probleme de coagulare asociate, așa că leziunile sunt frecvente, iar această combinație duce frecvent la un hematom subdural nediagnosticat.

Fenitoina nu pare a fi utilă în tratamentul convulsiilor cauzate de sevrajul alcoolic; în acest caz, dozele sedative de benzodiazepine sunt eficiente. Prin urmare, alte anticonvulsivante sunt adesea inutile, cu excepția cazului în care există o tulburare convulsivă preexistentă.

Se administrează o dietă normală și doze mari de vitamine: 50 mg de tiamină intravenos inițial, apoi intramuscular zilnic; piridoxină, 100 mg zilnic; acid folic, 1 mg zilnic; și acid ascorbic, 100 mg de două ori pe zi. Soluțiile intravenoase de glucoză nu trebuie administrate înainte de tiamină din cauza riscului de declanșare a sindromului Wernicke. Tiamina este necesară ca și cofactor pentru enzima ketolază. Administrarea simultană este satisfăcătoare, iar hidratarea este monitorizată cu atenție și continuu.

Sindroamele cerebrale cronice secundare consumului prelungit de alcool nu răspund bine la terapia de substituție cu tiamină și vitamine. Este esențial să se acorde o atenție sporită îngrijirii sociale și de mediu a acestor pacienți.

B. Psihologic și comportamental

Comentariile din secțiunea privind consumul problematic de alcool se aplică și aici; astfel de metode terapeutice devin principala considerație după tratamentul cu succes al sevrajului alcoolic sau al halucinațiilor. Intervențiile psihologice și sociale ar trebui inițiate în spital cu puțin timp înainte de externare. Acest lucru crește probabilitatea continuării terapiei după spitalizare.

Anton RF și colab. Grupul de cercetare al studiului COMBINE. Terapii farmacologice combinate și intervenții comportamentale pentru dependența de alcool: studiul COMBINE: un studiu controlat randomizat. JAMA. 3 mai 2006;295(17):2003-17. [PMID: 16670409]

Apodaca TR și colab. Mecanisme ale schimbării în interviul motivațional: o analiză și o evaluare preliminară a dovezilor. Addiction. Mai 2009;104(5):716-7. [PMID: 19413785]

Dongier M. Care sunt opțiunile de tratament pentru abuzul de alcool comorbid și tulburările depresive? J Psychiatry Neurosci. 2005 mai;30(3):224. [PMID: 15944746]

Ringold S și colab. Pagina pacientului JAMA. Abuzul de alcool și alcoolismul. JAMA. 3 mai 2006;295(17):2100. [PMID: 16670424]

Williams SH. Medicație pentru tratarea dependenței de alcool. Am Fam Physician. 1 noiembrie 2005;72(9):1775-80. [PMID: 16300039]

DEPENDENȚE DE ALTE DROGURI ȘI SUBSTANȚE

1. Opioide

Deși termenii „opioid” și „narcotic” se referă la un grup de substanțe care imită acțiunea și efectele morfinei, în această secțiune vom folosi termenul „opioid” atunci când vom analiza medicamentele prescrise sub supraveghere medicală și „narcotic” atunci când ne referim la un drog ilicit. Grupul include derivați naturali ai opiului (opiacee), înlocuitori sintetici (opioide) și diverse polipeptide, dintre care unele s-au dovedit a fi neurotransmițători naturali. Principalul narcotic utilizat în abuz este heroina (metabolizată în morfină), care nu este utilizată ca medicament legal. Alte opioide comune sunt medicamente eliberate pe bază de rețetă care diferă în ceea ce privește potența per miligram, durata efectului și capacitățile agoniste și antagoniste (Capitolul 5). Toate analgezicele opioide pot fi inversate cu naloxona, un antagonist opioid.

Semnele și simptomele clinice ale intoxicației narcotice ușoare includ modificări ale dispoziției, cu senzații de euforie; greață cu vărsături ocazionale; urme de ace; și mioză. Incidența inhalării heroinei („fumatul”) este în creștere, în special în rândul consumatorilor de cocaină. Aceasta coincide cu scăderea disponibilității metagualonei (care nu mai este pe piață) și a altor sedative utilizate pentru a reduce „starea de euforie” a cocainei (vezi discuția despre cocaină la secțiunea Stimulente, mai târziu). Supradozajul provoacă depresie respiratorie, vasodilatație periferică, mioză marcată, edem pulmonar, comă și deces.

Dependența este o preocupare majoră atunci când narcoticele sunt utilizate pentru perioade prelungite, deși sevrajul provoacă doar morbiditate moderată (similară ca severitate cu un episod de gripă). Pacienții dependenți se percep uneori ca fiind mai dependenți decât sunt în realitate și este posibil să nu necesite un program de eliminare. Gradele de sevraj sunt clasificate de la 0 la 4: gradul 0 include poftă și anxietate intense; gradul 1, căscat, lăcrimare, nas curgător și transpirații; gradul 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 18, 19, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ...9, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 19, 12, 15, 16, 17, 19, 18, 19, 19, 12, 19, 12, 15, 16, 17, 19, 19, 18, 19, 19, 19

2, Simptomele anterioare includ midriază, piloerecție, anorexie, tremor și bufeuri de căldură și frig cu durere generalizată; stadiile 3 și 4 implică o intensitate mai mare a manifestărilor menționate anterior, cu creșteri ale temperaturii, tensiunii arteriale, pulsului și respirație mai frecventă și mai profundă. În sevrajul de la cea mai severă dependență, există adesea vărsături, diaree, pierdere în greutate, hemoconcentrare și ejaculare spontană sau orgasm. Complicațiile consumului de heroină includ infecții (de exemplu, pneumonie, embolie septică, hepatită și infecție cu HIV cauzată de utilizarea acelor nesterile), leziuni traumatice (de exemplu, spasm arterial cauzat de injectarea drogurilor, gangrenă) și edem pulmonar.

Tratamentul pentru supradozaj (sau suspiciune de supradozaj) constă în administrarea intravenoasă de naloxonă 2 mg. Dacă s-a administrat un supradozaj, efectele sunt sesizabile și se observă în decurs de 2 minute. Deoarece durata efectului naloxonei este mult mai scurtă decât cea a opioidelor, pacientul trebuie ținut sub observație. Spitalizarea, măsurile de susținere a simptomelor, administrarea repetată de naloxonă și observația în cazul sevrajului de la alte medicamente trebuie menținute atât timp cât este necesar.

Dacă apar semne în stadiul 2, se inițiază tratamentul de sevraj. Când este necesar un program de sevraj, se administrează metadonă, 10 mg pe cale orală (parenteral dacă pacientul vomită) și pacientul este observat. Dacă semnele persistă (piloerecție, midriază, modificări cardiovasculare) mai mult de 4 până la 6 ore, se administrează o altă doză de 10 mg; administrarea de metadonă continuă la intervale de 4 până la 6 ore până când semnele dispar (rareori mai mult de 40 mg de metadonă în 24 de ore). Cantitatea totală de medicament necesară în prima perioadă de 24 de ore se împarte la 2, iar rezultatul se administrează la fiecare 12 ore. În fiecare zi, doza totală pe 24 de ore se reduce cu 5 până la 10 mg. Astfel, un pacient cu dependență moderată care necesită inițial 30 până la 40 mg de metadonă ar putea fi eliminat în patru până la opt zile. Clonidina, 0,1 mg de mai multe ori pe zi timp de 10 până la 14 zile, este o alternativă și un adjuvant la detoxifierea cu metadonă; Reducerea treptată a dozelor nu este necesară. Clonidina ajută la ameliorarea simptomelor cardiovasculare, dar nu oferă o ameliorare semnificativă a anxietății, insomniei sau durerii generalizate. Sindromul de sevraj prelungit, cu modificări metabolice, respiratorii și ale tensiunii arteriale, poate apărea timp de trei până la șase luni.

Antagoniștii narcotici (de exemplu, naltrexona) pot fi, de asemenea, utilizați cu succes în tratamentul pacienților care nu au mai luat opioide timp de șapte până la zece zile. Naltrexona blochează „creșterea” narcotică a heroinei atunci când se administrează oral 50 mg la fiecare 24 de ore timp de câteva zile, urmată de 100 mg la fiecare 48 până la 72 de ore. Tulburările hepatice reprezintă o contraindicație majoră. Respectarea tratamentului tinde să fie slabă, în parte din cauza disforiei care persistă mult timp după întreruperea tratamentului cu opioide. Buprenorfina, un agonist parțial, este aprobată pentru tratamentul ambulatoriu al dependenței de opioide. Utilizarea sa necesită instruire specializată.

Alte strategii pentru tratarea sevrajului opioide includ tehnici de detoxifiere rapidă și ultrarapidă. Cu toate acestea, date recente nu susțin utilizarea niciuneia dintre aceste metode. Programele de întreținere cu metadonă au o oarecare utilitate în cazul recidivei cronice. Sub o supraveghere atentă și controlată, dependentul de narcotice este menținut cu doze destul de mari de metadonă (40 până

la 120 mg pe zi) care satisfac poftele intense și blochează în mare măsură efectele heroinei.

2. Sedative (anxiolitice)

Vezi Tulburările de anxietate în acest capitol.

3. Psihedelice

Aproape 6.000 de specii de plante au proprietăți psihoactive. Toate substanțele psihedelice comune (LSD, mescalină, psilocibină, dimetiltriptamină și alți derivați de fenilalanină și triptofan) pot avea efecte comportamentale și fiziologice similare. O senzație inițială de tensiune este urmată de o eliberare emoțională, cum ar fi plânsul sau râsul (1 până la 2 ore). Ulterior, apar modificări ale percepției, cu iluzii și halucinații vizuale; uneori există și o teamă de dezintegrare a eului (2 până la 3 ore). Urmează modificări majore în percepția timpului și instabilitate a dispoziției (3 până la 4 ore). Există, de asemenea, un sentiment de detașare și un sentiment de a avea un destin manifest și de a deține controlul (4 până la 6 ore). Desigur, reacțiile variază de la o persoană la alta, iar unele droguri au intervale de timp foarte diferite. Ocazional, episodul acut este terifiant (o „excursie proastă") și poate include panică, depresie, confuzie sau simptome psihotice. Problemele emoționale preexistente, atitudinea utilizatorului și situația în care este consumat drogul influențează experiența.

Tratamentul episodului acut implică în principal protejarea - individului de un comportament erratic care ar putea duce la vătămări corporale sau deces. Un mediu structurat este de obicei suficient până când medicamentul este metabolizat. În cazurile severe, se pot utiliza antipsihotice cu efecte secundare minime (de exemplu, haloperidol, 5 mg intramuscular) timp de câteva ore, până când persoana își recapătă controlul. În cazurile de recidivă (imagini mentale ale unei „excursii negative" declanșate de stimuli ușori, cum ar fi marijuana, alcoolul sau trauma psihologică), un tratament scurt cu un antipsihotic, cum ar fi olanzapina (5 până la 10 mg zilnic) sau risperidona (2 mg zilnic inițial, apoi până la 20 și respectiv 6 mg zilnic), este aproape întotdeauna suficient. Lorazepam (1 până la 2 mg oral sau intramuscular la fiecare 2 ore) poate fi un adjuvant util pentru agitația acută. Există pacienți ocazionali care pot avea „revivalări" pentru perioade mult mai lungi și au nevoie de doze mici de neuroleptice pentru o perioadă prelungită de timp.

4. Fenciclidină

Fenciclidina (PCP, praf de înger, pastilă a păcii, praf cosmic), dezvoltată ca anestezic, a apărut ca drog de stradă vândut în mod înșelător sub numele de tetrahidrocanabinol (THC). Deoarece este ușor de produs și imită oarecum drogurile psihedelice tradiționale, PCP a devenit un substitut fals pentru LSD, THC și mescalină. Este disponibilă sub formă de cristale, capsule și tablete pentru inhalare, injectare, înghițire sau fumat (este adesea presărată peste marijuana).

Absorbția este rapidă după fumat, cu debutul simptomelor în câteva minute și efecte maxime apărând în 15 până la 30 de minute. Intoxicația ușoară produce euforie însoțită de o senzație de amorțeală. Intoxicația moderată (5 până la 10 mg) provoacă dezorientare, detașare de mediu, distorsionarea imaginii corporale, agresivitate, acte neobișnuite de forță (parțial datorită activității sale anestezice) și afectarea capacității de a integra informații senzoriale, în special atingerea și kinestezia. Simptomele fizice includ amețeli, ataxie, dizartrie, nistagmus, retracția pleoapei superioare cu privirea fixă, hiperreflexie și tahicardie. Există o creștere a tensiunii arteriale, a frecvenței respiratorii, a tonusului muscular și a diurezei. Utilizarea în primul trimestru de sarcină este asociată cu o incidență crescută a avortului spontan și a malformațiilor congenitale. Intoxicația severă (20 mg sau mai mult) intensifică simptomele moderate și provoacă, de asemenea, convulsii, comă profundă, criză hipertensivă și ideație psihotică severă. Medicamentul are o acțiune foarte prelungită (câteva zile până la săptămâni) datorită solubilității sale lipidice marcate, reciclării gastrointestinale și producerii de metaboliți activi. Supradozajul poate fi fatal; principalele cauze ale decesului sunt criza hipertensivă, stopul respirator și convulsiile. Există raportări de rabdomioliză acută, care poate provoca insuficiență renală din cauza mioglobinuriei.

Diagnosticul diferențial include întregul spectru al drogurilor de pe stradă, deoarece unele efecte ale fenciclidinei seamănă cu cele ale sedativelor, psihedelicelor și marijuanei. Analizele de sânge și urină pot detecta problema acută.

Tratamentul este descris în capitolul 38.

5. Marijuana (marijuana)

Cannabis sativa, o plantă asemănătoare cânepei, este sursa marijuanei . Diferite părți ale plantei au o potență variabilă. Rășina care se scurge din vârfurile florilor plantei femele (hașiș) este cea mai puternică, urmată de frunzele uscate și mugurii florizi ai plantei femele (bhang) și masa rășinoasă a frunzelor mici ale capitului floral (ganja). Cele mai puțin puternice părți sunt ramurile inferioare și frunzele plantei femele, precum și toate părțile plantei masculine. Mercurul poate fi un contaminant în marijuana cultivată în sol vulcanic. Drogul este inhalat atunci când este fumat. Efectele apar în 10 până la 20 de minute și durează 2 până la 3 ore. Jointurile de bună calitate conțin aproximativ 500 mg de marijuana (care conține aproximativ 5 până la 15 mg de tetrahidrocanabinol, cu un timp de înjumătățire de șapte zile). Marijuana înmuiată în formaldehidă și apoi uscată („AMP") produce efecte neobișnuite, inclusiv descărcare autonomă și afectare cognitivă tranzitorie severă.

În doze moderate, efectele marijuanei au două faze: euforie ușoară urmată de somnolență. În stare acută, consumatorul - experimentează o percepție alterată a timpului, scăderea inhibiției emoționale, probleme psihomotorii, afectarea memoriei pe termen scurt și hiperemie conjunctivală. Dozele mari produc efecte psihomotorii tranzitorii. Nu este necesar un tratament specific, cu excepția cazului unui „bad trip" ocazional, caz în care persoana este tratată în același mod ca și în cazul consumului de substanțe psihedelice. Marijuana agravează adesea bolile mintale existente și afectează performanța motorie.

Studiile privind efectele pe termen lung arată anomalii concludente ale căilor respiratorii. Utilizarea prelungită este asociată cu laringita și rinita, precum și cu boala pulmonară obstructivă cronică. Anomaliile electrocardiografice sunt frecvente, dar nicio boală cardiacă pe termen lung nu a fost asociată cu consumul de marijuana. Consumul cronic provoacă o scădere a concentrațiilor plasmatice de testosteron și a numărului de spermatozoizi. Unele femei prezintă nereguli menstruale și anovulație. Tulburările cognitive sunt frecvente. Fumătorii cronici de marijuana utilizează serviciile medicale mai frecvent pentru diverse probleme de sănătate. Sevrajul brusc provoacă insomnie, greață, mialgie și iritabilitate. Efectele psihologice ale consumului cronic de marijuana sunt încă neclare. Testarea urinei este fiabilă dacă proba este obținută și analizată cu atenție. Perioadele de detectare variază de la patru la șase zile la utilizatorii acuți și de la 20 la 50 de zile la utilizatorii cronici.

6. Stimulente: amfetamine și cocaină

Abuzul de stimulente este foarte frecvent; acestea pot fi utilizate singure sau în combinație cu alte substanțe. Stimulentele includ substanțe ilicite precum metamfetamina *(„speed”);* un derivat fumat al metamfetaminei, cunoscut sub numele de „ *ice* ”, care oferă un efect puțin mai persistent; și metilfenidatul sau dextroamfetamina, care sunt substanțe controlate care necesită prescripție medicală. Amfetaminele sunt încă ușor disponibile pe străzi. Consumul moderat al multor stimulente produce hiperactivitate, o senzație de capacitate fizică și mentală crescută și efecte simpatomimetice. Tabloul clinic al intoxicației acute cu stimulente include diaforeză, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, midriază, hiperactivitate și sindrom cerebral acut cu confuzie și dezorientare. Toleranța se dezvoltă rapid, iar pe măsură ce doza crește, simptomele includ vigilență sporită, ideație paranoidă (cu iluzii de parazitoză), stereotipie, bruxism, halucinații tactile de infestare cu insecte și psihoză completă, adesea cu ideație persecutorie și răspunsuri agresive. Sevrajul stimulentelor este caracterizat de depresie, cu simptome de hiperfagie și hipersomnie.

Consumatorii cronici de stimulente (de exemplu, supresoare ale apetitului) devin uneori **sensibilizați** la utilizarea lor în viitor. La acești indivizi, chiar și cantități mici de stimulente ușoare, cum ar fi cafeina, pot provoca simptome de paranoia și halucinații auditive.

Cocaina este un stimulent. Este un produs al plantei de coca. Derivații includ semințe, frunze, pastă de coca, clorhidrat **de cocaină** și cocaină liberă. Clorhidratul de cocaină este sarea și cea mai comună formă. Cocaina liberă, un derivat mai pur (și mai puternic) numit *„crack”,* este preparată prin simpla extracție a clorhidratului de cocaină.

Există mai multe metode de utilizare. Mestecarea frunzelor de coca implică prăjirea frunzelor cu un material alcalin (cum ar fi cenușa altor frunze arse) pentru a intensifica absorbția orală. Se obține un efect ușor, care începe în 5 până la 10 minute și durează aproximativ o oră. Utilizarea intranazală constă în simpla inhalare a cocainei printr-un pai. Absorbția este încetinită oarecum de vasoconstricție (care poate provoca în cele din urmă necroză tisulară și perforare a septului); efectele încep în 2 până la 3 minute, cu stimulare moderată (euforie, excitație, creșterea energiei) și durează aproximativ 30 de minute. Puritatea cocainei este un factor determinant al efectului. Utilizarea intravenoasă a clorhidratului de cocaină, sau „bază liberă”, își face efectul în 30 de secunde și produce o „euforie” destul de intensă, dar scurtă, care durează aproximativ 15 minute. Utilizarea combinată de cocaină și etanol provoacă producerea metabolică de cocaetilenă în ficat. Această substanță produce efecte mai intense și de lungă durată, similare cu cele ale cocainei. Dacă se fumează cocaină volatilizată datorită punctului său de fierbere scăzut, efectul apare în câteva secunde; este o „stare de euforie” intensă care durează câteva minute. Intensitatea reacției este legată de lipofilicitatea marcată a cocainei și produce, de departe, cele mai severe simptome medicale și psihiatrice.

Au fost raportate cazuri de colaps cardiovascular, aritmii, infarct miocardic și atacuri ischemice tranzitorii. Poate apărea și însoțită de convulsii, accident vascular cerebral, simptome de migrenă, hipertermie și leziuni pulmonare. De asemenea, provoacă diverse complicații obstetricale, inclusiv avort spontan, dezlipire de placentă, efecte teratogene, restricție de creștere fetală și prematuritate. Cocaina poate provoca anxietate, schimbări de dispoziție și delir, iar consumul cronic produce aceleași probleme ca și alți stimuli (vezi mai sus).

Medicii trebuie să fie atenți la posibilitatea consumului de cocaină la pacienții care prezintă sângerări nazale inexplicabile, dureri de cap, oboseală, insomnie, anxietate, depresie și disfonie cronică. Întreruperea bruscă a consumului de cocaină nu pune viața în pericol, dar aproape întotdeauna produce pofte intense, tulburări de somn, hiperfagie, letargie și depresie severă (uneori cu ideație suicidară) care durează de la zile la săptămâni.

Tratamentul este imprecis și dificil. Efectul este legat de blocarea recaptării dopaminei și, prin urmare, bromocriptina (un agonist al dopaminei) în doză de 1,5 mg administrată oral de trei ori pe zi ameliorează o parte din poftele intense de droguri cauzate de sevraj. Alți agoniști ai dopaminei, cum ar fi apomorfina, levodopa și amantadina, sunt studiați pentru această indicație. Carbamazepina poate fi un adjuvant util în tratamentul simptomelor de sevraj alcoolic, iar dozele moderate de desipramină ajută la menținerea abstinenței în stadiile inițiale ale tratamentului. Psihoza este tratată ca în orice alt caz: antipsihotice în doze suficiente pentru a ameliora simptomele. Orice manifestări (de exemplu, hipertermie, convulsii, hipertensiune arterială) sunt tratate în mod specific. Astfel de strategii ar trebui utilizate împreună cu un program structurat, de obicei bazat pe modelul Alcoolicilor Anonimi. Spitalizarea este necesară dacă există riscul ca pacientul să se autovătămeze sau să adopte atitudini violente față de ceilalți (aproape întotdeauna indicat atunci când există idei delirante paranoide).

7. Cofeină

Cofeina, alături de nicotină și alcool, este unul dintre cele mai utilizate droguri din lume. Aproximativ 4,54 miliarde de kilograme de cafea (cea mai bogată sursă de cofeină) sunt consumate la nivel global în fiecare an. Ceaiul, cacaoa și băuturile cola contribuie, de asemenea, la consumul de cofeină, care este adesea surprinzător de mare pentru un număr mare de persoane. Dozele mici până la moderate (30 până la 200 mg pe zi) tind să îmbunătățească anumite aspecte ale funcționării (de exemplu, starea de vigilență). Conținutul aproximativ de cofeină într-o cană (180 ml) de băutură este următorul: cafea măcinată, 80 până la 140 mg; cafea instant, 60 până la 100 mg; cafea decofeinizată, 1 până la 6 mg; ceai negru din frunze, 30 până la 80 mg; pliculețe de ceai, 25 până la 75 mg; ceai instant, 30 până la 60 mg. Cacaoa conține 10 până la 50 mg de cofeină, iar o cola de 360 ml conține 30 până la 65 mg. O tabletă de ciocolată de 60 g are aproximativ 20 mg. Unele ceaiuri din plante (de exemplu, o combinație de ceai negru și yerba mate) conțin cafeină. Analgezicele cu cafeină conțin aproape întotdeauna aproximativ 30 mg per unitate. Simptomele dependenței de cafeină (de obicei asociate cu ingerarea a peste 500 mg pe zi) includ anxietate, agitație, neliniște, insomnie, euforie și simptome somatice ale inimii și tractului digestiv. Dependența de cafeină se prezintă adesea ca o tulburare de anxietate. Cafeina și alți stimulenți declanșează, de asemenea, frecvent simptome severe la pacienții schizofrenici și maniaco-depresivi compensați. Pacienții cu depresie cronică consumă adesea băuturi cu cafeină ca automedicație. Acest indiciu diagnostic ajută la distingerea unor tulburări afective majore. Sevrajul de cafeină (mai mult de 250 mg pe zi) poate provoca ocazional dureri de cap, iritabilitate, letargie și greață.

8. Diverse medicamente, solvenți

Principalele medicamente fără prescripție medicală care prezintă motive de îngrijorare includ fenilpropanolamina și diverse antihistaminice, adesea combinate cu analgezice ușoare și comercializate ca remedii pentru răceală. Medicamentele care conțin fenilpropanolamină au fost retrase din Statele Unite în urma unei

interdicții din partea FDA. Principala problemă a acestor medicamente o reprezintă efectele lor secundare asemănătoare stimulentelor, care includ creșterea anxietății, creșterea tensiunii arteriale, halucinații auditive și vizuale, ideație paranoidă și delir ocazional. Există raportări de agresivitate și o oarecare pierdere a controlului impulsurilor, precum și tulburări de somn, chiar și la doze mici.

Antihistaminicele provoacă, în general, o oarecare depresie a sistemului nervos central, motiv pentru care sunt utilizate ca sedative fără prescripție medicală. Toate așa-numitele somnifere sunt antihistaminice. Amestecarea lor cu alcool exacerbează aproape întotdeauna efectele asupra sistemului nervos central. Scopolamina și bromurile au fost, în general, retrase din produsele eliberate fără prescripție medicală.

Abuzul de laxative provoacă uneori dezechilibre electrolitice - care pot contribui la delir. Persoanele în vârstă și cele cu tulburări de alimentație tind să utilizeze laxative mai frecvent; ambele grupuri sunt foarte vulnerabile la schimbările fiziologice.

Persoanele care doresc să-și crească masa musculară din motive estetice sau pentru a câștiga forță abuzează adesea de steroizi anabolizanți. Pe lângă problemele medicale, această practică este însoțită de schimbări semnificative de dispoziție, agresivitate și iluzii paranoice. Abuzul de alcool și stimulente este mai frecvent în rândul acestor persoane. Simptomele de sevraj din cauza dependenței de steroizi includ oboseală, depresie, neliniște și insomnie.

Nitratul de amil este utilizat ca „stimulator al orgasmului". Modificările percepției timpului, „epuizarea" și euforia ușoară cauzate de drog au încurajat utilizarea sa în scopuri nemedicale; cunoștințele populare despre efectele inhalării acestuia chiar înainte de orgasm au crescut utilizarea sa. Efectele subiective durează între 5 și 15 minute. Toleranța se dezvoltă rapid, dar nu se cunosc simptome de sevraj. Abstinența timp de câteva zile restabilește nivelul anterior de răspuns. Efectele pe termen lung pot include afectarea sistemului imunitar și dificultăți respiratorii.

Inhalarea solvenților și gazelor (inclusiv aerosolii) produce o formă de intoxicație similară cu cea a anestezicelor volatile. Agenții utilizați în acest scop includ benzina, toluenul, eterul de petrol, lichidul de brichetă, diluanții de vopsea și solvenții găsiți în multe produse de uz casnic (de exemplu, oja, lichidul corector). Stările tipice de intoxicație includ euforie, vorbire neclară, halucinații și confuzie. La doze mari, manifestările acute includ inconștiență și depresie sau insuficiență cardiorespiratorie; expunerea cronică produce diverse simptome care implică ficatul, rinichii, măduva osoasă sau inima. Encefalopatia cu plumb poate fi asociată cu inhalarea benzinei cu plumb. În plus, studiile efectuate pe lucrătorii cu expunere cronică la combustibil pentru avioane au arătat o creștere semnificativă a simptomelor neurastenice, inclusiv oboseală, anxietate, schimbări de dispoziție, probleme de memorie și afecțiuni somatice. Efecte similare se observă în cazul abuzului prelungit de solvenți.

Așa-numitele droguri de sinteză sunt înlocuitori sintetici pentru drogurile ilegale utilizate în mod obișnuit și sunt produse în laboratoare clandestine mici. Cele mai comune droguri de sinteză sunt analogii metil ai fentanilului și sunt utilizate ca înlocuitori ai heroinei. Metilendioximetanfetamina, un derivat de amfetamină - cunoscut și sub numele de „ecstasy", este un drog de sinteză cu un potențial ridicat de abuz și neurotoxicitate. Adesea, acestea sunt trecute cu vederea de screening-urile toxicologice standard; astfel de substanțe pot reprezenta o problemă dificilă pentru medicii care se confruntă cu simptome de cauză complet necunoscută.

Collins ED și colab. Detoxifiere de heroină și inducere cu naltrexonă asistată de anestezie vs. asistată de buprenorfină sau clonidină: un studiu randomizat. JAMA. 24 august 2005;294(8):903-13. [PMID: 16118380]

Donaher PA și colab. Gestionarea dependenței de opioide cu buprenorfină. Am Fam Physician. 1 mai 2007;73(9):1573-8. [PMID: 16719249]

Lundqvist T. Consecințele cognitive ale consumului de canabis: comparație cu abuzul de stimulente și heroină în ceea ce privește atenția, memoria și funcțiile executive. Pharmacol Biochem Behav. 2005 iunie;81(2):319-30. [PMID: 15925403]

Moore BA și colab. Tratamentul cu buprenorfină în cabinetele medicale primare: comparație între pacienții dependenți de heroină și cei dependenți de opioide eliberate pe bază de rețetă. J Gen Intern Med. 2007 Apr;22(4):527-30. [PMID: 17372805]

DELIRIO, DEMENCIA ȘI OTROS TRASTORNOS COGNITIVOS (ante sindrom organic cerebral)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Disfunción cerebral transitoria o permanente.
- Daño cognitivo en grad variable.
- Afectarea memoriei și a memoriei recente, incapacitatea de a concentra atenția, activitate psihomotorie aleatorie, cum ar fi stereotipia, și probleme în procesarea percepțiilor, adesea cu ideație psihotică.
- Tulburările emoționale sunt frecvente: depresia, anxietatea, iritabilitatea.
- Tulburări de comportament: probleme cu controlul impulsurilor, exhibiționism sexual, deficit de atenție, agresivitate și exhibiționism.

► Generalități

Problema organică poate fi o boală cerebrală primară sau o manifestare secundară a unei tulburări sistemice. Toate tulburările cognitive prezintă un anumit grad de afectare a gândirii, în funcție de locul afectării, rata de debut, progresie și durata leziunii cerebrale subiacente. Tulburările emoționale (de exemplu, depresia) sunt adesea prezente ca tulburări concomitente semnificative. Tulburările de comportament tind să fie mai frecvente în cazul cronicizării, au o relație mai directă cu personalitatea subiacentă sau cu vulnerabilitatea sistemului nervos la efectele secundare ale medicamentelor și nu sunt întotdeauna însoțite de disfuncții cognitive.

Tabelul 25-11 prezintă cauzele tulburărilor cognitive.

► Manifestări clinice

Manifestările sunt numeroase și variate și includ probleme de orientare, atenție scurtă sau fluctuantă, pierderea memoriei recente și a rechemării, judecată afectată, instabilitate emoțională, lipsă de inițiativă, lipsă de control al impulsurilor, incapacitatea de a raționa în funcție de probleme, depresie (agravată în cazurile ușoare până la moderate), mitomanie (nelimitată la sindromul alcoolic cerebral organic), constricție a funcțiilor intelectuale, halucinații vizuale și auditive și idei delirante. Este natural ca manifestările fizice să varieze în funcție de cauză. EEG arată aproape întotdeauna o scădere generalizată a vitezei de trasare în delir.

A. Delir

Delirul (o stare de confuzie acută) este o tulburare globală tranzitorie a atenției, cu începușarea conștienței, aproape întotdeauna rezultată din probleme sistemice (de exemplu, medicamente, hipoxemie). Debutul este de obicei rapid. Starea mentală fluctuează (aproape întotdeauna cel mai puțin perturbată dimineața), cu incapacitate variabilă de concentrare, menținere a atenției și menținere a unui comportament cu scop. (Fenomenul „apusului", delir ușor până la moderat noaptea, este mai frecvent la pacienții cu demență preexistentă și poate fi declanșat de spitalizare, medicamente și privare senzorială.) Există un deficit marcat în memoria pe termen scurt. Anxietatea și iritabilitatea sunt frecvente. Amnezia este atât retrogradă (recuperarea deficitară a amintirilor din trecut), cât și anterogradă (incapacitatea de a-și aminti incidente după debutul delirului). Problemele de orientare apar după incapacitatea de a reține informațiile. Tulburările de percepție (adesea halucinații vizuale) și agitația psihomotorie cu insomnie sunt frecvente. Modificările autonome includ tahicardie, midriază și diaforeză. Durata medie este de o săptămână, cu recuperare completă în majoritatea cazurilor. Delirul poate coexista cu demența.

Delirul terminal se manifestă de obicei la sfârșitul vieții; poate fi asociat cu multiple cauze medicale, inclusiv insuficiență organică, și poate trece nedetectat. Tratamentul trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a etiologiei subiacente și a riscurilor și beneficiilor oricărei intervenții medicale sau nemedicale disponibile.

B. Demenţă

(Vezi și Capitolul 4.) Această tulburare este caracterizată prin cronicitate și afectare selectivă a funcțiilor mentale. Debutul este insidios, dezvoltându-se în majoritatea cazurilor pe parcursul a luni până la ani. Testele formale de screening cognitiv cuantifică deficitele și indică necesitatea unei evaluări suplimentare. Mini-Mental State Examination (MMSE) oferă un scor numeric din 30 de puncte pentru răspunsuri corecte la întrebări (<27 de puncte sugerează o cauză organică probabilă). Trebuie efectuată o evaluare cognitivă specifică deoarece mulți pacienți sunt capabili să mascheze un deficit în conversația de zi cu zi.

Demența este de obicei progresivă, mai frecventă la vârstnici și rareori reversibilă, chiar și atunci când boala de bază poate fi corectată. Tulburarea poate fi clasificată ca corticală sau subcorticală.

Există trei tipuri de demență corticală: 1) demența degenerativă primară (de exemplu, boala Alzheimer), care reprezintă 50 până la 60% din toate cazurile; 2) demența aterosclerotică (infarcte multiple), în 15 până la 20% din cazuri (această cifră poate fi scăzută din cauza tendinței de a suprautiliza diagnosticul de demență).

crisis. Los mecanismos incluyen represión y aislamiento, así como concentración muy limitada, como ocurre en los estados hipnóticos. Los síntomas disociativos tienen muchas similitudes con los síntomas de pacientes con disfunción del lóbulo temporal.

Tra storno	Posibles causas
Intoxicación	Alcohol, sedantes, bromuros, analgésicos (p. ej., pentazocina), drogas psicodélicas, estimulantes y solventes domésticos
Abstinencia farmacológica	Abstinencia de alcohol, hipnóticos sedantes, corticoesteroides
Efectos del alcohol a largo plazo	Síndrome de Wernicke-Korsakoff
Infecciones	Septicemia; meningitis y encefalitis causadas por bacterias, virus, hongos, parásitos o bacilo tuberculoso o sífilis del sistema nervioso central; infecciones agudas y crónicas por una gran variedad de patógenos
Trastornos endocrinos	Tirotoxicosis, hipotiroidismo, disfunción corticosuprarrenal (incluida enfermedad de Addison y síndrome de Cushing), feocromocitoma, insulinoma, hipoglucemia, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, panhipopituitarismo, cetoacidosis diabética
Trastornos respiratorios	Hipoxia, hipercapnia
Alteraciones metabólicas	Trastornos de líquidos y electrólitos (sobre todo hiponatriemia, hipomagnesiemia e hipercalciemia), trastornos acidobásicos, enfermedad hepática (encefalopatía hepática), insuficiencia renal, porfiria
Deficiencias nutricionales	Deficiencia de vitamina B1 (beriberi), de vitamina B_{12} (anemia perniciosa), ácido fólico, ácido nicotínico (pelagra); desnutrición calórico-proteínica
Traumatismo	Hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral, síndrome por concusión
Trastornos cardiovasculares	Infarto miocárdico, arritmia cardiaca, espasmo vascular cerebral, encefalopatía hipertensiva, hemorragias, embolias y oclusiones que causan descenso indirecto de la función cognitiva
Neoplasias	Lesiones primarias o metastásicas del sistema nervioso central, hipercalciemia inducida por cáncer
Trastornos convulsivos	Disfunción ictal, interictal y posictal
Enfermedades vasculares de la colágena e inmunitarias	Trastornos autoinmunitarios, incluido lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren y sida
Enfermedades degenerativas	Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, esclerosis múltiple, parkinsonismo, corea de Huntington, hidrocefalia con presión normal
Medicamentos	Anticolinérgicos, antidepresivos, antagonistas H_2, digoxina, salicilatos (uso crónico) y una gran variedad de fármacos de venta libre y de prescripción

boala Alzheimer) și 3) combinații ale primelor două tipuri de demență din diverse cauze, în 15 până la 20% din cazuri (vezi și Capitolul 4). Exemple de demență degenerativă primară sunt boala Alzheimer (cea mai frecventă) și bolile Pick, Creutzfeldt-Jakob și Huntington (mai puțin frecvente).

În toate tipurile, pierderea controlului impulsurilor (sexuale și verbale) este frecventă. Nivelul afectat de funcționare face ca individul să fie mai susceptibil la factori de stres fizic și psihologic minori. Evoluția tulburării depinde de cauza de bază, iar tendința generală este spre o deteriorare constantă.

Infecția cu HIV poate provoca tulburări neurogene primare (în principal din cauza pierderii neuronale) și efecte secundare ale infecțiilor oportuniste, malignităților sau efectelor tratamentului medicamentos. În prezent, se observă o scădere a simptomelor demenței atât în stadiile incipiente, cât și în cele avansate, probabil datorită utilizării mai timpurii a zidovudinei. Tendința generală este variabilă, iar pacienții necesită monitorizare continuă a stării lor neuropsihiatrice.

Pseudodemența este un termen aplicat pacienților depresivi care par demenți. Acești indivizi pot fi adesea identificați prin tendința lor de a se plânge de probleme de memorie fără rezerve, în loc să încerce să le mascheze. Aproape întotdeauna susțin că nu pot îndeplini sarcinile cognitive, dar cu încurajare, adesea reușesc. Se consideră că au demență reversibilă indusă de depresie, care se remite atunci când depresia se rezolvă.

C. Sindromul amnezic

Există o tulburare de memorie fără delir sau demență. Este aproape întotdeauna legată de deficitul de tiamină și consumul cronic de alcool (sindromul Korsakoff). Capacitatea de a învăța informații noi sau de a-și aminti informațiile învățate anterior este afectată.

D. Halucinații induse de substanțe

Această tulburare este caracterizată prin halucinații persistente sau recurente (aproape întotdeauna auditive) fără celelalte simptome care însoțesc de obicei delirul sau demența. Adesea, cauza este alcoolul sau halucinogenele. Nu trebuie să existe o altă tulburare mintală, fiind posibilă o rezoluție completă și spontană.

E. Schimbări de personalitate cauzate de o boală medicală generală (fostul sindrom de personalitate organică)

Acest sindrom este caracterizat prin instabilitate emoțională și pierderea controlului impulsurilor, împreună cu o modificare generală a personalității. Funcțiile cognitive sunt păstrate. Comportamentul inadecvat din punct de vedere social este frecvent. Există adesea o pierdere a interesului și a preocupării pentru consecințele acțiunilor. Evoluția sindromului depinde de cauza care stă la baza acesteia (de exemplu, o contuzie a lobului frontal se poate rezolva complet).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial constă în principal în schizofrenie și alte psihoze, care sunt uneori confundate cu tulburări cognitive, adesea însoțite de simptome psihotice.

Complicații

Dacă corectarea defectului este întârziată, problema poate deveni cronică, ca în cazul unui hematom subdural sau al hidrocefaliei cu presiune scăzută. Un factor important de luat în considerare este

riscul de accidente rezultate din comportamentul impulsiv și o judecată deficitară. Depresia secundară și comportamentul impulsiv duc frecvent la tentative de suicid. Medicamentele, în special sedativele, pot afecta capacitatea de gândire și pot contribui la problemele generale.

► Tratament

(Vezi și capitolul 4.)

A. Doctor

Delirul trebuie considerat un sindrom de disfuncție cerebrală acută, analog insuficienței renale acute. Scopul principal al tratamentului este de a identifica și corecta problema medicală subiacentă . Evaluarea trebuie să includă un examen fizic amănunțit, inclusiv căutarea de anomalii neurologice, infecții sau hipoxie. Testele de laborator de rutină pot include electroliți serici, glucoză serică, uree azotată din sânge (BUN), creatinină serică, teste funcționale hepatice, teste funcționale tiroidiene, gaze sanguine arteriale, hemoleucogramă completă, calciu seric, fosfor, magneziu, vitamina B12 , folat, hemoculturi, analiză de urină și analiză a lichidului cefalorahidian. Medicamentele care contribuie la problemă (de exemplu, analgezice, corticosteroizi, cimetidină, lidocaină, anticolinergice, deprimante ale sistemului nervos central, meflochină) trebuie întrerupte. Orice posibilitate de boală organică reversibilă nu trebuie trecută cu vederea. Electroencefalografia și evaluările CT și RMN pot ajuta la diagnostic. În mod ideal, pacientul trebuie monitorizat fără medicație suplimentară în timpul evaluării. Totuși, există două indicații pentru administrarea medicației în stările delirante: controlul comportamental (de exemplu, îndepărtarea liniei intravenoase) și disconfortul subiectiv (de exemplu, frică intensă din cauza halucinațiilor). Dacă sunt prezente astfel de indicații, se poate utiliza medicație. Dacă există dovezi de sevraj alcoolic sau de substanțe (cea mai frecventă cauză de delir în spitalul general), se poate administra parenteral o benzodiazepină, cum ar fi lorazepam (1 până la 2 mg la fiecare oră). Dacă sindromul de sevraj este puțin probabil, haloperidolul este adesea utilizat în doze de 1 până la 10 mg la fiecare oră. Când este administrat intravenos, se pare că prezintă un risc scăzut de efecte secundare extrapiramidale. Pe lângă medicație, trebuie asigurat un mediu plăcut, confortabil, neamenințător și sigur din punct de vedere fizic, cu îngrijire medicală adecvată. Odată ce problema de bază este identificată și tratată, medicația auxiliară poate fi redusă treptat.

Tratamentul sindromului demenței implică aproape întotdeauna ameliorarea simptomatică, cu o singură excepție. Deoarece deficitul colinergic este prezent în boala Alzheimer, cercetările s-au concentrat pe medicamente care cresc activitatea colinergică prin -inhibarea colinesterazei. Tacrina a fost primul inhibitor reversibil de colinesterază aprobat de FDA. Cei trei inhibitori de colinesterază aprobați de FDA și cel mai bine tolerați sunt donepezilul (5 până la 10 mg seara), rivastigmina (3 până la 6 mg oral de două ori pe zi) și galantamina (8 până la 12 mg de două ori pe zi). Dozele de donepezil și galantamină trebuie ajustate în cazurile de insuficiență renală. Acestea sunt considerate eficiente pentru conservarea pe termen scurt a funcției cognitive și a activităților vieții de zi cu zi în demența ușoară până la moderată și, spre deosebire de tacrină, nu sunt considerate hepatotoxice. Reacțiile adverse gastrointestinale sunt frecvente, dar pot fi mai puțin frecvente în cazul donepezilului. Cercetările continuă să clarifice eficacitatea pe termen lung a acestor medicamente asupra funcției cognitive și a comportamentului. Până în prezent, niciunul dintre inhibitorii de colinesterază nu încetinește rata de progresie a bolii. Un antagonist al receptorilor *N* -metil-D-aspartat (NMDA), memantina, în doză de 20 mg oral în fiecare zi (începând cu 5 mg zilnic și crescând doza în trepte de 5 mg în fiecare săptămână), este primul medicament aprobat de FDA pentru tratamentul bolii Alzheimer moderate până la severe. Memantina poate îmbunătăți funcția cognitivă și performanța la unii pacienți și a fost utilizată ca medicament de potențare pentru inhibitorii de colinesterază. Deși nu este încă aprobată de FDA, cercetările preliminare sugerează că antihistaminicul neselectiv dimebon îmbunătățește, de asemenea, funcția cognitivă la pacienții cu boală Alzheimer ușoară până la moderată.

Agresivitatea și furia în tulburările sistemului nervos central pot fi reduse cu blocante P lipofile (de exemplu, propranolol, metoprolol) în doze moderate. Deoarece sistemul serotoninergic a fost implicat în tulburările excitatorii, medicamentele care afectează serotonina produc un anumit beneficiu în agresivitate și agitație. Acest grup include litiu, trazodonă, buspironă și clonazepam. Blocantele dopaminei (de exemplu, medicamente neuroleptice precum haloperidolul) au fost utilizate timp de mulți ani pentru a reduce agresivitatea. Neurolepticele atipice pot avea un rol la unii pacienți geriatrici; cu toate acestea, unele studii raportează o mortalitate crescută asociată cu utilizarea neurolepticelor atipice la această populație. O reducere a agitației în boala Alzheimer a fost, de asemenea, raportată recent în cazul carbamazepinei, 100 până la 400 mg oral zilnic (cu creșteri lente, după cum este necesar). Instabilitatea emoțională răspunde în unele cazuri la doze mici de imipramină (25 mg oral de una până la trei ori pe zi) sau fluoxetină (5 până la 20 mg oral zilnic). Depresia, care apare adesea la debutul demenței Alzheimer, răspunde la dozele obișnuite de antidepresive, de preferință la cele cu mai puține efecte secundare anticolinergice (de exemplu, inhibitori MAO sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei).

Vasodilatatoarele cerebrale au fost inițial utilizate sub presupunerea că arterioscleroza cerebrală și ischemia erau cauzele principale ale demenței. Deși există o ușoară reducere a fluxului sanguin în demența degenerativă primară (poate ca urmare a tulburării de bază), nu există dovezi că acesta este un factor semnificativ în acest grup de tulburări sau că vasodilatatoarele au vreo valoare. Alcaloizii ergotoxinici (mesilați ergoloizi: hidergin, alții) au fost studiați cu rezultate mixte; s-au observat îmbunătățiri în îngrijirea personală ambulatorie și în depresie, dar nu a existat nicio îmbunătățire a funcției cognitive sau în testele standardizate. Terapia cu oxigen hiperbar nu a produs o îmbunătățire semnificativă. Medicamentele stimulatoare (de exemplu, metilfenidatul) nu modifică funcția cognitivă, dar îmbunătățesc afectul și starea de spirit, ceea ce ajută îngrijitorii să facă față problemei.

Sprijinul necesar trebuie acordat în caz de deteriorare a funcțiilor senzoriale, prin aparate auditive, extracția cataractei etc.

B. Social

Când familia nu poate îngriji pacientul, îngrijirea într-un cămin de plasament, un azil de bătrâni sau un cămin de convalescență poate fi de mare ajutor. Centrul ar trebui să includă persoane și obiecte familiare, lumini de noapte și un program simplu. Terapia poate ajuta familia să facă față provocărilor și să țină pacientul acasă cât mai mult timp posibil. Informații despre grupurile locale de sprijin pot fi obținute de la Asociația pentru Boala Alzheimer și Tulburări Înrudite, 70 East Lake Street, Suite 600, Chicago, IL 60601 (în Statele Unite). Serviciile de voluntariat, inclusiv ajutorul la domiciliu, asistentele medicale în vizită și serviciile de protecție a adulților, ajută, de asemenea, la menținerea pacientului acasă.

C. Comportamental

Tehnicile comportamentale includ răspunsuri operante care pot fi

folosite pentru a induce comportamente pozitive; de exemplu, acordarea atenției pacientului care încearcă să comunice în mod corespunzător și evitarea răspunsurilor nepotrivite ignorându -le. Pacienții cu Alzheimer pot învăța și reține abilități, dar nu își amintesc circumstanțele în care le-au învățat.

D. Psihologic

Terapiile psihologice formale sunt adesea inutili și agravează lucrurile prin evaluarea resurselor cognitive limitate ale pacientului.

► Prognoză

Prognosticul este bun pentru recuperarea funcției mentale în delir atunci când boala de bază este reversibilă . Pentru majoritatea sindroamelor de demență, prognosticul este de declin gradual, deși noile medicamente pot fi utile.

Breitbart W și colab. Agitație și delir la sfârșitul vieții: „Nu am putut să-l gestionăm.” JAMA. 24 decembrie 2008;300(24):2898-910. [PMID: 19109118]

Doody R și colab. Efectul dimebonului asupra cogniției, activităților zilnice, comportamentului și funcției globale la pacienții cu boală Alzheimer ușoară până la moderată: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet. 19 iulie 2008;372(9634): 207-15. [PMID: 18640457]

McShane R și colab. Memantina pentru demență. Cochrane Database Syst Rev. 2006 19 aprilie;(2):CD003154. [PMID: 16625572]

Schneider LS și colab. Riscul de deces în cazul tratamentului medicamentos antipsihotic atipic pentru demență: meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo. JAMA. 19 octombrie 2005;294(15):1934-43. [PMID: 16234500] Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Demență. JAMA. 12 august 2009;302(6): 704. [PMID: 19671914]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Insuficiență cognitivă ușoară. JAMA. 22 iulie 2009;302(4):452. [PMID: 19622827]

PROBLEME PSIHIATRICE LEGATE DE SPITALIZARE ȘI BOALĂ

Categorii de diagnostic

A. Probleme acute

1. Delir cu caracteristici psihotice secundar problemei medicale sau chirurgicale sau complicat de efectul tratamentului.
2. Anxietate acută, adesea legată de ignoranță și teama de problema imediată, precum și de incertitudinea cu privire la viitor.
3. Anxietatea ca aspect implicit al problemei medicale (de exemplu, hipertiroidismul).
4. Negarea bolii, care poate apărea în faza acută sau intermediară a bolii.

B. Probleme intermediare

1. Depresia cauzată de boală sau de acceptarea tulburării , adesea legată de o lipsă de speranță realistă sau imaginară în ceea ce privește viitorul.
2. Probleme de comportament, adesea legate de negarea bolii, care în cazuri extreme determină pacientul să părăsească spitalul împotriva ordinelor medicale.

C. Probleme de recuperare

1. Scăderea cooperării pe măsură ce pacientul se ameliorează și lipsă de conformitate.
2. Probleme de adaptare în familie, muncă și societate.

► Informații generale

A. Probleme acute

1. „Psihoza din unitatea de terapie intensivă.” Mediul stresant din unitatea de terapie intensivă (UTI) poate provoca delir. Factorii din UTI includ privarea de somn, stimularea crescută, ventilația mecanică și izolarea socială. Alte cauze includ cele comune delirului și necesită investigații aprofundate (vezi Delirul de mai sus).

2. Anxietatea preoperatorie și postoperatorie. Aceste probleme sunt frecvente și adesea ignorate. Anxietatea preoperatorie este foarte frecventă și implică în principal frica de moarte (mulți pacienți chirurgicali își fac testamentul). Pacienții sunt predispuși să se teamă de anestezie (aceasta se ameliorează printr-un interviu preoperator cu anestezistul), de sala de operație misterioasă și de orice procese patologice pe care chirurgul le-ar putea descoperi. Aceste temeri îi determină adesea pe oameni să amâne testele care ar putea duce la o intervenție chirurgicală mai timpurie, cu o șansă mai mare de recuperare.

Opusul acestui fapt este o **înclinație spre intervenții chirurgicale** , căutarea intervențiilor chirurgicale pentru a scăpa de stresul copleșitor al vieții. Pacienții supuși mai multor operații pot fi clasificați ca având tulburări fictive. Motivațiile dinamice includ obținerea de îngrijiri medicale ca modalitate de a satisface nevoile de dependență, dorința de a sfida figurile de autoritate, vinovăția inconștientă sau o nevoie masochistă de suferință. Operațiile frecvente pot fi, de asemenea, legate de o tulburare somatoformă, în special de tulburarea dismorfică corporală (obsesia că o parte a corpului este desfigurată). Motive mai evidente ar putea include o încercare de a ameliora durerea și un stil de viață orientat aproape exclusiv către factori medicali, cu toate riscurile pe care le implică acest lucru.

Anxietatea postoperatorie este aproape întotdeauna legată de durere, proceduri și tulburări ale imaginii corporale. Problemele de durere acută sunt foarte diferite de tulburările de durere cronică (vezi Tulburări de durere cronică în acest capitol); primele sunt ușor de tratat cu medicamente analgezice adecvate (Capitolul 5). Tulburările de imagine corporală, cum ar fi cele care apar în cazul amputărilor, creării de stome și mastectomiilor, cauzează adesea îngrijorare cu privire la relațiile cu ceilalți.

3. Probleme iatrogene. Acestea sunt aproape întotdeauna legate de medicație , complicații ale procedurilor diagnostice și terapeutice sau de comportament impersonal sau lipsit de empatie din partea personalului. Utilizarea mai multor medicamente este adesea un factor care contribuie la aceasta. Pacienții cu probleme de diagnostic nerezolvate prezintă un risc ridicat; sunt dornici de ameliorare, iar această căutare duce la proceduri diagnostice suplimentare cu o incidență mai mare a complicațiilor. Pacientul aflat în dificultate și familia sa pot fi foarte exigenți. Cererile excesive sunt aproape întotdeauna cauzate de anxietate. Cel mai bine este să gestionați acest comportament cu răspunsuri calme și măsurate.

B. Probleme intermediare

1. Spitalizare prelungită. Spitalizarea prelungită prezintă probleme unice în anumite servicii spitalicești, cum ar fi unitățile de arsuri, serviciile de ortopedie și secțiile de tuberculoză. Problemele acute ale pacientului cu arsuri grave sunt descrise în Capitolul 37. Adesea, problemele sunt dificultăți de comportament legate de durata spitalizării și de procedurile necesare. De exemplu, în unitățile de arsuri, durerea este o problemă majoră, pe lângă anxietatea legată de proceduri. Disputele cu personalul sunt frecvente și se referă adesea la medicația pentru durere sau la

privilegiile din secție. Unii pacienți prezintă comportamente copilărești și dependență. Membrii personalului trebuie să se pună de acord asupra modului de îngrijire a pacientului pentru a asigura buna funcționare a unității.

Unele persoane își neagă boala. Intervenția unei figuri autoritare (de exemplu, a superiorului direct de la locul de muncă) poate ajuta pacientul să accepte tratamentul și, în cele din urmă, să abandoneze mecanismul de gestionare a negării.

2. Depresia. Depresia este frecventă în această perioadă. Medicamentele (de exemplu, corticosteroizii) pot contribui la apariția acesteia. Depresia poate fi un factor de iritabilitate și furie evidentă. Depresia severă este probabil să provoace anorexie, ceea ce complică și mai mult vindecarea rănilor și echilibrul metabolic. În această perioadă apare problema desfigurării; ușurarea de a fi supraviețuit lasă locul îngrijorării cu privire la funcția și aspectul viitor.

C. Probleme de recuperare

1. Anxietate. Anxietatea legată de revenirea în mediul spitalicesc poate provoca o regresie către o stare de dependență. Complicațiile cresc, iar toleranța personalului este din nou testată. Anxietatea care apare în această etapă este aproape întotdeauna mai ușor de gestionat decât problemele comportamentale anterioare.

2. Adaptări post-spitalicești. Dificultățile de adaptare după externare sunt legate de severitatea deficiențelor și de utilizarea programelor de îngrijire ambulatorie (de exemplu, kinetoterapie, programe de reabilitare, tratament psihiatric ambulatoriu). Unii pacienți pot prezenta simptome de stres posttraumatic (cum ar fi cele cauzate de leziuni traumatice sau chiar de tratamentele medicale necesare). Lipsa unei urmăriri adecvate poate contribui la depresie, deoarece pacientul simte că face puține progrese și poate avea gânduri de renunțare. Reintegrarea în muncă, educație și activități sociale poate fi lentă. Viața este pur și simplu mai dificilă atunci când o persoană este desfigurată, cu dizabilități sau privată de privilegii.

► Manifestări clinice

Simptomele care apar la acești pacienți sunt similare cu cele descrise în secțiunile anterioare ale acestui capitol: delir, tulburări de stres și adaptare, anxietate și depresie. Problemele de comportament pot include lipsa de cooperare, creșterea plângerilor, cereri de medicație, avansuri sexuale față de personalul medical, amenințări de a părăsi spitalul și externare voluntară efectivă în ciuda recomandărilor medicale. Structura personalității subiacente este un factor important în stilurile de coping (de exemplu, indecizia este crescută la individul compulsiv, în timp ce comportamentul dramatic este crescut la individul isteric).

Diagnostic diferențial

Delirul și demența ar trebui întotdeauna excluse (inclusiv cazurile legate de infecția cu HIV și abuzul de droguri), deoarece acestea se prezintă adesea cu simptome similare cu anxietatea , depresia sau psihoza. Tulburările de personalitate care existau înainte de spitalizare sunt adesea cauza diferitelor probleme de comportament, dar mai ales a problemelor de îngrijire.

Complicații

Ședera prelungită în spital duce la costuri mai mari, deteriorarea relațiilor dintre pacient și personal și o probabilitate crescută de probleme iatrogene și juridice; există, de asemenea, o probabilitate mai mare de apariție a problemelor legate de tratamentul post-externare.

► Tratament

A. Doctor

De departe, cea mai importantă considerație este existența unui medic responsabil, unul capabil să supravegheze mai multe strategii terapeutice și în care pacientul să aibă încredere (vezi Tulburări somatoforme, mai sus). În problemele acute, trebuie acordată atenție dezechilibrului metabolic, sevrajului alcoolic și consumului anterior de droguri, fie ele eliberate pe bază de rețetă, recreaționale sau fără prescripție medicală. Gestionarea adecvată a somnului și a durerii este importantă pentru a preveni delirul. Atunci când este necesar un control urgent și absolut al comportamentului, se utilizează medicamente precum propofol, dexmedetomidină, opioide și midazolam.

Mulți medici pot identifica cu ușurință pacienții candidați pentru proceduri chirurgicale. Chirurgii plasticieni și ortopezi se confruntă cu un risc deosebit. Consultațiile adecvate ajută la detectarea unor probleme și la atenuarea celor viitoare.

Anxietatea postoperatorie poate fi atenuată prin atenție personalizată din partea chirurgului. Anxietatea nu este redusă prin intervenția personalului medical auxiliar (pe care pacientul îl percepe ca fiind autorități inferioare) până când chirurgul nu îl liniștește pe pacient. Utilizarea necorespunzătoare a analgeziei „necesare” pune o povară nedreaptă asupra personalului medical. „Analgezia controlată de pacient” poate îmbunătăți gestionarea durerii, reduce anxietatea și minimizează efectele secundare.

Depresia trebuie recunoscută din timp. Dacă este severă, poate fi tratată cu antidepresive (vezi Tabelul 25-8, de mai sus). Nivelurile ridicate de anxietate pot fi reduse prin utilizarea judicioasă a anxioliticelor. Medicația inutilă tinde să întărească impresia pacientului că trebuie să aibă o boală gravă sau că medicamentul nu ar fi necesar.

B. Psihologic

Pacientul și familia sa sunt pregătiți pentru ceea ce se va întâmpla. Aceasta include tipul de unități în care va fi internat pacientul, procedurile care vor fi efectuate și orice desfigurare care poate rezulta din intervenția chirurgicală. Repetiția îmbunătățește înțelegerea. Personalul medical poate fi de mare ajutor, deoarece pacienții se confesează adesea unei asistente medicale despre lucruri pe care nu le-au înțeles, dar refuză să le spună medicului.

Negarea bolii împiedică adesea acceptarea tratamentului. Acest aspect ar trebui abordat și în prezența membrilor familiei (pentru a ajuta pacientul să înfrunte realitatea situației). Problemele de dependență care decurg din spitalizarea prelungită sunt cel mai bine gestionate prin concentrarea asupra schimbărilor care vor apărea atunci când pacientul se va adapta la lumea exterioară. Printre figurile cheie ale acestui proces se numără profesorii, consilierii vocaționali și kinetoterapeuții. Provocările ar trebui să fie realiste și practice și abordate în pași mici.

Depresia este adesea legată de pierderea sprijinului cunoscut din spital; terapeuții și consilierii externi ajută la diminuarea impactului pierderii; o parte din aceasta poate fi atenuată prin anticiparea, împreună cu pacientul și familia, a semnelor caracteristice ale depresiei, pentru a ajuta la prevenirea asumării de către individ a rolului permanent de bolnav (dizabilitate).

Sinuciderea este întotdeauna o preocupare atunci când un pacient este disperat. Îngrijirea sinceră, plină de compasiune și susținere ajută pacientul să se simtă mai bine în această perioadă de tentativă de suicid.

C. Comportamental

Desensibilizarea prealabilă poate atenua anxietatea legată de procedurile medicale. Se poate realiza o vizită pasionată pentru a consolida descrierea verbală. Cooperarea în perioadele de suferință acută poate fi îmbunătățită prin utilizarea unor întăritori adecvați, cum ar fi o asistentă medicală preferată sau un membru al familiei care să ofere ajutor. Întăritorii pozitivi sunt și mai utili în fazele intermediare, când pacientul devine rezistent la ceea ce par a fi proceduri interminabile (de exemplu, debridarea zonelor cu arsuri).

Situațiile specifice (de exemplu, dependența psihologică de ventilator) pot fi corectate prin separare cu întăriri adecvate (de exemplu, vizionarea unui film preferat atunci când este deconectat de la ventilator). Trebuie utilizate strategii comportamentale pozitive și optimiste pentru a obține întăriri pozitive.

Tehnicile de relaxare și distragerea atenției pot fi utilizate pentru a bloca efectele secundare ale unui tratament necesar (de exemplu, greața cauzată de chimioterapie).

D. Social

O schimbare de mediu necesită adaptare. Din cauza bolii, internarea și spitalizarea pot fi mai ușor de gestionat decât externarea. Reintegrarea în societate poate fi dificilă. În unele cazuri, familia are o influență negativă. Trebuie efectuată o evaluare pre-externare pentru a determina dacă familia este capabilă să gestioneze schimbările fizice sau mentale ale pacientului. Colaborarea cu familia în timp ce pacientul se află în faza acută este de bun augur pentru o tranziție reușită ulterioară.

Dezvoltarea unei noi vieți sociale poate fi facilitată prin intermediul diverselor organizații de auto-ajutorare (de exemplu, un club de stomă). Împărtășirea problemelor cu alte persoane aflate în circumstanțe similare facilitează revenirea la viața socială, care poate fi foarte diferită de cea de dinainte de boală.

► Prognoză

Prognosticul este bun pentru toți pacienții cu probleme medicale și chirurgicale reversibile. Este rezervat atunci când există o pierdere funcțională severă care afectează oportunitățile vocaționale, educaționale sau sociale, în special în cazurile de boală progresivă care, în cele din urmă, pune viața în pericol.

Davydow DS și colab. Morbiditate psihiatrică și deficiențe funcționale la supraviețuitorii arsurilor, leziunilor traumatice și internărilor la ATI pentru alte boli critice: o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Int Rev Psychiatry. Decembrie 2009;21(6):531-8. [PMID: 19919206]

Katon W și colab. Depresia și diabetul: o combinație potențial letală.

J Gen Intern Med. Octombrie 2008;23(10):1571-5. [PMID: 18649108]

Whooley MA. Depresia și bolile cardiovasculare: vindecarea celor cu inimile frânte. JAMA. 28 iunie 2006;295(24):2874-81. [PMID: 16804154]

26 Trastornos endocrinos

Paul A. Fitzgerald, MD

HIPOPITUITARISM ANTERIOR

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Deficiență parțială sau completă de unele dintre hormonii de la adenohipófisis, sau combinații de ele.
- **Deficit de hormon adrenocorticotrop:** scăderea secreției de cortizol, testosteron și adrenalină de către glandele suprarenale; secreția de aldosteron rămâne neschimbată.
- ***de creștere* (GH) :** la copii, statură mică; la adulți, astenie, obezitate și creșterea mortalității de origine cardiacă.
- **Deficit de prolactină:** inhibarea lactației după naștere.
- ***tiroidian* (TSH) :** hipotiroidism secundar.
- **Deficitul de hormon luteinizant și foliculostimulant:** hipogonadism și infertilitate la bărbați și femei.

Informații generale

Hipopituitarismul poate fi rezultatul disfuncției hipotalamice sau hipofizare. Pacienții cu hipopituitarism pot avea un deficit hormonal unic sau multiplu (Tabelul 26-1). Când se descoperă un deficit hormonal, trebuie investigate celelalte.

De obicei, **tumorile care cauzează hipopituitarism** sunt adenoamele hipofizare, care sunt de obicei sporadice, dar ocazional fac parte din neoplazia endocrină multiplă de tip 1 (MEN 1). Tumorile hipofizare asociate cu MEN 1 secretă aproape întotdeauna prolactină (63%), hormon de creștere (9%) sau ambele (10%) și sunt mai agresive decât adenoamele sporadice. Alte tipuri de afecțiuni includ granuloamele, chisturile Rathke scindate, accidentele vasculare cerebrale, carcinoamele metastatice, anevrismele și tumorile cerebrale (craniofaringioamele, meningioamele, germinoamele, glioamele, condrosarcomul, cordomul ductului bazilar). Alte tipuri de tumori includ granuloamele, chisturile Rathke cleft, accidentele vasculare cerebrale, carcinoamele metastatice, anevrismele și tumorile cerebrale (cum ar fi craniofaringioamele, meningioamele, germinoamele, gliomurile, condrosarcomul și cordomul ductului bazilar). Histiocitoza cu celule Langerhans apare aproape întotdeauna la tinerii cu diabet insipid sau hipopituitarism. Leziunile osteolitice se observă pe radiografii. Cauzele mai puțin frecvente includ hipofizita autoimună, necroza hipofizară postpartum (sindromul Sheehan), preeclampsia/eclampsia, anemia falciformă și tripanosomiaza africană.

Hipopituitarismul **fără mase patologice** poate fi congenital în sindroame precum displazia septo-optică (sindromul De Morsier).

Varianta congenitală apare și la persoanele cu diverse mutații genetice. Poate fi cauzată și de radiații și intervenții chirurgicale la nivelul craniului, encefalită, hemocromatoză, tulburări autoimune sau accident vascular cerebral. Se observă și după bypass coronarian. La 25 până la 30% dintre persoanele care supraviețuiesc unei leziuni cerebrale traumatice moderate sau severe (scor Glasgow Coma Scale de 13/15 sau mai mic), este prezent cel puțin un deficit de hormon hipofizar, iar această afecțiune este observată și la aproape 55% dintre cei care supraviețuiesc unei hemoragii subarahnoidiene anevrismale.

Hipogonadismul hipogonadotrop izolat congenital (IHH) poate fi cauzat de diferite mutații genetice care sunt clasificate în funcție de faptul dacă persoana afectată are un simț al mirosului normal - (normozmie) sau anosmie/hiposmie.

Hipoplazia adrenală congenitală este însoțită de hiperplazie hipoxic-hipoxică *(HHH)* și *normosmie.* Este o tulburare autozomal recesivă rară, legată de cromozomul X; forma legată de cromozomul X este cauzată de o mutație a genei *DAX1* . Insuficiența adrenală cauzată de o deficiență în formarea zonei permanente a cortexului adrenal se poate manifesta în copilărie la băieții cu mutații ale genei *DAX1* . **Sindromul Prader-Willi** este o tulburare genetică în care există o deleție sau o lipsă de exprimare a genelor de pe cromozomul 15 moștenite de la tată. Incidența acestei afecțiuni este de aproximativ 1 la 15.000 și afectează ambele sexe în mod egal.

Persoanele cu sindrom hipotalamo-hipofizar-hipopnee (*HPH)* și *anosmie* au **sindrom Kallmann,** cauzat de un deficit de hormon de eliberare a gonadotropinei (GnRH) în hipotalamus, dezvoltarea anormală a neuronilor în acea zonă și hipoplazia bulbilor olfactivi. Sindromul apare sporadic, dar poate fi familial. Au fost observate trei modele de moștenire genetică: recesiv legat de X (Kal1), autosomal dominant (Kal2) și autosomal recesiv (Kal3). Sindromul are o incidență de aproximativ 1 la 10.000 de bărbați și 1 la 50.000 de femei.

Tabelul 26-1. Hormoni hipofizari.

Glanda pituitară anterioară
Hormonul de creștere (GH)[59]
Prolactina (PRL)
Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)
Hormonul stimulator tiroidian (TSH)
Hormonul luteinizant (LH)[60]

[59]GH este foarte similar cu lactogenul placentar uman (hPL).

[60]LH este foarte similar cu gonadotropina corionică umană (hCG). 3 Arginina vasopresina este identică cu hormonul antidiuretic (ADH).

Hormonul foliculostimulant (FSH)
Glanda pituitară posterioară
Arginină-vasopresină (AVP) 3
Oxitocina este un agent chimioterapeutic care suprimă secreția de TSH și concentrațiile circulante de T4 și T3 și induce hipotiroidism secundar reversibil (vezi Hipotiroidism și mixedem).

Deficitul de hormon adrenocorticotrop (ACTH) duce la scăderea secreției de cortizol (vezi Hipofuncția adrenocorticală). Manifestările pot include slăbiciune, oboseală, pierdere în greutate și hipotensiune arterială. Persoanele cu deficit parțial de ACTH continuă să secrete cortizol moderat și pot să nu prezinte simptome decât în situații stresante, cum ar fi bolile sau intervențiile chirurgicale. Secreția de mineralocorticoizi de către glandele suprarenale persistă, astfel încât manifestările insuficienței suprarenale în hipopituitarism sunt mai puțin severe decât în cazurile de distrugere a ambelor glande suprarenale (boala Addison); poate apărea hiponatremie, mai ales dacă coexistă deficiențele de ACTH și TSH.

Deficitul de hormon de creștere , de origine congenitală , se manifestă în copilărie prin hipoglicemie și statură mică. La adulți, acest deficit tinde să provoace obezitate centrală ușoară până la moderată, hipertensiune arterială sistolică, creșterea colesterolului lipoproteinelor cu densitate mică *(LDL*) și scăderea debitului cardiac. Persoanele afectate pot prezenta, de asemenea, scăderea masei musculare și osoase, reducerea energiei fizice și mentale, scăderea concentrării și a memoriei și depresie. **Sindromul Laron este** o tulburare autosomal recesivă cauzată în principal de mutații ale genei și receptorului hormonului de creștere, rezultând rezistență la hormonul de creștere și deficit sever de factor de creștere *asemănător insulinei I (IGF-I*), care provoacă statură mică (pianism). Persoanele afectate prezintă o frunte proeminentă, o punte nazală deprimată, o maxilară mică și obezitate centrală. De asemenea, pot avea convulsii din cauza hipoglicemiei. Rezistența parțială la GH poate provoca unele cazuri de statură mică idiopatică fără semne de sindrom Laron.

Panhipopituitarismul este lipsa secreției **tuturor** hormonilor din glanda pituitară anterioară. Deficitul combinat *de hormoni hipofizari* (CTHD) denotă un deficit al unor hormoni din această regiune a glandei pituitare. Deficitul combinat apare treptat odată cu mutații ale genei *PROP1* , iar manifestarea inițială este de obicei o statură mică și întârzierea creșterii din cauza deficiențelor de GH și TSH; individul nu prezintă dezvoltare pubertară din cauza deficiențelor de FSH și LH. La persoanele cu mutații ale genei *PROP1* , deficitul de ACTH-cortizol se dezvoltă treptat; de obicei, pacienții necesită - terapie de substituție cu corticosteroizi în jurul vârstei de 18 ani. În plus, persoanele cu hipopituitarism de lungă durată tind să aibă pielea uscată, palidă și subțire. Fața are riduri fine și o expresie apatică. Hipopituitarismul este cauzat și de tumori hipotalamice sau hipofizare, cum ar fi craniofaringioamele și disgerminoamele. Leziunile hipotalamice provoacă, de asemenea, obezitate. Efectele tumorale locale pot provoca dureri de cap sau compresia nervului optic, ceea ce reduce câmpul vizual.

B. Date de laborator

Glicemia à jeun poate fi scăzută. Hiponatremia este de obicei cauzată de hipotiroidism sau hipoadrenalism. Hiperkaliemia nu se observă de obicei deoarece nu există nicio modificare a producției de aldosteron.

La bărbați, este important să se măsoare cu precizie testosteronul seric total. La bărbații în vârstă, testosteronul liber se măsoară cel mai bine prin calcul, utilizând măsurători precise ale testosteronului și globulinei care leagă hormonii sexuali. Gonadotropinele serice (FSH și LH) sunt, de asemenea, măsurate dacă concentrația serică de testosteron scade, pentru a diferenția între hipogonadismul primar și disfuncția hipofizară.

Concentrația de tiroxină liberă (FT4) este scăzută și, de obicei, nu există o creștere a TSH. Cu toate acestea, la unele persoane cu hipopituitarism hipotalamic, s-a raportat hipotiroidism cu o creștere paradoxală a concentrației serice de TSH. Concentrațiile plasmatice de steroizi sexuali (testosteron și estradiol) sunt scăzute sau la limitele inferioare ale normalelor, așa cum este cazul gonadotropinelor serice. La persoanele cu prolactinoame, acromegalie și boală hipotalamică, există o creștere a concentrațiilor de prolactină (PRL) .

Deficitul de ACTH provoacă atrofie funcțională a cortexului suprarenal în decurs de două săptămâni de la afectarea hipofizară.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Deficitul congenital de gonadotropină include absența hormonului luteinizant (LH *) și a hormonului foliculostimulant* (FSH), rezultând hipogonadism și infertilitate. Tulburarea este cunoscută și sub numele de hipogonadism hipogonadotrop și se caracterizează prin absența parțială sau completă a dezvoltării pubertale (vezi amenoree primară). Persoanele cu **sindrom Kallmann** au hipogonadism și anosmie sau hiposmie. Jumătate dintre acești pacienți au agenezie renală unilaterală; unii prezintă, de asemenea, criptorhidie, pierdere a auzului neurosenzorinal, disfuncție cerebeloasă, sinkinezie bilaterală, nistagmus, labioschizură sau palat arcuit proeminent.

Persoanele cu **hipoplazie adrenală congenitală** și **sindrom Prader-Willi au** hipogonadism normosmic congenital. Bărbații cu hipoplazie adrenală congenitală care supraviețuiesc copilăriei nu ajung de obicei la pubertate din cauza hipogonadismului hipogonadotrop. Cu toate acestea, la copiii cu mutații cu pierdere a funcției *DAX1,* hipogonadismul menționat anterior și semnele subtile de insuficiență adrenală apar la bărbații adulți. Hipogonadismul în sindromul Prader-Willi prezintă caracteristici variabile de hipopituitarism și disfuncție gonadală primară; copiii prezintă criptorhidie. Alte manifestări ale sindromului Prader-Willi includ dizabilitate intelectuală, statură mică, hiperfagie cu obezitate și afectarea sistemului nervos autonom. Alte afecțiuni care cauzează hipogonadism normosmic includ mutații în genele care codifică hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH *) sau* receptorul său. Astfel de tulburări împiedică adesea copilul să ajungă la pubertate.

Deficitul dobândit de gonadotropină determină pierderea treptată a părului axilar, pubian și corporal la bărbați și femei, în special dacă au și sindrom hipoadrenal. Bărbații pot experimenta o creștere scăzută a părului din barbă. Libidoul este scăzut. Femeile prezintă amenoree, iar bărbații prezintă o funcție erectilă scăzută. Mulți pacienți sunt infertili. Deficitul de androgeni predispune pacienții la osteopenie și atrofie musculară (vezi secțiunile Hipogonadism masculin și Amenoree secundară). Vârsta înaintată, obezitatea și sănătatea precară cauzează, de asemenea, hipogonadism masculin parțial (hipogonadism masculin).

Deficitul de hormon stimulator tiroidian provoacă hipotiroidism cu manifestări precum oboseală, slăbiciune, modificări de greutate și hiperlipidemie. Bexarotenul este un reținător...

Într-o astfel de situație, diagnosticul de insuficiență suprarenală secundară poate fi confirmat prin întreruperea utilizării oricărui medicament corticosteroid în ziua testării și administrarea de cosintropină (β24- ACTH sintetic) într-o doză de 0,25 mg intramuscular sau intravenos; se recoltează sânge la 30 până la 60 de minute după injectare. Diagnosticul este exclus dacă cortizolul seric este >20 µg/100 ml sau mai mare (550 nmol/ml), într-o probă aleatorie sau după stimulare. Nivelul inițial de ACTH este scăzut sau normal în insuficiența suprarenală secundară, ceea ce o diferențiază de boala suprarenală primară. Concentrațiile serice de dehidroepiandrosteronă (DHEA) sunt adesea scăzute la pacienții cu deficit de ACTH, iar acest lucru este util în confirmarea diagnosticului . Nu este nevoie să se recurgă la testul cu metiraponă.

Deficitul de adrenalină apare în insuficiența suprarenală secundară deoarece sunt necesare concentrații locale mari de cortizol pentru a induce producerea enzimei feniletanolamină *N* - metiltransferază (PNMT) în medulara suprarenală, care catalizează conversia noradrenalinei în adrenalină.

Diagnosticarea deficitului de hormon de creștere (GH) este dificilă deoarece secreția normală de GH este pulsatilă, iar - concentrația sa serică este aproape nedetectabilă în cea mai mare parte a zilei. În plus, adulții tind să producă mai puțin GH pe măsură ce îmbătrânesc. Prin urmare, deficitul de GH este adesea dedus din simptomele sale în prezența distrugerii hipofizei și a altor deficiențe hormonale hipofizare. Aproximativ 96% dintre persoanele cu trei sau mai multe deficiențe ale hormonilor hipofizari au deficit de GH. GH stimulează producerea factorului de creștere asemănător insulinei I (IGF-I). Din păcate, IGF-I nu este suficient de sensibil pentru a identifica deficitul de GH, deoarece concentrația sa este normală la aproape 50% dintre adulții cu deficit de GH. Mai mult, concentrația serică redusă de IGF-I nu este specifică pentru deficitul de GH. Cu toate acestea, o concentrație serică foarte scăzută de IGF-I (mai puțin de 84 pg/L) indică deficit de GH, cu excepția cazurilor care suprimă în mod natural IGF-I seric (de exemplu, malnutriție, post prelungit, estrogeni administrați oral, hipotiroidism, diabet zaharat necontrolat, insuficiență hepatică). În cazul deficitului de GH, concentrația serică indusă de exerciții fizice rămâne sub 5 ng/ml și nu crește. Cu toate acestea, până la vârsta de 40 de ani, majoritatea adulților sănătoși au pierdut răspunsul GH la exerciții fizice.

Testele de stimulare a hormonului de creștere (GH) sunt adesea utilizate, dar nu sunt potrivite pentru diagnosticarea deficitului de GH. Testul de hipoglicemie cu insulină este rar utilizat . Alte metode de stimulare a GH necesită administrarea intravenoasă de arginină și hormon de eliberare a hormonului de creștere (GHRH) , ingestia de clonidină sau carbidopa/levodopa (combinație) la persoanele care au primit anterior propranolol sau estrogeni. Cu toate acestea, astfel de studii nu reușesc să distingă cu exactitate între subiecții normali și pacienții cu presupus deficit de GH (pacienți cu deficiențe a doi sau mai mulți alți hormoni hipofizari). În plus, persoanele normale, dar supraponderale (indice de masă corporală [IMC] >25 kg/m^2), au de obicei niveluri maxime de GH mai scăzute după administrarea de arginină-GHRH.

În ciuda limitelor testului de stimulare intravenoasă cu GHRH-arginină , unele companii de asigurări insistă că trebuie obținute rezultate anormale înainte de a acoperi costurile terapiei de substituție a GH. Cu toate acestea, acest test are o sensibilitate de doar 66% pentru detectarea deficitului de GH. Din acest motiv, dacă IGF-I seric este <84 pg/l sau există deficiențe în alți trei hormoni hipofizari, probabilitatea deficitului de GH este atât de mare încât persoanele simptomatice ar trebui să urmeze un tratament terapeutic de probă cu GH.

Entitatea care trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al - deficitului de GH este rezistența congenitală la acest hormon, cu deficit de IGF-I; în cele mai grave cazuri, acest ultim deficit culminează cu nanismul Laron, rezistent la administrarea de GH. La pacienții cu hipopituitarism de cauză necunoscută, este important să se caute hemocromatoză, măsurând fierul seric și saturația transferinei sau feritinei, deoarece această afecțiune a sângelui poate provoca hipopituitarism.

C. Imagistică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) oferă cea mai bună vizualizare a tumorilor hipofizare. Îngroșarea infundibulului hipofizar poate fi cauzată de sarcoidoză sau hipofizită.

Diagnostic diferențial

Hipogonadismul hipogonadotrop reversibil apare uneori în cazul unor boli severe, malnutriție sau anorexie nervoasă. Tabloul clinic și prezența funcției suprarenale și tiroidiene normale permit o diferențiere ușoară de hipopituitarism. Hipogonadismul menționat anterior, în forma sa profundă, apare la bărbații care primesc analogi GnRH (leuprolidă) pentru cancerul de prostată; de obicei, persistă după terminarea tratamentului. Hipogonadismul hipogonadotrop apare frecvent la persoanele care primesc opioide, inclusiv doze mari de metadonă sau perfuzii intratecale cu opioide pe termen lung; deficitul de GH și insuficiența adrenală secundară se dezvoltă la 15% dintre acești pacienți, iar aceasta din urmă poate persista adesea chiar și după administrarea de doze mari de corticosteroizi.

Bolile severe provoacă supresia funcțională a TSH și T4 . Hipertiroxinemia suprimă reversibil TSH. Administrarea de triiodotironină suprimă atât TSH, cât și T4 . Bexarotenul, utilizat pentru tratarea limfomului cutanat cu celule T, suprimă secreția de TSH și provoacă hipotiroidism central temporar. Administrarea de corticosteroizi sau megestrol suprimă reversibil secreția endogenă de ACTH și cortizol.

Deficitul de hormon de creștere apare în mod normal odată cu înaintarea în vârstă, iar tipul fiziologic care apare la persoanele obeze se poate normaliza dacă persoana pierde suficient în greutate.

Complicații

Diabetul insipid este observat la 16% și 60% dintre pacienții cu craniofaringioame înainte și respectiv după intervenția chirurgicală. Hiponatremia se dezvoltă adesea brusc în decurs de două săptămâni de la intervenția chirurgicală la nivelul glandei pituitare. Pot fi prezente defecte ale câmpului vizual. Afectarea hipotalamică provoacă uneori obezitate patologică, precum și probleme cognitive și emoționale. Radioterapia convențională crește incidența ischemiei cerebrale a vaselor mici și a tumorilor secundare.

Pacienții cu hipoadrenalism netratat și o boală stresantă pot prezenta febră și pot deceda în șoc și comă.

Adulții cu deficit de GH au o morbiditate crescută din cauze cardiovasculare. Hemoragia acută apare rar în cazul tumorilor pituitare mari, manifestându-se prin pierderea rapidă a vederii, cefalee și dovezi de insuficiență hipofizară acută (apoplexie hipofizară) care necesită decompresie urgentă a șeii turcice.

► Tratament

Rezecția transfenoidală a tumorilor pituitare inversează uneori hipopituitarismul. Hiponatremia postoperatorie este frecventă; - nivelurile serice de sodiu trebuie monitorizate în mod curent la două săptămâni după intervenția chirurgicală. Hipogonadismul rezultat din excesul de prolactină se rezolvă aproape întotdeauna în timpul tratamentului cu agoniști ai dopaminei. Terapia de substituție hormonală (THS) trebuie administrată înainte și în timpul acestor proceduri și adesea permanent după aceea.

Unele tumori secretoare de GH răspund la octreotidă (vezi

secțiunea despre acromegalie). Ocazional, este necesară radioterapia cu raze X, gamma knife sau terapia cu particule grele, dar acest lucru crește probabilitatea hipopituitarismului.

Baza tratamentului pentru insuficiența hipofizară este încă substituția hormonală permanentă.

A. Corticosteroizi

Se administrează oral comprimate de hidrocortizon, 15 până la 35 mg/zi, în doze divizate. Majoritatea pacienților răspund bine la 10 până la 20 mg dimineața și 5 până la 15 mg spre sfârșitul după-amiezii. Pacienții cu deficit parțial de ACTH (cortizol seric inițial de dimineață mai mare de 8 mg/100 ml [220 mmol/l]) necesită înlocuire cu hidrocortizon la doze mai mici, aproximativ 5 mg oral de două ori pe zi. Unii pacienți găsesc ameliorare cu prednison, 3 până la 7,5 mg/zi administrat oral. Un mineralocorticoid este rareori necesar. Pentru a stabili doza optimă de înlocuire cu corticosteroizi, pacienții sunt monitorizați cu atenție pentru semne de înlocuire excesivă (sindrom Cushing) sau insuficientă. O numărătoare leucocitară cu diferențial poate fi utilă deoarece neutrofilia relativă și limfopenia sugerează o înlocuire excesivă cu corticosteroizi și invers. Corticosteroizi suplimentari sunt administrați în perioadele de stres, cum ar fi infecțiile, traumatismele sau procedurile chirurgicale. În cazurile de boală ușoară, dozele acestor medicamente sunt dublate sau triplete. În cazurile de traume sau stres chirurgical, se administrează intramuscular sau intravenos 50 mg de hidrocortizon la fiecare 6 ore și se reduc la dozele normale pe măsură ce stresul dispare. Pacienților cu insuficiență suprarenală li se recomandă să poarte o brățară de alertă medicală care să le descrie starea și tratamentul.

Pacienții cu insuficiență suprarenală, în urma tratamentului cu corticosteroizi în doze mai mari decât cele fiziologice, necesită doza obișnuită din aceste medicamente în timpul intervențiilor chirurgicale și al bolilor acute; administrarea suplimentară de hidrocortizon este aproape niciodată necesară.

B. Tiroida

Levotiroxina se administrează pentru corectarea hipotiroidismului numai după evaluarea faptului dacă pacientul are un deficit de cortizol sau dacă primește deja corticosteroizi (vezi secțiunea Hipotiroidism). Doza obișnuită de întreținere este de aproximativ 1,6 pg/kg greutate corporală; cu toate acestea, cerințele de dozare sunt foarte variabile, cu o medie zilnică de 125 pg și un interval de 25 până la 300 pg/zi. O evaluare clinică atentă a dozei optime de substituție a tiroxinei este esențială pentru fiecare individ. În general, concentrațiile serice de tiroxină liberă trebuie să se încadreze în intervalul normal superior pentru o înlocuire adecvată. Măsurarea TSH nu este utilă pentru monitorizarea pacienților, deoarece nivelurile de TSH sunt întotdeauna scăzute în cazul deficitului de hormon stimulator tiroidian.

C. Hormoni sexuali

Persoanele cu hiperprolactinemie dezvoltă frecvent hipogonadism hipogonadotrop, care poate fi inversat prin tratamentul hiperprolactinemiei (vezi secțiunea Hiperprolactinemie).

Terapia de substituție androgenică este descrisă în secțiunea despre hipogonadismul masculin. Terapia de substituție estrogenică este caracterizată în secțiunea despre hipogonadismul feminin. Subiecții cu hipogonadism hipogonadotrop idiopatic care au primit terapie de substituție hormonală timp de mai mulți ani pot fi supuși unui studiu de întrerupere a tratamentului pentru a evalua dacă a avut loc maturizarea sexuală spontană în timpul procesului.

Femeile cu hipopituitarism și insuficiență adrenală secundară, cu concentrații serice de DHEA sub 400 ng/ml, pot primi compus DHEA în doze de 25 până la 50 mg/zi, administrat oral. Tratamentul cu dehidroepiandrosteronă tinde să intensifice creșterea părului pubian și axilar și uneori induce o îmbunătățire moderată a libidoului, a stării de alertă, a energiei și a stării generale de bine psihologic după șase luni de tratament.

Pentru a îmbunătăți spermatogeneza, gonadotropina corionică umană (hCG) (echivalentă cu LH) poate fi administrată intramuscular într-o doză de 2.000 până la 3.000 de unități, de trei ori pe săptămână, iar înlocuirea cu testosteron se întrerupe. Doza de hCG este ajustată pentru a normaliza nivelurile serice de testosteron. Dacă, după șase până la doisprezece luni de înlocuire cu hCG, numărul de spermatozoizi rămâne scăzut, injecțiile cu hCG sunt continuate împreună cu injecțiile cu FSH (folitropină P [FSH recombinant sintetic] sau urofolitropine [FSH derivat din urină]). La pacienții cu o glandă pituitară intactă, o alternativă (de exemplu, sindromul Kallmann) este utilizarea subcutanată intermitentă a leuprolidei (un analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei). Cu oricare dintre aceste tratamente, volumul testicular se dublează în decurs de cinci până la doisprezece luni și, în majoritatea cazurilor, are loc spermatogeneza. Cu un tratament persistent și, în unele cazuri, cu tehnica injecției intracitoplasmatice de spermatozoizi (ICSI), rata de succes a sarcinii se apropie de 70%. Ocazional, clomifenul, în doze de 25 până la 50 mg zilnic, stimulează oral gonadele în sine.

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

Pentru a promova fertilitatea la femei, ovulația este indusă cu clomifen, 50 mg zilnic, timp de cinci zile, la fiecare două luni. Folitropina și gonadotropina corionică umană pot induce sarcini multiple și trebuie utilizate numai de către medici cu experiență în administrarea lor (vezi Hipogonadism mai jos).

D. Hormonul de creștere uman (hGH)

Adulții simptomatici cu deficit sever de hormon de creștere (GH) (IGF-I seric <85 µg/L) pot fi tratați cu hormon de creștere uman recombinant (rhGH) prin injecție subcutanată la o doză inițială de 0,2 mg (0,6 UI zilnic) de trei sau patru ori pe săptămână. Doza este crescută la fiecare două până la patru săptămâni, în trepte de 0,1 mg (0,3 UI) până când apar efecte secundare sau se obține un răspuns sănătos suficient și o concentrație serică normală de IGF-I. A fost dezvoltată o suspensie de GH cu eliberare prelungită (somatropină depot) care poate fi administrată de două ori pe lună, fiind mai convenabilă decât preparatele standard de rhGH. Într-un studiu efectuat pe 20 de adulți brazilieni cu deficit de GH, GH depot administrat în doză de 13,5 mg subcutanat de două ori pe lună timp de șase luni a îmbunătățit morfologia corporală și profilurile lipidice, dar a fost asociat cu creșterea plăcii carotidiene. Dacă efectele dorite (de exemplu, îmbunătățirea energiei și a funcției mentale, scăderea țesutului adipos visceral) nu sunt atinse în termen de trei până la șase luni cu doza maximă tolerată, tratamentul cu rhGH se întrerupe.

Administrarea rhGH la femeile cu hipopituitarism este sigură în timpul sarcinii; în primul trimestru se administrează doza obișnuită preconcepțională; în al doilea trimestru, doza se reduce treptat, iar în ultimul trimestru se întrerupe.

Înlocuirea orală cu estrogen atenuează producția hepatică de IGF-I. Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului cu rhGH, estrogenul oral este trecut la un preparat transdermic sau transvaginal cu estradiol.

Efectele secundare ale tratamentului cu rhGH includ edeme periferice, rigiditate a mâinilor, artralgie, mialgie, cefalee, pseudotumor cerebral, ginecomastie, sindrom de tunel carpian, - sindrom de tunel tarsian, hipertensiune arterială și retinopatie proliferativă. Efectele adverse sunt mai frecvente la subiecții vârstnici, la cei cu greutate și indice de masă corporală (IMC) mai mari și la cei la care deficitul de GH a început la vârsta adultă; aceste efecte se rezolvă de obicei la scurt timp după reducerea dozei. Dozele excesive de rhGH pot provoca acromegalie, așa că pacienții care primesc tratament prelungit necesită monitorizare clinică atentă. Concentrațiile de IGF-I trebuie menținute în limite normale; măsurarea periodică a IGF-I seric ajută la reglarea dozei terapeutice.

Hormonul de creștere (GH) nu trebuie administrat în timpul bolilor critice, deoarece un studiu a observat că utilizarea unor doze foarte mari de rhGH la pacienții din unitatea de terapie intensivă a crescut mortalitatea generală. Nu există loc pentru înlocuirea GH în somatopauza îmbătrânirii.

IGF-I (mecasermină) este disponibil pentru tratamentul persoanelor cu sindrom Laron.

E. Un alt tratament

Rezecția transfenoidală selectivă a adenoamelor pituitare restabilește frecvent funcția hipofizară normală. Ocazional , cabergolina, bromocriptina sau quinagolida inversează hipogonadismul după prolactinoame (vezi Tulburări de secreție de PRL). Histiocitoza diseminată cu celule Langerhans poate fi tratată cu bifosfonați pentru ameliorarea durerii osoase; există rapoarte că tratamentul cu 2-clorodeoxiadenozină produce remisie completă.

► Prognoză

Prognosticul depinde de cauza primară. Hipopituitarismul cauzat de o tumoră pituitară poate fi inversat cu agoniști ai dopaminei sau cu rezecție tumorală selectivă atentă. Există raportări de recuperare spontană a hipopituitarismului legat de îngroșarea tulpinii pituitare. De asemenea, este posibil ca pacienții să se recupereze după hipopituitarism funcțional, așa cum se întâmplă în hipogonadismul cauzat de înfometare sau boli severe, prin supresia ACTH cu corticosteroizi sau prin supresia TSH din cauza hipertiroidismului. Inversarea izolată a hipogonadismului hipogonadotrop idiopatic apare la aproximativ 10% dintre pacienți după câțiva ani de terapie de substituție hormonală.

Din punct de vedere funcțional, majoritatea persoanelor cu hipopituitarism răspund bine la terapia de substituție hormonală . Bărbații infertili tratați cu gonadotropină corionică umană/FSH sau hormon de eliberare a gonadotropinei își vor recăpăta spermatogeneza dacă au atins anterior maturitatea sexuală, testiculele lor au coborât și concentrațiile serice inițiale de inhibină au fost mai mari de 60 pg/ml. La femeile sub 40 de ani cu infertilitate din cauza hipogonadismului hipogonadotrop, ovulația poate fi aproape întotdeauna indusă cu succes.

Abrams P și colab. Înlocuirea hormonului de creștere în hipopituitarism îmbunătățește profilul lipidic și calitatea vieții independent de modificările variabilelor obezității . Eur J Endocrinol. Decembrie 2008; 159(6): 825-32. [PMID: 18713841] Binder G și colab. Grupul de lucru din Germania de Sud pentru endocrinologie pediatrică.

Efectele terapiei cu dehidroepiandrosteron asupra creșterii părului pubian și a bunăstării psihologice la adolescente și tinere cu insuficiență suprarenală centrală: un studiu clinic de fază III, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;94(4): 1182-90. [PMID: 19126625]

Kazlauskaite R și colab. Consorțiul pentru evaluarea testului de corticotropină în insuficiența hipotalamo-hipofizară adrenală. Teste de corticotropină pentru insuficiența hipotalamo-hipofizară adrenală: o meta-analiză. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov; 93(11):4245-53. [PMID: 18697868]

Kelestimur F. Deficitul de hormon de creștere după leziuni cerebrale traumatice la adulți: când trebuie testat și cum se tratează? Pediatr Endocrinol Rev. 2009 iunie;6(Supliment 4):534-9. [PMID: 19550389]

Laursen T și colab. Managementul sindromului deficitului de hormon de creștere la adulți. Expert Opin Pharmacother. Octombrie 2008;9 (14):2435-50. [PMID: 18778182]

Nakamoto J și colab. Diagnosticul de laborator al deficiențelor multiple ale hormonilor hipofizari: probleme legate de testarea axelor de creștere și tiroidiene. Pediatr Endocrinol Rev. 2009 ian;6(Supliment 2): 291-7. [PMID: 19337184]

DIABET INSIPID

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Deficitul de hormon antidiuretic (ADH) provoacă diabet insipid central cu poliurie (2 până la 20 l/zi) și polidipsie.
► Hipernatremia apare dacă aportul de lichide este insuficient.

► Generalități

Diabetul insipid este o boală rară caracterizată prin sete crescută și producerea unor cantități mari de urină cu greutate specifică scăzută (aproape întotdeauna mai mică de 1,006, în ciuda aportului de lichide ad libitum). În rest, urina este normală. Cauza este deficitul sau rezistența la vasopresină.

Diabetul insipid central primar (fără leziuni organice identificabile ale glandei pituitare și hipotalamusului la RMN) reprezintă aproximativ 33% din cazurile de diabet insipid. Multe dintre aceste cazuri par a fi datorate unui răspuns autoimun împotriva celulelor secretoare de arginină vasopresină (AVP) din hipotalamus.

Îngroșarea tulpinii pituitare este adesea observată la RMN. O altă cauză posibilă este genetică. Diabetul insipid familial apare ca o trăsătură ereditară dominantă, cu debutul simptomelor în jurul vârstei de doi ani; apare și în sindromul Wolfram, o tulburare autosomal recesivă rară, cunoscută sub acronimul DIDMOAD (diabet insipid, diabet zaharat de tip 1, atrofie optică *și surditate).* Manifestările acestui complex de simptome apar aproape întotdeauna în copilărie, dar în unele cazuri, la vârsta adultă, împreună cu depresia și afectarea cognitivă. **Diabetul insipid central secundar** rezultă din afectarea hipotalamusului sau a tulpinii pituitare din cauza unei tumori, hipofizitei, encefalopatiei anoxice, traumatismelor chirurgicale sau accidentale, infecțiilor (de exemplu, encefalitei, tuberculozei, sifilisului), sarcoidozei sau granulomatozei multifocale cu celule Langerhans (eozinofile) („histiocitoza X"). Metastazele pituitare sunt mai predispuse la inducerea diabetului insipid (33%) decât adenoamele pituitare (1%).

Diabetul **insipid indus de vasopresinază** se poate dezvolta în ultimul trimestru de sarcină sau postpartum. O enzimă circulantă distruge vasopresina nativă; cu toate acestea, aceasta nu afectează desmopresina sintetică. **Diabetul insipid nefrogenic** este o tulburare care rezultă dintr-o anomalie a tubulilor renali care interferează cu reabsorbția apei. Poliuria nu răspunde la administrarea de vasopresină, deoarece acești indivizi au o secreție normală a acestui hormon. **Diabetul insipid nefrogenic congenital** este prezent de la naștere și rezultă din expresia defectuoasă a receptorilor V2 ai vasopresinei sau a canalelor de apă sensibile la hormoni. Apare ca o trăsătură familială legată de cromozomul X; adulții prezintă frecvent și hiperuricemie. Formele dobândite **de diabet insipid rezistent la vasopresină** sunt aproape întotdeauna mai puțin severe și se observă în pielonefrită, amiloidoză renală, mielom, deficit de potasiu, sindrom Sjögren, anemia falciformă sau hipercalcemie cronică. Tulburarea poate apărea și ca o consecință a utilizării corticosteroizilor sau ca efect secundar acut al administrării diureticelor . Unele medicamente (de exemplu, demeclociclina, litiul, foscarnetul sau meticilina) pot induce diabet insipid nefrogenic. Ocazional, recuperarea după necroza tubulară acută este asociată și cu diabet insipid nefrogenic tranzitoriu (vezi Nefropatii).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele includ sete intensă (în special pentru apă cu gheață) și poliurie; aportul de lichide variază de la 2 la 20 l/zi, cu un debit urinar corespunzător ridicat. Diabetul insipid parțial se prezintă cu simptome mai puțin severe și trebuie suspectat la pacienții cu enurezis persistent. Majoritatea persoanelor cu această tulburare își pot menține echilibrul hidric consumând cantități mari de apă; cu toate acestea, diabetul insipid se poate manifesta cu hipernatremie și deshidratare la persoanele fără acces liber la apă sau cu afectarea centrului setei hipotalamic și afectarea senzației de sete. Această tulburare este exacerbată de administrarea de doze mari de corticosteroizi, care cresc excreția renală de apă liberă. Diabetul insipid indus de vasopresină în timpul sarcinii însoțește adesea oligohidramnios, preeclampsie sau disfuncție hepatică.

B. Date de laborator

Pentru a stabili diagnosticul de diabet insipid drept cauză a poliuriei sau hipernatremiei, judecata clinică este esențială. Nu există un singur test de laborator pentru diagnostic. Evaluarea diabetului insipid trebuie să includă colectarea strictă a urinei din 24 de ore pentru a măsura volumul și creatinina. Un volum de urină mai mic de 2 l în 24 de ore (în absența hipernatremiei) exclude diabetul insipid. Se efectuează teste serice pentru a măsura glucoza, azotul ureic din sânge, calciul, potasiul, sodiul și acidul uric. Mulți pacienți cu diabet insipid au hiperuricemie, deoarece stimularea redusă a receptorului renal V1 de către vasopresină duce la scăderea excreției tubulare renale de urați.

Se poate efectua un test de stimulare cu vasopresină supravegheat: acetatul de desmopresină se administrează într-o doză inițială de 0,05 până la 0,1 ml (5 până la 10 pg) intranazal (sau 1 pg subcutanat sau intravenos), cu măsurarea debitului urinar timp de 12 ore înainte și 12 ore după administrare. Dacă apar simptome de hiponatremie, trebuie măsurată imediat sodiul seric. Doza de desmopresină se dublează dacă răspunsul este marginal. La persoanele cu diabet insipid central, se observă o scădere distinctă a setei și a poliuriei; sodiul seric rămâne normal, cu excepția unor tulburări de pierdere a sărurilor.

În **diabetul insipid central non-familial,** se efectuează un RMN al glandei pituitare, hipotalamusului și craniului pentru a căuta tumori. Tulpina pituitară poate fi îngroșată, ceea ce ar putea fi o manifestare a histiocitozei cu celule Langerhans, sarcoidozei sau hipofizitei limfocitare. Atunci când se ia în considerare diagnosticul de **diabet insipid nefrogenic** , vasopresina serică este măsurată în timpul unei perioade de restricție moderată de lichide; nivelurile de vasopresină sunt de obicei crescute.

Diagnostic diferențial

Este important să se diferențieze diabetul insipid central de poliuria cauzată de polidipsia psihogenă, diabetul zaharat, sindromul Cushing sau terapia cu corticosteroizi, administrarea de litiu, hipercalcemie, hipokaliemie și poliuria nocturnă din boala Parkinson; de asemenea, trebuie diferențiat de diabetul insipid indus de vasopresinază și de diabetul insipid nefrogenic.

Complicații

Dacă organismul nu primește ușor apă, producția excesivă de urină provoacă deshidratare severă. Persoanele cu mecanisme de sete afectate sunt foarte predispuse la hipernatremie, în special pentru că au și tulburări mintale și pot uita să ia desmopresină. În cele din urmă, se pot manifesta toate complicațiile bolii primare. La pacienții care primesc acetat de desmopresină, există riscul de intoxicație indusă cu apă.

► Tratament

Cazurile ușoare de diabet insipid nu necesită nimic mai mult decât un aport adecvat de lichide. Poliuria se ameliorează dacă factorii agravanți sunt reduși (cum ar fi corticosteroizii, care cresc indirect excreția de apă prin rinichi).

Acetatul de desmopresină este cel mai potrivit medicament pentru tratarea diabetului insipid central. De asemenea, este util în diabetul insipid care apare în timpul sarcinii sau în perioada postpartum, deoarece desmopresina este rezistentă la degradarea de către vasopresinaza circulantă.

Desmopresina se administrează oral, cu o doză inițială de 0,05 mg de două ori pe zi, care se crește până la maximum 0,4 mg la fiecare 8 ore, dacă este necesar. Forma orală este utilă în special la persoanele cu sinuzită rezultată din utilizarea preparatului nazal. Uneori, în cazul administrării preparatului oral, apar simptome gastrointestinale, oboseală și o ușoară creștere a enzimelor hepatice.

Preparatul nazal (soluție 100 mcg/ml) se administrează la fiecare 12 până la 24 de ore, după cum este necesar, pentru a combate setea și poliuria. Poate fi administrat cu un inhalator nazal dozat (care conține 0,1 ml per pulverizare) sau cu un tub de plastic calibrat. Doza inițială este de 0,05 până la 0,1 ml la fiecare 12 până la 24 de ore,

fiind individualizată în funcție de răspuns. Desmopresina poate irita căile nazale; poate fi, de asemenea, administrată intravenos, intramuscular sau subcutanat în doze de 1 până la 4 pg la fiecare 12 până la 24 de ore, după cum este necesar, pentru a combate setea sau hipernatremia.

Desmopresina poate provoca hiponatremie, care este mai puțin frecventă dacă se utilizează cea mai mică doză eficientă și pacientul permite setei să se dezvolte periodic. Uneori provoacă modificări emoționale, cum ar fi depresia sau agitația, și există un risc crescut de suicid raportat la pacienții care încep tratamentul cu acest hormon. Eritromelalgia apare rar. Toate preparatele hormonului, inclusiv comprimatele, sunt supuse degradării termice și, prin urmare, trebuie refrigerate.

Atât diabetul insipid central, cât și cel nefrogenic răspund parțial la hidroclorotiazidă, 50 până la 100 mg/zi, administrată oral (cu supliment de potasiu sau amilorid). Ocazional, diabetul insipid nefrogenic răspunde la terapii combinate de indometacin și hidroclorotiazidă, indometacin cu desmopresină sau indometacin cu amilorid. În cazurile acute, indometacinul este eficient în doză de 50 mg administrată oral la fiecare 8 ore.

Majoritatea pacienților cu polidipsie psihogenă necesită psihoterapie. Când este necesar tratamentul farmacologic, tioridazina și litiul trebuie evitate deoarece acestea provoacă poliurie.

► Prognoză

Diabetul insipid central care apare după o intervenție chirurgicală se vindecă aproape întotdeauna după zile sau săptămâni, dar poate fi permanent dacă partea superioară a tulpinii pituitare este secționată.

Diabetul insipid central cronic este de obicei mai degrabă un inconvenient decât o boală gravă. Tratamentul cu desmopresină permite menținerea somnului și a activității normale. Poate apărea hipernatremie, în special atunci când există leziuni ale centrului setei, dar în rest diabetul insipid nu scurtează speranța de viață, iar prognosticul este în concordanță cu cel al afecțiunii de bază.

Ananthakrishnan S. Diabetul insipid în sarcină: etiologie, evaluare și tratament. Endocr Pract. 2009 iul.-aug.;15 (4):377-82. [PMID: 19454377]

Loh JA și colab. Tulburări ale metabolismului apei și sărurilor asociate cu boala pituitară. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008 Mar;37(1):213-234. [PMID: 18226738]

Makaryus AN și colab. Diabetul insipid: diagnosticul și tratamentul unei boli complexe. Cleve Clin J Med. 2006 ian;73(1):65-71. [PMID: 16444918]

ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Creștere excesivă a mâinilor, picioarelor, maxilarului și organelor interne sau gigantism înainte de închiderea epifizară.
- Amenoree, dureri de cap, pierderea câmpului vizual, slăbiciune .
- Mâini moi, pufoase și transpirate.
- Creșterea factorului de creștere asemănător insulinei I (IGF-I).
- GH seric nu este suprimat după administrarea orală de glucoză.

► Informații generale

GH își exercită o mare parte din efectele de promovare a creșterii prin eliberarea de IGF-I, care este produs în ficat și în alte țesuturi.

Cel mai adesea, acromegalia este cauzată de un adenom hipofizar. Aceste tumori pot provoca invazie locală, în special a sinusului cavernos; mai puțin de 1% sunt maligne și aproape toate sunt macroadenoame (cu diametrul mai mare de 1 cm). Acromegalia este de obicei sporadică, deși unele cazuri rare sunt familiale. Această boală poate fi asociată cu tumori endocrine ale glandelor paratiroide sau ale pancreasului (neoplazie endocrină multiplă de tip 1). Acromegalia poate fi întâlnită și în sindromul McCune-Albright și ca parte a sindromului Carney (mixom atrial, neurom acustic, pistrui, hipercortizolism adrenal). În cazuri mai puțin frecvente, aceasta se poate datora secreției ectopice de hormon de eliberare a hormonului de creștere (GHRH) de către un limfom, o tumoră hipofizară, un carcinoid bronșic sau un neoplasm pancreatic.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Excesul de hormon de creștere (GH) duce la înălțime și gigantism dacă apare înainte de închiderea epifizară; când apare ulterior, rezultatul este acromegalia . Termenul „acromegalie” înseamnă creșterea membrelor și subestimează considerabil manifestările. Mâinile cresc, iar strângerea de mână umedă și pasoasă este caracteristică. Degetele se lărgesc, iar pacienții poartă inele mai mari; sindromul de tunel carpian este frecvent. De asemenea, picioarele cresc, în special în lățime. Trăsăturile faciale se îngroașă datorită creșterii oaselor craniene și a sinusurilor, iar dimensiunea pălăriei crește. Maxilarul devine mai proeminent, provocând prognatism și malocluzie; spațiile dintre dinți se lărgesc. Fotografiile vechi ale pacientului pot fi utile pentru comparație.

Există macroglosie și hipertrofie a țesutului faringian și laringian; aceasta produce o voce profundă și răgușită și îngreunează intubația. Apneea obstructivă în somn este posibilă. Gușa este uneori prezentă. Hipertensiunea arterială (50%) și cardiomegalia sunt frecvente. În momentul diagnosticării, aproximativ 10% dintre pacienții cu acromegalie au insuficiență cardiacă evidentă, cu dilatare a ventriculului stâng și o fracție de ejecție scăzută. Creșterea în greutate este tipică, în special în detrimentul mușchilor și oaselor. Rezistența la insulină este aproape întotdeauna prezentă, ducând adesea la diabet (30%). Se observă artralgie și artrită degenerativă. Creșterea excesivă a osului vertebral poate provoca stenoză spinală. Polipii colonici sunt frecvenți, în special la persoanele cu papiloame cutanate. Sunt probabile și hiperhidroza, îngroșarea pielii, acneea chistică și zonele de acanthosis nigricans.

Tumorile hipofizare secretoare de hormon de creștere cauzează adesea un anumit grad de hipogonadism, fie din cauza secreției concomitente de prolactină, fie a presiunii directe asupra țesutului hipofizar normal. Scăderea libidoului, impotența, neregularitățile menstruale sau amenoreea sunt frecvente. Hipotiroidismul secundar este uneori prezent ; hipoadrenalismul este neobișnuit. Durerile de cap sunt frecvente. Hemianopsia temporală poate apărea din cauza compresiei chiasmei optice de către creșterea tumorii supraselare.

B. Date de laborator

În scopuri de screening, se poate efectua o măsurare aleatorie a factorului de creștere asemănător insulinei I (IGF-I). Dacă această măsurare este normală pentru vârstă, acromegalia este exclusă. Pentru o evaluare ulterioară, individul trebuie să țină post timp de cel puțin 8 ore (cu excepția apei), să nu prezinte boli acute și să se abțină de la exerciții fizice în ziua testului. Testele sunt efectuate pentru următoarele: IGF-I (în aproape toate cazurile de acromegalie, nivelurile de IGF-I sunt de peste cinci ori mai mari decât concentrația normală), prolactină (PRL) (secretată și în multe tumori producătoare de hormon de creștere), glucoză (diabetul este frecvent

în acromegalie), enzime hepatice și azot ureic din sânge (BUN) (insuficiența hepatică sau renală poate crește în mod înșelător GH), calciu seric (pentru a detecta hiperparatiroidismul), fosfor anorganic seric (adesea crescut), T4 seric liber și TSH (hipertiroidismul poate apărea ca urmare a excesului de TSH; hipertiroidismul secundar este frecvent în acromegalie, iar hipertiroidismul primar poate crește PRL).

Apoi se administrează oral sirop de glucoză (75 g), iar GH-ul seric este măsurat 60 de minute mai târziu; acromegalia este exclusă dacă GH-ul seric este <1 ng/ml (test imunoradiometric [IRMA] sau teste de chemiluminescență). În studiile ultrasensibile privind GH, trebuie observată supresia GH la mai puțin de 0,3 ng/ml pentru a exclude acromegalia.

C. Studii imagistice

La 90% dintre pacienții cu acromegalie, la RMN se observă o tumoră hipofizară. Aceste tumori implică aproape întotdeauna șaua turcică și sinusul cavernos; unele tumori ectopice rare își au originea în osul sfenoid. Acest studiu este aproape întotdeauna mai bun decât tomografia computerizată (CT), în special în perioada postoperatorie. Pe radiografiile craniului, uneori se observă mărirea șeii turcice și o îngroșare a craniului; falange terminale diluate pot fi prezente și la nivelul mâinilor și picioarelor. Pe o vedere laterală a piciorului, se observă îngroșarea pernuței călcâiului.

Diagnostic diferențial

Acromegalia activă trebuie diferențiată de trăsăturile familiale grosiere, mâinile și picioarele mari și prognatismul izolat, precum și de acromegalia inactivă („suprimată"), în care remisia spontană apare din cauza infarctului adenomului hipofizar. Gigantismul indus de GH trebuie diferențiat de statura înaltă familială și de deficitul de aromatază (vezi Osteoporoza).

Este posibil să se observe concentrații serice de GH înșelător de ridicate după exerciții fizice sau din cauza alimentației imediat înainte de testare, a unei boli acute sau a agitației, a insuficienței hepatice sau renale, a malnutriției, a diabetului zaharat sau a tratamentului concomitent cu estrogeni, blocante ale receptorilor P sau clonidină. În timpul adolescenței normale, IGF-I seric crește aproape întotdeauna, iar GH poate să nu fie suprimat.

Complicații

Complicațiile includ hipopituitarism, hipertensiune arterială, - intoleranță la glucoză sau diabet zaharat manifest, cardiomegalie și insuficiență cardiacă. Sindromul de tunel carpian provoacă frecvent slăbiciune a degetului mare și atrofie tenară. Artrita șoldurilor, genunchilor și coloanei vertebrale poate deveni problematică; poate apărea compresia măduvei spinării. Ocazional, defectele câmpului vizual sunt severe și progresive. Pot apărea pierderi acute ale vederii sau paralizii ale nervilor cranieni dacă tumora suferă hemoragie spontană și necroză (apoplexie hipofizară). Persoanele cu acromegalie sunt mai predispuse la dezvoltarea polipilor colonici.

► Tratament

Tratamentul de elecție pentru pacienții cu acromegalie este microchirurgia hipofizară. La mulți pacienți, vindecarea chirurgicală este aparent obținută și simptomele clinice dispar, dar nivelurile serice de GH sau IGF-I rămân crescute postoperator. Dacă nu se observă nicio tumoră reziduală la imagistica prin rezonanță magnetică, pacientul poate fi monitorizat în loc să fie supus unui tratament medical adjuvant costisitor și riscant (vezi mai jos).

A. Microchirurgie hipofizară

La majoritatea pacienților, microchirurgia hipofizară endoscopică transnazală transfenoidală permite îndepărtarea adenomului fără pierderea funcției hipofizei anterioare. La o urmărire de trei ani, 70% dintre indivizi obțin remisie chirurgicală. Nivelurile hormonului de creștere (GH) scad imediat; adesea, diaforeza și sindromul de tunel carpian se ameliorează în ziua următoare intervenției chirurgicale. Intervenția transfenoidală este în general bine tolerată, dar apar complicații la aproximativ 10% dintre pacienți, inclusiv infecție, scurgere de lichid cefalorahidian și hipopituitarism. Chirurgia hipofizară transfenoidală poate fi complicată la persoanele cu sindrom McCune-Albright prin displazie fibroasă a bazei craniului. Hiponatremia se poate dezvolta la patru până la 13 zile postoperator, manifestându-se prin greață, vărsături, dureri de cap, stare generală de rău sau convulsii. Nivelurile serice de sodiu trebuie monitorizate după intervenția chirurgicală. Această complicație este prevenită prin utilizarea de suplimente de sare timp de două săptămâni după procedură. Corticosteroizii sunt administrați în perioada perioperatorie și reduși treptat pe parcursul unei săptămâni până la doze de înlocuire; Administrarea de hidrocortizon se întrerupe și se efectuează un test de stimulare cu tetracosactidă la aproximativ șase săptămâni postoperator. În acest moment, se pot măsura nivelurile serice de T4 (pentru a detecta hipotiroidismul secundar) și se efectuează screening pentru hipogonadism secundar (vezi informațiile din paragrafele anterioare).

B. Droguri

Pacienții care nu obțin remisie clinică sau biochimică după intervenția chirurgicală sunt tratați cu agoniști ai dopaminei (de exemplu, cabergolină), analogi ai somatostatinei, pegvisomant sau o combinație a acestor medicamente. Cabergolina poate fi utilizată mai întâi **deoarece** este un medicament oral; succesul tratamentului cu cabergolină este mai mare în cazul tumorilor care secretă prolactină (PRL) și hormon de creștere (GH), dar poate fi eficientă și la persoanele cu niveluri serice normale de PRL; reduce dimensiunea a 33% dintre aceste tumori cu peste 50%. Doza inițială este de 0,25 mg oral de două ori pe săptămână, care este crescută treptat până la o doză maximă de 1 mg de două ori pe săptămână, dacă este tolerată, în funcție de nivelurile serice de GH și IGF-I. Reacțiile adverse ale cabergolinei includ greață, oboseală, constipație, dureri abdominale și amețeli. Tratamentul prelungit cu doze mari de agoniști ai dopaminei cabergolină, bromocriptină și pergolidă pentru boala Parkinson a dus la unele cazuri severe de boli cardiace valvulare, similare cu cele observate în cazul altor alcaloizi din ergot, cum ar fi metisergida. În astfel de cazuri de boli cardiace valvulare, dozele de cabergolină sau pergolidă au depășit 2,8 mg/zi timp de mai mult de șase luni. Aceste doze sunt rareori utilizate la pacienții cu tumori hipofizare. Într-un studiu efectuat pe 78 de persoane care au luat cabergolină timp de o medie de opt ani, nu s-a observat un risc crescut de boli cardiace valvulare majore, dar s-a observat un risc crescut de calcificare a valvei aortice și regurgitare tricuspidiană ușoară în comparație cu grupul de control. Prin urmare, la pacienții care primesc cabergolină pentru o perioadă extinsă, este recomandabil să se mențină dozele la minimum și să se efectueze ecocardiograme inițiale și periodice.

Octreotida și **lanreotida** sunt analogi ai somatostatinei administrați prin injecție subcutanată. Octreotida se utilizează într-o doză de 20 până la 40 mg intragluteal în fiecare lună. Acetatul de lanreotidă se administrează prin injecție subcutanată intragluteală **în** doză de 60 până la 120 mg în fiecare lună. Indiferent de preparatul utilizat, doza este ajustată până când se obține o concentrație serică de GH mai mică de 2 ng/ml. Acești analogi ai somatostatinei cu acțiune prelungită permit atingerea unei concentrații serice de GH

mai mici de 2 ng/ml la 79% dintre pacienți și a unei concentrații serice normale de IGF-I în 53% din cazuri. Durerile de cap se ameliorează de obicei, iar tumora se micșorează cu 30%. Pacienții acromegalici cu o concentrație serică de GH înainte de tratament mai mare de 20 ng/ml sunt mai puțin predispuși să răspundă la octreotidă sau lanreotidă. Aproximativ 33% dintre pacienți prezintă reacții adverse, cum ar fi dureri la locul injectării, scaune moi sau acolice, disconfort abdominal sau colelitiază. Toți analogii de somatostatină sunt scumpi și trebuie continuați tratamentul pe termen nelimitat sau până când un alt tratament este eficient.

Pegvisomantul este un antagonist al receptorilor hormonului **de creștere** (GH) care blochează producția hepatică de factor de creștere asemănător insulinei I (IGF-1) din acest hormon. Tratamentul cu acest medicament oferă ameliorarea simptomelor și normalizează nivelurile serice de IGF-1 la peste 90% dintre persoanele cu acromegalie. Doza inițială este de 10 mg zilnic, prin injecție subcutanată. Doza de întreținere poate fi crescută cu 5 până la 10 mg la fiecare patru până la șase săptămâni, în funcție de nivelurile serice de IGF-1 și de transaminazele hepatice; doza maximă este de 40 mg zilnic, prin injecție subcutanată. Pegvisomantul nu reduce dimensiunea tumorilor secretoare de GH. Pacienții necesită monitorizare atentă, inclusiv testarea câmpului vizual, monitorizarea nivelului de GH și RMN-ul hipofizar. Reacțiile adverse ale acestui medicament includ reacții la locul injectării, hepatită, edem, simptome asemănătoare gripei, greață și hipertensiune arterială. Lipohipertrofia apare uneori la locul injectării, așa că locurile de injectare trebuie rotite și inspectate. La diabeticii cu acromegalie, agenții hipoglicemianți sunt reduși pentru a evita hipoglicemia în timpul tratamentului cu acest medicament. Eficacitatea pegvisomantului scade odată cu administrarea concomitentă de opioide sau propoxifen. Pegvisomantul a fost detectat în unele teste ale hormonului de creștere (GH), provocând un nivel seric exagerat al GH. Acest medicament este foarte scump.

C. Radiochirurgie stereotactică

Pacienții acromegali care nu obțin remisie completă prin intervenție chirurgicală transfenoidală sau tratament medical pot fi tratați cu **radiochirurgie stereotactică** utilizând un Gamma Knife sau un accelerator liniar adaptat. Radiochirurgia Gamma Knife este preferată deoarece este ușor disponibilă, iar normalizarea IGF-I seric a fost raportată la până la 80% dintre pacienții tratați. Radiochirurgia iradiază cu precizie tumora hipofizară într-o singură ședință și reduce radiațiile către creierul sănătos. Cu toate acestea, nu poate fi utilizată pentru tumorile cu extensie suprasilară din cauza riscului de leziuni ale chiasmei optice. Radiochirurgia este utilizată pentru tumorile hipofizare care invadează sinusul cavernos, deoarece nervii cranieni III, IV, V și VI sunt mai puțin susceptibili la leziuni prin radiații. Această metodă este utilizată și la persoanele care nu s-au ameliorat cu radioterapia convențională. După orice radioterapie la nivelul glandei pituitare, pacientului i se recomandă să ia o doză mică de acid acetilsalicilic în fiecare zi, din cauza riscului crescut de boală a vaselor mici cerebrale.

► Prognoză

Persoanele cu acromegalie au o morbiditate și o mortalitate mai mari din cauza tulburărilor cardiovasculare și a simptomelor acromegalice progresive; cei care au primit deja tratament și au concentrații serice de GH suprimate, cu niveluri de glucoză mai mici de 2,5 ng/ml (radioimunotest) sau mai mici de 1 ng/ml (test imunofluorometric) și concentrații normale de IGF-I ajustate în funcție de vârstă, au o morbiditate și o mortalitate mai scăzute. Chirurgia transfenoidală a glandei pituitare are succes la 80 până la 90% dintre persoanele cu tumori cu diametrul mai mic de 2 cm și concentrații de GH <50 ng/ml. Extinderea tumorii pituitare dincolo de sella turcica, în special invazia sinusului cavernos, reduce probabilitatea remisiunii chirurgicale.

Tratamentul medical adjuvant a dat rezultate foarte bune la pacienții pentru care

intervenția chirurgicală hipofizară nu a avut succes. După intervenția chirurgicală, funcția hipofizară normală este aproape întotdeauna păstrată. Umflarea țesuturilor moi este reversibilă, dar creșterea osoasă este permanentă . Hipertensiunea arterială persistă frecvent în ciuda intervenției chirurgicale reușite. Radioterapia convențională (singură) induce remisie la aproape 40% dintre pacienți după doi ani și la 75% după cinci ani de tratament. Radiochirurgia Gamma Knife sau Cyber Knife reduce nivelurile de GH cu o medie de 77%, iar 20% dintre pacienți obțin o vindecare completă după 12 luni. Persoanele cu adenoame hipofizare care invadează chiasma optică pot fi tratate cu radiochirurgie Cyber Knife, care controlează creșterea tumorii și păstrează vederea la majoritatea pacienților. Radiațiile hipofizare cu particule grele induc remisie la aproape 70% dintre subiecți la doi ani și la 80% la cinci ani. În cele din urmă, radioterapia provoacă un anumit grad de hipopituitarism în aproape toate cazurile. Radioterapia convențională poate provoca un anumit grad de sindrom cerebral organic și predispune la accidente vasculare cerebrale minore. Pacienții trebuie monitorizați pe viață, cu monitorizare regulată a concentrațiilor serice de GH și IGF-I. Concentrațiile de GH mai mari de 5 ng/ml și creșterea nivelurilor acestui factor indică de obicei recurența tumorii.

Hipopituitarismul poate apărea ca urmare a neoplasmului în sine, a intervențiilor chirurgicale la nivelul glandei pituitare sau a radioterapiei. Această tulburare se poate dezvolta la ani după radioterapie, așa că pacienții trebuie să fie monitorizați periodic funcția hipofizară.

Ben-Shlomo A și colab. Acromegalie. Endocrinol Metab Clin North Am. Martie 2008;37(1):101-22. [PMID: 18226732]

Giustina A și colab. Octreotidă intramusculară în doze mari la pacienții cu acromegalie controlată inadecvat prin terapia convențională cu analogi de somatostatină: un studiu randomizat controlat. Eur J Endocrinol. 2009 august;161(2):331-8. [PMID: 19465485]

Kobayashi T. Rezultate pe termen lung ale radiochirurgiei stereotactice cu bisturiu gamma pentru adenoamele pituitare. Prog Neurol Surg. 2009; 22:77-95. [PMID: 18948721]

Melmed S și colab. Grupul de Consens privind Acromegalia. Ghiduri pentru gestionarea acromegaliei: o actualizare. J Clin Endocrinol Metab. Mai 2009;94(5): 1509-17. [PMID: 19208732]

Renehan AG și colab. Acromegalie, hormon de creștere și risc de cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;22(4):639-57. [PMID: 18971124]

Swords FM și colab. Radiochirurgia cu bisturiu gamma: un tratament de salvare sigur și eficient pentru tumorile hipofizare necontrolate în ciuda radioterapiei convenționale. Eur J Endocrinol. Decembrie 2009;161(6):819-28. [PMID: 19773368]

HIPERPROLACTINEMIE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- **Mujeres:** oligomenorrea, amenorrea; galactorrea; infe - cundidad.
- PRL incrementada durante el embarazo.
- **Bărbați:** hipogonadism; scăderea libidoului și disfuncție erectilă; infertilitate.
- Concentrații serice crescute de PRL.
- CT sau RMN arată adesea un adenom hipofizar.

Tabelul 26-2. Cauzele hiperprolactinemiei.

	Patologic		
Acromegalie			
Stimularea cronică a peretelui toracic (post-toracotomie, post-mastectomie, herpes zoster, probleme ale sânilor, acupunctură toracică, inele mamelonare și altele)			
Ciroză			
Boala hipotalamică			
Hipotiroidism. Insuficiență renală.			
(în special cu deficit de zinc) Scleroză multiplă Neuromielită optică Secțiune a tulpinii pituitare			
Tumori secretoare de PRL			
Pseudocieză (sarcină falsă)			
Leziuni ale măduvei spinării			
Lupus eritematos sistemic			
	Fisiológicas	Farmacológicas	
	Ejercicio	Amoxapina	
	Idiopática	Anfetaminas	
	Macroprolactinemia ("PRL grande")	Anestésicos	
	Embarazo Puerperio	Antipsicóticos (convencionales y atípicos)	
	Sueño (fase REM)	Butirofenonas	
	Estrés (traumatismo, operación)	Cimetidina y ranitidina (no incluye famotidina ni nizatidina)	
	Amamantamiento	Estrógenos	
		Hidroxizina	
		Metildopa	
		Metoclopramida	
		Opioides	
		Nicotina	
		Fenotiazinas	
		Inhibidores de la proteasa	
		Progestinas	
		Reserpina	
		Risperidona	
		Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	
		Testosterona	
		Antidepresivos tricíclicos	
		Verapamilo	

► Generalități

Nivelurile crescute de prolactină serică (PRL) în afara perioadei gestaționale pot fi rezultatul multor afecțiuni (Tabelul 26-2). Tumorile hipofizare secretoare de PRL sunt mai frecvente la femei decât la bărbați și sunt aproape întotdeauna sporadice, deși există unele cazuri familiale neobișnuite rezultate din neoplazia endocrină multiplă de tip 1. Aproape toate aceste neoplasme sunt microadenoame (<1 cm în diametru) care nu cresc nici măcar în timpul sarcinii sau cu contraceptive orale. Cu toate acestea, unele prolactinoame gigantice se extind în sinusurile cavernoase și zonele supraselare. Rareori, acestea erodează podeaua șeii turcice pentru a invada sinusurile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hiperprolactinemia de orice origine poate provoca hipogonadism hipogonadotrop și scăderea fertilității. Bărbații prezintă de obicei disfuncție erectilă și scăderea libidoului; ginecomastia este uneori prezentă, dar numai ocazional, însoțită de galactoree. Femeile sunt predispuse la oligomenoree sau amenoree, deși unele mențin - menstruația normală. Galactoreea, definită ca producția de lapte în absența lactației, este frecventă. Aproximativ 70% dintre femeile cu amenoree secundară și galactoree au hiperprolactinemie. În cele din urmă, hipogonadismul netratat crește riscul de osteoporoză.

Prolactinoamele hipofizare pot, de asemenea, secreta GH și pot provoca acromegalie (vezi informațiile din paragrafele anterioare). Tumorile mari pot provoca dureri de cap, tulburări de vedere și - insuficiență hipofizară.

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

B. Date de laborator

Este important să se investigheze afecțiunile care cauzează hiperprolactinemie, în special sarcina (hCG seric), hipotiroidismul (FT4 și TSH serice), nefropatiile (BUN și creatinină serice), ciroza (teste funcționale hepatice) și hiperparatiroidismul (calciu seric). La bărbați, hipogonadismul trebuie investigat prin măsurarea testosteronului seric, LH și TSH liber și total. Femeile cu amenoree trebuie testate pentru hipogonadism, cu niveluri serice de estradiol, LH și FSH. La persoanele cu macroadenoame hipofizare (>3 cm în diametru), prolactina serică (PRL) trebuie măsurată în diluții seriale, deoarece, în caz contrar, tehnicile IRMA pot raporta în mod fals titruri scăzute (așa-numitul „efect de cârlig cu doză mare"). Hipopituitarismul trebuie, de asemenea, investigat, așa cum este descris, la persoanele cu macroprolactinoame sau manifestări de posibil hipopituitarism. Ar trebui luată în considerare utilizarea unei metode de cuantificare a macroprolactinemiei la persoanele cu hiperprolactinemie care sunt relativ asimptomatice și nu au o cauză evidentă a tulburării.

C. Imagistică

RMN-ul hipofizar trebuie efectuat la toți pacienții cu hiperprolactinemie, hipotiroidism sau sarcină indusă de medicamente . Acesta poate evidenția prolactinoame mici, dar nu este întotdeauna posibilă diferențierea clară a acestora de variantele normale.

Diagnostic diferențial

Tabelul 26-2 prezintă cauzele hiperprolactinemiei. Stimularea cronică a mamelonului, piercing-ul mamelonului, mamoplastia de augmentare sau reducere și mastectomia stimulează secreția de PRL. Tumora hipofizară care provoacă acromegalie poate secreta PRL pe lângă GH. Unele cazuri de hiperprolactinemie sunt idiopatice. Mărirea de mărire a glandei pituitare este o variantă normală la femeile tinere. La aproape 10% dintre pacientele cu hiperprolactinemie, se secretă macroPRL, un „PRL mare" relativ inactiv; RMN-ul hipofizar este normal în 78% din cazuri.

Diagnosticul diferențial pentru galactoree include o cantitate mică de lapte matern care poate fi exprimată din mamelon la multe femei care au născut și nu reprezintă un motiv de îngrijorare. Stimularea mameloanelor prin inele, intervenții chirurgicale toracice sau acupunctură poate produce galactoree; nivelurile serice de PRL sunt probabil normale sau minim crescute. Unele femei prezintă galactoree cu niveluri serice normale de PRL, fără o cauză identificabilă (idiopatică). Laptele matern normal poate avea diferite culori pe lângă alb. Galactoreea cu sânge necesită evaluare pentru malignitatea sânului.

► Tratament

Dacă este posibil, medicamentele care determină creșterea PRL trebuie întrerupte. Hiperprolactinemia posthipotiroidism se corectează cu tiroxină.

Femeile cu microprolactinoame și amenoree sau care doresc să utilizeze contraceptive pot utiliza în siguranță contraceptive orale sau terapie de substituție a estrogenului; există un risc minim de stimulare a creșterii microadenomului. Pacientele cu infertilitate și hiperprolactinemie pot fi tratate cu un agonist al dopaminei pentru a îmbunătăți fertilitatea. Femeile care aleg să nu primească tratament prezintă un risc mai mare de a dezvolta osteoporoză și ar trebui să fie supuse densitometriei osoase regulate.

Macroprolactinoamele hipofizare (cu diametrul >10 mm) prezintă un risc mai mare de creștere progresivă, în special în cazul terapiei de substituție cu estrogen sau testosteron sau în timpul sarcinii. Prin urmare, hormonii sexuali nu trebuie utilizați la persoanele cu macroprolactinoame, cu excepția cazului în care acestea sunt în remisie după tratamentul cu un agonist al dopaminei sau o intervenție chirurgicală. Femeile cu macroprolactinoame care rămân însărcinate ar trebui să continue terapia cu agonist al dopaminei pe tot parcursul sarcinii pentru a preveni creșterea tumorii.

A. Agoniști ai dopaminei

Tratamentul inițial de elecție la persoanele cu prolactinoame gigantice și la cele cu hiperprolactinemie care doresc să își restabilească funcția sexuală normală și fertilitatea este administrarea de agoniști ai dopaminei. Dintre acești agoniști derivați din ergot, cabergolina este de obicei cel mai bine tolerată; este prescrisă la o doză inițială de 0,25 mg oral o dată în prima săptămână, urmată de 0,25 mg de două ori în săptămâna următoare și apoi 0,5 mg de două ori pe săptămână. Pot fi necesare creșteri suplimentare ale dozei în fiecare lună, în funcție de nivelurile de prolactină (PRL), până la maximum 1,5 mg de două ori pe săptămână. Medicamentele alternative includ bromocriptina (1,25 până la 20 mg/zi oral). Femeile care prezintă greață în timpul administrării preparatelor orale obțin ameliorarea acestui efect prin inserția vaginală profundă a comprimatelor de cabergolină sau bromocriptină; ocazional, acestea provoacă iritații vaginale. Quinagolida (nu este disponibilă în Statele Unite) este un agonist al dopaminei non-ergot pentru pacienții intoleranți sau rezistenți la medicamentele derivate din această plantă; Doza inițială este de 0,075 mg/zi, administrată oral, care se crește în funcție de necesități și toleranță, până la maximum 0,6 mg/zi. Pacienții cu tumori rezistente la un agonist al dopaminei pot fi trecuți la altul pentru a induce o remisie tolerabilă.

Agoniștii dopaminergici se administrează la culcare pentru a reduce efectele secundare precum oboseala, greața, amețelile și -hipotensiunea ortostatică. Aceste simptome se ameliorează de obicei odată cu reducerea dozei și utilizarea continuă. Eritromelalgia este mai puțin frecventă. Agoniștii dopaminergici pot induce diverse efecte secundare psihiatrice care nu sunt legate de doză și pot dura săptămâni până se rezolvă după întreruperea administrării medicamentului; în consecință, astfel de compuși trebuie utilizați cu precauție la pacienții psihiatrici la care medicamentele antipsihotice au cauzat hiperprolactinemie. Administrarea zilnică de doze mari de cabergolină a cauzat insuficiență cardiacă valvulară la persoanele cu boala Parkinson, similară cu cea observată în cazul altor alcaloizi din ergot, cum ar fi metisergida. Cu toate acestea, într-un studiu efectuat pe 78 de pacienți care au primit cabergolină timp de o medie de opt ani, împotriva prolactinoamelor hipofizare, nu a existat o creștere semnificativă a riscului de insuficiență valvulară, dar a existat un risc mai mare de calcificare a valvei aortice și regurgitare tricuspidiană ușoară comparativ cu...

În cazul administrării pe bază de agoniști ai dopaminei, 90% dintre subiecții cu prolactinom prezintă o scădere a prolactinei serice (PRL) cu 10% sau mai puțin în comparație cu concentrațiile anterioare tratamentului; în medie, 80% dintre pacienții tratați ating în cele din urmă niveluri normale de PRL. Încă din stadiile incipiente, adenomul hipofizar prezintă o contracție, dar efectul maxim poate dura până la un an. Aproape jumătate din prolactinoame (chiar și tumori masive) se contracționează cu peste 50%, iar reducerea volumului în prolactinoamele gigantice poate provoca rinoree în lichidul cefalorahidian. Întreruperea tratamentului după luni sau ani duce adesea la recurența hiperprolactinemiei și galactoree-amenoree. După doi ani de administrare a cabergolină, procentul de pacienți cu niveluri normale

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

de prolactină serică după întreruperea tratamentului este de 32% în cazurile de hiperprolactinemie idiopatică, 21% cu microprolactinoame și 16% cu macroprolactinoame.

Agoniștii dopaminergici restabilesc de obicei rapid fertilitatea, rezultând numeroase sarcini; nu s-au detectat efecte teratogene cu niciunul dintre acești agoniști. Cu toate acestea, femeile cu microadenoame pot necesita întreruperea tratamentului în timpul sarcinii. Macroadenoamele pot crește semnificativ în dimensiune în timpul sarcinii; dacă terapia este întreruptă, aceste femei sunt monitorizate clinic, prin măsurători ale prolactinăi serice (PRL) și testare a câmpului vizual asistată de computer. Femeile cu macroprolactinoame care s-au ameliorat cu agoniști dopaminergici pot utiliza în siguranță contraceptive orale, cu condiția să nu întrerupă tratamentul.

B. Tratament chirurgical

În cazurile de tumori mari cu accident vascular cerebral sau cele care afectează sever câmpul vizual, poate fi necesară o intervenție chirurgicală transfenoidală urgentă la nivelul glandei pituitare. Această procedură se efectuează, de asemenea, electiv la pacienții care nu tolerează sau nu răspund la agoniștii dopaminei. Chirurgia transfenoidală a glandei pituitare este în general bine tolerată, cu o rată a mortalității chirurgicale de <0,5%. Complicațiile (cum ar fi scurgerea de lichid cefalorahidian, meningita, accidentul vascular cerebral sau pierderea vederii) apar în aproximativ 3% din cazuri; sinuzita, perforația septului nazal sau infecția complică aproximativ 6,5% din proceduri. Hiponatremia postoperatorie este destul de frecventă, așa că se recomandă monitorizarea nivelului seric de sodiu în primele două săptămâni după intervenția chirurgicală. În ceea ce privește microprolactinoamele pituitare, neurochirurgii calificați reușesc să normalizeze nivelurile de prolactină (PRL) la 87% dintre pacienți. Rata de recurență este de 13%. Funcția pituitară poate fi prezervată la peste 95% dintre pacienți. Cu toate acestea, rata de succes chirurgical pentru macroprolactinoame este mult mai mică, iar rata complicațiilor este mai mare. Craniotomia este rareori indicată deoarece tumorile, inclusiv cele mari, pot fi de obicei decomprimate prin abord transfenoidal.

C. Radioterapie

Se utilizează numai la persoanele cu macroadenoame care continuă să crească în ciuda agoniștilor dopaminergici. La unii pacienți cu chiasmă optică fără tumoră, este preferabil un singur tratament cu Gamma Knife sau Cybernetic, deoarece este aproape întotdeauna mai sigură și mai convenabilă decât radioterapia convențională. Aceasta din urmă trebuie administrată timp de cinci săptămâni și prezintă un risc semnificativ de hipopituitarism eventual. Alte reacții adverse posibile includ un anumit grad de afectare a memoriei și un risc crescut pe termen lung de tumori secundare și accidente vasculare cerebrale ischemice ale vaselor mici. După radioterapie, se recomandă administrarea de aspirină în doze mici pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral.

Bostwick JR și colab. Hiperprolactinemie indusă de antipsihotice. Farmacoterapie . Ianuarie 2009;29(1):64-73. [PMID: 19113797]

Chahal J și colab. Hiperprolactinemie. Hipofiză. 2008;11(2):141—6. [PMID: 18404389]

Dekkers OM și colab. Recurența hiperprolactinemiei după retragerea agoniștilor dopaminergici: revizuire sistematică și meta-analiză. J Clin Endocrinol Metab. 2010 ian;95(1):43-51. [PMID: 19880787]

Schlechte JA. Tratamentul pe termen lung al prolactinoamelor. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):2861-5. [PMID: 17682084]

Valassi E și colab. Potențiale efecte ale agoniștilor dopaminei asupra valvelor cardiace în hiperprolactinemie. J Clin Endocrinol Metab. 3 februarie 2010. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20130078]

ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES

PROBE TIROIDEALE

Testele pentru tiroxina liberă, triiodotironina (T3) și triiodotironina liberă (FT3) au înlocuit aproape complet măsurătorile tiroxinei totale, ale absorbției rășinii de triiodotironină (RT3U) și ale indicelui de tiroxină liberă (FT4I). Măsurarea concentrațiilor serice „libere” (FT4 și FT3) este deosebit de importantă în situațiile însoțite de concentrații circulante crescute de globulină care leagă tiroxina, cum ar fi în timpul terapiei orale cu estrogen. Metodele ultrasensibile pentru evaluarea TSH-ului seric au înlocuit în mare măsură metodele mai vechi de evaluare a TSH. Tabelul 26-3 indică utilizarea adecvată a testelor tiroidiene.

HIPOTIROIDISM ȘI MIXEDEM

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Slăbiciune, oboseală, intoleranță la frig, constipație, modificări ale greutății corporale, depresie, menoragie, disfonie.
- Piele uscată, bradicardie, fază de revenire întârziată a reflexelor tendinoase profunde.
- Anemie, hiponatremie, hiperlipidemie.
- Concentrația de tiroxină liberă este aproape întotdeauna scăzută.
- TSH este crescut în hipotiroidismul primar.

Informații generale

Hipotiroidismul este frecvent, afectând mai mult de 1% din populația generală și aproape 5% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani. Deficitul de hormon tiroidian afectează aproape toate funcțiile organismului. Severitatea variază de la stări hipotiroidiene ușoare, neobservate, până la mixedem marcat. Retenția de lichide observată în mixedem se datorează acumulării interstițiale.

de mucopolisaharide hidrofile, ceea ce duce la limfedem. Hiponatremia rezultă din afectarea reabsorbției tubulare renale de

Cuadro 26-3. Uso adecuado de las pruebas tiroideas.

	Prueba	Comentarios
Detección		
	Hormona estimulante de la tiroides sérica (TSH) (análisis sensible)	La prueba más sensible para hipotiroidismo e hipertiroidismo primarios
	Tiroxina libre (FT4)	Excelente prueba
Para hipotiroidismo		
	TSH sérica	Alta en hipotiroidismo primario y baja en el secundario
	Anticuerpos contra tiroglobulina y contra tiroperoxidasa	Elevada en la tiroiditis de Hashimoto
Para hipertiroidismo	TSH sérica (análisis sensible)	Suprimida, excepto en tumor hipofisario secretor de TSH o hiperplasia hipofisaria (poco frecuente)
	Triyodotironina (T3) o triyodotironina libre (FT3)	Elevada
	Captación de ^{123}I y gammagrafía	Aumento de captación; difusa en comparación con áreas "calientes" en la gammagrafía
	Anticuerpos contra tiroglobulina y microsomas Inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI); anticuerpos contra receptor para TSH (TSH-R Ab[stim])	Incrementadas en la enfermedad de Graves Casi siempre positiva (65%) en la enfermedad de Graves
Para nódulos tiroideos	Biopsia por aspiración con aguja fina (FNA)	Mejor método diagnóstico para cáncer tiroideo
	Captación de ^{123}I y gammagrafía	El cáncer casi siempre es "frío"; menos fiable que la biopsia por FNA Vascular o avascular
	Gammagrafía con ^{99m}Tc	
	Ecografía	Útil en la biopsia por FNA. Útil en la valoración del riesgo de enfermedad maligna (el bocio multinodular o los quistes puros tienen menor probabilidad de ser malignos). Útil para vigilar los nódulos y a los pacientes después de intervención quirúrgica tiroidea para carcinoma

sodiu din cauza scăderii activității Na $^{+}$-K $^{+}$-ATP-azei.

Hipotiroidismul este cauzat de insuficiența sau rezecția glandei tiroide în sine sau de deficitul de TSH hipofizar (vezi Hipopituitarism mai sus). Această afecțiune trebuie diferențiată de hipotiroidismul funcțional fără tulburări tiroidiene, care nu necesită tratament cu tiroxină (vezi Sindromul pacientului eutiroidian bolnav).

Hipotiroidismul matern în timpul sarcinii duce la scoruri medii ale IQ-ului la nou-născuți cu șapte puncte mai mici decât cele ale copiilor mamelor eutiroidiene.

Gușa poate fi observată atunci când hipotiroidismul este rezultatul tiroiditei, deficitului de iod, anomaliilor enzimelor tiroidiene, medicamentelor goitrogene (litiu, iod, propiltiouracil sau metimazol, fenilbutazonă, sulfonamide, amiodaronă, interferon alfa, interferon fosfor, interleukină-2), goitrogenilor alimentari în zone cu deficit de iod (de exemplu, napi, manioc) sau, rareori, rezistenței periferice la hormonii tiroidieni sau bolilor infiltrative (de exemplu, cancer, sarcoidoză). În tiroidita virală subacută (tiroidita de Quervain), se observă o fază hipotiroidiană după hipertiroidismul inițial. Cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului este tiroidita Hashimoto (vezi secțiunea Tiroidită).

Gușa este aproape niciodată prezentă atunci când hipotiroidismul se datorează distrugerii glandei prin intervenție chirurgicală; radioterapie la nivelul capului, gâtului, pieptului și umerilor sau ^{131}I . Chimioterapia poate reduce funcția tiroidiană, rezultând hipotiroidism. Sunitinib, un inhibitor al protein tirozin kinazei utilizat pentru tratarea malignităților stromale gastrointestinale, produce hipotiroidism primar tranzitoriu la aproape 50% dintre pacienți.

Amiodarona , cu conținutul său ridicat de iod, provoacă hipotiroidism semnificativ clinic la aproape 20% dintre pacienții care o primesc. Hipotiroidismul apare cel mai frecvent la persoanele care au deja tiroidită autoimună și la pacienții care nu au deficit de iod. Nivelurile de T4 sunt normale sau scăzute , iar TSH este crescut, aproape întotdeauna la peste 20 ng/100 ml. La alți 17% se observă creșteri mai ușoare ale TSH, iar subiecții rămân asimptomatici. Dozele mici de amiodaronă sunt mai puțin susceptibile de a provoca hipotiroidism. Pacienții cardiaci cu hipotiroidism simptomatic indus de amiodaronă sunt tratați doar cu T4, suficient pentru a ameliora simptomele. Tulburarea se rezolvă de obicei la întreruperea tratamentului cu amiodaronă. Pacienții cu aport ridicat de iod din alte surse pot dezvolta, de asemenea, hipotiroidism, în special dacă au tiroidită limfocitară.

Hepatita **C** este asociată cu tiroidita autoimună; până la 21% dintre pacienți au anticorpi antitiroidieni, iar 13% au hipotiroidism. Riscul de disfuncție tiroidiană este chiar mai mare atunci când pacienții sunt tratați cu interferon. În 6% din cazuri, tratamentul cu interferoni ***alfa și*** pi poate induce această disfuncție (aproape întotdeauna hipotiroidism, dar uneori hipertiroidism). Odată ce interferonul este întrerupt, remisia spontană apare în peste 50% din cazuri.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Manifestări frecvente. Hipotiroidismul ușor trece adesea nedetectat fără teste de screening de rutină (cum ar fi TSH seric). Simptomele frecvente ale acestei tulburări includ creșterea în greutate, oboseala, letargia, depresia , slăbiciunea, dificultățile de respirație la efort, durerile articulare sau musculare, crampe musculare, menoragia, constipația, pielea uscată, durerile de cap, parestezii, sindromul de tunel carpian, intoleranța la frig și sindromul Raynaud. Semnele fizice includ bradicardia; hipertensiunea arterială diastolică; unghiile fragile și subțiri; subțierea părului; edemul periferic; fața și pleoapele umflate; și paloare sau îngălbenirea pielii (carotenemie). Reflexele tendinoase profunde pot indica, de asemenea, o relaxare întârziată. Oamenii prezintă adesea o glandă tiroidă foarte mărită la atingere (gușă) cauzată de niveluri serice mai ridicate de TSH sau de tulburări de bază ale acelei glande, cum ar fi tiroidita Hashimoto.

2. Manifestări mai puțin frecvente. Manifestările mai puțin frecvente ale hipotiroidismului includ scăderea poftei de mâncare și

pierderea în greutate, răgușeală, diminuarea simțurilor gustului și mirosului și scăderea acuității auzului. Unele persoane raportează dificultăți la înghițire sau disconfort la nivelul gâtului. Multe femei care au menstruație prezintă menoragie, dar unele au oligomenoree sau amenoree. Semnele fizice pot include subțierea jumătăților exterioare ale sprâncenelor; îngroșarea limbii; edem ferm și revărsate în cavitățile pleurale și peritoneale și în interiorul articulațiilor. Poate fi prezentă galactoree. Se observă, de asemenea, cardiomegalie („inimă mixedemică") și revărsate pericardice. Se detectează psihoză, uneori numită „nebunie mixedemică". La persoanele cu hipotiroidism sever, pot apărea hipotermie și stupoare sau comă mixedemică, adesea însoțind o infecție (în special pneumonie). În hipotiroidismul de lungă durată, se poate observa mărirea glandei pituitare din cauza hiperplaziei celulelor care secretă TSH, care este reversibilă după tratamentul tiroidei.

Unii subiecți hipotiroidieni cu tiroidită Hashimoto au manifestări care nu depind de hipotiroidism, ci mai degrabă de alte boli autoimune; unele dintre acestea din urmă care apar mai des la persoanele cu tiroidita menționată anterior sunt boala Addison, hipoparatiroidismul, diabetul zaharat, anemia pernicioasă, sindromul Sjögren, vitiligo, ciroza biliară și boala celiacă.

Boala celiacă este detectată la 5% dintre persoanele cu hipotiroidism cauzat de tiroidita Hashimoto. Pacienții prezintă pierdere în greutate și simptome gastrointestinale. Cu toate acestea, multe persoane cu boală celiacă nu prezintă aceste din urmă simptome, ci mai degrabă manifestări sistemice precum oboseală, depresie, osteoporoză sau osteomalacie, anemie feriprivă, statură mică, pubertate întârziată, amenoree sau fertilitate redusă. Malabsorbția intestinală poate duce la hipovitaminoză, cu apariția echimozei din cauza deficitului de vitamina K, hiperkeratozei din cauza deficitului de vitamina A, durerilor osoase din cauza deficitului de vitamina D sau neuropatiei și ataxiei din cauza deficitului de vitamina E sau B12 .

B. Date de laborator

Hipotiroidismul este o afecțiune frecventă și, în consecință, medicii ar trebui să solicite teste funcționale tiroidiene la orice pacient care prezintă semne sau simptome nespecifice ale acestei afecțiuni. Cel mai bun test de screening pentru hipotiroidism este TSH-ul seric (Tabelul 26-3); în cazurile de hipotiroidism primar, nivelurile de TSH sunt ridicate, dar sunt scăzute sau normale în insuficiența hipofizară. Tiroxina liberă poate fi scăzută sau sub normal. Alte anomalii de laborator sunt frecvent întâlnite: colesterol seric crescut, enzime hepatice și creatin kinază; PRL seric crescut; precum și hiponatremie, hipoglicemie și anemie (cu volum corpuscular mediu normal sau crescut). Analiza spermei arată un număr crescut de spermatozoizi cu structură anormală. La pacienții cu tiroidită autoimună, concentrația de anticorpi împotriva tiroperoxidazei și tiroglobulinei este crescută. Anticorpii antinucleari (ANA) sunt în general prezenți în ser și nu indică lupus.

Intervalul normal pentru concentrațiile ultrasensibile de TSH este în general considerat a fi între 0,4 și 4,0 mU/L. Cu toate acestea, concentrația normală de TSH variază în funcție de vârstă, cu limite mult mai mari la nou-născuți și limite ușor mai mari la copii și vârstnici. La mai mult de 95% dintre adulții sănătoși, concentrația serică de TSH este mai mică de 3,0 mU/L. La pacienții cu TSH seric la limitele superioare ale normalului, riscul de a găsi anticorpi antitiroidieni este mai mare, dar acești pacienți sunt asimptomatici. La unii indivizi eutiroidieni, TSH este ușor crescut, în special la femeile în vârstă (frecvență de 10%). Acești pacienți cu concentrații normale de FT4 sunt considerați a avea hipotiroidism „subclinic" , dar prezintă manifestări subtile ale tulburării (de exemplu, oboseală, depresie, hiperlipidemie) și uneori se ameliorează cu terapia de substituție hormonală tiroidiană. În medie, 18% dintre subiecții cu această formă subclinică vor prezenta ulterior hipotiroidism definit.

C. Imagistică

Studiile radiologice nu sunt de obicei necesare la persoanele cu hipotiroidism. Cu toate acestea, uneori se detectează o gușă la CT sau RMN la nivelul gâtului sau mediastinului (retrosternal). Un timus mărit este adesea identificat în mediastin în cazurile de tiroidită autoimună. La pacienții cu hipotiroidism primar și niveluri serice crescute de TSH, mărirea glandei pituitare din cauza hiperplaziei celulelor tireotrofice este frecvent observată la RMN-ul capului; o astfel de mărire este uneori diagnosticată confundat cu o tumoră pituitară.

Diagnostic diferențial

În populația generală fără boli tiroidiene, se observă adesea numeroase manifestări clinice ale hipotiroidismului (vezi paragrafele precedente). În diagnosticul diferențial, entitățile care trebuie incluse sunt tulburările și medicamentele care provoacă - aberații ale testelor de laborator, rezultând scăderea nivelului seric de T4 sau T3 sau creșterea TSH, fără prezența hipotiroidismului (Tabelul 26-4). În hipotiroidismul primar, se observă frecvent o glandă pituitară mărită din cauza hiperplaziei reversibile a celulelor secretoare de TSH; hiperprolactinemia concomitentă care apare odată cu hipertiroidismul poate duce la un diagnostic greșit al unui adenom pituitar secretor de TSH sau PRL.

eutiroidian **bolnav** trebuie luat în considerare la pacienții cu teste funcționale tiroidiene anormale (de exemplu, niveluri serice scăzute de T4 sau FT4) care nu au boli tiroidiene; afecțiunile care uneori cauzează acest sindrom includ boli severe, privarea calorică sau intervențiile chirurgicale majore. Persoanele care suferă intervenții chirurgicale majore pot prezenta un metabolism periferic accelerat al T4 seric la forma inversă a T3 (rT3). În plus, la mulți pacienți în stare critică apare un inhibitor circulant al legării hormonului tiroidian de proteinele serice care leagă tiroxina (TBP) , provocând niveluri înșelător de scăzute de RT3U și un FT4I calculat foarte scăzut . Prezența unor niveluri serice foarte scăzute de T4 în bolile nontiroidiene

severe

Tabelul 26-4. Factori care pot cauza modificări ale testelor de laborator ce pot fi confundate cu hipotiroidismul primar.[61]

T4 sau T_3 seric scăzut	TSH sérica alta
Eroare de laborator	Error de laboratorio
Tulburări psihiatrice acute Ciroză	Enfermedad autoinmunitaria (interferencia en la prueba)
Sindromul nefrotic	Anticuerpos heterófilos
Deficit familial de globulină care leagă tiroida	Anticuerpos antirratón
Boală gravă	Ejercicio extenuante (agudo)
Droguri	Privación de sueño (aguda)
Androgeni	Recuperación de enfermedad no tiroidea (transitoria)
Asparaginază	Internamientos psiquiátricos agudos (14% son transitorios)
Carbamazepină	Vejez, sobre todo mujeres (10%, incrementos leves)
Hidrat de cloral	
Corticosteroizi	
Diclofenac (T_3)	
Didanozină	
Fenclofenac	
Fluorouracil	
Halofenat	
Mitotano	
Naproxen (T3)	
Acid nicotinic	
Oxcarbazepină	
Fenobarbital	
Fenitoină (T4 total poate fi scăzut până la 2 pg/100 ml)	
Salicilați (doze mari)	
Sertralină	
Stavudină	

Tratamentul cu T_3 Poate apărea pneumonie bacteriană. Megacolonul a fost descris în hipertiroidismul de lungă durată . Psihozele organice cu iluzii paranoide („nebunie mixedemică") au fost rareori observate. Este neobișnuit ca medicamentele tiroidiene să declanșeze o criză suprarenală. Hipertiroidismul este o cauză rară de infertilitate, dar se poate ameliora cu medicamente tiroidiene. Sarcina la o femeie cu hipotiroidism netratat duce de obicei la avort spontan. La persoanele netratate, se observă mărirea șeii turcice și chiar tumori secretoare de TSH bine definite. Aceste mase scad în dimensiune după inițierea terapiei de substituție.

Criza mixedemică denotă hipotiroidism sever care poate fi fatal; manifestările sunt mai intense. Persoanele afectate prezintă deficite mentale, de la confuzie la somnolență și comă (datorată mixedemului). Uneori se observă convulsii și semne anormale ale sistemului nervos central. Persoanele prezintă hipotermie severă, hipoventilație, hiponatremie, hipoglicemie și hipotensiune arterială. Pot apărea rabdomioliză și leziuni renale acute. Coma mixedemică apare cel mai adesea la femeile în vârstă care au suferit un accident vascular cerebral sau care au întrerupt administrarea de medicamente pe bază de tiroxină; este de obicei indusă de o infecție subiacentă; de boli cardiace, respiratorii sau ale sistemului nervos central; de expunerea la frig; sau de utilizarea de medicamente. Rata mortalității în cazul comei mixedemice este ridicată. Pacienții cu mixedem sunt extrem de sensibili la opioide, iar dozele obișnuite de opioide pot provoca moartea. Pacienții cu mixedem sever pot avea hiponatremie severă, rezistentă la tratament.

► Tratament

Înainte de începerea terapiei de substituție hormonală tiroidiană, este necesară evaluarea pacientului hipotiroidian pentru insuficiență suprarenală, motiv pentru care necesită evaluare și tratament concomitent.

A. Inițierea tratamentului pentru hipotiroidism

Adulții tineri și persoanele de vârstă mijlocie sănătoase, în rest sănătoase, cu hipotiroidism pot fi tratați inițial cu tiroxină orală, în doze de 25 până la 75 mcg zilnic. Dozele mai mici sunt utilizate pentru hipotiroidismul ușor, în timp ce dozele mai mari sunt utilizate pentru hipotiroidismul cu simptome mai severe. Femeile însărcinate cu hipotiroidism marcat pot începe tratamentul cu levotiroxină în doze mai mari, de 100 până la 150 mcg, administrate oral, zilnic. Această doză poate fi crescută în funcție de răspunsul clinic și de măsurătorile TSH serice, cu scopul de a atinge un nivel de TSH între 0,4 și 2,0 mU/L. Necesarul zilnic mediu de tiroxină este de 1,7 mcg/kg pentru adulții tineri și persoanele de vârstă mijlocie și de 1 mcg/kg pentru vârstnici; prin urmare, necesarul final de hormoni variază considerabil în funcție de doza de tiroxină. Alimentele interferează ușor cu absorbția acesteia, așa că se recomandă administrarea acesteia dimineața, după postul peste noapte, ideal cu 30 până la 60 de minute înainte de micul dejun. Acest timp ar trebui să devină un obicei zilnic. După începerea administrării zilnice, se observă creșteri semnificative ale nivelurilor serice de T4 în decurs de una până la două săptămâni, iar concentrațiile se apropie de nivelurile maxime în decurs de trei până la patru săptămâni .

Pacienții cu boală coronariană și cei cu vârsta peste 60 de ani primesc doze inițiale mai mici de levotiroxină (25 până la 50 mcg

[61]Poate coexista cu hipotiroidismul primar adevărat.
T4 , levotiroxină ; T3 , triiodotironină; TSH, hormon stimulator tiroidian.

Acest lucru are un prognostic rezervat. TSH-ul seric tinde să fie suprimat în bolile non-tiroidiene severe, ceea ce face foarte dificil diagnosticul hipotiroidismului primar concomitent, deși prezența gușii sugerează diagnosticul.

Clinicianul trebuie să decidă dacă pacienții aflați în stare critică (cu niveluri serice scăzute de T4 , dar fără TSH crescut) au hipotiroidism din cauza insuficienței hipofizare. Este foarte puțin probabil ca pacienții fără simptome anterioare de leziuni cerebrale sau hipopituitarism să dezvolte brusc hipopituitarism în timpul unei boli fără legătură. Persoanele cu diabet insipid, hipopituitarism și alte semne de leziuni ale sistemului nervos central pot primi T4 empiric .

La persoanele care primesc dopamină intravenos pentru o perioadă lungă de timp, se poate dezvolta un adevărat hipotiroidism secundar din cauza supresiei directe a celulelor secretoare de TSH de către acest medicament . Unele medicamente anticonvulsivante pot determina scăderea concentrațiilor serice de T4 prin accelerarea conversiei hepatice a T4 în T3 ; TSH-ul seric rămâne normal.

Complicații

Cele mai frecvente complicații sunt de origine cardiacă și apar ca o consecință a bolii coronariene sau a insuficienței cardiace congestive, care poate fi declanșată de un tratament tiroidian excesiv de intensiv. Subiecții cu hipotiroidism sever au o susceptibilitate mai mare de a dezvolta aceste complicații.

zilnic); la acești pacienți se pot utiliza doze inițiale mai mari dacă hipotiroidismul este sever. Doza poate fi crescută cu 25 mcg la fiecare una până la trei săptămâni până la obținerea eutiroidismului. Persoanele hipotiroidiene cu cardiopatie ischemică pot începe terapia tiroidiană după angioplastie coronariană sau bypass coronarian.

În **criza de mixedem** , trebuie administrate intravenos doze inițiale mari de levotiroxină, deoarece mixedemul în sine interferează cu absorbția intestinală a medicamentului . Se administrează o doză de încărcare de 400 mcg de levotiroxină sodică, urmată de 50 până la 100 mcg intravenos zilnic. La pacienții cu suspiciune de insuficiență coronariană, se administrează o doză mai mică. La pacienții cu comă mixedemică, liotironina (triiodotironina) se administrează intravenos în doză de 5 până la 10 pg la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore. Dacă pacientul este hipotermic, căldura trebuie asigurată doar cu pături, deoarece încălzirea mai rapidă poate precipita colapsul cardiovascular. Pacienții cu hipercapnie necesită intubație și ventilație mecanică asistată. Infecțiile trebuie identificate și tratate agresiv. Când se suspectează insuficiența suprarenală concomitentă, se inițiază tratamentul cu hidrocortizon, 100 mg intravenos, urmat de 25 până la 50 mg la fiecare 8 ore.

B. Monitorizarea și optimizarea tratamentului hipotiroidismului

Este important să se sublinieze pacientului că administrarea levotiroxinei trebuie continuată pe termen lung și că vor fi necesare reevaluări clinice regulate. În cazurile care implică mai multe persoane cu hipertiroidism, de obicei, în cele din urmă se selectează o doză de întreținere stabilă.

Dozele de tiroxină trebuie uneori crescute dacă pacienții primesc concomitent medicamente care intensifică metabolismul tiroxinei la nivel hepatic (cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul, primidona, fenitoina, rifabutină, rifampicină și imatinib). Amiodarona poate crește sau reduce dozele necesare ale acestui hormon, ceea ce face esențiale măsurătorile seriale ale TSH-ului seric și ajustările dozei de tiroxină. Malabsorbția acestui hormon poate fi cauzată de administrarea concomitentă de agenți de legare, cum ar fi preparate de fier (inclusiv fier din multivitamine), fibre alimentare, raloxifen, sucralfat, antiacide pe bază de hidroxid de aluminiu, sevelemer, orlistat, suplimente de calciu și magneziu și suplimente proteice din soia sau lapte de soia. Rășinile care leagă acizii biliari, cum ar fi colestiramina și colesevelamul, se leagă de T4 și îi afectează absorbția, chiar dacă sunt administrate cu 5 ore înainte. Inhibitorii pompei de protoni reduc aciditatea gastrică, ceea ce interferează ușor cu absorbția levotiroxinei. Tulburările gastrointestinale interferează cu absorbția tiroxinei și includ boala celiacă, enteropatia inflamatorie, intoleranța la lactoză, gastrita *cauzată de Helicobacter pylori* și gastrita atrofică.

Biodisponibilitatea preparatelor de tiroxină variază cu până la 14%; această diferență în prezentările T4 poate avea implicații clinice subtile, dar semnificative și, din acest motiv, pacientului i se recomandă să continue utilizarea aceleiași mărci de tiroxină sau a versiunii generice de la același producător.

De obicei, femeile cu hipotiroidism necesită doze mai mari de T4 în timpul sarcinii și în timpul terapiei orale cu estrogen. În schimb, necesarul de T4 al femeilor scade în general după naștere, întreruperea terapiei orale cu estrogen și menopauză.

Nu există o doză optimă standardizată de levotiroxină; prin urmare, doza fiecărui pacient trebuie să se bazeze pe o evaluare clinică amănunțită. Concentrațiile serice de TSH sunt utile pentru selectarea dozei optime, dar este important să se ia în considerare răspunsul clinic și să nu se bazeze exclusiv pe aceste concentrații pentru a determina doza optimă de tiroxină pentru fiecare individ.

În timpul **sarcinii,** este de maximă importanță administrarea unei doze adecvate de levotiroxină femeii hipotiroidiene. Fătul depinde, cel puțin parțial, de concentrația de T4 de la mamă pentru dezvoltarea sistemului nervos central , în special în al doilea trimestru. Din acest motiv, este important să se măsoare cu atenție concentrațiile serice de TSH (FT4 I sau FT4 în hipopituitarism) la femeile hipotiroidiene la fiecare patru până la șase săptămâni și să se crească treptat doza de înlocuire a T4 , după cum este necesar (Capitolul 19, Obstetrică și Tulburări Obstetricale).

Se observă o variație individuală considerabilă în ceea ce privește necesitatea înlocuirii suplimentare a hormonului T4 în timpul sarcinii. O creștere a necesarului de tiroxină a fost observată de la începutul celei de-a cincea săptămâni de gestație. Din acest motiv, la femeile care necesită acest hormon ca înlocuitor, este prudent să se crească dozele cu aproximativ 30% imediat ce sarcina este confirmată; până la mijlocul gestației, acestea necesită, în medie, o creștere de 47% a dozelor de tiroxină.

Doza crescută de T4 necesară în timpul sarcinii depinde de mai mulți factori: 1) Nivelurile mai ridicate de estrogen în timpul gestației cresc nivelurile serice de globulină care leagă tiroxina (TBG), scăzând astfel nivelurile de T4 . 2) Deiodinaza placentară stimulează rata de reînnoire a T4 . 3) Suplimentele de fier și multivitaminele prenatale care conțin fier se leagă de T4 ingerat și reduc absorbția acestuia în intestin. În mod similar, suplimentele de calciu scad, de asemenea, absorbția de T4 . Din aceste motive, este important ca persoanele să își ia doza de înlocuire a T4 cu cel puțin 4 ore înainte sau după administrarea acestor suplimente . Cantitatea necesară de înlocuire a T4 după naștere revine de obicei la nivelurile de dinainte de sarcină.

Nivelurile serice de TSH scad de obicei, în timp ce nivelurile de FT4I cresc în primul trimestru de sarcină . Acest lucru se datorează probabil faptului că nivelurile ridicate de hCG în acest trimestru prezintă omologie structurală cu TSH, stimulând astfel producția de hormoni tiroidieni. Multe femei cu niveluri serice scăzute de TSH în primul trimestru sunt eutiroidiene. FT4I seric este util pentru evaluarea funcției tiroidiene la femeile însărcinate, în special în primul trimestru.

Nivelurile serice crescute de TSH indică faptul că înlocuirea cu levotiroxină este insuficientă. Prin urmare, înainte de creșterea dozei de T4, este important să se evalueze cooperarea pacientului și să se întrebe dacă a prezentat angină pectorală. De asemenea, este important să se ia în considerare următoarele situații: nivelurile ridicate de TSH la o persoană care primește doze standard de înlocuire a T4 pot indica o absorbție slabă a levotiroxinei din cauza administrării concomitente de agenți de legare (vezi paragrafele anterioare) sau cu alimente (în loc de pe stomacul gol). Absorbția slabă de T4 este observată și în sindromul de intestin scurt; absorbția poate fi îmbunătățită prin administrarea de ulei de trigliceride cu lanț mediu. Absorbția redusă de T4 poate rezulta, de asemenea, din diaree de orice cauză sau malabsorbție din cauza unor afecțiuni coexistente, cum ar fi boala celiacă (sprue), enterita regională, boala hepatică sau insuficiența pancreatică exocrină.

Concentrațiile serice de TSH pot crește tranzitoriu în bolile psihiatrice acute și în timpul recuperării după afecțiuni non-tiroidiene. Bolile autoimune provoacă creșteri false ale TSH prin interferarea cu măsurarea acestuia. Valorile crescute ale TSH pot rezulta, de asemenea, din tumori hipofizare secretoare de tirotropină. TSH poate fi crescut de fenotiazine și antipsihotice atipice.

Nivelurile serice scăzute sau absente ale TSH pot indica o administrare excesivă de levotiroxină. Nivelurile serice de TSH (măsurate folosind un test sensibil) care sunt sub intervalul de referință (0,4 până la 4,0 mU/L) sunt considerate de experți ca fiind „scăzute" (0,04 până la 0,4 mU/L) sau „suprimate" sau absente

(<0,03 mU/L). Dacă un pacient din această categorie prezintă semne de hipertiroidism, doza de levotiroxină trebuie redusă. Cu toate acestea, multe persoane cu niveluri serice scăzute de TSH nu prezintă simptome de hipertiroidism și, în astfel de cazuri, este important să se determine dacă este prezent hipopituitarism sau o boală extratiroidiană gravă, care ar putea provoca scăderea nivelurilor serice de TSH fără hipertiroidism. Unele medicamente, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), opioidele, nifedipina, verapamilul și corticosteroizii administrați urgent, pot, de asemenea, să scadă nivelurile de TSH. Dacă astfel de probleme nu sunt prezente, un pacient eutiroidian clinic cu un nivel scăzut de TSH trebuie să primească o doză mai mică de levotiroxină. La pacienții care dezvoltă simptome de hipotiroidism în ciuda unei doze reduse de levotiroxină, se pot relua dozele mai mari, cu excepția cazului în care este prezentă boala coronariană.

Unii pacienți hipotiroidieni care primesc levotiroxină se plâng de simptome similare cu cele observate în hipotiroidism, în special oboseală, chiar dacă nivelurile serice de TSH sunt normale sau chiar scăzute. Aceștia necesită o evaluare atentă pentru afecțiuni coexistente, cum ar fi insuficiența suprarenală, hipogonadismul, anemia, boala celiacă sau depresia. Dacă astfel de probleme sunt excluse sau tratate, iar simptome similare cu cele observate în hipotiroidism persistă în ciuda nivelurilor serice normale sau scăzute de TSH, poate fi utilă măsurarea T3 seric (FT3 la femeile însărcinate și la femeile care primesc estrogeni orali). Dacă T3 este scăzut sau la limitele inferioare ale normalului, persoana poate beneficia de o creștere prudentă a dozei de levotiroxină; dacă se obține un beneficiu clinic net, se continuă administrarea dozei mai mari. Pacienții cu TSH seric scăzut (0,04 până la 0,4 mU/L) nu prezintă un risc crescut pe termen lung de boli cardiovasculare, aritmii sau fracturi. Cu toate acestea, cei cu concentrații serice de TSH scăzute sau absente (<0,03 mU/L) nu prezintă un risc crescut de apariție a acestor efecte adverse și, în astfel de cazuri, se recomandă monitorizarea pe termen lung pentru aritmii atriale și osteoporoză.

Unii pacienți hipotiroidieni raportează stare generală de rău și creștere în greutate, chiar dacă dozele de substituție a tiroxinei sunt suficiente pentru a produce TSH în limitele scăzute ale normalului. Acești pacienți au concentrații serice scăzute de T3 liber; aceștia pot prefera subiectiv amestecurile combinate de T4/T3 în locul T4 singur și pot prezenta pierdere în greutate . Într-un studiu dublu-orb efectuat în Olanda pe 141 de subiecți hipotiroidieni, mulți au preferat subiectiv un preparat combinat de T4/T3 în raporturi de 5 :1 sau 10:1 pentru suprimarea TSH, până la punctul în care satisfacția a fost adesea corelată cu pierderea în greutate. Preparatele combinate de T4/T3 disponibile comercial includ Armour Thyroid (derivat din tiroida porcină) și Thyrolar (combinații de T4 și T3 sintetic într -un raport de 4:1). Preparatele combinate pot fi, de asemenea, de tip compus. La trecerea de la preparatele cu tiroxină la cele cu T4/T3 , se știe că 100 pg de tiroxină sunt echivalente în medie cu 60 mg de preparate Armour Thyroid și Thyrolar-1 (50 pg de tiroxină cu 12,5 mg de triiodotironină).

► Prognoză

Hipotiroidismul indus de interferon ***se remite*** în primele 17 luni de la întreruperea tratamentului cu medicamentul la 50% dintre pacienți . Subiecții cu hipotiroidism ușor cauzat de tiroidita Hashimoto au o rată de remisie de 11%. Dacă tratamentul pentru hipotiroidism este inițiat prompt, apar transformări remarcabile atât în aspect, cât și în funcția mentală. În general, starea de normalitate este restabilită, deși apar recurențe dacă tratamentul este întrerupt. Per total, răspunsul la tratamentul tiroidei este foarte satisfăcător. Cu toate acestea, pacienții hipotiroidieni netratați cu crize de mixedem au o rată a mortalității care se apropie de 100%. Chiar și cu tratament optim, mortalitatea la persoanele cu crize de mixedem variază de la 20% la 50%.

Abalovich M și colab. Managementul disfuncției tiroidiene în timpul sarcinii și postpartum: un ghid de practică clinică al Societății Endocrine. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92 (8 Suppl):S1-47. [PMID: 17948378]

Adler SM și colab. Sindromul bolii nontiroidiene. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008 sept.;36(3):657-72. [PMID: 17673123]

Bach-Huynh TG și colab. Momentul administrării levotiroxinei afectează concentrația serică de tireotropină. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94(10):3905-12. [PMID: 19584184]

Fitzgerald PA. Hipotiroidism. http://knol.google.com/k/paul/hypothyroidism/muAutpdJ/nreXcw#

Flynn RW și colab. Concentrația serică a hormonului stimulator tiroidian și morbiditatea cauzată de bolile cardiovasculare și fracturi la pacienții tratați pe termen lung cu tiroxină. J Clin Endocrinol Metab. 2010 ian;95(1):186-93. [PMID: 19906785]

Kim BW și colab. Pentru unii: Înlocuirea cu L-tiroxină s-ar putea să nu fie suficientă: o justificare genetică. J Clin Endocrinol Metab. 2009 mai;94(5):1521-3. [PMID: 19420275]

Liwanpo L și colab. Afecțiuni și medicamente care interferează cu absorbția tiroxinei . Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Decembrie 2009;23(6):781-92. [PMID: 19942153]

HIPERTIROIDISM (tireotoxicoză)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Transpirații, pierdere sau creștere în greutate, anxietate, scaune moi, intoleranță la căldură, iritabilitate, oboseală, slăbiciune, tulburări menstruale.

► Tahicardie, piele caldă și umedă, privire fixă, tremur.

► În boala Graves: gușă (adesea cu sufluri), oftalmopatie.

► În hipertiroidismul primar: TSH supresat; T4 crescut , tiroxină liberă, triiodotironină și triiodotironină liberă crescute.

► Informații generale

Termenul „tireotoxicoză” se referă la manifestări clinice asociate cu concentrații serice excesive de T4 sau T3 pentru individ (hipertiroidism). Concentrațiile serice de TSH sunt scăzute în hipertiroidismul primar; cu toate acestea, unele afecțiuni și medicamente modifică testele de laborator și pot duce la un diagnostic greșit al hipertiroidismului la persoanele eutiroidiene (Tabelul 26-5). Cauzele sunt numeroase, așa cum sunt descrise mai jos.

A. Boala Graves

Boala Graves (cunoscută sub numele de boala Basedow în Europa) este cea mai frecventă cauză de tireotoxicoză. Este o afecțiune autoimună care afectează glanda tiroidă, caracterizată prin creșterea sintezei și eliberării hormonilor tiroidieni. Această afecțiune este mult mai frecventă la femei decât la bărbați (8:1) și începe de obicei între 20 și 40 de ani. Uneori este însoțită de oftalmopatie infiltrativă (exoftalmie Graves) și, mai rar, de dermopatie infiltrativă (mixedem pretibial). De obicei, timusul este hiperplazic și mărit. Boala Graves este uneori asociată cu alte afecțiuni autoimune sistemice, cum ar fi anemia pernicioasă, miastenia gravis și diabetul zaharat.

Tabelul 26-5. Factori care pot altera rezultatele de laborator și pot fi confundați cu hipertiroidismul clinic primar spontan.[62]

T4 sau T3 seric ridicat	TSH sérica baja
Eroare de laborator	Error de laboratorio
Colectarea serului într-o fiolă umplută cu barieră de gel pentru T3	Nódulo tiroideo o tiroides autónoma
Tulburări psihiatrice acute (30%)	Administración aguda de corticoes- teroides
Boli medicale acute (de exemplu, porfirie intermitentă acută)	Eutiroides de la vejez
SIDA (globulină legată de tiroidă crescută)	Enfermedad no tiroidea (grave)
Autoimunitate	Embarazo (sobre todo con vómito matutino)
Hepatită: acută sau cronică activă	Tumores trofoblásticos secretores de hCG
Ciroza biliară primară	Fármacos
Sarcina (în special în cazul grețurilor matinale)	Hormona tiroidea
Hiperemeză gravidică	Anfetaminas
Anomalii de fixare a tiroidei	Dopamina
Rezistență familială generalizată la hormonul tiroidian (sindromul Refetoff)	Agonistas de la dopamina
Droguri	Antagonistas de los conductos del calcio (nifedipina, verapa- milo)
Amiodaronă	
Amfetamine	
Clofibrat	
Estrogeni (orali)	
Heparină (metodă de dializă)	
Heroină	
Tratament cu hormoni tiroidieni cu metadonă	
Perfenazină	
Tamoxifenul are	

o tendință familială de apariție, iar studiile de histocompatibilitate au indicat o legătură cu grupurile HLA-B8 și HLA-DR3. Patogeneza hipertiroidismului în boala Graves implică formarea de autoanticorpi care se leagă de receptorul TSH de pe membranele celulelor tiroidiene și stimulează hiperfuncția glandei.

Administrarea suplimentară de iod prin alimente poate declanșa boala Graves, iar incidența crescută este aceeași cu cea observată în țările care au implementat programe naționale de fortificare a sării de masă comerciale cu iodură de potasiu; această creștere a bolii Graves durează de aproximativ patru ani. În mod similar, persoanele care au primit iodură de potasiu sau amiodaronă (care conține iod) prezintă un risc crescut de a dezvolta această boală.

Persoanele cu boala Graves prezintă un risc crescut de a dezvolta sindromul Sjögren, boala Addison, alopecia areata, vitiligo, boala celiacă, diabet zaharat autoimun de tip 1, hipoparatiroidism, miastenia gravis și cardiomiopatie.

B. Gușă multinodulară toxică și adenoame tiroidiene

Adenoamele tiroidiene toxice autonome pot fi solitare (boala Plummer) sau multiple (gușă multinodulară toxică). **Boala Jodbasedow** , sau hipertiroidismul indus de iod , apare la pacienții cu gușă multinodulară după consumul unor cantități mari de iod prin dietă sau sub formă de substanțe de contrast radiografice sau medicamente, în special amiodaronă. Această boală nu este însoțită de oftalmopatie infiltrativă sau dermopatie.

C. Tiroidita subacută (tiroidita de Quervain)

Tiroidita subacută se prezintă aproape întotdeauna cu o mărire și o sensibilitate moderată a tiroidei, precum și cu hipertiroidism. Se crede că este rezultatul unei infecții virale. Dacă glanda este insensibilă , tulburarea se numește „tiroidită silențioasă”. Hipertiroidismul este urmat de hipotiroidism. Pacienții care iau litiu dezvoltă rareori tireotoxicoză din cauza tiroiditei silențioase. Simptomele seamănă cu cele ale unui episod maniacal, astfel încât diagnosticul este adesea ratat.

D. Tireotoxicoză fictivă

Pseudo-tireotoxicoza este cauzată de ingestia unor cantități excesive de hormon tiroidian exogen. Focare izolate de tireotoxicoză au apărut în urma consumului de carne de vită tocată contaminată cu glandă tiroidă bovină.

E. Struma ovariană

Țesutul tiroidian este prezent în aproximativ 3% din tumorile dermoide și teratomele ovariene. Acest țesut poate secreta hormoni independent, datorită prezenței unui nodul toxic sau în conjuncție cu glanda tiroidă la femei, ca în boala Graves sau gușa multinodulară toxică.

F. Tumora pituitară

Hipersecreția de TSH în glanda pituitară poate fi cauzată de o tumoră și este o cauză mai puțin frecventă de hipertiroidism. În tirotoxicoza adevărată, TSH-ul seric este crescut sau normal. Hiperplazia hipofizară este identificată la RMN ca mărire a glandei pituitare fără un adenom definit. Această tulburare pare să rezulte din feedback-ul scăzut al tiroxinei în glanda pituitară. Poate fi familială, dar se dezvoltă frecvent și din hipotiroidismul prelungit, netratat, în special la tineri.

G. Tiroidită

Tiroidita Hashimoto provoacă hipertiroidism tranzitoriu în timpul fazei distructive inițiale. Acest lucru se observă și la unele paciente care primesc interferon alfa, interferon protează și interleukină-2. Termenul de tiroidită puerperală se referă la tiroidita Hashimoto care apare în primele șase luni după naștere. Este destul de frecventă, apărând la 5 până la 10% dintre femeile din Statele Unite în perioada

[62]Poate coexista cu hipertiroidismul clinic real.

T4 , levotiroxină; T3 , triiodotironină ; TSH, hormon tiroidian stimulant; hCG, gonadotropină corionică umană; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene.

postpartum. Hipertiroidismul rezultă din eliberarea hormonului tiroidian stocat în urma afectării tiroidei (vezi Tiroidită). Tiroidita și hipertiroidismul apar, de asemenea, la pacientele care primesc chimioterapie pe bază de sunitinib.

H. Sarcina și tumorile trofoblastice

Prevalența hipertiroidismului în sarcină (cauzat în mare parte de boala Graves) este de aproximativ 0,2%. Struma ovariană este rară. Produsele concepției prezintă un risc crescut de restricție a creșterii intrauterine , prematuritate și tireotoxicoză tranzitorie din cauza transferului de anticorpi anti-receptor de tirotropină (TRAb) prin placentă.

În general, hCG are o afinitate scăzută pentru receptorii tiroidieni TSH, dar concentrațiile serice crescute de hCG pot produce o activare suficientă a receptorilor pentru a provoca tireotoxicoză. Hipertiroidismul gestațional ușor poate apărea în primele patru luni de sarcină, perioadă în care nivelurile de hCG sunt crescute. Femeile însărcinate sunt mai predispuse la dezvoltarea tireotoxicozei și a hiperemezei gravidice dacă au niveluri crescute de asialo-hCG, subfracțiunea hCG cu afinitate mai mare pentru receptorii TSH.

Tireotoxicoza poate fi cauzată și de concentrații serice ridicate de hCG, așa cum se observă în sarcina molară, coriocarcinom și cancere testiculare.

I. Carcinomul tiroidian

Carcinomul metastatic funcțional al tiroidei este o cauză rară de tireotoxicoză. Hipertiroidismul poate fi indus prin administrarea de hormon tiroidian stimulator uman (rhTSH) modificat prin inginerie biologică, înainte de terapia cu iod radioactiv sau ecografii (vezi secțiunea Cancer tiroidian).

J. tireotoxicoză indusă de amiodaronă

Amiodarona conține 38% iod în greutate, iar timpul de înjumătățire prin eliminare poate ajunge la 100 de zile. În Statele Unite, hipertiroidismul apare la aproximativ 3% dintre persoanele care primesc acest medicament; incidența este mai mare în Europa și în zonele geografice cu deficit de iod (20%). Hipertiroidismul reapare la patru luni până la trei ani de la începerea tratamentului cu amiodarona și poate apărea, de asemenea, la luni de la întreruperea tratamentului cu medicamentul.

Tireotoxicoza de tip I indusă de amiodaronă este cauzată de producția activă de exces de hormon tiroidian sau poate apărea prin două mecanisme: 1) Iodul liber poate provoca gușă multinodulară toxică la persoanele cu deficit de iod care aveau deja noduli tiroidieni autonomi (fenomenul Jodbasedow); acest lucru se întâmplă rar în țările cu suficiență generală de iod, cum ar fi Statele Unite. Absorbția iodului radioactiv de către tiroidă variază de la ușoară la ridicată. 2) Excesul de iod liber poate declanșa un atac imun asupra tiroidei și uneori poate provoca boala Graves, care este adesea însoțită de mărirea difuză a glandei și apariția de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene (70%). Tireotoxicoza de tip II indusă de amiodaronă este cauzată de tiroidită distructivă, în care hormonul tiroidian stocat este eliberat din celulele deteriorate. Hipertiroidismul durează una până la trei luni, iar apoi se poate dezvolta hipotiroidism.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tireotoxicoza, indiferent de cauză, produce manifestări diverse de intensitate variabilă la diferiți indivizi. Pacienții pot raporta nervozitate, neliniște, intoleranță la căldură, transpirații crescute, mâncărime, oboseală, slăbiciune, crampe musculare, scaune frecvente sau modificări de greutate (de obicei pierdere în greutate). Pot apărea și palpitații sau angina pectorală. Femeile raportează adesea nereguli menstruale.

Semnele de tireotoxicoză includ tremururi fine ale degetelor în repaus, piele caldă și umedă, hiperreflexie, subțierea părului și onicoliză. Tireotoxicoza cronică poate provoca osteoporoză, iar la câțiva pacienți, apar ipohota digitală și umflarea degetelor (acropahie).

La persoanele cu boala Graves, la examenul fizic se detectează adesea o mărire difuză a tiroidei, frecvent asimetrică, și un suflu. Cu toate acestea, acest semn nu este detectat la unii pacienți. Glanda tiroidă în tiroidita subacută poate prezenta o mărire moderată și poate fi sensibilă la atingere. Subiecții cu gușă multinodulară toxică au frecvent noduli tiroidieni palpabili.

Manifestările **cardiopulmonare** ale tireotoxicozei includ de obicei bătăi puternice ale inimii, contracții atriale premature și tahicardie sinusală. Dispneea la efort este frecventă. Fibrilația atrială sau tahicardia este prezentă la aproape 8% dintre persoanele cu tireotoxicoză, mai frecvent la bărbați, vârstnici și cei cu cardiopatie ischemică sau valvulară. Răspunsul ventricular poate fi dificil de controlat din cauza fibrilației atriale. Tireotoxicoza în sine provoacă cardiomiopatie tireotoxică, iar debutul fibrilației atriale poate declanșa insuficiență cardiacă congestivă. Ecocardiografia detectează hipertensiunea pulmonară la 49% dintre subiecții cu hipertiroidism; din acest grup, 71% au hipertensiune arterială pulmonară, în timp ce la 29% hipertensiunea provine din vena pulmonară. Anomaliile hemodinamice și hipertensiunea pulmonară sunt reversibile la restabilirea eutiroidismului.

Manifestările **oculare ale bolii Graves** apar în cazul hipertiroidismului, indiferent de cauză, și includ retracția pleoapei superioare (semnul Dalrymple), asinergia oculopalpebrală cu privirea în jos (semnul von Graefe) și privirea fixă (semnul Kocher). **Oftalmopatia** apare clinic la 20 până la 40% dintre persoanele cu boală Graves și în cazurile de tireotoxicoză de tip I indusă de amiodaronă, dar nu și în alte afecțiuni care cauzează hipertiroidism. De obicei, constă în edem conjunctival (chemoză), conjunctivită și exoftalmie ușoară (proptoză). S-a observat că 5 până la 10% dintre pacienți prezintă o exoftalmie mai severă, în care ochiul este împins înainte de creșterea grăsimii retroorbitale și îngroșarea mușchilor extraoculari din cauza infiltrării limfocitelor. Persoanele cu această afecțiune prezintă diplopie din cauza prinderii acestor mușchi. Se poate observa slăbiciune a privirii în sus (semnul Stellwag); În cazuri severe, poate apărea compresia nervului optic, ducând la pierderea progresivă a vederii cromatice, a câmpurilor vizuale și a acuității vizuale. Dacă

pleoapele nu se închid corect, se poate dezvolta uscăciune corneană. Modificările oculare sunt uneori asimetrice sau unilaterale. Severitatea oftalmopatiei nu este direct legată de cea a tireotoxicozei. Unele persoane cu oftalmopatie Graves

Din punct de vedere clinic, se constată că sunt eutiroidieni.

La toți pacienții cu boală Graves, se efectuează exoftalometrie pentru a confirma gradul de exoftalmie și a monitoriza progresia orbitopatiei. Proeminența ochiului dincolo de marginea orbitală se măsoară cu un instrument pe bază de prismă (exoftalmometru Hertel). Proeminența maximă a ochiului variază în funcție de familie și rasă și este de 22 mm la persoanele de culoare, 20 mm la caucazieni și 18 mm la asiatici.

Printre entitățile care trebuie incluse în diagnosticul diferențial al oftalmopatiei Graves se numără diplopia datorată **miasteniei gravis oculare severe coexistente** , care este mai frecventă în boala Graves și este de obicei ușoară, adesea cu afectare selectivă a ochilor. Doar 36% dintre acești pacienți au niveluri crescute de anticorpi împotriva receptorului de acetilcolinesterază (AChR *),* iar 9% dintre ei dezvoltă un timom. Limfomul orbital poate, de asemenea, masca prezența oftalmopatiei Graves.

Dermopatia Graves (mixedemul pretibial) apare la aproximativ 3% dintre persoanele cu boala Graves, de obicei în regiunea pretibială. Este mai frecventă la pacienții cu niveluri serice crescute de imunoglobuline stimulatoare tiroidiene și la cei cu oftalmopatie Graves severă. Glicozaminoglicanii se acumulează în pielea afectată dacă este prezentă infiltrarea limfocitelor, iar pielea devine eritematoasă cu o textură aspră și îngroșată. Elefantiaza este o complicație rară.

Hipertrofia tiroidiană este o manifestare rară și extremă a bolii Graves. Manifestarea sa inițială include hipertrofia digitală, umflarea degetelor de la mâini și de la picioare și reacție periostală a oaselor extremităților. Este adesea asociată cu oftalmopatie și dermopatie tiroidiană. Mulți pacienți sunt fumători . Prezența hipertrofiei tiroidiene reflectă severitatea autoimunității; multe persoane au titruri serice ridicate de imunoglobuline stimulatoare tiroidiene. Pacienții cu hipertrofie tiroidiană prezintă un risc crescut de a dezvolta, de asemenea, dermopatie Graves și oftalmopatie severă. Cu toate acestea, hipertrofia în sine nu provoacă de obicei disconfort clinic.

Tetania este un semn inițial rar. În hipertiroidism **,** excreția renală de magneziu crește, iar hipomagneziemia este frecventă. Depleția severă a acestui ion provoacă hipoparatiroidism, care poate culmina cu hipocalcemie.

Hipertiroidismul **în timpul sarcinii** prezintă multe dintre caracteristicile sarcinii normale: tahicardie, piele caldă, intoleranță la căldură, transpirație crescută și o glandă tiroidă palpabilă. Uneori, sarcina are un efect benefic asupra tireotoxicozei din boala Graves. Cu toate acestea, există un risc crescut de furtună tiroidiană, preeclampsie-eclampsie, insuficiență cardiacă congestivă, naștere prematură și dezlipire de placentă.

Paralizia periodică hipokaliemică apare la aproximativ 15% dintre bărbații asiatici sau amerindieni cu tireotoxicoză . Se prezintă aproape întotdeauna brusc, cu paralizie flască simetrică (și puține simptome tiroidiene), adesea în urma administrării intravenoase de dextroză, carbohidrați orali sau exerciții fizice intense. Episoadele durează între 7 și 72 de ore.

B. Date de laborator

De obicei, concentrațiile serice de triiodotironină și tiroxină, precum și absorbția rășinii tiroidiene și tiroxina liberă, sunt crescute. În unele cazuri, T4 poate fi normal, dar concentrația serică de T3 este crescută. Aceasta din urmă poate fi înșelător de mare atunci când sângele este colectat în tuburi cu barieră de gel, determinând unele imunoteste (de exemplu, un tip de analizor, dar nu altele) să raporteze concentrații serice fals crescute de T3 total la 24% dintre subiecții normali. T4 sau T3 seric pot fi, de asemenea, crescute în alte afecțiuni nontiroidiene (Tabelul 26-5).

TSH-ul seric este suprimat în hipertiroidism, cu excepția - cazurilor foarte rare de secreție inadecvată de tireotropină. TSH-ul seric poate apărea fals scăzut în alte afecțiuni nontiroidiene. Hipertiroidismul poate provoca alte anomalii în testele de laborator, inclusiv hipercalcemie, fosfatază alcalină crescută, anemie și granulocite scăzute. În paralizia periodică tireotoxică, există hipokaliemie și hipofosfatemie.

La persoanele cu tulburări psihiatrice acute, apar probleme de diagnostic deoarece aproximativ 30% dintre acești pacienți prezintă hipertiroxinemie fără tireotoxicoză. De obicei, TSH nu este suprimat, ceea ce distinge tulburarea psihiatrică de hipertiroidismul real. Concentrațiile de T4 se normalizează treptat .

În **boala Graves,** anticorpii antireceptor TSH (TRAb) sunt detectați de obicei în 65% din cazuri. Anticorpii împotriva Tg sau peroxidazei tiroidiene sunt, de asemenea, frecvent crescuți, deși nu sunt specifici. Concentrațiile serice de anticorpi împotriva ANA și ADN-ului bicatenar sunt aproape întotdeauna crescute, dar fără manifestări de lupus eritematos sau alte boli ale țesutului conjunctiv.

În cazul **tiroiditei acute ,** *se* observă adesea o accelerare a ratei de sedimentare a eritrocitelor (VSH *) ,* dar anticorpii tiroidieni nu sunt de obicei detectați în plasmă, iar studiile pentru identificarea TRAb sunt negative.

În **hipertiroidismul indus de sarcină,** nivelurile de tiroxină liberă cresc, iar nivelurile de TSH sunt suprimate. Cu toate acestea, în unele cazuri, supresia completă a TSH nu se observă deoarece gonadotropina corionică umană este uneori confundată cu TSH în anumite teste. În timp ce nivelurile totale de tiroxină cresc la majoritatea femeilor însărcinate, o concentrație >20 µg/100 ml se observă doar în hipertiroidism. Captarea prin rășină a T3 , care este redusă în timpul sarcinii din cauza nivelurilor crescute de TBG, este normală sau ridicată la pacientele tireotoxice. Uneori, sarcina are un efect pozitiv asupra tireotoxicozei din boala Graves prin reducerea nivelurilor de anticorpi și creșterea nivelurilor de tiroxină liberă pe măsură ce sarcina progresează.

Deoarece concentrațiile serice crescute de T4 și tiroxină liberă sunt frecvente la pacienții care iau **amiodaronă** , supresia TSH (un test sensibil) trebuie să fie prezentă împreună cu o creștere marcată a T4 *(>20 pg/100 ml) sau T3 (>200 ng/100 ml) pentru a diagnostica hipertiroidismul. (Notă: Hipotiroidismul* apare la încă 6 % dintre persoanele care primesc amiodaronă după două până la 39 de săptămâni de tratament.) În tireotoxicoza de tip **I indusă de amiodaronă , prezența** protozei, a anticorpilor anti-receptor TSH (anticorp TSH-R) sau a imunoglobulinei care leagă TSH (tireotropină) (TBII) este diagnostică. În **tireotoxicoza de tip II indusă de** amiodaronă , concentrațiile serice de interleukină-6 (IL-6) sunt aproape întotdeauna crescute.

C. Studii imagistice

Pacienții cu diagnostic confirmat de tireotoxicoză sunt aproape întotdeauna supuși captării de iod radioactiv și scintigrafiei tiroidiene. La femeile cu hipertiroidism cauzat de boala Graves, este important să se efectueze un studiu cu iod radioactiv care include pelvisul pentru a căuta stroma ovariană concomitentă (rară). Captarea crescută de iod radioactiv este observată în **boala Graves** și **gușa nodulară toxică** , dar poate fi întâlnită și în alte afecțiuni. Captarea scăzută de iod radioactiv este un semn caracteristic **tiroiditei subacute** în timpul tireotoxicozei, dar poate apărea și după saturația de iod. O problemă similară a nivelului scăzut menționat mai sus se observă la administrarea de interleukină-2 și după intervențiile chirurgicale la nivelul gâtului pentru tratarea hiperparatiroidismului. În Statele Unite, captarea tiroidiană de iod radioactiv este aproape întotdeauna neglijabilă la persoanele cu **tireotoxicoză de tip I indusă de amiodaronă** . Cu toate acestea, în

Europa, până la 80% dintre acești pacienți au o captare detectabilă sau normală de iod radioactiv. În **tireotoxicoza de tip II indusă de amiodaronă** , captarea tiroidiană a acestui tip de iod este foarte scăzută.

RMN-ul orbitelor este metoda imagistică de elecție pentru vizualizarea oftalmopatiei Graves care afectează mușchii extraoculari. Se pot utiliza, de asemenea, tomografia computerizată și ecografia . Imagistica este necesară doar în cazurile severe sau în prezența exoftalmiei eutiroidiene, care trebuie diferențiată de tumorile orbitale și alte leziuni.

Diagnostic diferențial

Tireotoxicoza adevărată trebuie diferențiată de afecțiunile care cresc concentrațiile serice de tiroxină și triiodotironină sau suprimă TSH-ul seric fără a afecta situația clinică.

Unele stări hipermetabolice fără tireotoxicoză, în special anemia severă, leucemia, policitemia și cancerul, sunt rareori o cauză de confuzie. Feocromocitomul este adesea însoțit de o rată metabolică crescută, tahicardie, pierdere în greutate și transpirații abundente. Acromegalia poate provoca, de asemenea, tahicardie, transpirații și mărirea tiroidei. Testele de laborator adecvate disting cu ușurință aceste două entități patologice.

Bolile de inimă (de exemplu, fibrilația atrială, angina pectorală) rezistente la tratament sugerează posibilitatea unui hipertiroidism subiacent („apatic"). Trebuie luate în considerare și alte surse de oftalmoplegie (de exemplu, miastenia gravis) și exoftalmie (de exemplu, neoplasm orbital, pseudotumoare). Tireotoxicoza trebuie, de asemenea, inclusă în diagnosticul diferențial al slăbiciunii musculare și al osteoporozei . Diabetul și boala Addison pot coexista cu tireotoxicoza.

Complicații

Pot apărea hipercalcemie, osteoporoză și nefrocalcinoză. La bărbații cu hipertiroidism, pot fi prezente scăderea libidoului, disfuncție erectilă, motilitate redusă a spermatozoizilor și ginecomastie. Alte complicații includ aritmii și insuficiență cardiacă, furtună tiroidiană, oftalmopatie, dermopatie și paralizie periodică hipocalcemică tireotoxică (vezi mai jos).

► Tratament

A. Boala Graves

Tratarea acestei tulburări implică selectarea mai multor metode, nu doar alegerea uneia singure.

1. Propranolol. Este utilizat în general pentru ameliorarea simptomatică până la rezolvarea hipertiroidismului. Ameliorează eficient tahicardia, tremorul, diaforeza și anxietatea care apar în cazul hipertiroidismului de orice origine. Este cel mai indicat medicament inițial pentru tratarea unei furtuni tiroidiene. Paralizia periodică care apare adesea în cazul tireotoxicozei este, de asemenea, tratată eficient cu blocarea propranololului. Nu are niciun efect asupra secreției de hormoni tiroidieni. Tratamentul se inițiază de obicei cu 60 mg de propranolol cu eliberare prelungită, administrat oral de două ori pe zi, doza fiind crescută la fiecare două-trei ori pe zi până la o doză zilnică maximă de 320 mg. Propranololul cu eliberare prelungită se administrează inițial la fiecare 12 ore pacienților cu hipertiroidism sever, având în vedere metabolismul rapid al medicamentului; odată ce hipertiroidismul se ameliorează, poate fi administrat o dată pe zi.

2. Medicamente de tip tiouree. Metimazolul și propiltiouracilul sunt aproape întotdeauna utilizate la adulții tineri sau la pacienții cu tireotoxicoză ușoară, gușă mică sau frică de izotopi. Carbimazolul este o altă tiouree, disponibilă în afara Statelor Unite, care este convertită în metimazol *in vivo.* Pacienții vârstnici răspund în general foarte bine. Poate fi administrat pentru perioade lungi de timp. Aceste medicamente sunt utile în pregătirea pacienților hipertiroidieni pentru intervenții chirurgicale și a pacienților vârstnici pentru tratamentul cu iod radioactiv. Astfel de medicamente nu provoacă leziuni tiroidiene permanente și prezintă o probabilitate mai mică de hipotiroidism post-tratament (comparativ cu iodul radioactiv sau intervenția chirurgicală). Tratamentul cu tiouree este de obicei continuat timp de 12 până la 24 de luni; când acest tratament este întrerupt, există o rată mare de recurență (aproape 50%). Există o probabilitate mai mare de remisie prelungită la persoanele cu gușă mică sau hipertiroidism ușor, precum și la cele care necesită doze mici de tiouree. Persoanele cu niveluri persistent ridicate de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene și a tireoglobulinei după doi ani de tratament au fost raportate ca având o rată de recurență de doar 10%. Tratamentul cu tiouree poate fi continuat pentru perioade lungi de timp la pacienții bine tolerați.

Aproximativ 0,3% și 0,4% dintre persoanele care utilizează metimazol, respectiv propiltiouracil, prezintă agranulocitoză. Acest efect apare aproape întotdeauna în primele 60 de zile de tratament și se dezvoltă la câțiva pacienți după cinci luni de administrare . Există o predispoziție genetică la agranulocitoză în timpul utilizării tioureei; dacă o rudă apropiată a pacientului a prezentat această reacție adversă, trebuie luate în considerare terapii alternative. Este esențial să se sfătuiască pacienții ca, dacă dezvoltă inflamație faringiană sau febră, să întrerupă administrarea medicamentului în timp ce li se verifică numărul de leucocite. Agranulocitoza este în general reversibilă, iar recuperarea nu este îmbunătățită de filgrastim (factor de stimulare a coloniilor de granulocite [G-CSF]). Se recomandă monitorizarea periodică a leucocitelor în timpul tratamentului, dar debutul agranulocitozei este aproape întotdeauna brusc.

Alte reacții adverse ale medicamentelor de tip tiouree includ mâncărime, dermatită alergică, greață și dispepsie. Antihistaminicele pot controla mâncărimea ușoară fără a fi nevoie să întrerupeți administrarea medicamentului. Ca și în cazul celor doi compuși de tip tiouree

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

Hipotiroidismul primar este posibil. Pacientul poate prezenta hipotiroidism clinic timp de două săptămâni sau mai mult înainte ca nivelurile de TSH să crească, fiind suprimate de hipertiroidismul anterior. Prin urmare, cea mai bună modalitate de a monitoriza starea tiroidei este prin examen clinic și măsurarea nivelurilor serice de tiroxină liberă. Creșterea rapidă a gușei este aproape întotdeauna prezentă dacă se permite hipotiroidismul prelungit; uneori, gușa atinge dimensiuni masive, dar mai des regresează rapid după înlocuirea hormonilor tiroidieni.

A. METIMAZOL. Metimazolul este în general preferat propiltiouracilului deoarece este mai ușor de utilizat și este mai puțin probabil să provoace necroză hepatică fulminantă. De asemenea, este mai puțin probabil să provoace eșec terapeutic cu ^{131}I. Complicațiile neobișnuite specifice metimazolului includ boala serului, icterul colestatic, pierderea gustului, alopecia, sindromul nefrotic și hipoglicemia. Acest medicament se administrează oral în doză de 30 până la 60 mg o dată pe zi; poate fi administrat și de două ori pe zi pentru a reduce probabilitatea apariției tulburărilor gastrointestinale. Utilizarea metimazolului în timpul sarcinii crește riscul de anomalii fetale, cum ar fi aplazia cutanată, precum și atrezia esofagiană și coanală. Cu toate acestea, metimazolul poate fi utilizat dacă persoana nu tolerează propiltiouracilul (vezi mai jos). Când metimazolul este prescris în timpul sarcinii sau în timpul alăptării, doza nu trebuie să depășească 20 mg zilnic. Doza este redusă pe măsură ce manifestările hipertiroidismului dispar și nivelurile de tiroxină liberă se normalizează. Administrarea de metimazol se întrerupe cu patru zile înainte de tratamentul $^{cu\ 131}I$ pentru boala Graves și se reia la o doză mai mică trei zile mai târziu pentru a preveni reapariția hipertiroidismului. Metimazolul poate fi întrerupt la aproximativ patru săptămâni după administrarea $^{de\ 131}I$ dacă pacientul este eutiroidian.

B. PROPILTIOURACILUL a fost medicamentul de elecție în timpul alăptării, deoarece nu se concentrează în laptele matern la fel de mult ca metimazolul. De asemenea, este preferat în timpul sarcinii, deoarece este probabil să provoace mai puține tulburări la nou-născut. Complicațiile neobișnuite specifice propiltiouracilului includ artrita, lupusul eritematos, anemia aplastică, trombocitopenia și hipoprotrombinemia. Hepatita acută este mai puțin frecventă și se tratează cu prednison, dar poate evolua spre insuficiență hepatică. Propiltiouracilul se administrează oral în doze inițiale de 300 până la 600 mg zilnic, împărțite în patru prize. Doza și frecvența administrării sunt reduse pe măsură ce simptomele hipertiroidismului se rezolvă și nivelurile de tiroxină liberă se apropie de normal. În timpul sarcinii, doza de propiltiouracil este menținută sub 200 mg zilnic pentru a evita hipotiroidismul cu gușă la nou-născut.

3. Substanțe de contrast iodate. Aceste medicamente oferă un tratament temporar eficient pentru tireotoxicoza de orice cauză. Acidul iopanoic sau ipodatul de sodiu se administrează oral în doză de 500 mg de două ori pe zi timp de trei zile, urmate de 500 mg o dată pe zi. Acești compuși inhibă 5'-monodeiodarea periferică a T4, ceea ce blochează conversia acestuia în T3 activ. În decurs de 24 de ore, $^{de\ T3}$ scad în medie cu 62%. La pacienții cu boala Graves, tratamentul se inițiază inițial cu metimazol pentru a bloca organificarea iodului; ipodatul de sodiu sau acidul iopanoic pot fi adăugați a doua zi. Substanțele de contrast iodate sunt deosebit de utile la pacienții cu simptome severe de tireotoxicoză (vezi Furtuna tiroidiană mai jos). Aceste medicamente reprezintă o opțiune terapeutică la pacienții cu supradozaj de T4, tiroidită subacută și tireotoxicoză indusă de amiodaronă, precum și la persoanele intolerante la tiouree și la nou-născuții cu tireotoxicoză (datorată bolii Graves materne). Sunt posibile perioade de tratament de opt luni sau mai mult, dar eficacitatea tinde să scadă în timp. În boala Graves, absorbția tiroidiană a iodului radioactiv poate fi suprimată în timpul tratamentului, dar de obicei revine la nivelurile anterioare tratamentului la șapte zile după întreruperea administrării medicamentului, permițând astfel tratamentul cu ^{131}I.

4. Iod radioactiv (RAI, ^{131}I). Administrarea de ^{131}I este o metodă excelentă pentru distrugerea țesutului tiroidian hiperactiv (fie că este vorba de gușă nodulară difuză, fie de gușă toxică). Există suficiente dovezi pentru a concluziona că indivizii tratați cu iod radioactiv la vârsta adultă nu prezintă un risc crescut de cancer tiroidian, leucemie sau alte tumori maligne. În mod similar, într-un studiu retrospectiv, indivizii tratați cu iod radioactiv în timpul adolescenței nu au prezentat un risc crescut de tumori maligne la peste 36 de ani. Copiii părinților care au primit tratament $^{cu\ 131}I$ înainte de naștere au rate normale de anomalii congenitale.

Deoarece radiațiile fetale sunt dăunătoare, iodul radioactiv *nu trebuie administrat femeilor însărcinate.* Este prudent să se efectueze un test de sarcină sensibil (gonadotropină corionică umană serică P) la toate femeile aflate la vârsta fertilă înainte de inițierea tratamentului cu ^{131}I.

Majoritatea pacienților pot primi ^{131}I în timp ce continuă tratamentul simptomatic cu propranolol LA, a cărui doză este redusă pe măsură ce nivelurile hormonilor tiroidieni din sânge scad. Cu toate acestea, unii pacienți (cei cu boală coronariană, hipertiroidism sau cei vârstnici) sunt aproape întotdeauna menținuți într-o stare eutiroidiană cu tiouracil (vezi mai sus), în timp ce doza de propranolol este redusă. Există raportări ale unei rate ridicate de eșec al tratamentului cu ^{131}I la pacienții cu boala Graves care au primit anterior metimazol sau propiltiouracil. Cu toate acestea, tratamentul $^{cu\ 131}I$ este de obicei eficient dacă metimazolul este întrerupt cu aproximativ patru zile înainte de iod radioactiv și dacă doza terapeutică de iod radioactiv este ajustată (crescută) în funcție de absorbția de iod radioactiv la scintigrafia pre-tratament. Înainte de a se administra măsuri terapeutice cu ^{131}I, este important să se avertizeze pacientul că nu trebuie să primească substanță de contrast intravenoasă cu iod sau să consume cantități mari din acest element în dietă, deși nu este necesar să se limiteze excesiv administrarea acestuia din urmă.

În urma administrării de ^{131}I pentru hipertiroidism, oftalmopatia Graves devine evidentă sau se agravează la 15% dintre pacienți (23% la fumători și 6% la nefumători) și nu se ameliorează la niciunul dintre aceștia, în timp ce se agravează la 3% și se ameliorează la 2% în timpul tratamentului cu metimazol. La persoanele care primesc prednison timp de trei luni după tratamentul cu 131I · oftalmopatia preexistentă nu se agravează în niciun caz și se ameliorează la 67%.

Fumatul crește riscul de apariție a oftalmopatiei după tratamentul cu ^{131}I și scade, de asemenea, eficacitatea prednisonului. Prin urmare, pacienților fumători li se recomandă să renunțe la fumat înainte de a primi iod radioactiv.

Uneori, concentrațiile de tiroxină liberă scad în cele două luni după administrarea $^{de\ 131}I$, dar apoi cresc din nou până la concentrații tireotoxice, moment în care absorbția tiroidiană a iodului radioactiv este scăzută.

Acest fenomen se datorează eliberării hormonului tiroidian stocat din celulele tiroidiene deteriorate și nu indică eșecul tratamentului. De fapt, concentrațiile serice de tiroxină liberă scad apoi brusc până la niveluri hipotiroidiene.

Incidența hipotiroidismului este ridicată la mai mulți ani după utilizarea ^{131}I, chiar și atunci când este administrat în doze mici. Persoanele cu boala Graves tratate cu ^{131}I prezintă, de asemenea, un risc permanent crescut de a dezvolta hiperparatiroidism, în special atunci când iodul radioactiv a fost administrat în copilărie sau adolescență. În astfel de cazuri, monitorizarea clinică continuă și

măsurarea TSH, FT4 și calciului seric, atunci când este indicat, sunt esențiale .

5. Chirurgie tiroidiană. Tiroidectomia poate fi efectuată la femeile însărcinate dacă tireotoxicoza acestora nu este controlată cu doze mici de tiouree și la cele care doresc să rămână însărcinate în viitorul foarte apropiat. Chirurgia este, de asemenea, acum o opțiune pentru gușa nodulară, dacă se suspectează cancer.

Procedura Hartley-Dunhill este cea mai potrivită metodă chirurgicală pentru persoanele cu boala Graves. Aceasta implică îndepărtarea completă a unui lob și o rezecție subtotală a celuilalt, lăsând aproximativ 4 g de țesut tiroidian. Adesea se efectuează îndepărtarea subtotală a ambilor lobi, rezultând o rată de recurență a hipertiroidismului de 9%. Îndepărtarea completă a ambilor lobi tiroidieni prezintă un risc mai mare de hipoparatiroidism și de leziuni recurente ale nervilor laringieni.

Tratamentul preoperator vizează de obicei obținerea eutiroidismului la pacienți, adesea utilizând tiouree. Pe lângă astfel de medicamente, se pot utiliza hipodat de sodiu sau acid iopanoic (500 mg oral de două ori pe zi) pentru a accelera reducerea T3 seric . Administrarea de propranolol cu eliberare prelungită se administrează oral în doze inițiale de 60 până la 80 mg de două ori pe zi, care sunt crescute la fiecare două până la trei zile până când frecvența cardiacă scade sub 90 de bătăi pe minut (bpm). Administrarea de propranolol se continuă până când T3 seric (sau T3 liber) este normal înainte de intervenția chirurgicală. Administrarea preoperatorie de hipodat de sodiu sau acid iopanoic (500 mg oral de două ori pe zi, timp de trei zile) sau iod (două sau trei picături de soluție Lugol administrate zilnic, timp de câteva zile) reduce vascularizația tiroidiană . Dacă persoana va fi operată în faza tireotoxică, se administrează doze mai mari de propranolol în perioada perioperatorie pentru a reduce posibilitatea unei crize tiroidiene.

Printre potențialele complicații se numără posibila afectare a nervului laringian recurent și, în consecință, paralizia corzilor vocale. De asemenea, apare hipoparatiroidismul, care necesită monitorizarea postoperatorie a nivelului de calciu. Dacă tiroidectomia este efectuată de un chirurg cervical competent și experimentat, complicațiile operatorii sunt rare. Operația glandelor trebuie efectuată într-un cadru spitalicesc, astfel încât perioada de observație a pacientului să dureze cel puțin o noapte.

B. Noduli tiroidieni solitari toxici

Nodulii cu aceste caracteristici sunt de obicei benigni, dar rareori devin canceroși. Dacă se alege tratamentul non-operator , este important să se evalueze nodulul prin examinarea histopatologică a materialului obținut prin *aspirație cu ac fin (PAAF).* Hipertiroidismul cauzat de un singur nodul hiperfuncțional poate fi tratat cu măsuri simptomatice, cum ar fi propranololul cu eliberare prelungită și metimazolul sau propiltiouracilul, așa cum se face în boala Graves (vezi mai sus). Pacienții care tolerează bine metimazolul aleg uneori să continue utilizarea acestuia pe termen lung. Doza de medicament trebuie ajustată pentru a menține o supresie moderată a TSH, reducând astfel creșterea nodulilor stimulați de TSH.

La persoanele cu vârsta sub 40 de ani și la alți pacienți vârstnici sănătoși, se recomandă intervenția chirurgicală: subiectul este adus într-o stare eutiroidiană cu tiouree înainte de procedură, iar iod, ipodat de sodiu sau acid iopanoic sunt administrate cu câteva zile înainte de procedură, ca în boala Graves (vezi mai sus). Hipotiroidismul postoperator tranzitoriu se rezolvă spontan. La aproximativ 14% dintre subiecți, hipotiroidismul permanent persistă la șase ani după operație. La pacienții cu vârsta peste 40 de ani sau cu o sănătate precară care au un nodul toxic solitar, se pot furniza măsuri terapeutice, inclusiv ^{131}I . Dacă persoana a primit metimazol în pregătire pentru ^{131}I , TSH-ul trebuie menținut ușor suprimat pentru a reduce absorbția de ^{131}I în tiroida sănătoasă. Cu toate acestea, aproape 33% dintre pacienți dezvoltă hipotiroidism permanent după opt ani de tratament cu acest element. Nodulul rămâne palpabil în 50% din cazuri și crește la 10% dintre pacienți după tratamentul cu iod radioactiv.

C. gușă multinodulară toxică

Hipertiroidismul cauzat de gușa nodulară toxică poate fi, de asemenea, tratat cu propranolol cu eliberare prelungită și metimazol, la fel ca și boala Graves. Metimazolul inversează hipertiroidismul, dar rata de recurență este de 95% dacă tratamentul este întrerupt. Tratamentul definitiv pentru o gușă multinodulară mare este chirurgical, înainte de care pacientul trebuie să fie eutiroidian. Intervenția chirurgicală este indicată în special pentru ameliorarea simptomelor opresive sau din motive cosmetice. Persoanele cu gușă multinodulară toxică sunt pregătite pentru intervenție chirurgicală în același mod ca și cele cu boala Graves. Pacienții care urmează să primească ^{131}I sunt considerați aproape eutiroidieni cu metimazol, acesta fiind întrerupt cu cel puțin patru zile înainte de începerea tratamentului cu iod radioactiv. Între timp, pacientul trebuie să consume o dietă săracă în iod pentru a îmbunătăți absorbția tiroidiană a iodului radioactiv, care în acest caz este de obicei relativ redusă (comparativ cu cea din boala Graves). O doză relativ mare de ^{131}I este aproape întotdeauna necesară ; cazurile de tireotoxicoză recurentă și hipotiroidism sunt frecvente, așa că pacienții trebuie monitorizați îndeaproape. O constatare particulară este că la aproape 5% dintre persoanele cu gușă nodulară toxică difuză, administrarea de ^{131}I induce boala Graves. De asemenea, au apărut unele cazuri de boală Graves oculară după măsuri terapeutice, inclusiv administrarea de ^{131}I pentru gușa multinodulară.

D. Tiroidita subacută (tiroidita de Quervain)

Pacienții cu hipertiroidism cauzat de tiroidită subacută sunt tratați simptomatic cu propranolol ER administrat oral, în doze inițiale de 60 până la 80 mg de două ori pe zi, care sunt crescute la fiecare 2 până la 3 zile până când frecvența cardiacă scade sub 90 bpm. Ipodatul de sodiu sau acidul iopanoic, în doză de 500 mg zilnic, pe cale orală, corectează rapid nivelurile crescute de triiodotironină. Acest tratament este continuat timp de 15 până la 60 de zile, până când nivelurile serice de tiroxină liberă se normalizează. Tulburarea se rezolvă spontan în câteva săptămâni până la luni. Tiouree sunt ineficiente deoarece producția de hormoni tiroidieni este de fapt scăzută în această afecțiune. Iodul radioactiv este ineficient deoarece absorbția iodului tiroidian este redusă. Având în vedere posibilitatea unor perioade ulterioare de hipotiroidism după episodul inflamator inițial, indivizii trebuie monitorizați îndeaproape, cu măsurarea tiroxinei libere serice, după cum este necesar. Tratamentul prompt al hipotiroidismului tranzitoriu reduce incidența tiroiditei recurente. Durerea este de obicei tratată cu aspirină sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

E. Tiroidita Hashimoto

În unele cazuri rare, cauza hipertiroidismului este eliberarea hormonului tiroidian stocat în timpul tiroiditei Hashimoto severe. Cel mai adesea, titrurile de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene sau a tireoglobulinei sunt ridicate, dar absorbția iodului radioactiv este scăzută, ceea ce îl distinge de boala Graves. Acest lucru este frecvent, în special la femeile aflate în perioada postpartum, la care poate fi tranzitoriu. Tratamentul constă în propranolol. Se poate utiliza și ipodat de sodiu sau acid iopanoic, așa cum s-a descris anterior. Astfel de pacienți sunt monitorizați

îndeaproape pentru posibilitatea hipotiroidismului, care trebuie tratat.

F. Hipertiroidismul în timpul sarcinii și alăptării

Un risc ușor crescut de anomalii fetale se observă în cazul utilizării metimazolului în primul trimestru de sarcină. Din acest motiv, femeile însărcinate cu hipertiroidism ar trebui să primească propiltiouracil în acest trimestru și apoi să treacă la metimazol. Este necesar să se administreze fie tiouree în doza cea mai mică posibilă, fie să se permită persistența unui hipertiroidism subclinic minim , deoarece acesta este de obicei bine tolerat. Ambele medicamente traversează placenta și induc hipotiroidism cu hipersecreție de TSH și gușă la făt. Administrarea hormonului tiroidian la femeia însărcinată nu previne dezvoltarea hipotiroidismului la făt, deoarece T4 și T3 nu traversează liber placenta. Hipotiroidismul fetal este rar dacă aceeași afecțiune este controlată la mamă cu doze mici de propiltiouracil (50 până la 150 mg/zi pe cale orală) sau metimazol (5 până la 15 mg/zi pe cale orală). Îndepărtarea tiroidei este rezervată femeilor care sunt alergice sau rezistente la medicamentele antitiroidiene (o situație cauzată de obicei de o aderență slabă la tratament) sau a căror gușă este excepțional de mare. O ecografie fetală la 32 de săptămâni poate releva o gușă, permițând diagnosticarea și tratamentul disfuncției tiroidiene la nou-născut.

Metimazolul și propiltiouracilul se excretă în laptele matern, dar nu în cantități care să afecteze nivelurile hormonilor tiroidieni ai sugarului. Nu s-au raportat reacții adverse la niciunul dintre medicamente (cum ar fi erupții cutanate, disfuncții hepatice sau leucopenie) la sugarii alăptați. Dozele recomandate sunt de 20 mg pe cale orală zilnic sau mai mici pentru metimazol și de 450 mg pe cale orală zilnic sau mai mici pentru propiltiouracil. Se recomandă ca medicamentul să fie administrat la scurt timp după alăptare.

G. Alte cauze ale hipertiroidismului

Persoanele cu tireotoxicoză cauzată de **hiperplazia celulelor tireotrope hipofizare** sunt tratate cu propranolol ER, așa cum este descris în paragrafele anterioare. Tratamentul definitiv se realizează prin irradiare radioactivă sau chirurgie tiroidiană. Subiecții cu tireotoxicoză cauzată de un **adenom cu celule tireotrope hipofizare** sunt tratați cu propranolol ER și metimazol, urmată de rezecția transfenoidală a tumorii hipofizare, atunci când este posibil.

Tratamentul **tireotoxicozei de tip I indusă de amiodaronă** necesită aproape întotdeauna o cură prelungită de metimazol. După două doze de metimazol, se poate adăuga acid iopanoic sau ipodat de sodiu la regim pentru a bloca în continuare conversia T4 în T3 ; doza recomandată pentru ambele medicamente este de 500 mg oral de două ori pe zi timp de trei zile, urmată de 500 mg o dată pe zi până la suprimarea tireotoxicozei. Ocazional, sunt necesare blocante p. Întreruperea tratamentului cu amiodaronă nu are un efect terapeutic semnificativ timp de câteva luni. Tratamentul cu ^{131}I poate avea succes la unele persoane cu o absorbție adecvată a iodului radioactiv. Tiroidectomia este utilizată numai la persoanele rezistente. Tratamentul **tireotoxicozei de tip II indusă de amiodaronă** constă în propranolol ER și prednison plus acid iopanoic sau ipodat de sodiu (vezi mai sus). Tratamentul cu amiodaronă aproape niciodată nu trebuie oprit. Deoarece tulburarea este tranzitorie, tiroidectomia este rareori necesară.

H. Tratamentul complicațiilor

I. Oftalmopatie Graves. Riscul unei acutizări a oftalmopatiei în urma tratamentului cu ^{131}I pentru hipertiroidism este de aproximativ 6% la nefumători și de 23% la fumători. Oftalmopatia Graves poate fi, de asemenea, exacerbată de tiazolidindione (de exemplu, pioglitazonă, rosiglitazonă), așa că este cel mai bine să se evite sau să se întrerupă administrarea acestor agenți antidiabetici orali la pacienții cu boală Graves. În cazurile de exoftalmie progresivă acut, administrarea precoce de metilprednisolon intravenos este preferabilă prednisonului oral, probabil pentru că respectarea tratamentului este mai bună. Metilprednisolonul se administrează în doză de 500 mg săptămânal timp de șase săptămâni, apoi 250 mg săptămânal timp de încă șase săptămâni. Dacă se alege regimul cu prednison oral, acesta trebuie administrat precoce în doze zilnice de 40 până la 60 mg, cu reducerea dozei pe parcursul a câteva săptămâni. Doze inițiale mai mari de prednison (80 până la 120 mg zilnic) sunt prescrise atunci când există compresie a nervului optic; ameliorează simptomele oculare severe la 64% dintre nefumători și doar 14% dintre fumători răspund satisfăcător.

Exoftalmia activă progresivă poate fi tratată cu radioterapie retrobulbară utilizând un accelerator liniar de supervoltaj (4 până la 6 MeV) pentru a administra 20 Gy timp de două săptămâni mușchilor extraoculari, având grijă să se evite corneea și cristalinul. Doze mari de prednison sunt administrate concomitent. Pacienții - care răspund bine la radiațiile orbitale sunt cei cu semne de inflamație acută, exoftalmie recentă (mai puțin de șase luni) sau compresie a nervului optic. Persoanele cu proptoză cronică și slăbiciune musculară extraoculară au un răspuns mai slab. Radiațiile retrobulbare nu provoacă cataractă sau tumori; cu toate acestea, pot provoca retinopatie (de obicei subclinică) la aproximativ 5% dintre pacienți, în special la cei cu diabet.

În cazurile severe, decompresia chirurgicală a orbitei poate salva vederea, deși vederea dublă persistă adesea după procedură. Măsurile generale de protecție a ochilor includ purtarea de ochelari pentru a proteja ochiul proeminent și lipirea pleoapelor închise în timpul somnului dacă uscăciunea corneană este o problemă. Picăturile de ochi și gelul de metilceluloză („lacrimi artificiale") sunt, de asemenea, eficiente. Tarsorafia, sau cantoplastia, ajută frecvent la protejarea corneei și îmbunătățește aspectul. Hipotiroidismul și hipertiroidismul trebuie tratate prompt.

2. Complicații cardiace

A. Tahicardie sinusală. Tratamentul constă în eliminarea tireotoxicozei. Se administrează un beta-blocant (așa cum este descris mai sus), cum ar fi propranololul, în timp ce se corectează cauza, cu excepția cazului în care există o cardiomiopatie asociată.

B. Fibrilație atrială. Este puțin probabil ca cardioversia electrică să convertească fibrilația atrială în ritm sinusal în prezența tireotoxicozei. La aproximativ 56% dintre pacienți, conversia spontană la ritm sinusal normal tinde să apară odată ce se obține o stare eutiroidiană, dar această probabilitate scade odată cu vârsta. Cardioversia electivă poate fi utilizată la pacienții cu fibrilație atrială persistentă la patru luni după rezolvarea hipertiroidismului. Hipertiroidismul trebuie tratat prompt (vezi mai sus). Pot fi necesare alte medicamente, cum ar fi digoxina, blocantele P sau anticoagulantele.

*1) **Digoxină.*** Acest medicament este utilizat pentru a încetini răspunsul ventricular rapid la fibrilația atrială tireotoxică; trebuie utilizat în doze mai mari decât cele normale din cauza eliminării crescute și a numărului mai mare de pompe de sodiu din celulele cardiace care trebuie inhibate. Dozele de digoxină sunt reduse pe măsură ce hipertiroidismul este corectat.

2) Beta ***- blocantele*** scad, de asemenea, frecvența ventriculară , dar trebuie administrate cu precauție, în special la pacienții cu cardiomegalie sau semne de insuficiență cardiacă, deoarece efectul lor inotrop negativ poate precipita insuficiența cardiacă congestivă. Prin urmare, este esențial să se ia în considerare un studiu inițial cu

un beta-blocant cu acțiune scurtă, cum ar fi esmololul intravenos. Dacă se utilizează unul dintre aceste medicamente, doza de digoxină trebuie redusă.

*3) **Anticoagulante.*** Anticoagularea este indicată în următoarele situații: mărirea atriului stâng la ecocardiografie, disfuncție ventriculară stângă globală, insuficiență cardiacă congestivă recentă, hipertensiune arterială, fibrilație atrială recurentă sau antecedente de tromboembolism. Dozele de warfarină necesare în tireotoxicoză sunt mai mici decât în mod normal din cauza eliminării plasmatice accelerate a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K. Doze mai mari de warfarină sunt de obicei necesare pe măsură ce hipertiroidismul se ameliorează.

C. INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ. Insuficiența cardiacă poate apărea după tireotoxicoză, cauzată de tahicardie extremă, cardiomiopatie sau ambele. În ambele cazuri, este necesar un tratament foarte agresiv al hipertiroidismului (vezi Criza tiroidiană mai jos). Tahicardia fibrilației atriale este tratată cu digoxină, așa cum s-a explicat deja. Furosemidul intravenos este aproape întotdeauna necesar. Spironolactona sau eplerenona administrate oral pot fi utile. Dacă tahicardia pare a fi principala cauză a insuficienței, beta-blocantele se administrează cu precauție, așa cum s-a descris anterior.

Insuficiența cardiacă congestivă poate rezulta din cardiomiopatia dilatativă cu debit cardiac scăzut în prezența hipertiroidismului. Este mai puțin frecventă și poate rezulta, de asemenea, dintr-un efect toxic idiosincratic sever al hipertiroidismului asupra inimii la unele persoane. Cardiomiopatia poate apărea la orice vârstă și fără boli cardiace preexistente. Blocantele canalelor de calciu și antagoniștii acestora trebuie evitați. Tratamentul de urgență include reducerea postsarcinii, diuretice, digoxină și alte medicamente inotrope în timp ce pacientul este eutiroidian. Insuficiența cardiacă persistă de obicei în ciuda eliminării hipertiroidismului.

D. HIPERTIROIDISM APATIC. Această afecțiune se poate manifesta prin angina pectorală. Tratamentul se concentrează pe inversarea hipertiroidismului, pe lângă măsurile antianginoase standard. Angioplastia coronariană sau bypass-ul coronarian pot fi adesea evitate cu un diagnostic și un tratament la timp.

3. Criză tiroidiană sau „furtună". Astăzi, această tulburare este rar întâlnită. Este o formă extremă de tireotoxicoză declanșată de boli stresante, intervenții chirurgicale tiroidiene sau administrare de iod radioactiv și se manifestă prin delir intens, tahicardie severă, vărsături, diaree, deshidratare și, în multe cazuri, febră mare. Rata mortalității este ridicată.

Se administrează o tiouree (de exemplu, metimazol, 15 până la 25 mg oral la fiecare 6 ore, sau propiltiouracil, 150 până la 250 mg oral la fiecare 6 ore). Ipodatul de sodiu (500 mg oral zilnic) poate fi util dacă se începe la 1 oră după prima doză de tiouree. Iodul se administrează 1 oră mai târziu sub formă de soluție de iodură de iod (10 picături oral de trei ori pe zi) sau sub formă de iodură de sodiu (1 g prin injecție intravenoasă lentă). De asemenea, se utilizează propranololul (cu precauție în prezența insuficienței cardiace [vezi mai sus]) în doză de 0,5 până la 2 mg intravenos la fiecare 4 ore sau 20 până la 120 mg oral la fiecare 6 ore. Hidrocortizonul oral se administrează aproape întotdeauna în doză de 50 mg la fiecare 6 ore, cu reducerea rapidă a dozei pe măsură ce situația clinică se îmbunătățește. Acidul acetilsalicilic este evitat deoarece acesta deplasează T4 din globulina care leagă tiroxina, ceea ce crește - concentrațiile de tiroxină liberă. Tratamentul definitiv cu ^{131}I sau - intervenția chirurgicală sunt amânate până la atingerea unei stări eutiroidiene.

4. Hipertiroidism cauzat de tiroidita postpartum. Propranololul ER se administrează în timpul fazei hipertiroidiene, urmat de levotiroxină în timpul fazei hipotiroidiene (vezi Tiroidita mai jos).

5. Dermatopatie Graves. Tratamentul include aplicarea unui corticosteroid topic (de exemplu, fluocinolonă) cu pansament ocluziv din plastic pe timpul nopții.

6. Paralizie periodică hipokaliemică tireotoxică. Bărbații asiatici și amerindieni cu hipertiroidism pot dezvolta paralizie flască simetrică bruscă, împreună cu hipokaliemie și hipofosfatemie, precum și unele semne de tireotoxicoză. Tratamentul cu propranolol oral, 3 mg/kg, normalizează concentrațiile serice de potasiu și fosfat și inversează paralizia în 2 până la 3 ore. Administrarea intravenoasă de potasiu sau fosfat nu este de obicei necesară. Glucoza intravenoasă și carbohidrații orali agravează problema și trebuie evitați. Tratamentul se continuă cu propranolol, 60 până la 80 mg la fiecare 8 ore (sau propranolol cu eliberare prelungită în fiecare zi, la o doză zilnică echivalentă), împreună cu o tiouree, cum ar fi metimazolul, pentru a controla hipertiroidismul.

► Prognoză

Boala Graves rareori se vindecă spontan , mai ales când este ușoară sau subclinică. Cu toate acestea, aproape întotdeauna persistă. Complicațiile oculare, cardiace și psihologice pot fi foarte grave și persistente, chiar și după măsuri terapeutice. Hipoparatiroidismul permanent și paralizia corzilor vocale sunt riscuri ale tiroidectomiei chirurgicale. Recidivele sunt frecvente după tratamentul cu tiouree, dar și după doze mici de ^{131}I sau tiroidectomie subtotală. Cu măsuri terapeutice adecvate și urmărire pe termen lung, rezultatele sunt de obicei bune. Cu toate acestea, în ciuda tratamentului hipertiroidismului, femeile prezintă un risc mai mare pe termen lung de deces din cauza bolilor tiroidiene sau cardiovasculare, accidentului vascular cerebral sau fracturii femurale. Hipotiroidismul este frecvent după tratament; poate apărea la câteva luni sau câțiva ani după iod radioactiv sau tiroidectomie.

Hipertiroidismul subclinic se referă la afecțiunea care apare la persoanele asimptomatice cu niveluri reduse de TSH și concentrații normale de tiroxină liberă și triiodotironină. Majoritatea acestor pacienți se recuperează bine fără tratament. Într-o serie de studii, doar unul din șapte pacienți a dezvoltat hipertiroidism clinic după doi ani. La mulți pacienți, nivelurile serice de TSH pot reveni la normal în decurs de doi ani; mulți dintre acești pacienți nu prezintă o pierdere osoasă accelerată. Cu toate acestea, atunci când densitatea osoasă inițială prezintă osteopenie semnificativă, se poate efectua densitometrie osoasă periodică. La 3% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani, concentrațiile serice de TSH sunt foarte scăzute (mai puțin de 0,1 mU/L), iar la 9% sunt ușor scăzute (0,1 până la 0,4 mU/L). Probabilitatea de a dezvolta fibrilație atrială este de 2,8% pe an la persoanele în vârstă cu niveluri foarte scăzute de TSH și de 1,1% pe an la cele cu niveluri ușor scăzute de TSH. Persoanele asimptomatice cu TSH foarte scăzut sunt monitorizate periodic, dar nu sunt tratate decât dacă dezvoltă fibrilație atrială sau alte semne de hipertiroidism.

Bahn RS. Oftalmopatia Graves. N Engl J Med. 2010 Feb;25;362(8): 726-38. [PMID: 20181974]

Kharlip J și colab. Dezvoltări recente în hipertiroidism. Lancet. 6 iunie 2009;373(9679):1930-2. [PMID: 19501730]

Laurberg P și colab. Managementul hipertiroidismului Graves în timpul sarcinii: accent pe funcția tiroidiană maternă și fetală și precauție împotriva tiroidectomiei chirurgicale în timpul sarcinii. Eur J Endocrinol. Ianuarie 2009;160(1): 1-8. [PMID: 18849306]

Porterfield JR Jr și colab. Managementul bazat pe dovezi al gușei multinodulare

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

toxice (boala Plummer). World J Surg. Iulie 2008;32(7):1278-84. [PMID: 18357484]
Tsang W și colab. Tireotoxicoza indusă de amiodaronă: o analiză. Can J Cardiol. Iulie 2009;25(7):421-4. [PMID: 19584973]

TIROIDITĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► **Forme acute și subacute:** mărirea glandei tiroide care uneori provoacă simptome de presiune.

► **Formă cronică:** mărire nedureroasă a tiroidei, care are o fermitate elastică.

► Testele funcționale tiroidiene produc rezultate variabile .

► În tiroidita Hashimoto, concentrațiile serice de anticorpi împotriva tiroperoxidazei și împotriva Tg sunt frecvent crescute.

► Informații generale

Tiroidita poate fi clasificată după cum urmează: 1) tiroidită limfocitară cronică datorată fenomenelor autoimune (numită și tiroidită Hashimoto); 2) tiroidită subacută; 3) tiroidită supurativă; și 4) tiroidită Riedel.

Tiroidita Hashimoto este o tulburare autoimună și cea mai frecventă boală tiroidiană din Statele Unite. Limfocitele B invadează glanda tiroidă într-o asemenea măsură încât ar putea fi considerată o *tiroidită limfocitară cronică.* De obicei, se detectează anticorpi antitiroidieni: anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene (antimitocondrială) sau împotriva Tg, sau ambele. Concentrații serice crescute de anticorpi tiroidieni sunt identificate la 3% dintre bărbați și 13% dintre femei. Femeile cu vârsta peste 60 de ani au o incidență de 25% a concentrațiilor serice crescute de anticorpi tiroidieni. Cu toate acestea, doar un subgrup mic de persoane cu niveluri crescute ale acestor anticorpi dezvoltă în cele din urmă disfuncții tiroidiene. Se știe că 1% din populație are titruri serice de anticorpi antitiroidieni mai mari de 1:6.400 și prezintă un risc deosebit de disfuncție tiroidiană. Incidența tiroiditei Hashimoto variază în funcție de grupurile familiale, rasă și sex; La persoanele cu vârsta peste 12 ani din Statele Unite, concentrații crescute ale anticorpilor menționați anterior sunt identificate la 14,3% dintre subiecții caucazieni, la 10,9% dintre mexicano-americani și la 5,3% dintre persoanele de culoare.

Tiroidita Hashimoto tinde să prezinte o grupare familială și este de șase ori mai frecventă la femei decât la bărbați. Frecvența sa crește odată cu suplimentarea cu iod în dietă. Unele medicamente (cum ar fi amiodarona, interferonii ***alfa*** și beta, interleukina-2 și G-CSF) induc adesea producerea de anticorpi tiroidieni . Expunerea la radiații externe la nivelul capului și gâtului în timpul copilăriei sau la locul de muncă crește riscul permanent de tiroidită Hashimoto. Tiroidita subclinică este foarte frecventă, așa cum indică datele dintr-o serie de autopsii în care tiroidita focală a fost detectată la aproximativ 40% dintre femei și 20% dintre bărbați.

Tiroidita Hashimoto progresează adesea spre hipotiroidism, care poate rezulta din prezența anticorpilor care blochează receptorul tirotropinei și sunt detectați la 10% dintre persoanele cu această tiroidită. Hipotiroidismul este mai probabil să se dezvolte la fumători decât la nefumători, posibil din cauza prezenței tiocianatilor în fumul de țigară. Concentrațiile serice ridicate de anticorpi anti-peroxidază tiroidiană prezic, de asemenea, progresia de la hipotiroidism subclinic la simptomatic. Deși hipotiroidismul este aproape întotdeauna permanent, până la 11% dintre pacienți prezintă remisie după câțiva ani, din două motive posibile: 1) tiroidita Hashimoto se ameliorează spontan și 2) imunoglobulina stimulatoare a tiroidei este produsă în cantități suficiente pentru a contracara efectele distructive ale tiroiditei Hashimoto concomitente, stimulând astfel creșterea producției de hormoni tiroidieni de către glandă. În cazuri rare, glanda produce o cantitate *excesivă* de hormoni; rezultatul este hipertiroidismul autoimun (vezi boala Graves).

Uneori, tiroidita Hashimoto este însoțită de alte deficiențe endocrine, ca parte a autoimunității poliglandulare (PGA). Adulții cu această afecțiune de tip 2 sunt predispuși la tiroidită autoimună, - diabet zaharat de tip 1, insuficiență gonadală autoimună, hipoparatiroidism și insuficiență suprarenală (vezi Insuficiență suprarenală). Tiroidita este asociată cu alte tulburări autoimune, cum ar fi anemia pernicioasă, sindromul Sjögren, vitiligo, boala inflamatorie intestinală și boala celiacă. Frecvența bolii celiace la pacienții cu tiroidită Hashimoto este de aproximativ 5%. Tiroidita Hashimoto este rareori asociată cu alte tulburări autoimune, cum ar fi miocardita, hipofizita, alopecia areata, encefalita, hipertensiunea pulmonară primară sau nefropatia membranoasă. Femeile cu disgenezie gonadală (sindromul Turner) au o incidență de 15% a disfuncției tiroidiene pronunțate până la vârsta de 40 de ani. Tiroidita este frecventă la persoanele cu hepatită C.

Tiroidita puerperală nedureroasă este un tip de tiroidită autoimună care apare la 7,2% dintre femei la scurt timp după naștere. Există unele dovezi că autoimunitatea poate fi declanșată de acumularea de celule fetale în tiroida maternă în timpul sarcinii, o afecțiune cunoscută sub numele de microhimerism. Pacientele cu tiroidită postpartum au o probabilitate de 70% de recurență după sarcini ulterioare. Se observă cel mai adesea la persoanele cu titruri ridicate de anticorpi la peroxidază tiroidiană în primul trimestru de sarcină sau imediat după naștere. De asemenea, este mai frecventă la femeile cu alte tulburări autoimune sau cu antecedente familiale de tiroidită Hashimoto.

Tiroidita sporadică nedureroasă este considerată a fi o formă subacută a tiroiditei Hashimoto, similară tiroiditei puerperale nedureroase, cu excepția faptului că nu este asociată cu sarcina. Reprezintă aproximativ 1% din cazurile de tireotoxicoză.

Tiroidita subacută , numită și tiroidită de Quervain, tiroidită granulomatoasă sau tiroidită cu celule gigante, este relativ frecventă. Se crede că este cauzată de o infecție virală și apare de obicei după o infecție a tractului respirator superior. Incidența sa atinge vârful vara; reprezintă până la 5% din afecțiunile clinice ale tiroidei, iar femeile tinere și de vârstă mijlocie sunt cele mai afectate.

Tiroidita supurativă denotă o infecție nonvirală a glandei tiroide. Este de obicei bacteriană, dar poate fi cauzată și de micobacterii, ciuperci și paraziți, în special la persoanele imunocompromise. Tiroidita supurativă este foarte rară deoarece tiroida este rezistentă la infecții, în mare parte datorită conținutului său ridicat de iod. Tinde să afecteze persoanele care au deja o anumită afecțiune tiroidiană. Fistulele congenitale ale sinusului piriform cauzează forma recurentă a acestei tiroidite la persoanele altfel sănătoase.

Tiroidita Riedel a fost denumită și tiroidită fibroasă invazivă, gușă Riedel, tiroidită lemnoasă și varianta invazivă a bolii. Este cel mai rar dintre tipurile de tiroidită și apare cel mai adesea la femeile de vârstă mijlocie sau în vârstă. Este frecvent o manifestare a sindromului de fibroză sistemică multifocală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În **tiroidita Hashimoto,** glanda tiroidă prezintă o mărire difuză, o consistență fermă și noduli fini. Poate fi prezentă o mărire asimetrică a unui lob, ceea ce ridică semne de întrebare cu privire la faptul dacă

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

este vorba despre un neoplasm. Pacienții pot raporta rigiditate a gâtului, dar durerea spontană sau durerea la palpare este mai puțin frecventă. În medie, 10% din cazuri sunt atrofice, iar glanda devine fibroasă, în special la femeile în vârstă.

Manifestările generale depind în mare măsură de concentrațiile predominante ale hormonilor tiroidieni. Cu toate acestea, depresia și oboseala cronică sunt observate mai frecvent la pacienți, chiar și după corectarea hipotiroidismului. Aproape 33% dintre pacienți prezintă manifestări ușoare, cum ar fi xerostomia sau ochii uscați (keratoconjunctivită sicca) de origine autoimună, care fac parte din sindromul Sjögren. Acestea pot fi însoțite de miastenie gravis, care nu este foarte severă, deși afectează mușchii extraoculari. Se observă, de asemenea, o incidență relativ scăzută a anticorpilor detectabili împotriva receptorului de acetilcolină sau a bolii timice. Boala celiacă coexistentă provoacă uneori oboseală sau depresie, adesea fără simptome gastrointestinale.

Tiroidita puerperală este caracterizată în mod caracteristic prin hipertiroidism care începe la una până la șase luni după naștere și durează doar una până la două luni. După această perioadă, hipotiroidismul tinde să se dezvolte la femeile afectate, începând la patru până la opt luni după naștere.

Simptomele tireotoxicozei în **tiroidita sporadică nedureroasă** sunt de obicei ușoare, iar o gușă mică, nedureroasă, este palpabilă la jumătate dintre pacienți. Concentrații mari de anticorpi serici împotriva peroxidazei tiroidiene sunt identificate doar la jumătate dintre pacienții cu aceste caracteristici. Evoluția este similară cu cea a tiroiditei puerperale nedureroase.

Manifestările inițiale ale **tiroiditei subacute** sunt mărirea acută și adesea dureroasă a glandei tiroide, frecvent însoțită de disfagie. Durerea poate iradia spre urechi. Pacienții au frecvent febră ușoară și oboseală. Manifestările pot persista săptămâni sau luni și sunt însoțite de o stare generală de rău. Dacă durerea este absentă, aceasta a fost denumită **tiroidită asimptomatică** . Tireotoxicoza se dezvoltă la aproximativ jumătate dintre pacienți și tinde să persiste săptămâni. Ulterior, se dezvoltă hipotiroidismul, care durează patru până la șase luni. Funcția tiroidiană normală este de obicei restabilită în decurs de 12 luni, deși hipotiroidismul persistă la 5% dintre pacienți.

Persoanele cu **tiroidită supurativă** prezintă frecvent febră, dureri spontane și palpabile, roșeață și fluctuații în regiunea tiroidiană. În **tiroidita Riedel,** mărirea tiroidei este adesea asimptomatică; glanda este foarte dură și aderentă la structurile gâtului, ceea ce duce la semne de compresie și invazie, cum ar fi disfagie, dispnee, durere spontană și răgușeală. Afecțiunile înrudite includ fibroza retroperitoneală, mediastinita fibrotică, cervicita sclerozantă, fibroza subretiniană și scleroza tractului biliar. Se poate ameliora cu tamoxifen (vezi Tratament).

B. Date de laborator

În tiroidita Hashimoto, care se manifestă ca o boală clinică, concentrațiile circulante de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene (90%) sau împotriva trigliceridelor (40%) sunt de obicei crescute. Acești anticorpi scad în timpul sarcinii și sunt de obicei nedetectabili în al treilea trimestru. Odată ce tiroidita Hashimoto este confirmată, nu este necesară măsurarea serială a acestor concentrații de anticorpi. Nivelurile serice de TSH cresc dacă glanda tiroidă nu produce cantități adecvate de hormon tiroidian.

Persoanele cu tiroidită Hashimoto au o incidență de 15% a anticorpilor serici asociați cu boala celiacă (sprue, enteropatie sensibilă la gluten). În medie, 5% dintre pacienții cu această formă de tiroidită au și boală celiacă semnificativă clinic. La 80% dintre persoanele cu boală celiacă care consumă o dietă bogată în gluten, concentrațiile serice de anticorpi IgA împotriva endomisiului și anticorpi IgA împotriva transglutaminazei (TG) cresc; aceste concentrații de anticorpi scad dacă dieta este fără gluten.

În tiroidita subacută, rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH) crește dramatic, în timp ce titrurile de anticorpi tiroidieni sunt scăzute, permițând diferențierea acesteia de tiroidita autoimună. În tiroidita supurativă, numărul de leucocite și VSH-ul sunt de obicei crescute.

concentrațiile serice $_{\text{de T4}}$ tind să fie proporțional mai mari decât cele de T3 , deoarece hipertiroidismul rezultă de obicei din eliberarea pasivă a hormonului tiroidian stocat, care este predominant T4 . Acest lucru contrastează cu boala Graves și gușa nodulară toxică, unde se observă niveluri relativ mai mari de T3 . T4 $_{\text{este}}$ mai puțin...

C. Imagistică

De obicei, ecografia în cazurile de tiroidită Hashimoto relevă o glandă cu o densitate eterogenă difuză caracteristică și ecogenitate scăzută. Ecografia tiroidiană permite diferențierea între tiroidita cauzată de gușa multinodulară și nodulii tiroidieni, unde se suspectează cancer. De asemenea, este utilă ca ghid pentru obținerea de material bioptic prin aspirație cu ac fin din nodulii tiroidieni mici, suspecti. Ecografia Doppler color poate diferenția tiroidita de boala Graves, deoarece pacienții cu boala Graves prezintă hipervascularizație a tiroidei, în timp ce în tiroidită tiroida apare normală sau prezintă vascularizație redusă.

Captarea RAI și scintigrafia pot fi utile în identificarea cauzei hipertiroidismului și, prin urmare, în diferențierea tiroiditei de boala Graves, deoarece persoanele cu forma acută de tiroidită au o captare RAI foarte scăzută. La persoanele cu tiroidită Hashimoto cronică (eutiroidiană), captarea RAI poate fi normală sau ridicată, cu captare inegală la scintigrafie; din acest motiv, ultima tehnică nu este utilă pentru confirmarea diagnosticului.

Tomografia cu emisie de pozitroni cu (^{18F}) fluorodeoxiglucoză (^{18FDG} -PET *) relevă adesea absorbția difuză a izotopului în cazurile de tiroidită. În medie, această absorbție este observată în 3% din toate cazurile în care a fost utilizată această tehnică. Cu toate acestea, nodulii tiroidieni circumscriși* sunt, de asemenea, identificați cu această tehnică și au fost denumiți „mase tiroidiene detectate întâmplător prin PET", dintre care jumătate sunt maligne.

D. Biopsie cu aspirație cu ac fin

La pacienții cu **tiroidită Hashimoto** care prezintă un nodul tiroidian, trebuie încercată o biopsie, ghidată ecografie și utilizând aspirația cu ac fin, deoarece riscul de cancer papilar tiroidian este de aproximativ 8% la acești noduli . Dacă se suspectează **tiroidită supurativă ,** trebuie obținută o probă de biopsie prin aspirație cu ac fin, colorație Gram și cultură. Aspirația cu ac fin și biopsia nu sunt de obicei necesare pentru a identifica tiroidita subacută, deoarece aceasta - prezintă în mod caracteristic celule gigante multinucleate.

Complicații

Tiroidita Hashimoto poate provoca hipotiroidism tranzitoriu sau tireotoxicoză. Femeile perimenopauzale cu niveluri serice ridicate de anticorpi anti-peroxidază tiroidiană prezintă un risc relativ mai mare de depresie, indiferent de nivelurile predominante de hormoni tiroidieni.

Femeile însărcinate cu tiroidită Hashimoto prezintă un risc crescut de avort spontan în primul trimestru de sarcină. Hipertiroidismul poate apărea la persoanele cu tiroidită Hashimoto din cauza bolii Graves sau a eliberării hormonilor tiroidieni stocați în glanda tiroidă , cauzată de inflamație. Această ultimă afecțiune a fost descrisă în mod variat ca „hashitoxicoză" sau „tiroidită sporadică nedureroasă" și este numită și tiroidită puerperală nedureroasă atunci când afectează femeile după naștere.

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

Persoanele cu tiroidită Hashimoto prezintă un risc mai mare de a dezvolta alte afecțiuni autoimune, cum ar fi boala Addison, hipoparatiroidismul, diabetul, anemia pernicioasă, ciroza biliară, vitiligo și boala celiacă.

În formele supurative de tiroidită, pot apărea oricare dintre complicațiile infecției; formele subacute și cronice sunt complicate de efectele presiunii asupra structurilor gâtului: dispnee, iar în tiroidita fibroasă Riedel, paralizia corzilor vocale. Rareori, carcinomul papilar sau limfomul tiroidei sunt asociate cu tiroidita cronică și trebuie incluse în diagnostic chiar și în cazul măririlor nedureroase, inegale, care persistă în ciuda tratamentului. În astfel de cazuri, este necesară o biopsie cu aspirație cu ac fin a materialului.

Diagnostic diferențial

Este important să se includă tiroidita în diagnosticul diferențial al tuturor tipurilor de gușă, în special dacă mărirea a fost rapidă. Este util să se fie conștient de captarea foarte mică a RAI în tiroidita subacută, cu concentrații crescute de T4 și T3 . Testele care evaluează autoanticorpii tiroidieni au fost utile în diagnosticul tiroiditei Hashimoto, dar sunt nespecifice și uneori produc rezultate pozitive la persoanele cu gușă multinodulară, cancere (cum ar fi cancerul tiroidian sau limfomul) și boala Graves coexistentă. Formele subacute și supurative de tiroidită pot semăna cu orice afecțiune infecțioasă a structurilor gâtului sau ale zonelor din apropiere. Tiroidita cronică, în special dacă mărirea este inegală sau dacă exercită presiune asupra structurilor vecine, poate semăna cu carcinomul, iar aceeași glandă poate prezenta ambele afecțiuni.

► Tratament

A. Tiroidita Hashimoto

Dacă este prezent hipotiroidismul, levotiroxina trebuie administrată în doze obișnuite de substituție (0,05 până la 0,2 mg oral zilnic). La pacienții cu gușă mare și niveluri serice de TSH normale sau ridicate, T4 poate fi administrat în doze suficiente pentru a suprima TSH-ul seric, cu scopul de a reduce dimensiunea tiroidei . Dozele supresive de T4 tind să reducă dimensiunea gușei în aproximativ 30% din cazuri, pe o perioadă de șase luni. Dacă gușa nu reapare, se pot administra doze de substituție mai mici de T4 . Când glanda tiroidă prezintă doar o mărire minimă, iar pacientul rămâne eutiroidian (cu niveluri normale de TSH), este indicată observarea regulată, deoarece hipotiroidismul se poate dezvolta mai târziu (adesea ani mai târziu) (vezi secțiunea despre Hipotiroidism).

Într-un studiu care a implicat 21 de pacienți cu tiroidită Hashimoto și hipotiroidism subclinic, simvastatina (20 mg administrată oral pe zi) a îmbunătățit funcția tiroidiană timp de opt săptămâni , posibil prin stimularea apoptozei anumitor tipuri de limfocite. Într-un alt studiu, seleniura de seleniu (200 mcg administrată oral pe zi, timp de trei luni) a redus concentrațiile serice de anticorpi împotriva peroxidazei tiroidiene cu 49%, comparativ cu o scădere de 10% în grupul placebo. Eficacitatea pe termen lung a statinelor sau a seleniului în tratamentul tiroiditei Hashimoto este necunoscută.

B. Tiroidită subacută

Tratamentul este empiric și trebuie continuat timp de câteva săptămâni . Recidivele sunt frecvente. Medicamentul de elecție este [numele medicamentului lipsește].

Acidul acetilsalicilic ameliorează durerea și inflamația. Simptomele tireotoxicozei sunt tratate cu 10 până la 40 mg de propranolol la fiecare șase ore. Agenții iodată utilizați ca substanță de contrast determină o scădere rapidă a concentrațiilor serice de T3 și o ameliorare dramatică a manifestărilor tireotoxice . Pacienților li se administrează de obicei doze de 500 mg de hipofosfat de sodiu (Orografin, Bilivist) sau acid iopanoic (Telepaque) zilnic până când concentrațiile serice de T4 se normalizează . Hipotiroidismul tranzitoriu este tratat cu T4 (0,05 până la 0,1 mg zilnic) dacă sunt prezente simptome.

C. Tiroidită supurativă

Dacă fluctuația din zonă este intensă, tratamentul include antibiotice și drenaj chirurgical.

D. Tiroidita Riedel

Cel mai potrivit tratament include 20 mg de tamoxifen administrat de două ori pe zi, administrare care poate fi continuată timp de ani de zile. Acest medicament induce remisie parțială sau completă la mulți pacienți în decurs de trei până la șase luni. Mecanismul său de acțiune pare să nu aibă legătură cu activitatea sa antiestrogenică. Se pot adăuga corticosteroizi pentru o perioadă scurtă de timp pentru a ameliora parțial durerea și simptomele de compresie. Decompresia chirurgicală, de obicei, nu ameliorează permanent simptomele de compresie, iar operațiile sunt dificile din cauza aderențelor fibroase dense, ceea ce duce adesea la complicații chirurgicale.

► Prognoză

Tiroidita Hashimoto însoțește de obicei alte afecțiuni autoimune (diabet zaharat, boala Addison, anemia pernicioasă și altele). Cu toate acestea, în general, persoanele cu această formă de tiroidită au un prognostic excelent, deoarece afecțiunea rămâne stabilă timp de ani de zile sau progresează lent până când se dezvoltă hipotiroidismul, care poate fi ușor tratat. Se știe că 80% dintre femeile cu tiroidită postpartum își recuperează în cele din urmă funcția tiroidiană normală, dar hipotiroidismul permanent se dezvoltă la aproximativ jumătate dintre ele, în decurs de aproximativ șapte ani.

Hipotiroidismul permanent este mai frecvent la femeile multipare sau la cele care au avut un avort spontan. În tiroidita subacută, se observă frecvent remisiuni și exacerbări spontane. Tabloul patologic poate rămâne asimptomatic timp de luni de zile. Carcinomul papilar tiroidian are un prognostic relativ favorabil atunci când apare la persoanele cu tiroidită Hashimoto.

Desailloud R și colab. Virusi și tiroidita: o actualizare. Virol J. 12 ianuarie 2009; 6:5. [PMID: 19138419]

Duntas LH. Factori de mediu și tiroidita autoimună. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Aug;4(8):454-60. [PMID: 18607401]

Hadithi M și colab. Boala celiacă la pacienții olandezi cu tiroidită Hashimoto. World J Gastroenterol. 12 martie 2007; 13(11): 1715-22. [PMID: 17461476]

Ladenson PW. Tiroidită. http://knol.google.com/kZpaul-w-laden-son-md/thyroiditis/Jk6Nt39x/pQbtmw#

Moinuddin S și colab. Tiroidită acută de blastomicoză. Tiroidă. Iunie 2008; 18(6):659-61. [PMID: 18578618]

NODULI TIROIDIENI ȘI GUȘĂ MULTINODULARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- La examinarea atentă a glandei tiroide, se găsesc frecvent noduli tiroidieni unici sau multipli.
- Este esențial să se efectueze teste ale funcției tiroidiene.
- Biopsia tiroidiană se efectuează pentru noduli singulari sau dominanți sau în cazurile de antecedente de radiații la nivelul capului și gâtului sau toracelui și umărului.
- Examinarea cu ultrasunete este utilă pentru biopsie și urmărire .
- Urmărirea clinică este necesară.

► Informații generale

Nodulii tiroidieni sunt frecvenți și palpabili, apărând la 5% dintre femei și 1% dintre bărbați în zonele cu suficient iod alimentar (la nivel mondial). Nodulii tiroidieni palpabili sunt și mai frecvenți în zonele geografice cu deficit de iod (vezi Tulburarea de eficiență a iodului și Gușa endemică). În Statele Unite, aproximativ 275.000 de noduli tiroidieni sunt detectați prin palpare în fiecare an, iar 10% dintre aceștia sunt canceroși. Nodulii tiroidieni palpabili devin din ce în ce mai prevalenți odată cu vârsta. Cu ajutorul ecografiei tiroidiene de înaltă rezoluție, în medie, 50% dintre „nodulii solitari" palpabili se constată în cele din urmă că fac parte dintr-o gușă multinodulară. În ultimii ani, utilizarea din ce în ce mai răspândită a unor tehnici precum tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică, ecografia și tomografia cu emisie de pozitroni a permis identificarea unui număr tot mai mare de noduli nepalpabili care sunt detectați întâmplător. De fapt, ecografia tiroidiană detectează noduli la aproape 20% dintre adulții sănătoși supuși screeningului tiroidian randomizat.

În medie, 90% dintre nodulii tiroidieni sunt benigni, dar prezența unui nodul cu diametrul de 1 cm sau mai mare necesită monitorizare și teste suplimentare pentru a evalua funcția tiroidiană și potențialul cancer. Nodulii ocazionali cu diametrul mai mic de 1 cm necesită monitorizare dacă prezintă caracteristici de risc ridicat la tomografia computerizată sau dacă pacientul a fost supus radioterapiei la nivelul capului și gâtului. Nodulii tiroidieni identificați întâmplător prin ^{18}-FDG-PET au un risc de 33% de a fi canceroși și necesită cu siguranță biopsie.

Multe persoane cu nodul tiroidian sunt eutiroidiene, dar se observă o incidență ridicată a hipotiroidismului sau hipertiroidismului. Gușa poate fi cauzată de diverse afecțiuni, inclusiv gușa multinodulară, deficitul de iod, sarcina (în zonele cu deficit de iod), boala Graves, tiroidita Hashimoto, tiroidita subacută sau infecții. Aproape 90% dintre nodulii tiroidieni sunt adenoame benigne, noduli coloizi sau chisturi, dar ocazional pot fi cancere primare sau, mai rar, neoplasme metastatice. Persoanele cu noduli tiroidieni multipli au același risc general de cancer tiroidian ca și pacienții cu noduli solitari. Riscul ca un nodul tiroidian să fie canceros este mai mare la persoanele cu antecedente de radiații la nivelul capului și gâtului, radiații totale pentru transplant de măduvă osoasă,

expunere la radiații radioactive în copilărie sau adolescență, - antecedente familiale de cancer sau sindrom de cancer tiroidian (cum ar fi sindromul Cowden, neoplazia endocrină multiplă de tip 2, polipoza familială, sindromul Carney) sau antecedente personale de alt cancer. Riscul de malignitate este, de asemenea, mai mare dacă persoana are disfonie sau paralizie a corzilor vocale sau dacă nodulul tiroidian este mare, atașat de trahee sau mușchii infrahioidieni sau însoțit de limfadenopatie. Prezența tiroiditei Hashimoto nu scade riscul de cancer; un nodul de 1 cm sau mai mare într-o glandă inflamată prezintă o probabilitate de 8% de degenerare neoplazică.

► Manifestări clinice

Tabelul 26-6 ilustrează ghidurile pentru evaluarea nodulilor tiroidieni în funcție de gradul de suspiciunea de malignitate.

A. Semne și simptome

Majoritatea nodulilor tiroidieni nu provoacă simptome. Uneori , aceștia sunt detectați doar dacă pacientului i se cere să înghită în timpul unei inspecții și palpări atente a glandei tiroide.

Nodulii tiroidieni sau gușa multinodulară pot crește suficient de mult pentru a deveni vizibili și îngrijorători pentru pacient. În special , gușele nodulare mari pot deveni o problemă cosmetică. Nodulii pot crește suficient de mult pentru a provoca disconfort, răgușeală sau dificultăți la înghițire. Gușele multinodulare retrosternale mari provoacă dispnee din cauza compresiei traheale. Gușele substernale mari provoacă sindromul venei cave superioare, care se manifestă ca eritem facial și distensie venoasă jugulară care progresează spre cianoză și edem facial atunci când ambele extremități superioare sunt ridicate deasupra capului (semnul Pemberton).

În funcție de cauză, gușa și nodulii tiroidieni pot fi însoțiți de hipotiroidism (tiroidită Hashimoto, gușă endemică) sau hipertiroidism (boala Graves, gușă nodulară toxică, tiroidită subacută și cancer tiroidian metastatic).

B. Date de laborator

Este important să se măsoare concentrația serică a hormonului stimulator tiroidian (TSH) folosind o tehnică sensibilă la orice persoană cu un nodul tiroidian. Dacă nivelurile serice sunt subnormale, trebuie efectuate studii suplimentare pentru a căuta hipertiroidism și trebuie efectuată o scintigrafie tiroidiană cu radionuclizi (pertechnetat de ^{123}I sau 99mTc) pentru a determina dacă nodulul prezintă hiperfuncție, deoarece în aceste cazuri astfel de structuri sunt rareori canceroase. Sunt utile și metode de identificare a anticorpilor împotriva peroxidazei tiroidiene și a hormonului tiroidian (Tg). În tiroidita Hashimoto, se identifică niveluri foarte ridicate ale acestor anticorpi; cu toate acestea, tiroidita coexistă adesea cu cancerele, așa că este întotdeauna necesar să se obțină un fragment de biopsie din orice nodul suspect. Calcitonina serică se măsoară dacă se suspectează carcinom medular tiroidian la un membru al familiei cu antecedente de carcinom familial al acestei structuri sau dacă este prezentă MEN tip 2.

C. Studii imagistice

Ecografia cervicală ar trebui efectuată la majoritatea persoanelor cu noduli tiroidieni pentru a le măsura dimensiunea și a determina dacă fac parte dintr-o gușă multinodulară. Următoarele caracteristici sonografice ale nodulilor tiroidieni cresc probabilitatea de malignitate: margini neregulate sau indistincte, ecogenitate eterogenă a nodulului, imagini vasculare intranodulare, microcalcificări, chisturi complexe sau un diametru mai mare de 1 cm. Ecografia este, de asemenea, utilă pentru monitorizarea pe termen lung a nodulilor tiroidieni și a gușei multinodulare. Ecografia este în general preferată CT și RMN datorită preciziei, ușurinței în utilizare și costului mai mic.

Imagistica cu iod radioactiv (^{123}I sau ^{131}I) are o utilitate limitată în evaluarea nodulilor tiroidieni. Nodulii hipofuncționali (reci) au un risc ușor mai mare de a fi maligni, dar majoritatea sunt benigni. Nodulii hiperfuncționali (calzi) sunt de obicei benigni, dar este posibilă și malignitatea. Captarea iodului radioactiv și scintigrafia sunt utile dacă pacientul prezintă dovezi de hipertiroidism (vezi Hipertiroidism mai sus).

Tomografia computerizată este utilă în nodulii tiroidieni mari și gușa multinodulară și permite stabilirea gradului de compresie traheală și a extinderii în mediastin.

Cuadro 26-6. Valoración clínica de los nódulos tiroideos.[1]

Evidencia clínica	Grado de sospecha bajo	Grado de sospecha elevado
Anamnesis	Antecedente familiar de bocio; residencia en área de bocio endémico	Radioterapia previa de cabeza, cuello o tórax; disfonia
Características físicas	Mujeres mayores; nódulo blando; bocio multinodular	Adultos jóvenes, varones; nódulo firme y solitario; parálisis de cuerdas vocales; crecimiento de ganglios linfáticos; lesiones metastásicas distantes
Factores séricos	Concentraciones altas de anticuerpos antitiroideos; hipotiroidismo; hipertiroidismo	Concentraciones incrementadas de calcitonina sérica
Biopsia por FNA	Nódulo coloide o adenoma	Carcinoma papilar, neoplasia folicular, carcinoma medular o anaplásico
Técnicas de exploración		
Captación de ^{123}I	Nódulo "caliente"	Nódulo "frío"
Ecografía	Lesión quística	Lesión sólida
Radiografía	Calcificación similar a una concha	Calcificación punteada
Tratamiento con tiroxina	Regresión después de 0.05-0.1 mg al día por seis meses o más	Aumento de tamaño

[1]Los nódulos con características clínicas sospechosas deben valorarse mediante biopsia por FNA.

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

D. Noduli tiroidieni descoperiți întâmplător

Nodulii tiroidieni sunt adesea identificați incidental , iar incidența lor depinde de modalitatea de imagistică utilizată: imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), 50%; tomografie computerizată (CT), 13%; și $^{18-}$FDG-PET, 2%. Atunci când astfel de noduli sunt detectați folosind aceste metode, se va efectua o ecografie pentru a înțelege mai bine riscul de transformare canceroasă și necesitatea unei biopsii prin aspirație cu ac fin, precum și pentru a stabili o bază de date pentru supravegherea ecografică. Riscul de degenerescență neoplazică este de 17%, în medie, pentru nodulii identificați incidental la CT sau RMN și de 25% până la 50% pentru cei identificați accidental prin $^{18-}$FDG-PET. În cazul nodulilor menționate anterior, al căror interes este greu justificat, ecografia de supraveghere poate fi utilă în decurs de trei până la șase luni, iar orice leziuni în creștere pot fi supuse biopsiei tisulare sau îndepărtate.

E. Biopsie cu aspirație cu ac fin

fin (PAAF *)* este cea mai bună metodă pentru evaluarea unui nodul tiroidian pentru posibilitatea prezenței cancerului. Tehnica poate fi efectuată chiar și fără ca pacienții să întrerupă tratamentul cu anticoagulante sau aspirină. În gușa multinodulară, trebuie obținut țesut din cei mai mari patru noduli (cu diametrul de 1 cm sau mai mult) pentru a minimiza riscul de a trece cu vederea cancerul. Dacă se detectează noduli solitari, PAAF este indicată în următoarele cazuri: 1) noduli cu diametrul mai mare de 5 mm cu aspect ecografic suspect; 2) noduli însoțiți de anomalii la nivelul altor ganglioni limfatici cervicali; 3) noduli cu diametrul de 1 cm sau mai mult, solizi sau cu microcalcificări. 4) Noduli mișcați chistici-solizi cu diametrul de 1,5 cm sau mai mult, cu orice semne suspecte detectate la ecografie sau cu diametrul de 2 cm sau mai mult cu semne benigne la ecografie; 5) Noduli spongiformi cu diametrul de 2 cm sau mai mult. Nodulii pur chistici sunt benigni, iar obținerea de țesut prin puncție cu ac fin (PAAF) nu este necesară. Ghidarea ecografică pentru prelevarea de țesut prin FNA îmbunătățește acuratețea diagnostică atât pentru nodulii palpabili, cât și pentru cei nepalpabili. Probabilitatea obținerii unei probe de țesut optime este sporită și mai mult dacă biopsia FNA este efectuată de un clinician cu experiență, iar materialul aspirat este interpretat de un citopatolog calificat.

Într-o analiză a biopsiilor de țesut tiroidian obținute prin aspirație cu ac fin (PAAF), în medie, 70% dintre cazuri au fost benigne; 5%, canceroase ; 10%, „suspecte"; iar restul de 15% „nu au prezentat semne diagnostice". În cazurile nediagnostice sau dacă biopsia „sângerează" sau se obțin foarte puține celule prin PAAF, tehnica trebuie repetată sub ghidaj ecografic. Dacă citologia rămâne nediagnostică, nodulii trebuie monitorizați îndeaproape, iar nodulii solizi sau cei care se măresc trebuie îndepărtați.

Dacă imaginea citologică a țesutului obținută prin PAAF este „suspectă " de carcinom papilar tiroidian sau neoplasm cu celule Hürthle, riscul de cancer ajunge la 57%. Dacă studiul citologic al probei obținute prin PAAF relevă prezența unei leziuni foliculare „suspecte", riscul general ca leziunea să fie canceroasă este de 20 până la 25%. Riscul ca o leziune foliculară să fie canceroasă crește la pacienții mult mai tineri sau la cei cu vârsta peste 50 de ani. Majoritatea pacienților cu o imagine citologică suspectă de material obținut prin PAAF necesită intervenție chirurgicală.

Nodulii chistici care drenează lichid seros sunt de obicei benigni, dar este important să se trimită materialul aspirat pentru studii citologice; dacă lichidul drenat este sanguinolent, există o probabilitate mai mare de cancer.

Rezultatele fals pozitive ale biopsiei tiroidiene obținute cu acest tip de aspirație apar în aproximativ 4% din cazuri. În mod similar, rezultatele fals negative la acest test apar și în aproximativ 4% din cazuri, mai rar atunci când este efectuat sub ghidaj ecografic și interpretat de un citopatolog. Rezultatele fals negative întârzie excizia chirurgicală și duc la un risc mai mare de invazie vasculară și capsulară malignă. Este posibil ca unele rezultate fals negative ale biopsiei prin aspirație cu ac fin să nu fie de fapt inexacte, ci să corespundă unor noduli tiroidieni benigni autentici care ulterior au devenit malign. Pacienții cu rezultate negative la aspirația tiroidiană cu ac fin trebuie monitorizați prin observație, ideal cu palpare și ecografie; nodulii care continuă să crească trebuie rebiopsiați sau excizați.

► Tratament

Toți nodulii tiroidieni, inclusiv cei benigni, trebuie monitorizați prin palpare și ecografie periodică; dacă este prezentă creștere, se efectuează o biopsie repetată. Persoanele cu gușă multinodulară pot dezvolta gușă multinodulară toxică cu hipertiroidism, legată de consumul sau administrarea intravenoasă de cantități mari de iod; prin urmare, este prudent să se reducă la minimum aportul alimentar de iod și utilizarea de substanțe de contrast intravenoase care conțin acest element. La subiecții cu hipertiroidism, se poate efectua testarea captării iodului radioactiv și scintigrafia ca evaluare suplimentară, în special dacă ^{131I} este o considerație terapeutică. Pacienții cu gușă multinodulară toxică pot fi, de asemenea, tratați cu metimazol, propranolol sau cu măsuri chirurgicale (vezi secțiunea Hipertiroidism).

A. Tratament supresor cu levotiroxină

Pacienții cu niveluri ridicate de TSH sunt tratați cu terapie de substituție cu levotiroxină; pentru nodulii tiroidieni mici , acest tratament supresor este inutil. Pentru nodulii mai mari (>2 cm), dacă nivelurile de TSH sunt ridicate sau normale, se poate lua în considerare supresia cu levotiroxină (începând cu 50 mcg zilnic). Terapia de supresie a tiroxinei este cea mai eficientă în zonele cu deficit de iod ale lumii și are mai puțin succes în regiunile cu aport suficient de iod. Supresia TSH pe termen lung cu levotiroxină tinde să prevină mărirea nodulilor, dar doar 20% se micșorează cu mai mult de jumătate din volumul lor. Într-un studiu de cinci ani, dimensiunea nodulilor tiroidieni a crescut la 29% dintre subiecții tratați cu levotiroxină, comparativ cu o creștere de 56% a nodulilor la persoanele netratate. Supresia cu hormonul menționat anterior reduce, de asemenea, apariția de noi noduli: 8% cu levotiroxină și 29% fără aceasta. Acest tratament nu este de obicei utilizat la persoanele cu boli de inimă, deoarece crește riscul de angină pectorală și fibrilație atrială. Supresia cu acest medicament provoacă o mică pierdere a densității osoase, în special la femeile aflate la postmenopauză, dacă TSH-ul seric este suprimat la mai puțin de 0,05 mU/L. La acești pacienți

Terapia de supresie cu levotiroxină trebuie monitorizată cu extremă precauție, deoarece prezintă un risc de 17% de a induce - hipertiroidism. Aceasta poate apărea din cauza dozelor excesive de hormon, a dezvoltării unui nodul autonom sau toxic, a bolii Graves sau a unei reduceri a globulinei care leagă hormonul tiroidian, observată la debutul menopauzei sau la întreruperea tratamentului cu estrogen. Din acest motiv, terapia de supresie cu levotiroxină este mai potrivită pentru femeile mai tinere. Persoanele cu noduli tiroidieni necesită o evaluare clinică atentă și palpare tiroidiană sau studii ecografice, în medie, la fiecare șase luni. După câțiva ani de stabilitate, examinările anuale sunt suficiente.

B. Chirurgie

Tiroidectomia totală este necesară în cazurile de noduli malign, pe baza constatărilor unei biopsii prin aspirație cu ac fin (vezi secțiunea Cancer tiroidian). O intervenție chirurgicală tiroidiană mai puțin extinsă este potrivită pentru nodulii benigni cu rezultate citologice

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

nedeterminate sau suspecte, dacă există simptome compresive, disconfort sau dacă persoana este conștientă de aspectul zonei. Intervenția chirurgicală este, de asemenea, utilă pentru îndepărtarea adenoamelor tiroidiene „fierbinți" hiperfuncționale sau a gușii multinodulare toxice care provoacă hipertiroidism (vezi secțiunea Hipertiroidism).

C. Injecție percutanată de etanol

Chisturile tiroidiene pot fi aspirate, dar lichidul se reacumulează la 75% dintre pacienți. Injecția percutană cu etanol a fost utilizată pentru a reduce volumul chisturilor pure; este important să se repete procedura, dar rata de succes este de doar 30%. Această injecție poate fi utilizată și pentru a micșora nodulii benigni (benignitatea lor trebuie confirmată prin biopsie). Rata complicațiilor este de aproximativ 9%, dar complicațiile grave sau permanente sunt rare.

D. Tratament cu iod radioactiv (^{131}I)

Este opțiunea terapeutică pentru pacienții hipertiroidieni cu - adenoame tiroidiene toxice, gușă multinodulară sau boală Graves (vezi secțiunea Hipertiroidism). De asemenea, este utilă pentru reducerea volumului nodulilor benigni, netoxici. Structurile menționate anterior se micșorează în medie cu 40% la 12 luni și cu 59% la 24 de luni după tratamentul cu ^{131}I ; nodulii care se micșorează după administrare rămân palpabili, devin mai fermi și prezintă în cele din urmă caracteristici citologice neobișnuite la biopsia cu punct de filtrare cu apă fină. ^{131}I poate fi utilizat pentru a micșora gușa multinodulară mare, dar rareori induce boala Graves. Hipotiroidismul este un risc și se poate dezvolta la ani de la tratament; prin urmare, se recomandă evaluarea funcției tiroidiene la fiecare trei luni în primul an, apoi la fiecare șase luni și imediat în cazul simptomelor de hipotiroidism sau hipertiroidism.

► Prognoză

Majoritatea nodulilor tiroidieni sunt benigni și pot regresa, dar de obicei persistă sau cresc lent. În medie, 90% dintre nodulii tiroidieni cresc în volum cu 15% sau mai mult pe parcursul a cinci ani, iar nodulii chistici sunt mai puțin predispuși să crească. Nodulii citologic benigni care cresc în dimensiune sunt rareori malign; într-o serie, doar 1 din 78 de noduli care au fost supuși unor biopsii repetate s-a dovedit a fi canceroși. Prognosticul pentru pacienții cu noduli tiroidieni care se dovedesc a fi canceroși depinde de tipul histologic al neoplasmului și de alți factori (vezi mai jos). Gușa multinodulară tinde să persiste sau să crească lent chiar și în zonele cu deficit de iod, unde înlocuirea cu iod nu reduce numărul de gușe deja existente. Persoanele cu noduli tiroidieni foarte mici, identificați întâmplător, nepalpabili, nu necesită monitorizare anuală cu ultrasunete tiroidiene și prezintă un risc scăzut de cancerizare. Nodulii malign au un efect redus asupra morbidității sau mortalității.

Alexander EK. Abordarea pacientului cu un nodul tiroidian citologic indeterminat. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4175-82. [PMID: 18987277]

Banks ND și colab. Un model predictor de diagnostic pentru probele de FNA tiroidiene nedeterminate sau suspecte . Thyroid. 2008 sept.;18(9):933-41. [PMID: 18788917]

Bastin S și colab. Rolul ultrasonografiei în evaluarea bolilor nodulare tiroidiene. J Med Imaging Radiat Oncol. 2009 Apr;53(2):177-87. [PMID: 19527364]

Kim DW și colab. Biopsie prin aspirație cu ac fin ghidată ecografic a nodulilor tiroidieni: comparație a eficacității în funcție de dimensiunea nodulilor. Thyroid. Ianuarie 2009;19(1):27-31. [PMID: 19021460]

Mihai R și colab. Unul din patru pacienți cu citologie tiroidiană foliculară (THY3) are un carcinom tiroidian. Thyroid. Ianuarie 2009;19(1):33-7. [PMID: 18976164]

Yeung MJ și colab. Tratamentul nodulului tiroidian solitar. Oncolog. 2008 Feb;13(2):105-12. [PMID: 18305054]

CANCER TIROIDIAN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Creștere nedureroasă în regiunea glandei tiroide.
- ► Testele funcționale tiroidiene sunt aproape întotdeauna normale.
- ► Este posibil să existe un istoric de radiații la nivelul capului și gâtului.
- ► Punctație tiroidiană pozitivă cu ac.

► Informații generale

Incidența carcinoamelor tiroidiene papilare și foliculare (diferențiate) crește odată cu vârsta. Raportul general femei-bărbați este de 3:1. Incidența anuală a cancerului tiroidian a crescut în Statele Unite. Numărul de cazuri diagnosticate în fiecare an în această țară a ajuns la 37.200, probabil ca urmare a utilizării mai răspândite a CT, RMN, tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) și ecografiei, care localizează întâmplător tumori tiroidiene maligne mici. Mortalitatea cauzată de cancerul tiroidian a rămas stabilă (aproximativ 1.500 de decese în Statele Unite în fiecare an). Microcarcinomul tiroidian (cu diametrul de 10 mm sau mai puțin) este detectat cu o rată surprinzător de mare, de 35%. Fără îndoială, multe tipuri de cancer tiroidian rămân microscopice și indolente. Cu toate acestea, tumorile mai mari (palpabile sau cu diametrul de 1 cm sau mai mult) sunt mai maligne și necesită tratament.

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

Carcinomul papilar tiroidian este cea mai frecventă tumoră malignă tiroidiană (Tabelul 26-7).

Cuadro 26-7. Algunas características del cáncer tiroideo.

	Papilar	Folicular	Medular	Indiferenciado
Incidencia	El más frecuente	Frecuente	Infrecuente	Infrecuente
Edad promedio	42	50	50	57
Mujeres	70%	72%	56%	56%
Invasión				
Yuxtaganglionar	+++++	+	++++++	+++
Vasos sanguíneos	+	+++	+++	+++++
Sitios distantes	+	+++	++	++++
Captación de ^{131}I	+	++++	0	0
Mortalidad	+	++ a +++	+ a ++++	++++++++

Carcinomul papilar pur sau carcinomul papilar-folicular mixt reprezintă aproximativ 80% din totalul cancerelor tiroidiene. Se prezintă aproape întotdeauna ca un singur nodul, dar poate apărea în cadrul gușei multinodulare. Adesea, carcinomul papilar tiroidian este multifocal în interiorul glandei, cu apariția unor noi focare care nu reprezintă metastaze intraglandulare. Aproximativ 10% din cazuri se prezintă cu metastaze palpabile la nivelul ganglionilor limfatici cervicali, provenite din cancere tiroidiene mici. Carcinoamele papilare tiroidiene tind să crească lent și adesea rămân limitate la glandă și la ganglionii limfatici regionali timp de ani de zile. Cu toate acestea, ele pot deveni mai agresive, în special la pacienții cu vârsta peste 45 de ani și mai ales la vârstnici. Cancerul poate invada traheea și mușchii locali și se poate răspândi la plămâni.

Carcinomul papilar tiroidian rezultă din anumite mutații sau translocații genetice. Mutațiile activatoare ale oncogenei *pot* duce la adenoame tiroidiene benigne sau gușă nodulară. Mutații activatoare suplimentare ale genelor *BRAF* sau *TRK* dau naștere carcinomului papilar. Aproximativ 45% din carcinoamele papilare tiroidiene se datorează supraexprimării oncogenei *ret* prin translocarea anumitor promotori genetici, rezultând *retPTC-1, retPTC-2* sau *retPTC-3.* Radioterapia în regiunea capului și gâtului tinde să provoace *retPTC-1.* Expunerea la căderi radioactive duce în mod regulat la *retPTC-3* , rezultând carcinoame papilare tiroidiene mai agresive. Pierderea ulterioară a genei supresoare tumorale *p53* poate induce progresia de la carcinomul papilar tiroidian la carcinomul tiroidian anaplazic.

Expunerea capului și gâtului la radioterapie prezintă un risc deosebit la copii, care prezintă un risc permanent crescut de a dezvolta afecțiuni tiroidiene, inclusiv carcinom papilar tiroidian. Cancerul în această structură poate apărea la 10 până la 40 de ani după expunere, cu o incidență maximă atingând 20 până la 25 de ani mai târziu. În urma dezastrului nuclear de la Cernobîl din Ucraina din 1986, riscul de a dezvolta carcinom papilar tiroidian a fost cel mai mare la copiii cu vârsta sub cinci ani la momentul expunerii; cel mai agresiv carcinom papilar tiroidian s-a dezvoltat la șase până la șapte ani după expunere.

Carcinomul papilar tiroidian poate apărea în sindroame familiale rare, ca o trăsătură autosomal dominantă, rezultată din pierderea mai multor gene supresoare tumorale. Aceste sindroame (cu trăsături asociate) includ carcinomul papilar familial (cu carcinom renal papilar); carcinomul tiroidian nonmedular familial; polipoza familială (cu polipi în colon și tumori gastrointestinale); sindromul Gardner (cu polipi în intestinul subțire, colon, fibroame, lipoame și osteoame); și sindromul Turcot (cu polipi în colon și tumori cerebrale). Persoanele în vârstă cu gușă multinodulară dezvoltă rareori carcinom papilar tiroidian. Ocazional, carcinomul papilar suferă o transformare anaplazică tardivă în carcinom agresiv.

În general, carcinomul papilar este cea mai puțin agresivă tumoră malignă non-tiroidiană. Cu toate acestea, tumora se răspândește prin vasele limfatice din interiorul tiroidei și devine multifocală la 60% dintre pacienți; în 30% din cazuri, afectează ambii lobi. La aproape 80% dintre indivizi, metastazează microscopic la ganglionii limfatici cervicali. Spre deosebire de alte tipuri de cancer, persoanele cu carcinom papilar tiroidian și metastaze palpabile la nivelul ganglionilor limfatici nu au o rată a mortalității deosebit de mare, dar riscul de recurență locală este mai mare.

Metastazele pulmonare oculte apar în 10 până la 15% din cazurile de cancer tiroidian diferențiat. Aproximativ 70% din metastazele pulmonare mici se rezolvă după tratamentul cu ^{131I}; cu toate acestea, metastazele pulmonare mari au o rată de remisie de doar 10%.

Carcinomul microscopic „micropapilar" (invizibil chiar și la ecografia tiroidiană) este o variantă normală și se găsește în 24% din tiroidectomiile efectuate pentru boli tiroidiene benigne, atunci când secțiunile de 2 mm sunt examinate cu atenție. Prin urmare, majoritatea acestor focare microscopice nu par să dobândească niciodată relevanță clinică. Raportul de patologie al acestui carcinom papilar, altfel benign, de dimensiuni reduse, nu justifică urmărire sau tratament agresiv, deoarece diagnosticul de cancer nu este indicat și este dăunător. Tot ce este necesar este o urmărire anuală cu palparea gâtului și supresia ușoară a TSH cu tiroxină.

Carcinomul tiroidian folicular și variantele sale (de exemplu, carcinomul cu celule Hürthle) reprezintă 14% din cazurile de cancer tiroidian; acest tip este în general mai agresiv decât carcinomul papilar. În cazuri rare, unele carcinoame foliculare secretă suficientă tiroxină pentru a provoca tireotoxicoză. Metastazele la nivelul ganglionilor limfatici de la nivelul gâtului, oaselor și plămânilor sunt aproape întotdeauna observate. Majoritatea carcinoamelor tiroidiene foliculare absorb avid iodul, astfel încât pot fi diagnosticate prin scintigrafie și tratate ulterior cu $^{iod-131}$.

Carcinomul folicular rezultă din mutații sau translocații ale anumitor gene. Deteriorarea aberantă a ADN-ului, activarea oncogenei *ras* și mutațiile genei *MENI* cauzează adenoame foliculare benigne. Pierderea funcției *PPAR* ***și /sau a*** genei supresoare tumorale *3P* duce la carcinom folicular, iar pierderea suplimentară a genei supresoare tumorale *p53* are ca rezultat carcinom anaplazic.

Carcinomul și adenoamele foliculare ale glandei tiroide se dezvoltă la subiecții cu boala Cowden, un sindrom autosomal dominant familial neobișnuit, cauzat de pierderea unei gene supresoare tumorale; acești pacienți prezintă de obicei macrocefalie, hamartoame multiple, cancer de sân cu debut precoce, polipi

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

intestinali, papule faciale și alte leziuni ale pielii și mucoaselor.

Carcinomul medular tiroidian reprezintă 3% din cazurile de cancer tiroidian. Aproximativ 33% din cazuri sunt sporadice, 33% sunt familiale și 33% sunt asociate cu neoplazie endocrină multiplă de tip 2 (MEN2). Carcinomul medular este frecvent cauzat de o mutație activatoare în oncogena *RET* de pe cromozomul X. Analiza mutațiilor exonilor 10, 11, 13 și 14 ai oncogenei *RET* identifică 95% dintre mutațiile care cauzează MEN2A și 90% dintre mutațiile care cauzează carcinomul medular tiroidian familial. Pacienții cu MEN2B au mutații activatoare în exonul 16 al oncogenei *RET* . Aceste mutații pot fi detectate prin analiza ADN-ului sau prin frotiuri de sânge periferic. Prin urmare , diagnosticul de carcinom medular tiroidian necesită testare genetică. Dacă se descoperă un defect genetic, rudele trebuie testate pentru defectul genetic specific. Chiar și atunci când o rudă cu neoplazie endocrină multiplă 2A sau carcinom medular tiroidian familial nu prezintă mutația oncogenei *ret* , purtătorii pot fi identificați prin teste de linkage familial. Chiar dacă nu se detectează un defect genetic, supravegherea tiroidiană la fiecare șase luni este importantă pentru ceilalți membri ai familiei. Mutațiile somatice ale oncogenei *ret pot fi identificate* la 30% dintre pacienții cu carcinom medular tiroidian sporadic (nonfamilial) (vezi Neoplazie endocrină multiplă).

Carcinomul medular tiroidian provine din celulele tiroidiene parafoliculare care secretă calcitonină, prostaglandine, serotonină, ACTH, hormon de eliberare a corticotropinei (CRH) și alte peptide. Aceste peptide generează simptome și pot fi utilizate ca markeri tumorali. De la început, este aproape întotdeauna însoțit de metastaze localizate, de obicei la nivelul mușchilor adiacenți și traheei, precum și atât la nivelul ganglionilor limfatici locali, cât și la cei mediastinali. În cele din urmă, metastazele tardive apar în oase, plămâni, glandele suprarenale și ficat. Carcinomul medular tiroidian nu concentrează iodul.

Carcinomul tiroidian anaplazic reprezintă aproximativ 2% din cazurile de cancer tiroidian. La pacienții vârstnici, se prezintă aproape întotdeauna ca o masă cu creștere rapidă în interiorul unei gușe multinodulare. Este cel mai agresiv carcinom tiroidian și metastazează rapid la ganglionii limfatici din jur și la locuri îndepărtate. Simptomele compresiei locale includ disfagie sau paralizie a corzilor vocale. Această tumoră nu concentrează iodul.

Carcinomul tiroidian anaplazic rezultă din anumite mutații genetice, inclusiv mutații de dezactivare a genei supresoare tumorale *p53* , similare cu cele descrise pentru carcinoamele tiroidiene papilare și foliculare.

Alte tumori maligne tiroidiene reprezintă împreună aproximativ 3% din cazurile de cancer tiroidian. Limfomul tiroidian este mai frecvent la femeile în vârstă. **Limfoamele** tiroidiene sunt de obicei formate din celule B (50%) sau din țesut limfoid asociat mucoasei (MALT, 23%); alte tipuri includ limfomul folicular, limfocitar mic, limfomul Burkitt și limfomul Hodgkin. Tiroidectomia este rareori necesară. Alte **tipuri de cancer** afectează frecvent tiroida, în special carcinoamele bronhogene, mamare și renale, precum și melanomul malign.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Carcinomul tiroidian se prezintă ca un nodul palpabil, ferm și sensibil în glanda tiroidă. Majoritatea carcinoamelor tiroidiene rămân asimptomatice, dar cancerele tiroidiene mari pot provoca disconfort la nivelul gâtului, disfagie sau răgușeală (din cauza presiunii asupra nervului laringian recurent). Aproximativ 3% din neoplasmele maligne tiroidiene se prezintă cu metastaze, cel mai adesea la ganglionii limfatici locali, deși ocazional metastazează la locuri îndepărtate, cum ar fi oasele sau plămânii. Afectarea glandulară palpabilă este detectată la 15% dintre pacienții adulți și la 60% dintre pacienții tineri. Carcinomul tiroidian metastatic diferențiat funcțional secretă uneori suficient hormon tiroidian pentru a produce tireotoxicoză. **Carcinomul tiroidian anaplazic este mai probabil să** fie într-un stadiu avansat la momentul diagnosticării și se manifestă prin disfagie, răgușeală, dispnee și metastaze pulmonare. Uneori, aceste carcinoame sunt descoperite când sunt încă relativ mici și localizate.

Carcinomul medular tiroidian provoacă frecvent înroșirea feței și diaree persistentă (30%), probabil prima sa manifestare clinică. Pacienții cu metastaze prezintă oboseală și alte simptome. Aproape 5% dintre persoanele cu secreție de ACTH sau hormon de eliberare a corticotropinei au sindrom Cushing. În tumorile anaplazice sau mari, se observă semne de presiune sau invazie a țesuturilor înconjurătoare și poate fi prezentă paralizie recurentă a nervului laringian.

Limfomul se prezintă de obicei ca o tumoră dureroasă, cu creștere rapidă, care apare dintr-o gușă multinodulară sau difuză afectată de tiroidită autoimună, cu care poate fi confundat la examenul microscopic. Hipotiroidismul concomitent se găsește în aproximativ 20% din cazuri.

B. Date de laborator

(Biopsia materialului obținut prin FNA a fost discutată în paragrafele anterioare din secțiunea Noduli tiroidieni.) Testele funcționale tiroidiene sunt de obicei normale, cu excepția cazului în care există tiroidită concomitentă. Carcinomul folicular poate secreta suficientă tiroxină pentru a suprima TSH și a provoca hipertiroidism clinic.

Tireoglobulina serică este crescută în majoritatea tumorilor papilare și foliculare metastatice, ceea ce o face un marker util pentru detectarea metastazelor sau a recurențelor . Se recomandă prudență cu privire la următoarele potențiale interpretări greșite: 1) anticorpii circulanți împotriva tiroglobulinei pot produce rezultate eronate ale măsurătorilor; 2) concentrațiile de tiroglobulină pot fi fals crescute în tiroidită, care coexistă adesea cu carcinomul; 3) unele teste de tiroglobulină înregistrează în mod eronat prezența continuă a tiroglobulinei după tiroidectomia totală și rezecția tumorii, ceea ce ridică îngrijorări nejustificate cu privire la posibilele metastaze. Prin urmare, rezultatele neașteptate ale concentrației de tiroglobulină justifică retestarea la un alt laborator de referință.

Concentrațiile serice de calcitonină sunt aproape întotdeauna crescute în carcinomul medular tiroidian, servind astfel ca marker pentru boala metastatică. Cu toate acestea, calcitonina serică crește în multe afecțiuni, inclusiv tiroidita, sarcina, hiperazotemia, hipercalcemia și alte afecțiuni maligne, inclusiv feocromocitomul, tumorile carcinoide și carcinoamele pulmonare, pancreatice, mamare și de colon.

La persoanele cu **carcinom medular tiroidian** , nivelurile serice de calcitonină și antigen carcinoembrionar (CEA *) trebuie măsurate* înainte de intervenția chirurgicală și continuate regulat postoperator : la fiecare patru luni timp de cinci ani, apoi la fiecare șase luni după aceea. La persoanele cu metastaze extinse, calcitonina serică trebuie măsurată în laborator folosind diluții seriale. Nivelurile de calcitonină rămân ridicate la persoanele cu tumori persistente, dar tind să fie crescute și la unii indivizi cu vindecare aparentă sau boală indolentă. Prin urmare, creșterea nivelurilor de calcitonină (sau CEA) este cel mai bun indiciu al recurenței. Nivelurile serice de calcitonină mai mari de 250 pg/ml indică, de asemenea, recurența sau metastaza carcinomului medular tiroidian. Nivelurile serice de CEA cresc, de asemenea, în carcinomul medular tiroidian, ceea ce îl face un al doilea marker util. Cu toate acestea, acestea nu sunt specifice pentru identificarea unui astfel de carcinom.

C. Imagistică

1. **Ecografie cervicală.** Este important să se efectueze în mod

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

curent această examinare în această zonă la toți pacienții cu cancer tiroidian, pentru diagnosticul inițial și monitorizarea ulterioară. Ecografia este utilă pentru identificarea localizării și dimensiunii cancerului, precum și a locurilor metastazelor cervicale.

2. Scintigrafie cu iod radioactiv. Această tehnică (RAI, *scanare cu iod radioactiv)* (cu ^{131}I sau ^{123}I) este utilizată pentru tiroidă sau pentru întregul corp după tiroidectomie, pentru supraveghere, așa cum este descris mai jos, și a înlocuit utilizarea sa anterioară în a decide dacă un nodul era „rece" ca semn de malignitate.

3. tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) . CT poate demonstra prezența metastazelor și este utilă în special pentru localizarea și monitorizarea celor din plămâni . Cu toate acestea, este mai puțin sensibilă decât ecografia pentru delimitarea metastazelor de la nivelul gâtului. Contrastul cu iod nu trebuie administrat niciodată înainte de scintigrafie sau tratament cu iod radioactiv, deoarece cantitățile mari de iod din mediul de contrast inhibă competitiv absorbția iodului radioactiv în tiroidă, reducând astfel semnificativ eficacitatea scintigrafiei și a tratamentului ulterior cu iod radioactiv. Carcinoamele medulare de la nivelul tiroidei, ganglionilor limfatici și ficatului se pot calcifica, dar metastazele pulmonare se întâmplă rareori. IRM este foarte eficient atunci când este necesară imagistica metastazelor osoase.

4. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Acest studiu este foarte util pentru detectarea metastazelor cancerului tiroidian care nu absorb suficient iod pentru a fi detectate prin studii cu iod radioactiv. Metastazele sunt cel mai bine localizate cu PET pe întregul corp [^{18F}], a cărui sensibilitate pentru detectarea cancerului tiroidian diferențiat poate fi îmbunătățită dacă pacientul este hipotiroidian sau primește tireotropină, ceea ce crește activitatea metabolică a acestui tip de cancer. Dezavantajele PET includ lipsa de specificitate pentru cancerul tiroidian, costul său și disponibilitatea sa limitată în multe locații. [^{18F}] PET are implicații prognostice, deoarece metastazele tiroidiene diferențiate cu valori scăzute de absorbție sunt asociate cu un prognostic mai bun.

Diagnostic diferențial

Carcinoamele neuroendocrine sunt susceptibile de metastaze la nivelul tiroidei și pot fi confundate cu carcinomul medular tiroidian.

Rezultatele fals pozitive sunt frecvente în scanările $^{cu\ 131}I$ atunci când este prezent țesut tiroidian rezidual normal; acestea au fost raportate în cazul diverticulului Zenker, strumei ovariene, chistului pleuropericardic, interpoziției gastrice și secrețiilor corporale contaminate cu ^{131}I . Rezultatele fals negative la scanările $^{cu\ 131}I$ sunt frecvente în carcinomul tiroidian diferențiat metastatic incipient , dar apar și în boli mai avansate, inclusiv în 14% din metastazele osoase.

Complicații

Complicațiile variază în funcție de tipul de carcinom. Carcinoamele tiroidiene diferențiate pot metastaza local sau la distanță. O treime din carcinoamele medulare secretă serotonină și prostaglandine, provocând înroșirea feței și diaree; acestea pot fi complicate și de coexistența feocromocitoamelor sau a hiperparatiroidismului. Riscurile rezecției radicale a gâtului includ hipoparatiroidismul permanent și paralizia corzilor vocale din cauza leziunilor recurente ale nervului laringian. Hipotiroidismul este de așteptat după tiroidectomie și trebuie întotdeauna tratat corespunzător.

► Tratamentul carcinomului tiroidian diferențiat

A. Tratament chirurgical

Excizia chirurgicală este cel mai potrivit tratament pentru carcinoamele tiroidiene. În cazul carcinomului papilar și folicular diferențiat, tiroidectomia cu disecție limitată a ganglionilor limfatici cervicali este potrivită. În carcinomul medular tiroidian, disecțiile cervicale repetate sunt adesea necesare. Ecografia cervicală preoperatorie se efectuează deoarece, în medie, se detectează 25% dintre ganglionii limfatici cervicali suspecti, iar abordarea chirurgicală este adesea modificată.

În cazul **nodulilor indeterminați,** procedura include lobectomia tiroidiană dacă leziunea este o „leziune foliculară" indeterminată cu diametrul de 4 cm sau mai puțin. Dacă după examenul histopatologic se confirmă natura neoplazică, tiroidectomia se completează. Dacă leziunile foliculare indeterminate au un diametru mai mare de 4 cm și există o probabilitate mai mare ca acestea să fie canceroase, se efectuează o tiroidectomie bilaterală în timpul intervenției chirurgicale inițiale. Leziunile cu risc crescut includ cele la care o biopsie a materialului obținut prin aspirație cu ac fin indică atipie marcată sau ridică suspiciunea de carcinom papilar, precum și cele care apar la persoanele cu antecedente de expunere la radiații sau antecedente familiale de carcinom tiroidian.

Pentru biopsiile care diagnostichează malignitatea, intervenția chirurgicală constă în lobectomie singură în cazul carcinoamelor papilare cu diametrul <1 cm la subiecții cu vârsta sub 45 de ani fără antecedente de radiații la nivelul capului și gâtului și care nu prezintă dovezi de metastaze ganglionare la ultrasonografie. La alți pacienți, tiroidectomia totală sau

Tiroidectomia subtotală oferă avantajul acestei abordări în cancerul tiroidian diferențiat, deoarece permite îndepărtarea focarelor multicentrice de carcinom. În plus, rămâne mai puțin țesut normal care să concureze cu cancerul pentru ^{131}I administrat ulterior pentru scintigrafie sau tratament. În momentul tiroidectomiei, la pacienții cu metastaze ganglionare limfatice evidente clinic, se efectuează o disecție centrală a gâtului. O disecție laterală a gâtului se efectuează pentru persoanele cu limfadenopatie cervicală laterală confirmată prin biopsie. Mușchii gâtului nu sunt de obicei îndepărtați în cazurile de carcinom tiroidian diferențiat. Cu toate acestea, pacienții cu varianta cu celule Hürthle a carcinomului folicular pot beneficia de o disecție radicală modificată a gâtului. Metastazele cerebrale sunt cel mai bine tratate chirurgical, deoarece radiațiile și irradiarea radioactivă sunt ineficiente. Imediat după intervenția chirurgicală, se administrează oral zilnic 0,05 până la 0,1 mg de levotiroxină (vezi mai jos, Supresia cu tiroxină și chimioterapie). În medie, pacientul este reevaluat la două până la patru luni după intervenția chirurgicală, iar tratamentul cu levotiroxină este adesea necesar (^{131}I). Chirurgii cu experiență și abilități extinse efectuează de obicei tiroidectomii subtotale, cu o rată mai mică de 1% pentru complicații grave (hipoparatiroidism sau leziuni recurente ale nervului laringian). Într-o altă serie, a fost raportată o incidență de până la 11% a hipoparatiroidismului permanent după tiroidectomia totală. Incidența acestei complicații poate fi redusă dacă glandele paratiroide îndepărtate accidental sunt autotransplantate prompt în mușchii gâtului. Tiroidectomia necesită cel puțin o noapte de spitalizare, deoarece uneori apar sângerări, probleme ale căilor respiratorii sau tetanie. Tiroidectomia în ambulatoriu poate fi periculoasă și nu trebuie efectuată. După intervenția chirurgicală, este necesară stadializarea (Tabelul 26-8) pentru a determina prognosticul și a planifica tratamentul și monitorizarea ulterioară.

La femeile însărcinate cu cancer tiroidian, intervenția chirurgicală este de obicei amânată până după naștere, cu excepția tumorilor cu creștere rapidă care pot fi îndepărtate după 24 de săptămâni de gestație. Nu s-a detectat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea sau ratele de recurență tumorală la femeile care au suferit o intervenție chirurgicală în timpul sarcinii față de cele care nu au suferit-o. Carcinomul tiroidian diferențiat nu se comportă mai agresiv în timpul sarcinii, dar există un risc mai mare de complicații la femeile însărcinate care sunt supuse unei intervenții chirurgicale tiroidiene în comparație cu cele care nu sunt însărcinate.

B. Supresie cu tiroxină și chimioterapie

Terapia de supresie a tiroxinei este utilizată la femeile însărcinate cu niveluri serice de TSH normale sau crescute. La pacienții care au suferit tiroidectomie pentru cancer tiroidian diferențiat, terapia de substituție cu tiroxină trebuie să fie pe tot parcursul vieții. Tiroxina orală se administrează în doze care suprimă TSH-ul seric fără a provoca tireotoxicoză clinică. Este important să se utilizeze tehnica ultrasensibilă pentru măsurarea TSH-ului, iar nivelul seric de TSH trebuie suprimat la mai puțin de 0,1 mU/L pentru persoanele cu boală în stadiul II și la mai puțin de 0,05 mU/L pentru cei cu boală în stadiul III-IV (Tabelul 26-8). Deși persoanele cu supresie a tiroxinei (TSH <0,05 mU/L) prezintă riscul de a avea o densitate osoasă mai mică decât grupul de control de vârstă, efectul advers asupra densității osoase și riscul de fracturi sunt relativ mici la cei care rămân eutiroidieni clinic. Cu toate acestea, persoanele care suferă supresie a tiroxinei ar trebui să fie supuse periodic densitometriei osoase.

Acidul zoledronic, un bifosfonat intravenos, s-a dovedit util împotriva metastazelor osteolitice de la alte tumori solide și a fost utilizat la cei cu metastaze osoase din țesutul tiroidian, dar eficacitatea sa este necunoscută.

Carcinoamele tiroidiene sunt excepțional de rezistente la chimioterapie. Sunitinibul, un inhibitor al tirozin kinazei, a demonstrat o oarecare activitate împotriva metastazelor carcinomului tiroidian diferențiat care sunt rezistente la iodul radioactiv.

C. Tratament cu iod radioactiv (^{131}I)

Cancerele tiroidiene diferențiate își păstrează în mod variabil - capacitatea normală a glandei de a răspunde la TSH, de a secreta tireoglobulină și de a concentra iod. Au fost sugerate două motive pentru administrarea de ^{131}I după tiroidectomie : 1) ablația resturilor tiroidiene și 2) tratamentul cancerului tiroidian identificat sau suspectat. ^{131}I se administrează de obicei la două până la patru luni după intervenția chirurgicală și se repetă la nouă până la 12 luni postoperator dacă scintigrafia RAI de supraveghere prezintă semne de boală metastatică. (Vezi Supraveghere, mai jos.)

Înainte de începerea administrării ^{131}I, se urmează o dietă săracă în iod timp de cel puțin două săptămâni; această dietă constă în evitarea consumului următoarelor produse: sare de masă iodată, sare de mare, pește, crustacee, alge marine, pâine comercială, produse lactate, mezeluri, fructe conservate.

1. Ablația țesutului tiroidian rezidual. Pacientul primește o doză mică de 30 mCi (1110 MBq) de ^{131}I pentru „ablația țesutului tiroidian rezidual" normal după intervenția chirurgicală pentru - cancer tiroidian diferențiat. Această doză mică de izotop este administrată persoanelor fără afectarea ganglionilor limfatici, la care riscul de metastaze este scăzut. Această ablație are mai multe avantaje: 1) rămășițele de țesut anormal care pot sintetiza

Cuadro 26-8. Estadificación patológica tumor-ganglios-metástasis (pTNM) e índices de supervivencia relacionados con el tumor, en adultos con carcinoma tiroideo (papilar) diferenciado que se trata de manera adecuada con base en la edad, el tamaño y la invasividad del tumor primario (T), afección ganglionar (N) y metástasis distantes (M).[1]

Etapa	Descripción	Supervivencia a cinco años	Supervivencia a 10 años
I	Menor de 45: cualquier T, cualquier N, sin M Mayor de 45: T <1 cm, sin N, sin M	99%	98%
II	Menor de 45: cualquier T, cualquier N, cualquier M Mayor de 45: T >1 cm limitado a la tiroides, sin N, sin M	99%	90%
III	Mayores de 45: T >4 cm limitado a la tiroides sin N ni M; cualquier T limitado a la tiroides, N regional, sin M	95%	75%
IV	Mayores de 45: invasión local de T; cualquier forma de N o M o invasión extensa de T, cualquier forma de N pero no M o cualquier forma de T, N o M a distancia	85%	65%

[1]Los pacientes que tienen el pronóstico relativamente peor comprenden los que han tenido un carcinoma tiroideo diferenciado, de tipo familiar.

tiroglobulină (un marker tumoral util) sunt de obicei lăsate; 2) ablația țesutului rezidual cu iod radioactiv poate distruge depozitele microscopice de cancer; 3) scintigrafia post-tratament permite vizualizarea metastazelor care altfel ar fi trecute cu vederea. Cu toate acestea, ablația țesutului rezidual cu ^{131}I nu a fost utilă la pacienții cu carcinoame papilare tiroidiene în stadiul I, care au <1 cm în diametru și sunt unifocale sau multifocale. Pacienții cu risc foarte scăzut, cum ar fi cei menționați, pot fi supuși unei monitorizări foarte atente fără a li se îndepărta țesut.

2. Tratamentul metastazelor. Scintigrafia *cu iod radioactiv* (RAI) îmbunătățește ratele de supraviețuire și reduce ratele de recurență la pacienții cu cancer în stadiul III-IV și la cei cu cancer în stadiul II care prezintă extensie extratiroidiană macroscopică. RAI este utilizată și la persoanele cu cancer în stadiul III și metastaze la distanță dacă tumora primară are un diametru mai mare de 4 cm sau la neoplasmele primare cu diametrul de 1 până la 4 cm cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sau alte manifestări cu risc ridicat. Metastazele cerebrale, în general, nu se ameliorează cu ^{131}I și este cel mai bine să fie îndepărtate sau tratate cu radiochirurgie Gamma Knife (Tabelul 26-8). Scintigrafia întregului corp se efectuează la două până la zece zile după tratamentul $^{cu\ 131}I$.

Stadializarea cu scintigrafie RAI sau tomografie cu emisie de pozitroni cu (2-18F) fluoro-2-deoxiglucoză/tomografie computerizată (^{18FDG} -PET/CT; tomografie cu emisie de pozitroni cu [2-18F] fluoro -*2-deoxiglucoză/tomografie computerizată)* este utilă în facilitarea deciziilor privind dozajul în ceea ce privește - tratamentul $^{cu\ 131}I$. Persoanele cu tumori primare mari sau cele cu neoplazie la marginea chirurgicală primesc doze de 50 până la 100 mCi de iod radioactiv. Persoanele cu afectare locală a ganglionilor limfatici primesc de obicei 100 mCi de ^{131}I; pacienții cu afectare mai extinsă a ganglionilor limfatici la nivelul gâtului sau cu metastaze regionale sau la distanță primesc ^{131}I în doze de 125 până la 200 mCi (4.625–7.400 MBq). Din păcate, în medie, 35% dintre persoanele cu carcinom tiroidian diferențiat absorb greu iod radioactiv în metastazele lor.

Dozele de ^{131}I mai mari de 100 mCi (3.800 MBq) cauzează gastrită, oligospermie temporară, sialadenită și xerostomie. Iodul radioactiv (RAI) poate provoca decompensare neurologică la persoanele cu metastaze cerebrale și se recomandă tratamentul acestora cu 30 până la 40 mg de prednison administrat zilnic, timp de câteva zile înainte și după administrarea $^{de\ 131}I$. Dozele cumulative de iod radioactiv mai mari de 500 mCi cauzează infertilitate, pancitopenie (4%) și leucemie (0,3%). Iodul radioactiv este excretat prin rinichi.

Pacienții care efectuează dializă pentru boli renale necesită o doză mai mică, care reprezintă doar 20% din doza obișnuită de iod radioactiv.[63] [64] [65]

Iodul radioactiv este utilizat pentru tratarea țesutului tiroidian rezidual (îndepărtarea resturilor tiroidiene) sau a cancerului și *se administrează hormon uman de stimulare a tiroidei (rhTSH, Thyrogen), modificat biologic.* Thyrogen trebuie refrigerat și administrat conform următorului protocol: tiroxina de substituție nu se administrează cu două zile înainte de rhTSH și trei zile după aceea. rhTSH, în doză de 0,9 mg, se administrează intramuscular în regiunea fesieră (nu intravenos) timp de două zile consecutive. În a treia zi, se recoltează sânge și se măsoară TSH-ul seric pentru a confirma că este mai mare de 30 μU/ml; hCG-ul seric se măsoară la femeile de vârstă reproductivă pentru screening-ul de rutină al sarcinii, iar tireoglobulina serică se măsoară ca marker tumoral. Apoi se administrează RAI în doza indicată (vezi paragraful anterior).

Thyrogen nu trebuie administrat persoanelor cu glandă tiroidă intactă deoarece provoacă edem semnificativ și hipertiroidism, acesta din urmă putând apărea și la subiecții cu metastaze semnificative sau țesut tiroidian rezidual normal. Alte reacții adverse includ greață (11%) și cefalee (7%). Tireotropina a cauzat deteriorare neurologică la 7% dintre persoanele cu metastaze la nivelul sistemului nervos central.

4. Tratamentul cu ^{131}I este stimulat prin supresia tiroxinei și monitorizat cu tireoglobulină și scintigrafie. Administrarea de tiroxină este uneori întreruptă din cauza costului său mai mic, în ciuda disconfortului cauzat de hipotiroidismul care apare ocazional. Administrarea de tiroxină este întreruptă timp de 14 zile, permițând apariția hipotiroidismului; concentrațiile crescute de TSH endogen stimulează absorbția RAI și producția de tiroglobulină de către cancerul tiroidian sau țesutul tiroidian rezidual. Chiar înainte de administrarea $^{de\ 131}I$, se efectuează următoarele teste de sânge : TSH seric pentru a confirma că este mai mare de 30 μU/ml; hCG seric la femeile de vârstă reproductivă pentru a detecta sarcina; și tireoglobulină serică ca marker tumoral. La trei zile după administrarea $^{de\ 131}I$, administrarea de tiroxină poate fi reluată la doze complete de înlocuire.

5. Efecte adverse și contraindicații. În Statele Unite, datele de supraveghere de la *Institutul Național al Cancerului* privind mii de pacienți cu cancer tiroidian indică faptul că cei cu varianta diferențiată care sunt supuși unei intervenții chirurgicale au un risc crescut cu 5% de a dezvolta un al doilea cancer extratiroidian (în special cancer mamar). Persoanele cu cancer tiroidian care au primit ^{131}I au un risc crescut cu 20% de a dezvolta un al doilea cancer extratiroidian (în special leucemie și limfom). Cel mai mare risc de a dezvolta un al doilea cancer a fost observat în decurs de cinci ani de la tratamentul $^{cu\ 131}I$ și a fost mai pronunțat la pacienții mai tineri.

Femeile însărcinate nu pot primi iod radioactiv. Femeilor li se recomandă să nu rămână însărcinate timp de cel puțin patru luni după administrarea de iod radioactiv. Anomalii ale spermei au fost observate la bărbați chiar și după administrarea $^{de\ 131}I$ și li se recomandă să utilizeze metode contraceptive în această perioadă.

► Tratamente pentru alte tipuri de cancer tiroidian

Persoanele cu carcinom tiroidian anaplazic sunt tratate cu excizie locală și radioterapie. S-a demonstrat că lovastatina induce diferențierea și apoptoza celulelor carcinomului tiroidian anaplazic in *vitro* ; cu toate acestea, nu au fost efectuate studii la om. Carcinomul tiroidian anaplazic nu răspunde la ^{131}I și este rezistent la chimioterapie.

Pacienții cu limfoame tiroidiene cu țesut limfoid asociat mucoasei (MALT) prezintă un risc mic de recurență după tiroidectomia simplă. Cei cu alte limfoame tiroidiene sunt cel mai bine tratați cu radioterapie externă, cu chimioterapie adăugată în cazurile de limfom extins. Persoanele cu limfoame sistemice care afectează tiroida sunt de obicei tratate cu chimioterapie.

La pacienții cu o mutație în proto-oncogena *ret* , este necesară tiroidectomia totală profilactică, ideal la șase ani (MEN 2A) sau șase luni (MEN 2B). Carcinomul medular tiroidian se tratează cel mai bine prin intervenție chirurgicală a tumorii primare și a metastazelor; acesta nu răspunde la iodul radioactiv și este de obicei rezistent la chimioterapie.

A. Radiații externe

Radiația externă poate fi aplicată metastazelor osoase, în special

63 Tratament cu 131I stimulat cu rhTSH, ^{tireoglobulină} și scintigrafie. Pentru a crește sensibilitatea tireoglobulinei bulinei serice în cazurile de cancer rezidual și pentru a îmbunătăți absorbția

celor care nu absorb iodul radioactiv. Radiația locală la nivelul gâtului poate fi efectuată la persoanele cu carcinom tiroidian anaplazic. Metastazele cerebrale sunt tratate cu radiochirurgie Gamma Knife.

Supraveghere

Este important să se monitorizeze îndeaproape toți pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat pentru recurență sau metastază. Pacienților cu **carcinom tiroidian diferențiat** li se recomandă să se supună la două măsurători anuale consecutive ale tireoglobulinei serice stimulate, care trebuie să fie negative (mai puțin de 1 ng/ml) și cu o captare radioactivă (RAI) normală (dacă este efectuată), precum și unor ecografii cervicale normale, înainte de a fi considerați în remisie. La consultația inițială, se măsoară nivelurile de tireoglobuline serice stimulate (postoperator), se administrează tratament cu ^{131I} și se efectuează o scintigrafie la aproximativ două până la patru luni după intervenția chirurgicală (vezi Tratament în paragrafele anterioare). Între nouă și doisprezece luni după intervenția chirurgicală, se repetă de obicei nivelurile de tireoglobuline serice stimulate și scintigrafia cu iod radioactiv. Persoanele care prezintă în mod persistent captare radioactivă limitată la patul tiroidian nu necesită tratament repetat $^{cu\ 131I}$ dacă ecografia cervicală pare normală și tireoglobulina serică stimulată este mai mică de 2 ng/ml. Ocazional, sunt necesare tratamente suplimentare cu iod radioactiv sau scintigrafii suplimentare la subiecții cu cancer tiroidian diferențiat mai „agresiv", metastaze din stadii anterioare, creștere progresivă a concentrațiilor serice de tireoglobulină sau alte manifestări de metastaze.

1. Supresia TSH-ului seric. Persoanele cu cancer tiroidian diferențiat sunt tratate cu doze suficiente de tiroxină pentru a suprima TSH-ul seric sub limitele normale. La pacienții cu risc intermediar sau ridicat, concentrațiile serice de TSH ar trebui să fie mai mici de 0,1 mU/L, în timp ce la persoanele cu risc scăzut, concentrațiile de TSH ar trebui să fie între 0,1 și 0,5 mU/L. Cu toate acestea, persoanele considerate vindecate ar trebui tratate cu suficientă tiroxină pentru a menține un nivel seric de TSH sub 2 mU/L. Monitorizarea trebuie să includă examene fizice și teste de laborator pentru a se asigura că pacienții rămân eutiroidieni clinic și că concentrațiile lor serice de TSH se încadrează în limite predeterminate. Pentru a obține suprimarea TSH-ului seric, doza necesară de tiroxină poate fi astfel încât să existe o creștere minimă a concentrațiilor serice de FT4 și , în acest caz, este util să se măsoare T3 $_{sau}$ T3 liber $_{pentru}$ a se asigura că nu este prezent hipertiroidismul manifest. Tireotoxicoza poate fi cauzată de înlocuirea excesivă a tiroxinei sau de proliferarea metastazelor funcționale.

2. Tiroglobulina serică. Tiroglobulina este produsă de țesutul tiroidian normal și de multe carcinoame tiroidiene diferențiate. Numai după tiroidectomii totale sau subtotale și după ablația resturilor cu ^{131I} , tiroglobulina devine un marker tumoral util la subiecții cu cancere tiroidiene papilare sau foliculare diferențiate, în Se practică timp de cel puțin 30 de minute cu cel puțin 140.000 de numărări sau scintilații, iar fotografii detaliate ale gâtului sunt făcute cu cel puțin 35.000 de scintilații.

Scintigrafiile cu iod radioactiv (RAI) detectează aproape 65% din metastaze, dar numai după o pregătire optimă: trebuie efectuată tiroidectomia totală și subtotală, deoarece orice țesut tiroidian normal rezidual concurează pentru iodul radioactiv cu metastazele, care au o afinitate mai mică pentru iod. Este rezonabil să se efectueze o scintigrafie stimulată cu TSH și să se măsoare concentrația de tireoglobuline la două până la trei luni după prima intervenție chirurgicală la nivelul gâtului. Dacă rezultatele sunt negative și nivelul seric al tireoglobulinei este mai mic de 2 ng/ml, pacienții cu risc scăzut pot să nu necesite scanări suplimentare, dar ar trebui să special la pacienții care nu au anticorpi serici împotriva tireoglobulinelor.

Nivelurile detectabile de tireoglobuline nu indică neapărat prezența țesutului canceros tiroidian rezidual sau metastatic. În schimb, nivelurile inițiale de tireoglobuline măsurate nu sunt markeri sensibili ai recurenței tumorale. Cu toate acestea, nivelurile inițiale sau stimulate de tireoglobuline serice de 2 ng/ml sau mai mari justifică repetarea ecografiei cervicale și a scintigrafiei RAI sau $^{18-}$ FDG-PET. Dacă aceste niveluri rămân la 2 ng/ml sau mai mari în ciuda constatărilor normale ale scintigrafiei, măsurarea tireoglobulinei serice trebuie repetată la un laborator național specializat. Într-o serie de persoane cu cancer tiroidian diferențiat după tiroidectomie, s-a observat o incidență de 21% a metastazelor la cei cu niveluri de tireoglobuline serice sub 1 ng/ml (în timp ce primeau tiroxină pentru supresia TSH). Prin urmare, concentrațiile *inițiale* sau inițiale de tireoglobuline serice nu sunt suficient de sensibile și trebuie utilizate măsurători ale tireoglobulinei serice *stimulate* , *întotdeauna* în asociere cu ecografia cervicală. Nu există un consens cu privire la utilitatea efectuării de rutină a scintigrafiei cu iod radioactiv (vezi mai jos) la subiecții cu risc scăzut, dar această practică persistă în multe centre în timpul stimulării după întreruperea administrării rhTSH sau a hormonului tiroidian, conform protocoalelor descrise.

3. Ecografie cervicală. Acest studiu ar trebui efectuat la toate persoanele cu carcinom tiroidian, pentru a completa palparea cervicală. Se efectuează înainte de intervenția chirurgicală, la trei luni după operație și la intervale regulate ulterior. Ecografia este mai sensibilă decât CT sau RMN pentru detectarea metastazelor ganglionare. Ganglionii limfatici mici și inflamați pot fi detectați postoperator, ceea ce nu indică neapărat prezența metastazelor, dar monitorizarea serială este necesară în aceste cazuri. În leziunile suspecte, se efectuează o biopsie aspirativă cu ac fin, ghidată ecografic.

4. Scintigrafie gât și întreg corpul cu iod radioactiv (RAI: ^{131I} sau ^{123I}). În ciuda limitărilor sale, scintigrafia RAI a fost utilizată în mod curent pentru detectarea cancerului tiroidian diferențiat metastatic și pentru a determina dacă neoplasmul poate fi tratat cu ^{131I} . Scintigrafia RAI este utilă în special la persoanele cu risc crescut și la cele cu anticorpi antitireoglobulină persistenți, care fac ca măsurătorile tiroglobulinei serice să fie nesigure.

Izotopul ^{131I} poate fi utilizat în doze de „scanare" administrate cu până la două săptămâni înainte de tratamentul programat cu 131I ^{pentru} a evita vizibilitatea slabă a metastazelor din cauza absorbției lor mai mici decât doza terapeutică de RAI. Izotopul radioactiv ^{123I} poate fi, de asemenea, utilizat și, deși nu are proprietatea de a „nu fi absorbit de tumori", permite utilizarea *tomografiei computerizate cu emisie de fotoni unici (SPECT)* pentru o detectare mai bună a metastazelor. De obicei, prima scanare RAI este efectuată la două până la patru luni după intervenția chirurgicală pentru carcinomul tiroidian diferențiat. Scanare a întregului corp

continue monitorizarea cu ecografii cervicale și măsurători ale tireoglobulinei serice la fiecare șase până la doisprezece luni. La pacienții cu risc crescut, măsurătorile de tireoglobulină stimulată cu rhTSH și RAI se repetă în medie la un an după intervenția chirurgicală și din nou după aceea, dacă este necesar. Scintigrafia cu tireoglobulină serică și iod radioactiv sunt stimulate de rhTSH și cu întreruperea utilizării hormonilor tiroidieni, conform protocoalelor descrise în paragrafele anterioare pentru tratamentul $^{cu\ 131I}$.

Combinarea scintigrafiilor tiroidiene stimulate cu rhTSH și a concentrațiilor de tireoglobulină permite detectarea resturilor tiroidiene sau a cancerului, cu o sensibilitate de 84%. Cu toate acestea, este imposibil de interpretat măsurătorile tiroglobulinei serice din cauza prezenței anticorpilor împotriva acestei globuline.

La 21% dintre pacienții cu risc scăzut, rhTSH stimulează nivelurile de tireoglobulină serică peste 2 ng/ml; acești pacienți au un risc de 23% de a dezvolta metastaze locale la nivelul gâtului și un risc de 13% de metastaze la distanță. Scintigrafia cu iod radioactiv a gâtului și a întregului corp, stimulată de rhTSH, detectează doar jumătate din aceste metastaze, deoarece acestea sunt mici sau nu prezintă afinitate pentru iod.

5. Tomografie cu emisie de pozitroni. ^{18}-FDG-PET este utilă în special pentru detectarea metastazelor cancerului tiroidian la persoanele cu tireoglobulină serică detectabilă (în special concentrații >10 ng/ml și în creștere), a căror scanare RAI a întregului corp este normală și la care ecografia cervicală nu oferă date utile. Pacientul trebuie să nu primească alimente timp de cel puțin 6 ore înainte de a fi supus ^{18}-FDG-PET; apa este permisă, dar nu și băuturile îndulcite. Această tehnică poate fi utilizată la diabeticii cu glicemie <200 mg/dl. Această procedură poate fi combinată cu tomografia computerizată, iar fuziunea rezultată (^{18}-FDG-PET/CT) are o sensibilitate de 60% pentru detectarea metastazelor care nu ar fi identificate prin alte metode. Tehnica descrisă este mai puțin sensibilă pentru metastazele cerebrale mici. Această scanare permite detectarea activității metabolice a țesutului tumoral. În cazul carcinomului tiroidian diferențiat, testul este mai sensibil dacă cancerul tiroidian este stimulat cu rhTSH (Thyrogen), așa cum s-a descris anterior. O problemă a acestei tehnici este lipsa sa de specificitate. Rezultate fals pozitive pot apărea în cazuri de tumori hepatice benigne, sarcoidoză, radioterapie, granuloame de sutură, ganglioni limfatici reactivi sau inflamație la locul intervenției chirurgicale care persistă luni de zile. Captarea fals pozitivă este uneori observată și în mușchi și grăsimea brună.

^{18}-FDG-PET permite o prezicere mai precisă a supraviețuirii decât stadializarea standard; factori precum numărul, localizarea și SUV-ul $_{maxim}$ al metastazelor au o valoare prognostică semnificativă (vezi Prognostic). ^{18}-FDG-PET este deosebit de sensibil pentru detectarea metastazelor din carcinomul medular tiroidian, iar administrarea de tireotropină înainte de scanare nu îmbunătățește sensibilitatea PET pentru detectarea carcinomului medular tiroidian.

6. Alte metode cu scintigrafie. Scintigrafia cu taliu-201 (^{231}Tl) poate fi utilă pentru detectarea metastazelor carcinomului tiroidian diferențiat dacă imaginile ^{131}I sunt normale, dar există un nivel crescut de tireoglobulină serică. RMN-ul este util în special pentru detectarea metastazelor la nivelul creierului, mediastinului sau oaselor. CT-ul este util pentru identificarea și monitorizarea metastazelor pulmonare.

► Prognoză

Tabelul 26-8 include stadializarea și supraviețuirea pacienților cu **cancer papilar tiroidian** . În general, prognosticul este favorabil, în special la adulții sub 45 de ani, deși, în medie, 15% dintre aceștia vor dezvolta ulterior metastaze. Următoarele caracteristici sunt asociate cu un prognostic mai slab: vârsta peste 45 de ani, sexul masculin, metastazele osoase sau cerebrale, metastazele pulmonare mari și metastazele care nu absorb ^{131}I . Pacienții mai tineri cu metastaze pulmonare tind să răspundă mai bine la ^{131}I decât adulții mai în vârstă. Anumite tipuri histologice papilare prezintă un risc mai mare de recurență: tipurile cu celule înalte sau columnare și varianta sclerozantă difuză. Metastazele cerebrale sunt detectate la 1% dintre pacienți și scurtează supraviețuirea mediană la 12 luni, dar prognosticul se îmbunătățește odată cu îndepărtarea chirurgicală. Persoanele cu o **variantă foliculară de carcinom papilar** au un prognostic care se situează între cel al carcinomului tiroidian papilar și cel folicular.

Pacienții cu **carcinom folicular** au o rată a mortalității prin cancer de 3,4 ori mai mare decât cei cu carcinom papilar. Varianta cu celule Hürthle a carcinomului folicular este chiar mai agresivă. Atât carcinomul folicular, cât și varianta Hürthle tind să apară într-un stadiu mai avansat decât carcinomul papilar. Cu toate acestea, într-un anumit stadiu, diferitele tipuri de carcinom tiroidian diferențiat au un prognostic similar. Pacienții cu tumori primare cu diametrul mai mare de 1 cm care sunt supuși unei intervenții chirurgicale tiroidiene limitate (tiroidectomie subtotală sau lobectomie) au o rată a mortalității de 2,2 ori mai mare decât cei care sunt supuși unei tiroidectomii totale sau subtotale. Persoanele care nu sunt supuse ablației $^{cu\ 131}$I au rate ale mortalității de două ori mai mari pe o perioadă de zece ani și de trei ori mai mari la 25 de ani (comparativ cu cele care au suferit ablație). Riscul de recurență a cancerului este de două ori mai mare la bărbați decât la femei.

1. de 7 ori mai mare în tumorile multifocale decât în tumorile unifocale.

Pacienții cu rezultate normale $^{la\ 18}$-FDG-PET au o rată de supraviețuire la cinci ani de 98%, în timp ce cei cu mai mult de 10 metastaze au o rată de supraviețuire la cinci ani de 20%. Persoanele cu un SUV $_{maxim}$ de 0,1 până la 4,6 au o rată de supraviețuire la cinci ani de 85%, în timp ce cei cu un SUV $_{maxim}$ >13,3 au o rată de supraviețuire la cinci ani de 20%. Pacienții cu doar metastaze locale au o rată de supraviețuire la cinci ani de 95%, în timp ce cei cu metastaze regionale (supraclaviculare, mediastinale) au o rată de supraviețuire la cinci ani de 70%, iar cei cu metastaze la distanță, de 35%.

Carcinomul medular tiroidian este în general mai agresiv decât cancerul tiroidian diferențiat. Rata generală de supraviețuire la 10 ani este de 90% atunci când tumora este limitată la tiroidă, 70% când există metastaze la nivelul ganglionilor limfatici cervicali și 20% când există metastaze la distanță. Persoanele cu cancer sporadic prezintă aproape întotdeauna afectarea ganglionilor limfatici la momentul diagnosticării; metastazele la distanță pot rămâne nedetectate ani de zile. Cazurile familiale sau cele legate de neoplazia endocrină multiplă de tip 2A tind să fie mai puțin agresive; rata de supraviețuire la 10 ani este mai mare, parțial datorită detectării mai timpurii. Carcinomul medular tiroidian care face parte din neoplazia endocrină multiplă de tip 2B este mai agresiv, apare la vârste mai tinere și are un prognostic general mai slab. Femeile cu carcinom medular tiroidian sub 40 de ani au, de asemenea, un prognostic mai bun, la fel ca și pacienții care sunt supuși tiroidectomiei totale și disecției cervicale. Radioterapia reduce recurența la persoanele cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici cervicali. Rata mortalității crește de 4,5 ori atunci când tumora primară sau metastatică prezintă o absorbție puternică a antigenului mielomonocitar M-1. În schimb, tumorile cu colorare puternică cu calcitonin imunoperoxidază sunt asociate cu o supraviețuire mai mare, chiar și în prezența metastazelor semnificative.

Carcinomul tiroidian anaplazic are o rată de supraviețuire de aproximativ 10% după un an și de 5% după cinci ani. Persoanele cu tumori bine localizate la RMN au un prognostic mai bun.

Rata de supraviețuire la cinci ani pentru persoanele cu **limfom localizat** se apropie de 100%; la persoanele fără afectare tiroidiană, aceasta este de 63% la cinci ani. Cu toate acestea, prognosticul este mai bun pentru pacienții cu limfom MALT (limfom limfoid asociat mucoasei). Prognosticul este mult mai rău la pacienții care prezintă stridor, durere, paralizie a nervului laringian sau extensie mediastinală.

Brown AP și colab. Riscul apariției tumorilor maligne primare secundare până la trei decenii după tratamentul cancerului tiroidian diferențiat. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Feb;93(2):504-15. [PMID: 18029468]

Cooper DS și colab. Ghiduri revizuite ale Asociației Americane a Tiroidei pentru pacienții cu noduli tiroidieni și cancer tiroidian diferențiat. Thyroid. 2009 Nov;19(11):1167-214. [PMID: 19860577]

Dotto J și colab. Carcinomul tiroidian familial: un algoritm de diagnostic. Adv Anat Pathol. 2008 Nov;15(6):332-9. [PMID: 18948764]

Kloos RT. Cancerul medular tiroidian: ghiduri de tratament ale Asociației Americane a Tiroidei. Thyroid. Iunie 2009;19(6):565-612. [PMID: 19469690]
Pilli T și colab. O comparație între dozele de 1850 (50 mCi) și 3700 MBq (100 mCi) de iod 131 administrate pentru ablația postoperatorie a resturilor tiroidiene stimulată cu tireotropină recombinantă în cancerul tiroidian diferențiat. J Clin Endocrinol Metab. 2007 sept.;92(9):3542-6. [PMID: 17609306]
van Veelen W și colab. Carcinomul medular tiroidian și biomarkerii: trecut, prezent și viitor. J Intern Med. 2009 iul.;266(1): 126-40. [PMID: 19522831]
Ying AK și colab. Cancerul tiroidian la adulții tineri. Semin Oncol. 2009 iunie;36(3):258-74. [PMID: 19460583]

Tulburare de deficit de iod și gușă endemică

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Destul de des întâlnit în regiunile cu alimente sărace în iod.
- Rate ridicate de hipotiroidism congenital și cretinism.
- Gușa poate deveni multinodulară și mărită.
- Aproape toți adulții cu gușă endemică sunt eutiroidieni, deși unii pot fi hipotiroidieni sau hipertiroidieni.

► Generalități

Aproximativ un miliard de oameni suferă de deficit de iod deoarece nu au acces la sare iodată și trăiesc în zone în care solul este deficitar în iod. Deficitul sever de iod crește riscul de avort spontan și de naștere de copii morți. Aproximativ 0,5% dintre nașterile vii din zonele cu deficit de iod prezintă cretinism. Deficitul moderat de iod în timpul gestației și copilăriei provoacă alte manifestări ale hipotiroidismului congenital, cum ar fi surditatea și statura mică, și scade permanent coeficientul de inteligență (IQ) al unui copil cu 10 până la 15 puncte.

Populațiile din regiunile cu deficit de iod au o incidență mai mare a gușei. O astfel de zonă este Pescopagano, Italia, unde 60% dintre adulți suferă de gușă. Hipertiroidismul este prezent la 2,9% (actual sau trecut); 0,2% prezintă hipotiroidism, iar acesta este subclinic la 3,8%.

Deși deficitul de iod este cea mai frecventă cauză a gușei endemice, anumite alimente (de exemplu, sorg, mei, porumb, manioc), deficiențele de minerale (seleniu, fier) și contaminanții apei pot, de asemenea, provoca gușă sau pot crește probabilitatea dezvoltării gușei cu deficit de iod. La pacienții cu deficit de iod, fumatul induce creșterea gușei. Sarcina exacerbează deficitul de iod și este asociat cu creșterea nodulilor tiroidieni existenți și dezvoltarea unora noi. Unele persoane sunt deosebit de predispuse la gușă din cauza unei anomalii congenitale parțiale a activității enzimelor tiroidiene.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Gușa endemică poate deveni multinodulară și foarte mare. Creșterea apare adesea în timpul sarcinii și poate induce simptome prin compresie.

Gușile substernale sunt aproape întotdeauna asimptomatice, dar pot provoca compresie traheală, detresă și insuficiență respiratorie, disfagie, sindrom de vena cavă superioară, sângerări gastrointestinale din varice esofagiene, paralizie nervoasă frenică sau recurentă a nervului laringian sau sindrom Horner. Sunt posibile ischemie cerebrală și accident vascular cerebral din cauza compresiei arteriale sau a sindromului de sechestrare tirocervicală. Gușile substernale rareori provoacă revărsate pleurale sau pericardice. Incidența malignității semnificative este <1%.

Unii pacienți cu gușă endemică pot deveni hipotiroidieni; alții dezvoltă tireotoxicoză pe măsură ce gușa crește și devine mai autonomă, mai ales dacă se adaugă iod în dietă.

B. Date de laborator

Tiroxina serică este normală, la fel ca și TSH-ul seric. TSH-ul scade în hipertiroidism dacă gușa multinodulară devine autonomă în prezența unei cantități suficiente de iod pentru sinteza hormonilor tiroidieni. TSH-ul crește în hipotiroidism. Captarea tiroidiană a iodului radioactiv este de obicei crescută, dar poate fi normală dacă aportul de iod se îmbunătățește. Concentrațiile serice de anticorpi antitiroidieni sunt aproape întotdeauna nedetectabile sau scăzute. Tiroglobulina serică este adesea crescută.

Diagnostic diferențial

Gușa endemică trebuie diferențiată de toate celelalte forme de gușă nodulară care pot coexista într-o regiune endemică (vezi mai sus).

► Prevenirea

Deficitul de iod se previne prin adăugarea de iod în sarea de masă. În Statele Unite, se utilizează iodura de potasiu. În unele țări tropicale, se utilizează iodura de potasiu deoarece este mai stabilă decât iodura de potasiu în climatele calde și umede . Sarea iodată conține aproximativ 20 mg de iod per kilogram de sare. Necesarul alimentar minim de iod este de 50 µg zilnic, deși aportul ideal este de 150 până la 300 µg zilnic. Pentru a determina dacă aportul de iod este suficient, se poate măsura excreția urinară de iod; aceasta ar trebui să fie mai mare de 10 µg/100 ml. Suplimentarea cu iod în regiunile cu deficit de iod reduce semnificativ dezvoltarea de noi gușă, dar crește incidența hipertiroidismului în primul an.

► Tratament

Adăugarea de iodură de potasiu la sarea de masă reduce semnificativ prevalența gușei endemice și a cretinismului, dar este mai puțin eficientă în reducerea dimensiunii gușei deja instalate. Riscul de gușă endemică este crescut de deficitul concomitent de vitamina A și iod; suplimentarea acestor două elemente reduce gușa în regiunile cu gușă endemică.

Ocazional, adulții cu gușă multinodulară mare necesită tiroidectomie din motive cosmetice, simptome de compresie sau tireotoxicoză. După tiroidectomia parțială în zonele geografice cu deficit de iod, există o rată ridicată de recurență a gușii; prin urmare, tiroidectomia totală este preferabilă atunci când este indicată intervenția chirurgicală. Unii pacienți cu gușă compresivă mare pot fi tratați cu ^{131}I.

Complicații

Suplimentarea cu iod în dietă crește riscul de disfuncție tiroidiană autoimună, care poate duce la hipotiroidism sau hipertiroidism. Suplimentarea excesivă cu iod crește, de asemenea, riscul de gușă. Suprimarea TSH prin administrarea de tiroxină prezintă riscul de a induce hipertiroidism, în special la pacienții cu gușă multinodulară autonomă; prin urmare, este important să nu se inițieze supresia TSH la pacienții cu niveluri scăzute de TSH. Rareori, boala Graves se dezvoltă la trei până la zece luni după administrarea de ^{131}I la pacienții cu gușă multinodulară mare.

Pearce IN. Tendințe naționale în nutriția cu iod: toată lumea primește suficient? Tiroidă. 2007 sept.;17(9):823-7. [PMID: 17956156]
Zimmermann MB. Deficit de iod. Endocr Rev. 2009 iunie;30(4): 376 408. [PMID: 19460960]
Zimmermann MB. Necesarul de iod și riscurile și beneficiile corectării deficitului de iod la populații. J Trace Elem Med Biol. 2008;22(2):81-92. [PMID:

18565420]

PARATIROIDĂ

Hormonul paratiroidian (PTH) crește activitatea osteoclastică în oase, crește reabsorbția tubulară renală a calciului și stimulează sinteza 1,25-dihidroxicolecalciferolului în rinichi. În același timp, inhibă reabsorbția fosfatului și bicarbonatului în tubul renal. Toate aceste acțiuni duc la o creștere netă a calciului seric.

HIPOPARATIROIDISM
Și pseudohipoparatiroidism

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tetanie, spasm carpopedal, furnicături la nivelul buzelor și mâinilor, crampe musculare și abdominale, modificări psihologice.
- Semnul Chvostek pozitiv și fenomenul Trousseau.
- Calciu seric scăzut, fosfat seric ridicat, fosfatază alcalină normală, excreție urinară scăzută de calciu.
- Concentrație redusă sau sub normal a hormonului paratiroidian în prezența hipocalcemiei.
- Magneziul seric poate fi scăzut.

► Informații generale

Hipoparatiroidismul dobândit este de obicei observat după o tiroidectomie, fiind tranzitoriu, dar ocazional permanent. Apare și după paratiroidectomii multiple. Hipoparatiroidismul poate fi tranzitoriu în urma îndepărtării chirurgicale a unui adenom paratiroidian pentru hiperparatiroidism primar, deoarece glandele paratiroide sănătoase rămase sunt suprimate, iar remineralizarea osoasă este accelerată (sindromul osului flămând). Radiațiile la nivelul gâtului aproape niciodată nu provoacă hipoparatiroidism.

Hipoparatiroidismul autoimun poate apărea izolat sau în combinație cu alte deficiențe endocrine, ca în cazul autoimunității poliglandulare (PGA *), cunoscută și sub denumirea de poliendocrinopatie autoimună -candidoză-distrofie ectodermică* (APECED). PGA tip 1 apare în copilărie și se prezintă cu cel puțin două dintre următoarele manifestări: candidoză, hipoparatiroidism sau boala Addison. Pot apărea și cataractă, uveită, alopecie, vitiligo sau tiroidopatie autoimună. Malabsorbția grăsimilor este prezentă la 20% dintre persoanele cu PGA-1, care se poate manifesta inițial prin pierdere în greutate , diaree sau malabsorbție a vitaminei D, o vitamină liposolubilă utilizată pentru tratarea hipoparatiroidismului. Malabsorbția grăsimilor poate depinde de un deficit al celulelor enteroendocrine ale jejunului care produc colecistokinină, scăzând astfel secreția de acizi biliari.

Deficiența paratiroidiană poate rezulta și din afectarea paratiroidiană cu metale grele, cum ar fi cuprul (boala Wilson) sau fierul (hemocromatoză, hemosideroză transfuzională), granuloame, tiroidita Riedel, tumori sau infecții.

Hipoparatiroidismul funcțional apare uneori și ca o consecință a deficitului de magneziu (malabsorbție, alcoolism cronic) care inhibă secreția de PTH. Corectarea hipomagneziemiei rezolvă rapid problema. Hipermagneziemia suprimă, de asemenea, secreția de PTH și poate apărea la persoanele cu boli renale care primesc suplimente de magneziu, laxative sau antiacide.

În **hipoparatiroidismul congenital,** celulele paratiroidiene au receptori de calciu (CaSR) care detectează concentrațiile serice de calciu și suprimă secreția de hormon paratiroidian (PTH) prin mecanisme cuplate cu proteina G. Mutațiile de tip „gain-of-function" (activare constitutivă) ale genei *CaSR* suprimă funcția glandelor paratiroide, rezultând hipocalcemie fără creșteri ale nivelurilor serice de PTH. Aceste mutații provoacă hipocalcemie autozomal dominantă cu hipercalciurie (ADHH) din cauza secreției deficitare de PTH. Prevalența ADHH în populația generală este de aproximativ 1 la 70.000 de persoane și se prezintă de obicei la început sub formă de convulsii hipocalcemice.

Hipoparatiroidismul, surditatea și displazia renală (HDR sau sindromul Barakat) este o tulburare autosomal dominantă cauzată de haploinsuficiență sau mutații ale *genei GATA3.* Hipocalcemia este prezentă de la naștere, dar poate să nu fie detectată până la apariția dizabilității intelectuale sau a tetaniei hipocalcemice. Hipoparatiroidismul poate apărea și în sindromul DiGeorge, alături de anomalii cardiace și faciale congenitale; una dintre manifestările inițiale ale hipocalcemiei este tetania la început, dar unele cazuri sunt detectate doar la vârsta adultă. Hipoparatiroidismul familial izolat este cauzat de mutații ale anumitor gene care codifică secreția de PTH sau dezvoltarea embrionară a glandelor paratiroide. Mutațiile genei TBCE *provoacă* hipoparatiroidism autosomal recesiv cu alte anomalii fenotipice cunoscute sub numele de sindroame Kenny-Caffey sau Sanjad-Sakati. Mai multe mutații ale genelor care codifică mitocondriile sunt moștenite din partea maternă și provoacă hipoparatiroidism, în asociere cu alte sindroame; Sindromul Kearns-Sayre (oftalmoplegie, retinopatie, cardiomiopatie și diabet) și MELAS (encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică și boală cerebrovasculară).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hipoparatiroidismul și hipocalcemia acută provoacă tetanie , cu crampe musculare, spasm carpopedal, iritabilitate, stare mentală alterată, convulsii și stridor; furnicături în zona perioralã, mâini și picioare sunt aproape întotdeauna prezente. Simptomele hipocalcemiei cronice includ letargie, modificări de personalitate, anxietate, vedere încețoșată din cauza cataractei premature, parkinsonism și dizabilitate intelectuală. Unii pacienți cu hipocalcemie cronică sunt asimptomatici chiar și cu niveluri foarte scăzute de calciu seric. Semnul lui Chvostek (contracția mușchilor faciali la percuția nervului facial anterior urechii) și fenomenul lui Trousseau (spasm carpian după aplicarea presiunii cu un tensiometru) sunt pozitive în acest sindrom. Se poate dezvolta cataractă, unghiile pot deveni subțiri și fragile, pielea poate fi uscată și predispusă la descuamare, uneori cu infecții fungice, cum ar fi candidoza, și ocazional există căderea părului la nivelul sprâncenelor și hiperactivitatea reflexelor tendinoase profunde. De asemenea, pot apărea edem papilar și creșterea presiunii lichidului cefalorahidian. Dacă boala începe în copilărie, dinții pot fi defecți.

B. Date de laborator

Nivelurile serice de calciu sunt scăzute, iar cele de fosfat sunt ridicate; calciul urinar este scăzut, iar fosfataza alcalină din sânge este normală. Calciul seric este în mare măsură legat de albumină. În hipoalbuminemie, calciul ionizat seric poate fi măsurat, dar, în mod surprinzător, are o utilitate clinică redusă. Nivelurile serice de calciu pot fi corectate pentru nivelurile de albumină serică folosind următoarea ecuație:

Calciu seric (corectat) = calciu seric în mg/100 ml
+ (0,8 X [4,0 - albumină în g/100 ml])

Nivelurile hormonului paratiroidian sunt scăzute; hipomagneziemia poate exacerba simptomele și poate determina - scăderea funcției paratiroidiene.

C. Imagistică

pot fi observate pe radiografii sau tomografii computerizate ale craniului , iar densitatea osoasă poate fi mai mare decât în mod normal. Uneori se observă calcificări ale pielii.

D. Alte studii

Examinarea cu lampa cu fantă poate releva formarea unei cataracte lenticulare posterioare incipiente. Electrocardiograma arată prelungirea intervalului QT și anomalii ale undei T. Persoanele cu hipoparatiroidism cronic tind să prezinte o densitate minerală osoasă crescută, în special la nivelul coloanei lombare.

Complicații

Tetania acută cu stridor, în special dacă apare însoțită de paralizia corzilor vocale, poate provoca obstrucție a căilor respiratorii care necesită traheostomie. Au fost raportate cazuri de hipertensiune cerebrală. Insuficiența cardiacă congestivă apare rar. Complicațiile hipoparatiroidismului cronic depind în mare măsură de durata bolii. Sunt probabile și alte afecțiuni autoimune care cauzează sprue, anemie pernicioasă sau boala Addison. În cazurile de lungă durată, se pot constata cataractă și calcificarea ganglionilor bazali. Ocazional, apar simptome de parkinsonism sau coreoatetoză. Osificarea ligamentelor paravertebrale cu compresia rădăcinilor nervoase este posibilă, necesitând uneori decompresie chirurgicală. La persoanele netratate, convulsiile sunt frecvente. Administrarea excesivă de vitamina D și calciu poate provoca nefrocalcinoză și disfuncție renală. Hipocalcemia cronică poate provoca insuficiență cardiacă.

Diagnostic diferențial

Paresteziile, crampele musculare sau tetania cauzate de alcaloza respiratorie, în care calciul seric este normal, pot fi confundate cu hipocalcemia. De fapt, hiperventilația tinde să exacerbeze simptomele hipocalcemice.

Uneori, hipoparatiroidismul este diagnosticat confundat cu epilepsie idiopatică, coreoatetoză sau tumoră cerebrală (pe baza calcificărilor cerebrale, convulsiilor sau discurilor strangulate) sau, mai rar, cu „astm” (pe baza stridorului și dispneei). La persoanele cu hipoalbuminemie, nivelurile serice de calciu ionizat sunt normale.

În mod similar, hipocalcemia poate fi cauzată de malabsorbția calciului, magneziului sau vitaminei D; pacienții nu prezintă întotdeauna diaree. O altă cauză a acestei tulburări este utilizarea anumitor medicamente, cum ar fi diureticele de ansă, plicamicina, fenitoina, alendronatul și foscarnetul. Hipocalcemia poate apărea și odată cu expansiunea rapidă a volumului vascular sau ca urmare a chelării în urma transfuziilor de cantități mari de sânge citrat. Este, de asemenea, frecventă la

persoanele cu pancreatită acută. Hipocalcemia poate apărea la unele persoane cu anumite carcinoame osteoblastice metastatice (în special cancerul de sân și de prostată), în loc de hipercalcemia așteptată. În hiperazotemie, hipocalcemia se observă odată cu hiperfosfatemia (imitând hipoparatiroidismul), dar și cu utilizarea unor doze mari de preparate de fosfat intravenos, oral sau rectal, precum și cu chimioterapia pentru limfoame sau leucemii sensibile la medicamente.

Hipocalcemia cu hipercalciurie poate fi o consecință a unui sindrom familial rezultat dintr-o mutație a receptorului sensibil la calciu; acești indivizi au concentrații serice normale de hormon paratiroidian, ceea ce diferențiază această tulburare de hipoparatiroidism. Se transmite ca trăsătură autosomal dominantă . Acești pacienți prezintă hipercalciurie; tratamentul cu calciu și vitamina D poate induce nefrocalcinoză.

Pseudohipoparatiroidismul congenital este un grup de afecțiuni caracterizate prin rezistență la hormonul paratiroidian . Sunt cunoscute multe subtipuri, cauzate de diferite mutații care implică receptorii hormonului paratiroidian, proteina lor G sau adenilat ciclaza. Rezistența tubulară renală la hormonul paratiroidian duce la hipercalciurie cu hipocalcemie rezultată. Concentrația hormonului paratiroidian este crescută, iar receptorii hormonului paratiroidian din os nu sunt implicați, astfel încât modificările osoase ale hiperparatiroidismului sunt evidente. În pseudohipoparatiroidismul de tip 1a, pacienții prezintă hipocalcemie și hipofosfatemie, împreună cu caracteristici suplimentare cunoscute sub numele de osteodistrofie ereditară Albright: dizabilitate intelectuală, statură mică, obezitate, față rotundă, metacarpienul patru scurt, formare osoasă ectopică, hipotiroidism și hipogonadism. Persoanele fără hipocalcemie, dar care prezintă anomalii fenotipice, potrivit experților, au „pseudopseudohipoparatiroidism".

► Tratament

A. Tratament de urgență într-un episod acut (tetanie hipoparatiroidiană)

Aceasta apare de obicei după o intervenție chirurgicală și necesită tratament imediat.

1. Căi respiratorii. Este esențial să se asigure o cale respiratorie adecvată.

2. Gluconat de calciu intravenos. Se administrează intravenos, *lent* , 10 până la 20 ml de soluție 10% de gluconat de calciu , până la dispariția tetaniei. *Alternativ* , se pot adăuga 10 până la 50 ml din această soluție 10% la 1 litru de soluție de dextroză 5% sau soluție salină pentru perfuzie intravenoasă lentă. Rata este ajustată pentru a menține calciul seric între 8 și 9 mg/100 ml.

3. Calciu oral. Sărurile de calciu trebuie administrate oral cât mai curând posibil pentru a furniza 1 până la 2 g de calciu pe zi. - Carbonatul de calciu lichid, 500 mg/5 ml, poate fi foarte util. Doza este de 1 până la 3 g de calciu pe zi. Citratul de calciu conține 21% calciu, dar o proporție mai mare este absorbită, iar toleranța gastrointestinală este mai bună.

4. Preparate cu vitamina D. (Tabelul 26-9.) Tratamentul trebuie început imediat ce se administrează calciu pe cale orală. Metabolitul activ al vitaminei D, 1,25-dihidroxicolecalciferolul (calcitriol), are un debut de acțiune foarte rapid și, dacă apare toxicitate, nu este de lungă durată odată ce se dezvoltă hipercalcemia. Este foarte util în tratamentul hipocalcemiei acute. Tratamentul se inițiază cu o doză de 0,25 mcg administrată oral în fiecare dimineață, doza crescând treptat până când se atinge o calcemie aproape normocalcică. În cele din urmă, sunt aproape întotdeauna necesare doze de 0,5 până la 2 mcg zilnic. Calcifediolul (25-hidroxivitamina D3) , o altă opțiune terapeutică, are un debut și o durată de acțiune intermediare; doza uzuală este de 20 mcg administrată oral pe zi.

5. Magneziu. Dacă este prezentă hipomagneziemia (alcoolism cronic, malnutriție, insuficiență renală, utilizarea de medicamente precum cisplatina și altele), aceasta trebuie corectată pentru a trata hipocalcemia rezultată. În stadiul acut, sulfatul de magneziu se administrează intravenos, 1 până la 2 g la fiecare 6 ore. Înlocuirea pe termen lung a magneziului se poate realiza cu comprimate de oxid de magneziu (600 mg), una sau două pe zi, sau cu un preparat combinat de magneziu și calciu.

6. Transplant de țesut paratiroidian conservat la rece, prelevat în timpul unei intervenții chirurgicale anterioare. Transplantul restabilește normocalcemia în aproximativ 23% din cazuri.

B. Tratament de susținere

Scopul este de a menține nivelurile serice de calciu la concentrații ușor scăzute, dar fără manifestări clinice (8 până la 8,6 mg/100 ml). Aceasta reduce hipercalciuria care altfel ar apărea și oferă o marjă de siguranță împotriva supradozajului și a hipercalcemiei, care pot provoca leziuni renale permanente. Se administrează suplimentare cu calciu (1 până la 2 g zilnic), împreună cu un preparat de vitamina D.

Pacienții cu hipoparatiroidism cronic trebuie tratați cu o formă de vitamina D (Tabelul 26-9). Nivelurile serice de calciu trebuie măsurate la intervale regulate (cel puțin la fiecare trei luni). **Calcitriolul** , un preparat cu acțiune scurtă, se administrează oral în doze cuprinse între 0,25 µg/zi și 2,0 µg zilnic . **Ergocalciferolul** (vitamina D2) este derivat din plante și este disponibil comercial. Dozele uzuale variază între 25.000 și 150.000 de unități/zi. Este un preparat cu acțiune lentă care se stochează în grăsime, astfel încât acțiunea sa durează mult timp.

Cuadro 26-9. Preparaciones con vitamina D que se emplean en el tratamiento del hipoparatiroidismo.

	Preparaciones disponibles	Dosis diaria	Duración de la acción
Ergocalciferol ergosterol (vitamina DJ, calciferol)	Cápsulas de 50 000 UI; solución oral con 8 000 UI/ml	2 000-200 000 unidades	1-2 semanas
Colecalciferol (vitamina D_3)	Cápsulas con 50 000 UI no disponibles en el mercado de Estados Unidos; puede prepararse	10 000-50 000 unidades	4-8 semanas
Calcitriol	Cápsulas de 0.25 y 0.5 ug; solución oral con 1 ug/ml; solución inyectable con 1 ug/ml	0.25-4 pg	%-2 semanas

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

Concentrația țintă de calciu seric (după corecția cu albumină) trebuie să fie de 8,0 până la 8,5 mg/100 ml; aceasta este oarecum scăzută pentru a evita hipercalciuria. Este prudent să se măsoare calciul urinar în serie cu probe de urină imediate, neprogramate, pentru a menține nivelul sub 30 mg/100 ml, dacă este posibil. Hipercalciuria se poate ameliora cu hidroclorotiazidă orală, care este adesea administrată cu suplimente de potasiu.

Notă de precauție: Produsele cu fenotiazină trebuie - administrate cu precauție deoarece pot declanșa simptome extrapiramidale la subiecții hipocalcemici. Furosemida trebuie evitată deoarece poate agrava hipocalcemia.

► Prognoză

Prognosticul este favorabil dacă diagnosticul este confirmat și tratamentul este inițiat foarte curând. Orice modificări ale dinților, cataractei și calcificărilor cerebrale sunt permanente . Evaluările periodice ale chimiei sângelui sunt necesare deoarece modificările nivelului de calciu necesită uneori ajustări ale planului de tratament. Hipercalcemia care apare la pacienții cu hipoparatiroidism tratat și aparent stabil poate fi unul dintre semnele inițiale ale bolii Addison.

În ciuda tratamentului optim, s-a demonstrat că persoanele cu hipoparatiroidism au o calitate a vieții în general mai scăzută. Persoanele afectate prezintă un risc ridicat de a dezvolta tulburări de dispoziție și psihiatrice, împreună cu o stare generală de bine scăzută.

Bosworth M și colab. Întrebări clinice: care este cea mai bună investigație pentru hipocalcemie ? J Fam Pract. 2008 Oct;57(10):677-9. [PMID: 18842196]
Puig-Domingo M și colab. Tratamentul cu succes al hipoparatiroidismului neresponsiv la vitamina D cu perfuzie subcutanată multiplă de teripa ratidă. Eur J Endocrinol. 2008 Nov;159(5):653-7. [PMID: 18703565]
Shalitin S și colab. Heterogenitatea clinică a pseudohipoparatiroidismului: de la hiper- la hipocalcemie. Horm Res. 2008;70(3):137-44. [PMID: 18663313]
Shoback D. Practică clinică. Hipoparatiroidism. N Engl J Med. Iulie 2008;359(4):391-403. [PMID: 18650515]

HIPERPARATIROIDISM

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Con frecuencia se descubre de manera incidentală în prue bas de detección sistemáticas.

► Calculi renali, poliurie, hipertensiune arterială, constipație, oboseală, modificări mintale.

► Dureri osoase; rareori leziuni chistice și fracturi patologice .

► Calciu seric și urinar crescut; fosfatul urinar este ridicat, cu fosfat seric scăzut spre normal; fosfataza alcalină este normală spre ridicată.

► Creșterea hormonului paratiroidian.

► Generalități

Hiperparatiroidismul primar este caracterizat prin secreția cronică excesivă și disregulată de hormon paratiroidian în una sau mai multe glande paratiroide, rezultând hipercalcemie. Apare la doar 0,1% dintre pacienții adulți studiați; poate apărea la orice vârstă, dar este mai frecvent la cei peste 50 de ani, iar frecvența sa este de trei ori mai mare la femei decât la bărbați.

Această boală este cauzată de creșterea secreției de hormon paratiroidian, de obicei într-un singur adenom paratiroidian (80%) și mai rar de hiperplazia a două sau mai multe glande paratiroide (20%) sau carcinom (1% sau mai puțin). Cu toate acestea, atunci când hiperparatiroidismul apare înainte de vârsta de 30 de ani, există o incidență mai mare a bolii multiglandulare (36%) și a carcinomului (5%). Dimensiunea adenomului paratiroidian este legată de concentrațiile serice de hormon paratiroidian.

Hiperparatiroidismul este familial în 10% din cazuri. Hiperplazia paratiroidiană poate fi prezentă în neoplazia endocrină multiplă tipurile 1, 2A și 2B. În tipul 1, hiperparatiroidismul multiglandular este aproape întotdeauna manifestarea inițială; apare în cele din urmă la 90% dintre persoanele afectate. Hiperparatiroidismul în neoplazia endocrină multiplă tip 2A este mai puțin frecvent decât în MEN tip 1 și este aproape întotdeauna mai ușor. Hiperparatiroidismul familial poate apărea fără neoplazie endocrină multiplă. Poate apărea și în sindromul hiperparatiroidism-tumor mandibular, o tulburare familială autosomal dominantă neobișnuită în care adenoamele sau carcinoamele paratiroidiene chistice sunt însoțite de fibroame osifiante ale mandibulei și maxilarului, precum și de leziuni renale (chisturi, hamartoame, tumori Wilms). Pacienții prezintă aproape întotdeauna hipercalcemie pronunțată din adolescență sau tinerețe; de obicei, entitatea patologică corespunde unui adenom paratiroidian izolat (Tabelul 26-16).

Hiperparatiroidismul provoacă excreție renală excesivă de calciu și fosfat. Hormonul paratiroidian stimulează reabsorbția tubulară renală a calciului; cu toate acestea, hiperparatiroidismul provoacă hipercalcemie și o creștere a calciului din filtratul glomerular care depășește capacitatea de reabsorbție tubulară, rezultând hipercalciurie. Cel puțin 5% din calculii renali sunt legați de această boală. Calcificarea parenchimatoasă difuză (nefrocalcinoza) este mai puțin frecventă. Resorbția osoasă cronică indusă de excesul de hormon paratiroidian în circulație poate duce la demineralizare difuză, fracturi patologice sau leziuni osoase chistice în tot corpul (osteită fibroasă chistică).

În boala renală cronică, hiperfosfatemia și scăderea producției renale de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25[OH] $_{2}D_{3}$) duc inițial la scăderea calciului ionizat . Glandele paratiroide sunt stimulate (hiperparatiroidism secundar) și este probabil să se mărească și să devină autonome (hiperparatiroidism terțiar). Osteopatia observată în astfel de circumstanțe este cunoscută sub numele de osteodistrofie renală. Hiperplazia paratiroidiană în uremie determină o concentrație serică semnificativ crescută a hormonului paratiroidian, însoțită de calcificare vasculară uremică. Această hipercalcemie apare aproape întotdeauna după transplantul de rinichi.

Carcinomul paratiroidian este o cauză mai puțin frecventă de hiperparatiroidism, dar este mai frecvent la persoanele cu hipercalcemie severă. Aproximativ 50% din carcinoamele paratiroidiene sunt palpabile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hipercalcemia asociată cu hiperparatiroidismul este aproape întotdeauna descoperită întâmplător în timpul analizelor de sânge de rutină.

Mulți pacienți rămân asimptomatici sau prezintă manifestări ușoare care pot fi identificate în timpul istoricului medical. Aproape toate adenoamele paratiroidiene sunt atât de mici și situate atât de adânc în gât încât de obicei nu sunt palpabile; atunci când se palpează o masă, aceasta este de obicei un nodul tiroidian incidental.

Se spune că pacienții cu simptome prezintă anomalii precum „oase, calculi, peristaltism audibil de la distanță, simptome psihiatrice și oboseală ușoară". Manifestările sunt clasificate ca scheletice, urinare și legate de hipercalcemie.

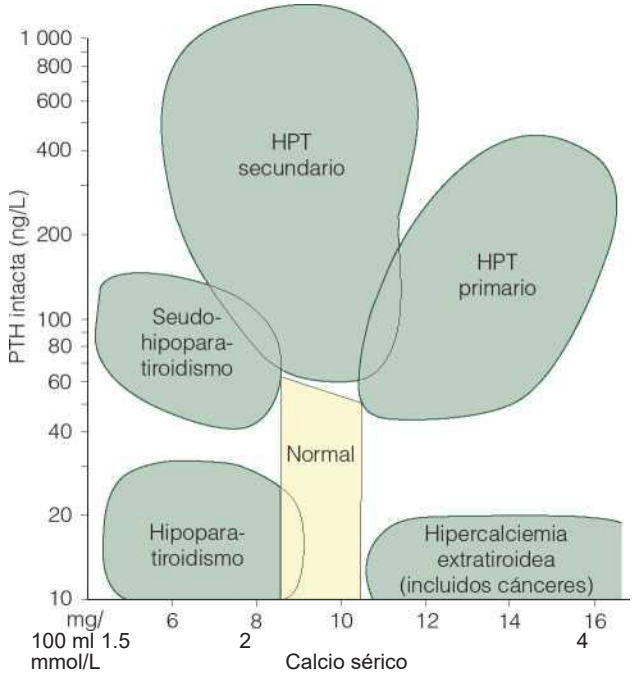
1. Manifestări osoase. Hiperparatiroidismul duce la pierderea - osului cortical și la o creștere a osului spongios. De obicei, densitatea osoasă scăzută este cel mai vizibilă la nivelul carpului. Demineralizarea osoasă marcată este mai puțin frecventă în hiperparatiroidismul ușor, dar osteita fibroasă chistică poate apărea sub formă de fracturi patologice sau așa-numitele „tumori brune" sau chisturi ale mandibulei. Mai frecvent, pacienții prezintă dureri osoase și artralgii.

2. Manifestări ale hipercalcemiei. Hipercalcemia ușoară poate fi asimptomatică. Cu toate acestea, această afecțiune are manifestări diverse care se pot agrava treptat, progresând spre hipercalcemie mai severă. Exemple de **manifestări neuromusculare** includ parestezii, slăbiciune musculară și hiporeflexie a tendoanelor profunzime. - Manifestările **sistemului nervos central** includ stare generală de rău, oboseală, epuizare mentală, depresie, nevoie crescută de somn și progresie spre afectare cognitivă, dezorientare, psihoză sau stupoare. **Simptomele cardiovasculare** includ hipertensiune arterială, prelungirea intervalului PR, scurtarea intervalului QT, sensibilitate la efectele aritmice ale digitalicei, bradiaritmii, bloc cardiac și asistolă. Manifestările **renale** includ poliurie și polidipsie rezultate din diabetul insipid nefrogenic indus de hipercalcemie. Există raportări de calculi renali de calciu la aproximativ 18% dintre pacienții cu hiperparatiroidism primar nou diagnosticat. De asemenea, pot apărea nefrocalcinoză și insuficiență renală. Simptomele gastrointestinale includ anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, pierdere în greutate, constipație și obstipare (constipație rezistentă). Pancreatita apare în 3% din cazuri. Poate fi prezent pruritul. Calciul precipită în cornee (keratopatie în bandă). Calciul precipită, de asemenea, în țesuturile extravasculare și în arterele mici, ducând la tromboză a vaselor mici și necroză a pielii (calcifilaxie).

3. Hiperparatiroidism în timpul sarcinii. Aproximativ 67% dintre femeile cu hiperparatiroidism primar în timpul sarcinii - prezintă complicații, cum ar fi nefrolitiază, hiperemeză, pancreatită, slăbiciune musculară, modificări cognitive și criză hipercalcemică. Aproximativ 80% dintre fetuși suferă complicații din cauza hiperparatiroidismului matern, inclusiv deces fetal, naștere prematură, greutate mică la naștere, tetanie neonatală și hipoparatiroidism permanent.

B. Date de laborator

Semnul distinctiv al hiperparatiroidismului primar este hipercalcemia: calciu seric mai mare de 10,5 mg/100 mL (Fig. 26-1). În stările cu hiperproteinemie, calciul seric total poate fi crescut, dar fracția ionizată este normală, în timp ce în hiperparatiroidismul primar, calciul ionizat este aproape întotdeauna mai mare de 5,4 mg/100 mL (1,4 mmol/L). Măsurătorile calciului seric ionizat nu sunt foarte utile în practica clinică. Fosfatul seric este adesea scăzut (mai puțin de 2,5 mg/100 mL). Excreția urinară de calciu este normală sau ridicată (în medie, 250 mg/g creatinină), dar este de obicei scăzută pentru gradul de hipercalcemie. Există o pierdere excesivă de fosfat urinar în prezența hipofosfatemiei (25% din cazuri) (în hiperparatiroidismul secundar datorat insuficienței renale, fosfatul seric este crescut). Fosfataza alcalină crește numai dacă este prezentă afectarea osoasă. Uneori, concentrațiile plasmatice de clorură și acid uric sunt mari. Deficitul de vitamina D este frecvent la persoanele cu hiperparatiroidism și este prudent să se investigheze acest deficit prin măsurarea nivelului de vitamina D 25-OH,



▲ **Figura 26-1.** Nomograma de hormona paratiroidea y calcio. Relaciones entre la PTH intacta sérica y las concentraciones séricas de calcio en pacientes con hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo, hipercalciemia no paratiroidea, hiperparatiroidismo (HPT) primario e hiperparatiroidismo secundario. (Con autorización de GJ Strewler.)

deoarece concentrațiile serice scăzute (mai puțin de 20 pg/L; mai puțin de 50 nmol/L) pot exacerba hiperparatiroidismul și manifestările sale osoase. Substituirea vitaminei D este utilă în tratamentul hiperparatiroidismului.

Concentrațiile serice crescute de hormon paratiroidian (test imunoradiometric) confirmă diagnosticul de hiperparatiroidism. Toți pacienții cu hiperparatiroidism aparent trebuie testați pentru hipercalcemie hipocalciurică familială benignă, utilizând o recoltare de urină din 24 de ore pentru a măsura calciul și creatinina.

Pacienții trebuie să întrerupă administrarea diureticelor tiazidice înainte de acest test. Excreția a mai mult de 50 mg de calciu în 24 de ore (sau mai puțin de 5 mg/100 ml într-o probă de urină aleatorie) nu este tipică pentru hiperparatiroidismul primar și indică posibilitatea unei hipercalcemii hipocalciurice familiale benigne (vezi mai jos).

C. Studii imagistice

Scintigrafia postoperatorie cu substracție de iod sestamibi și ecografia cervicală pot fi utilizate pentru localizarea adenoamelor paratiroidiene, cu scopul de a îmbunătăți prognosticul și de a atenua natura invazivă a chirurgiei cervicale. Studiile imagistice ale glandelor paratiroide sunt de mare importanță la pacienții care au suferit anterior o intervenție chirurgicală la nivelul cervicalului. Cu toate acestea, utilitatea studiilor imagistice preoperatorii pentru localizarea paratiroidei, ca parte a examinării inițiale a cervicalului, rămâne controversată. Scintigrafia preoperatorie nu îmbunătățește rezultatele examinărilor inițiale bilaterale ale cervicalului efectuate de un chirurg cu experiență specializată în chirurgia paratiroidiană. Din acest motiv, studiile imagistice preoperatorii au fost utilizate pentru a îmbunătăți rezultatele explorării limitate a cervicalului, deși cu succes parțial (vezi secțiunea Chirurgie). Studiile imagistice nu sunt utile pentru diagnosticarea hiperparatiroidismului, care trebuie determinat prin măsurători ale calciului seric și PTH. Nodulii tiroidieni benigni de dimensiuni mici sunt descoperiți întâmplător la aproape jumătate dintre pacienții cu hiperparatiroidism care sunt supuși ecografiei sau RMN-ului.

CT și RMN nu sunt nici necesare, nici eficiente în circumstanțe de rutină pentru studiile inițiale preoperatorii de localizare a paratiroidei , deoarece sunt mai puțin sensibile pentru identificarea adenoamelor paratiroidiene minuscule. Cu toate acestea, în intervențiile chirurgicale cervicale repetate și când se suspectează ectopia paratiroidiană, RMN-ul este preferabil, deoarece oferă un contrast mai bun al țesuturilor moi decât CT și este mai puțin afectat de modificările postoperatorii ale gâtului. Scintigrafia tridimensională cu technețiu-99m sestamibi ajută, de asemenea, la localizarea glandelor paratiroide ectopice.

Este utilă măsurarea densității osoase folosind absorptiometria cu raze X cu energie dublă (DXA) pentru a stabili extinderea osteopeniei la pacienții cu hiperparatiroidism. Această osteopenie este mai pronunțată la nivelul oaselor lungi, iar DXA trebuie efectuată pe trei zone: coloana lombară, șoldul și treimea distală a radiusului.

Radiografiile osoase sunt aproape întotdeauna normale și inutile pentru diagnosticarea hiperparatiroidismului. Pot exista demineralizare, resorbție osoasă subperiostală (în special pe suprafețele radiale ale degetelor) sau pierderea laminei dure a dinților. Chisturile pot fi găsite în toate oasele, împreună cu un craniu pătat („aspect de sare și piper”) sau fracturi patologice. Ocazional, este prezentă calcificarea cartilajului articular (condrocalcinoză).

Ocazional, persoanele cu osteodistrofie renală dezvoltă calcificări ectopice în jurul articulațiilor sau în țesuturile moi. Acești indivizi sunt predispuși să prezinte modificări radiografice de osteopenie, osteită fibroasă sau osteoscleroză, singure sau în combinație. Osteoscleroza corpurilor vertebrale este cunoscută sub numele de „coloană vertebrală de tip jerseu de rugby”.

Complicații

Fracturile patologice sunt mai frecvente la persoanele cu hiperparatiroidism decât în populația generală. Infecția tractului urinar cauzată de calculi și obstrucții poate duce la insuficiență renală și uremie. Dacă nivelurile serice de calciu cresc rapid, pot apărea modificări ale stării mentale, insuficiență renală și precipitare rapidă a calciului în toate țesuturile moi. Ulcerul peptic și pancreatita pot fi intratabile înainte de intervenția chirurgicală. Se pot constata insulinoame sau gastrinoame înrudite, precum și tumori hipofizare (neoplazie endocrină multiplă tip 1). Pseudoguta complică hiperparatiroidismul înainte și după îndepărtarea chirurgicală a tumorilor. Hipercalcemia în timpul sarcinii duce la hipocalcemie neonatală.

În hiperparatiroidismul terțiar cauzat de insuficiență renală, concentrațiile serice ridicate de calciu și fosfat pot produce calcificări extinse la nivelul pielii, țesuturilor moi și arterelor - (calcifilaxie); aceasta poate duce la necroză ischemică dureroasă a pielii și gangrenă, aritmii cardiace și insuficiență respiratorie. Concentrațiile serice renale de calciu și fosfat nu au fost corelate în mod convingător cu calcifilaxia, dar aproape întotdeauna se obține un produs calciu (mg/100 mL) x fosfat (mg/100 mL) mai mare de 70.

Diagnostic diferențial

A. „Artefacte”

Constatarea hipercalcemiei poate rezulta din erori de laborator sau din timpul excesiv de aplicare a garoului, iar testul trebuie întotdeauna repetat. Această tulburare poate fi, de asemenea, secundară concentrațiilor crescute de proteine serice; în prezența unor niveluri crescute sau scăzute de albumină serică, calciul ionizat seric este mai fiabil decât concentrația totală de calciu seric. Hipercalcemia poate apărea și în cazuri de deshidratare; există raportări de creșteri false ale calciului seric în prezența unei hipertrigliceridemii marcate atunci când testarea calciului utilizează spectrofotometria.

B. Deficit de vitamina D

Pacienții cu deficit de vitamina D sunt de așteptat să dezvolte hiperparatiroidism secundar. Concentrațiile serice de calciu sunt aproape întotdeauna normale, dar în timp acestea pot crește până la limita superioară din cauza hiperplaziei glandelor paratiroide (vezi secțiunea Osteomalacie).

C. Hipercalcemie cauzată de tumori maligne

Multe tumori maligne (carcinom mamar, pulmonar, pancreatic, uterin, renal etc.) pot provoca hipercalcemie. În unele cazuri (în special carcinomul mamar), sunt prezente metastaze osoase; în altele, acestea nu pot fi demonstrate. Majoritatea acestor tumori secretă proteina legată de hormonul paratiroidian (PTHrP), a cărei structură terțiară este omoloagă cu hormonul paratiroidian, inducând astfel resorbție osoasă și hipercalcemie similară cu cea cauzată de hormonul paratiroidian. Caracteristicile clinice ale hipercalcemiei asociate cancerului sunt foarte similare cu cele ale hiperparatiroidismului. Fosfatul seric este de obicei scăzut, dar și nivelul plasmatic al PTH este *scăzut* . Poate exista o creștere a PTHrP seric.

Mielomul multiplu este o cauză frecventă a hipercalcemiei la vârstnici. Multe alte afecțiuni maligne hematologice (cum ar fi leucemia monocitară, leucemia și limfomul cu celule T, limfomul

Burkitt și altele) sunt asociate cu hipercalcemia. Mielomul multiplu provoacă disfuncție renală; creșterea rezultată a nivelului de hormon paratiroidian carboxil-terminal poate duce la diagnosticarea greșită cu hiperparatiroidism dacă se utilizează un test care detectează hormonul paratiroidian carboxil-terminal.

D. Sarcoidoza și alte afecțiuni granulomatoase

Macrofagele (și probabil alte celule prezente în țesutul granulomatos) au capacitatea de a sintetiza 1,25(OH) $_2D_3$. Hipercalcemia a fost raportată la pacienții cu sarcoidoză, tuberculoză , berilioză, histoplasmoză, coccidioidomicoză , lepră și chiar granulom de corp străin. Absorbția intestinală crescută a calciului și hipercalciuria sunt mai frecvente decât hipercalcemia. Concentrațiile serice de 1,25(OH) $_2D_3$ sunt ridicate .

E. Aportul de calciu sau vitamina D

Consumul de cantități mari de calciu sau vitamina D poate provoca hipercalcemie, în special la persoanele care iau și diuretice tiazidice, care reduc excreția urinară de calciu. Hipercalcemia este reversibilă odată ce suplimentarea cu calciu și vitamina D este întreruptă. Dacă hipercalcemia persistă, trebuie exclusă hiperparatiroidismul.

În cazul toxicității vitaminei D, pacienții pot ingera cantități mari de vitamina D din motive necunoscute, așa că este important să se verifice toate medicamentele. Hipercalcemia poate persista timp de câteva săptămâni. Nivelurile serice de 25-hidroxicolecalciferol (25[OH]D3) ajută la confirmarea diagnosticului. Când hipercalcemia este severă, uneori este necesară o cură scurtă de tratament cu corticosteroizi.

F. Hipercalcemie hipocalciurică familială benignă

Această afecțiune este ușor de confundat cu hiperparatiroidismul ușor. Este o tulburare frecventă, moștenită într-un model autosomal dominant (prevalență: 1 la 16.000) și rezultă dintr-o mutație cu pierdere de funcție în gena care codifică receptorii sensibili la calciu. Acești receptori sunt situați pe suprafața glandelor paratiroide și le permit să varieze secreția de hormon paratiroidian în funcție de nivelurile serice de calciu. Funcția scăzută a receptorilor sensibili la calciu determină glandele paratiroide să „sesizeze" hipocalcemie falsă și să elibereze în mod necorespunzător cantități ușor excesive de hormon paratiroidian. Receptorii sensibili la calciu din tubulurile renale sunt, de asemenea, afectați, ducând la hipocalciurie. Hipercalcemia hipocalciurică benignă familială este caracterizată prin hipercalcemie, hipocalciurie (aproape întotdeauna mai mică de 50 mg/24 h), hipermagneziemie variabilă și niveluri normale sau minim crescute ale hormonului paratiroidian. Acești pacienți nu ating niveluri serice normale de calciu după paratiroidectomia subtotală și nu ar trebui să fie supuși unei intervenții chirurgicale. Tulburarea are un prognostic excelent și este ușor de diagnosticat pe baza istoricului familial și a măsurării excreției urinare de calciu.

G. Insuficiență adrenală

Hipercalcemia este frecventă în boala Addison netratată. Aceasta se datorează parțial dezinhibării absorbției calciului în tuburile renale și intestine. În plus, boala Addison poate provoca deshidratare și hiperproteinemie, ceea ce crește și mai mult nivelurile de calciu neionizat.

H. Hipertiroidism

Creșterea turnover-ului osos este o caracteristică a tireotoxicozei . Este posibilă și hipercalcemia ușoară.

I. Alte cauze

Tabelul 21-8 enumeră alte cauze ale hipocalcemiei. La pacienții care utilizează diuretice tiazidice sau litiu, se constată uneori hipercalcemie moderată; acești indivizi pot avea un nivel de hormon paratiroidian nesuprimat inadecvat, cu hipercalcemie. Această tulburare poate rezulta și din imobilizarea prelungită la pat, în special la adolescenți și la persoanele cu boala Paget; hipercalcemia este observată la până la 33% dintre persoanele cu boli acute din unitățile de terapie intensivă, în special la pacienții cu insuficiență renală acută. Concentrațiile serice de hormon paratiroidian sunt aproape întotdeauna ușor crescute, ceea ce este în concordanță cu hiperparatiroidismul ușor. Bifosfonații cresc calciul seric în 20% din cazuri și cresc nivelul hormonului paratiroidian seric în 10%, imitând hiperparatiroidismul.

► Tratament

A. Hiperparatiroidism primar asimptomatic

Persoanele cu hiperparatiroidism ușor, asimptomatic, pot să nu necesite tratament; li se recomandă să fie active, să evite imobilitatea și să consume cantități adecvate de lichide. La femeile aflate la postmenopauză cu hiperparatiroidism, substituția estrogenică scade calciul seric cu o medie de 0,75 mg/100 ml și îmbunătățește ușor densitatea osoasă. Pacientele cu această afecțiune nu pot utiliza diuretice tiazidice, doze mari de vitamina A, antiacide sau suplimente de calciu. În medie, nivelurile de calciu sunt măsurate de două ori pe an, iar albumina serică, funcția renală și calciul urinar sunt evaluate o dată pe an. Densitatea osoasă este măsurată în trei locuri (radius distal, șold și coloană vertebrală) la fiecare doi ani. Dacă se observă niveluri crescute de calciu seric, va fi necesară o evaluare și o cuantificare suplimentară a nivelurilor de PTH.

B. Paratiroidectomia

Paratiroidectomia este recomandată la subiecții cu hiperparatiroidism simptomatic, calculi renali, osteopatie și sarcină.

Unii pacienți cu hiperparatiroidism aparent asimptomatic sunt candidați potriviți pentru intervenție chirurgicală din alte motive, cum ar fi: 1) concentrații serice de calciu cu 1 mg/100 ml peste limita superioară a normalului, cu excreție urinară de calciu mai mare de 50 mg în 24 de ore (fără diuretice tiazidice); 2) excreție urinară de calciu mai mare de 400 mg în 24 de ore; 3) densitate osoasă corticală (încheietura mâinii, șold) cu două deviații standard sau mai mult sub normal; 4) tinerețe relativă (sub 50-60 de ani); 5) dificultate în asigurarea urmăririi medicale; sau 6) sarcină. În acest ultim caz, paratiroidectomia se efectuează în al doilea trimestru de sarcină.

S-a raportat că persoanele care sunt supuse unei intervenții chirurgicale pentru hiperparatiroidism „asimptomatic" au beneficii moderate în funcționarea socială și emoțională, cu ameliorarea anxietății și a fobiilor, comparativ cu persoane similare care sunt monitorizate fără tratament chirurgical.

Studiile imagistice preoperatorii ale paratiroidismului au fost utilizate pentru a permite intervenții chirurgicale cervicale unilaterale cu penetrare minimă a corpului. Utilitatea acestor studii imagistice a fost evaluată într-o serie de 350 de pacienți cu hiperparatiroidism primar sporadic. O singură glandă a fost prezisă prin sestamibi în 83%, prin ecografie în 85% și prin concordanța ambelor studii în 59%. Explorarea cervicală unilaterală ghidată de aceste studii a dat o rată de succes de doar 73%, 77% și, respectiv, 82%, în ciuda faptului că testul rapid intraoperator pentru hormon paratiroidian a prezis succesul. Chiar și la subiecții cu imagistică concordantă cu sestamibi și ecografie și cu o scădere mai mare de 50% a hormonului paratiroidian, cel puțin o glandă paratiroidă anormală suplimentară a rămas în jumătatea opusă a gâtului în 15% din cazuri.

Explorarea cervicală bilaterală este în general recomandată la toți pacienții fără studii de localizare preoperatorie în prezența următoarelor: 1) antecedente familiale de hiperparatiroidism; 2) antecedente personale sau familiale de neoplazie endocrină multiplă;

și 3) persoane care doresc cea mai mare șansă posibilă de succes cu o singură intervenție chirurgicală. La persoanele care sunt supuse unei explorări cervicale unilaterale, incizia este extinsă pentru explorare bilaterală dacă se constată două glande anormale sau dacă scăderea rapidă a hormonului paratiroidian seric este <50%. Glandele paratiroide supranumerare (cinci sau mai multe) sau ectopice (de exemplu, în tiroidă, teacă carotidiană sau mediastin) nu sunt neobișnuite.

Hiperplazia paratiroidiană este frecvent observată în calcifilaxia uremică. Când se efectuează o intervenție chirurgicală, o paratiroidectomie subtotală este ideală; de obicei, se îndepărtează trei glande și jumătate și se lasă o clemă metalică pentru a marca locația oricărui țesut paratiroidian rămas.

Carcinomul paratiroidian poate provoca hipercalcemie severă asociată cu concentrații serice foarte mari de hormon paratiroidian. Studiile de localizare preoperatorii evidențiază aproape întotdeauna o tumoră invazivă de mari dimensiuni. Tratamentul constă în rezecția en bloc a tumorii și a lobului tiroidian ipsilateral. Metastazele locale și la distanță apar la aproximativ 50% dintre pacienți. Reintervenția chirurgicală este aproape întotdeauna necesară în cazul recidivei cervicale. Terapia adjuvantă include radioterapia. Cinacalcetul se administrează inițial într-o doză de 30 mg de două ori pe zi, care este crescută, după cum este necesar, la 90 mg de patru ori pe zi. La nevoie, se utilizează un bifosfonat intravenos (acid zoledronic).

Complicații. La 70% dintre pacienți, nivelurile serice de PTH scad sub normal în câteva ore după intervenția chirurgicală reușită; parestezиile hipocalcemice, inclusiv tetania, sunt frecvente. Hipocalcemia tinde să apară în seara de după operație sau în ziua următoare. Prin urmare, se recomandă monitorizarea postoperatorie frecventă a calciului seric ionizat (sau a calciului seric plus albumină), începând cu noaptea de după procedură. Odată ce hipercalcemia se rezolvă, se administrează oral carbonat de calciu lichid sau masticabil pentru a reduce probabilitatea hipocalcemiei. Hipocalcemia simptomatică este tratată cu doze mai mari de calciu; se poate adăuga calcitriol (0,25 până la 1 mcg zilnic, pe cale orală); doza este determinată de severitatea simptomelor. Sărurile de magneziu sunt uneori administrate postoperator, deoarece sunt necesare cantități adecvate din acest element pentru recuperarea funcțională a glandelor paratiroide suprimate rămase.

La aproximativ 12% dintre pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale cu succes pentru glanda paratiroidă, nivelurile de PTH cresc peste normal (în timp ce calciul seric este normal sau scăzut) la o săptămână după operație. Acest hiperparatiroidism secundar este probabil din cauza „oaselor înfometate” și este tratat cu preparate de calciu și vitamina D. De obicei, acest lucru este necesar doar timp de trei până la șase luni, deși unii oameni îl necesită pentru perioade mai lungi.

Hipertiroidismul este frecvent imediat după operația paratiroidiană; acesta rezultă din eliberarea hormonului tiroidian stocat din cauza manipulării chirurgicale a glandei tiroide. Tratamentul cu propranolol este necesar pe parcursul a câteva zile.

C. Măsuri medicale

1. Fluide. Hipercalcemia se tratează prin creșterea aportului de lichide, cu excepția cazului în care există o contraindicație. Dacă afecțiunea este severă, necesită spitalizare și hidratare intensivă cu soluție salină intravenoasă (Capitolul 21).

2. Bifosfonați. Bifosfonații administrați intravenos sunt inhibitori puternici ai resorbției osoase și combat temporar hipercalcemia cauzată de hiperparatiroidism. Pamidronatul, în doze de 30 până la 90 mg (în soluție salină 0,9%), se administrează intravenos pe parcursul a 2 până la 4 ore. Acidul zoledronic, în doze de 2 până la 4 mg, se administrează intravenos pe parcursul a 15 până la 20 de minute. Aceste medicamente determină o scădere treptată a calciului seric pe parcursul a mai multor zile, iar acțiunea lor poate dura săptămâni până la luni. Bifosfonații intravenoși sunt aproape întotdeauna utilizați la persoanele cu hiperparatiroidism sever ca pregătire pentru intervenția chirurgicală. Bifosfonații orali, cum ar fi alendronatul, nu sunt eficienți în tratarea hipercalcemiei sau hipercalciuriei cauzate de hiperparatiroidism. Cu toate acestea, alendronatul oral îmbunătățește densitatea minerală osoasă la nivelul coloanei vertebrale și șoldului (nu la nivelul radiusului distal) și poate fi utilizat la pacienții asimptomatici cu hiperparatiroidism care au o densitate minerală osoasă scăzută.

3. Cinacalcet. Clorhidratul de cinacalcet este un medicament calcimimetic care se leagă de situsurile receptorilor extracelulari de calciu (CaSR) de pe glandele paratiroide pentru a crește afinitatea acestora pentru calciul extracelular, reducând astfel secreția de PTH. Cinacalcetul poate fi administrat oral în doze de 30 până la 250 mg zilnic. Pacienții cu hiperparatiroidism primar sunt, de asemenea, tratați cu succes cu acest medicament în doze orale de 30 până la 50 mg de două ori pe zi; 73% dintre subiecți ating normocalcemie. Administrarea sa în paratiroidismul secundar insuficienței renale determină o scădere a concentrațiilor serice de PTH la mai puțin de 250 pg/ml la 41% dintre persoanele supuse dializei. Cinacalcetul se administrează pacienților cu hipercalcemie severă cauzată de carcinom paratiroidian la o doză inițială de 30 mg oral de două ori pe zi, crescând treptat de la 60 mg de două ori pe zi la 90 mg de două ori pe zi, până la un maxim de 90 mg la fiecare 6 până la 8 ore. Acest medicament este aproape întotdeauna bine tolerat, dar poate induce greață și vărsături, care sunt de obicei tranzitorii. Este foarte scump.

4. Vitamina D și analogii săi

A. HIPERPARATIROIDISM PRIMAR. La pacienții cu deficit de vitamina D, înlocuirea atentă a vitaminei D poate fi benefică în cazurile de hiperparatiroidism. Hipercalcemia nu se agravează întotdeauna. Nivelurile serice de PTH pot scădea odată cu înlocuirea vitaminei D la doze de 800 până la 2.000 de unități internaționale zilnic. Ocazional, sunt necesare doze mai mari pentru a atinge niveluri normale de vitamina D 25-OH.

B. HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR ȘI TERȚIAR APARE ÎN NEFROPATII. Calcitriolul , administrat oral sau intravenos după dializă, suprimă hiperplazia paratiroidiană în nefropatii. Analogii vitaminei D (cum ar fi doxercalciferolul și paricalcitolul) suprimă secreția de PTH, dar provoacă mai puțină hipercalcemie decât calcitriolul.

La persoanele cu hiperparatiroidism secundar hiperazoemic, *doxercalciferolul se administrează* oral de trei ori pe săptămână în cadrul hemodializei, în funcție de concentrațiile serice de PTH detectate prin radioimunotest (iPTH). Dozele adecvate sunt următoarele: 10 mcg de trei ori pe săptămână pentru iPTH >400 pg/ml, care se crește cu 2,5 mcg la fiecare opt săptămâni dacă concentrația de PTH obținută prin radioimunotest rămâne peste 300 pg/ml, până la o doză maximă de 20 mcg de trei ori pe săptămână. Dacă concentrația de PTH obținută prin radioimunotest scade sub 100 pg/ml, administrarea de doxercalciferol se întrerupe timp de o săptămână, iar doza se reduce cu cel puțin 2,5 mcg. Paricalcitolul se administrează intravenos în timpul dializei de trei ori pe săptămână, cu doze inițiale de 0,04 până la 0,1 µg/kg greutate corporală; Doza este crescută pentru concentrații de PTH detectate prin radioimunotest >300 pg/ml până la maximum 0,24 µg/kg de trei ori pe săptămână. Administrarea de paricalcitol se întrerupe dacă aceste concentrații *scad* la <100 pg/ml.

5. Alte măsuri. Terapia de substituție estrogenică administrată

femeilor postmenopauză reduce ușor hipercalcemia. În mod similar, raloxifenul scade hipercalcemia hiperparatiroidismului, reducând concentrațiile serice de calciu cu o medie de 0,4 mg/100 ml. Propranololul poate ajuta la prevenirea efectelor cardiace adverse ale hipercalcemiei.

Osteodistrofia renală este o consecință a hipertiroidismului secundar în timpul insuficienței renale. Aceasta poate fi prevenită sau întârziată prin evitarea hiperfosfatemiei prin agenți leganți de fosfat și restricții alimentare cu fosfat.

► Prognoză

Pacienții cu hipercalcemie ușoară, asimptomatică pot fi monitorizați și tratați medical fără a afecta supraviețuirea. Sunt posibile exacerbări inexplicabile și remisiuni parțiale. Îndepărtarea chirurgicală a adenoamelor paratiroidiene sporadice duce aproape întotdeauna la vindecare permanentă. Pacienții cu neoplazie endocrină multiplă de tip 1 care sunt supuși paratiroidectomiei subtotale prezintă remisiuni prelungite, dar hiperparatiroidismul aproape întotdeauna recidivează.

A fost raportată vindecarea spontană prin necroză tumorală, dar acest lucru este foarte neobișnuit. În ciuda formării severe de chisturi , deformării și fracturilor, oasele se vindecă atunci când o tumoră paratiroidiană este îndepărtată cu succes. Prezența pancreatitei crește rata mortalității. Pancreatita acută se rezolvă aproape întotdeauna odată cu corectarea hipercalcemiei, în timp ce pancreatita subacută și cronică tind să persiste. Leziunile renale semnificative pot progresa chiar și după îndepărtarea adenomului. Carcinomul paratiroidian invadează de obicei structurile locale și uneori metastazează; rezecția chirurgicală repetată și radioterapia prelungesc viața. Tratamentul chirurgical și medical agresiv al carcinomului paratiroidian are ca rezultat o rată de supraviețuire la cinci ani de 85% și o rată de supraviețuire la zece ani de 57%.

DeLellis RA și colab. Hiperparatiroidismul primar: o perspectivă actuală. Arch Pathol Lab Med. 2008 aug.;132(8):1251-62. [PMID: 18684024]
Drüeke TB și colab. Tratamentul hiperparatiroidismului secundar la pacienții cu IRC cu cinacalcet și/sau derivați de vitamina D. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 ian.;4(1):234-41. [PMID: 19056615]
Eastell R și colab. Diagnosticul hiperparatiroidismului primar asimptomatic: lucrările celui de-al treilea atelier internațional. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):340-50. [PMID: 19193909]

Fraser WD. Hiperparatiroidism. Lancet. 11 iulie 2009;374(9684):145-58. [PMID: 19595349]
Khan A și colab. Managementul medical al hiperparatiroidismului primar asimptomatic : lucrările celui de-al treilea atelier internațional. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):373-81. [PMID: 19193912]
Mosekilde L. Hiperparatiroidismul primar și scheletul. Clin Endocrinol (Oxf). Iulie 2008;69(1):1-19. [PMID: 18167138]

Peacock M și colab. Tratamentul cu cinacalcet al hiperparatiroidismului primar: rezultate biochimice și densitometrice osoase într-un studiu de cinci ani. J Clin Endocrinol Metab. Decembrie 2009;94(12):4860-7. [PMID: 19837909]
Silverberg SJ și colab. Clorhidratul de cinacalcet reduce concentrația serică de calciu în carcinomul paratiroidian inoperabil. J Clin Endocrinol Metab. Octombrie 2007;92(10):3803-8. [PMID: 17666472]

OSTEOPATIE METABOLICĂ

Termenul „osteopatie metabolică” se referă la afecțiuni care provoacă o reducere difuză a densității osoase (osteopenie) și o scădere a rezistenței osoase. Se clasifică în funcție de aspectul histologic: osteoporoză (scăderea matricei osoase și a conținutului mineral) și osteomalacie (matrice osoasă intactă, conținut mineral scăzut). Osteoporoza și osteomalacia coexistă adesea la același pacient.

OSTEOPOROZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Predispoziție la fracturi ale coloanei vertebrale, șoldului, pelvisului și carpului, din cauza demineralizării.
- ► Concentrațiile serice de PTH, calciu, fosfor și fosfatază alcalină sunt de obicei normale.
- ► Concentrațiile serice de 25-hidroxivitamină D sunt de obicei mai mici și constituie o afecțiune coexistentă.

► Generalități

Se estimează că osteoporoza provoacă 1,5 milioane de fracturi în fiecare an în Statele Unite, în principal de coloană vertebrală și șold. Ratele de morbiditate și mortalitate indirectă sunt ridicate. Forma comună a bolii se manifestă clinic la mijlocul vieții și în anii următori, iar femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații; din ambele motive, este adesea numită osteoporoză „postmenopauză”. Se caracterizează printr-o scădere a masei osoase până la un nivel sub care nu se mai poate menține integritatea structurală a scheletului. Rata de formare osoasă este de obicei normală, în timp ce rata de resorbție osoasă crește.

Osteoporoza este cauzată de mai mulți factori, enumerați în Tabelul 26-10. Utilizarea pe termen lung a inhibitorilor *selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) a dus la scăderea densității osoase la nivelul articulației șoldului și la creșterea numărului de* căderi și fracturi, în special la vârstnici. Rosiglitazona pare să reducă densitatea minerală osoasă la bărbații cu diabet zaharat de tip 2.

Osteogeneza **imperfectă** rezultă dintr-o mutație majoră a genei care codifică colagenul de tip I, principalul constituent al osului. Aceasta provoacă osteoporoză severă; fracturile spontane sunt observate in utero sau în timpul copilăriei. Sclerotica poate deveni albastră. Unele polimorfisme din genele care codifică colagenul de tip I sunt frecvente, în special la persoanele caucaziene, ducând la displazie de colagen și predispunându-le la osteoporoză hipogonadică (menopauză) sau idiopatică.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Osteoporoza este aproape întotdeauna asimptomatică până la apariția fracturilor. Se poate manifesta ca dureri de spate de intensitate variabilă sau ca o fractură sau colaps spontan.

Tabelul 26-10. Cauzele osteoporozei. [1]

Deficiență hormonală	**Tulburări genetice**
Estrogen (femei)	Deficiență de aromatază
Androgen (masculi)	Mutații în colagenul de tip I
Exces hormonal	Osteogeneza imperfectă
Sindromul Cushing sau tratament cu corticosteroizi	Osteoporoza idiopatică juvenilă și al adultului
Tireotoxicoză	Sindromul Ehlers-Danlos
Hiperparatiroidism	Sindromul Marfan
Imobilizare și microgravitație	Homocistinurie
Tutun	**Diverse**
Alcoolism	Boala celiacă
Neoplasmele maligne, în special	Anorexia nervoasă
mielom multiplu	Hiponatremie (cronică)
Droguri	Malnutriția proteico-energetică
Aport excesiv de vitamina D	Deficit de vitamina C
Aport excesiv de vitamina A	Deficiență de cupru

Heparină	Boală hepatică
Inhibitori selectivi ai recaptarea serotoninei	Artrita reumatoidă
Rosiglitazonă	Diabet necontrolat
	Mastocitoză sistemică

[1] Vezi tabelul 26-11, care prezintă cauzele osteomalaciei.

vertebrală. Scăderea în înălțime este frecventă. Odată ce osteoporoza este identificată, trebuie efectuată o anamneză și un examen fizic amănunțit și concentrat pentru a identifica cauza (Tabelul 26-10).

B. Date de laborator

Nivelurile serice de calciu, fosfat și PTH sunt normale . Fosfataza alcalină este de obicei normală, deși poate fi ușor crescută, în special după o fractură. Deficitul de vitamina D este foarte frecvent; nivelurile serice de 25-hidroxivitamină D trebuie măsurate la toți indivizii cu densitate osoasă scăzută; nivelurile sub 20 ng/ml indică un deficit clar. Gradele mai mici (niveluri de 25-hidroxivitamină D între 20 și 30 ng/ml) cresc, de asemenea, riscul de fractură de șold (vezi Osteomalacie mai jos). Testarea pentru tireotoxicoză și hipogonadism este uneori necesară. Boala celiacă poate fi detectată prin măsurarea anticorpilor serici imunoglobulină A (IgA) împotriva endomisiului și a anticorpilor anti-transglutaminază tisulară.

C. Densitometrie osoasă

Absorbțiometria cu raze X cu energie dublă (DXA) este utilizată pentru a măsura densitatea osoasă la nivelul coloanei lombare și al șoldului. Densitometria osoasă trebuie efectuată la orice pacient cu risc de osteoporoză sau osteomalacie sau cu fracturi patologice sau dovezi radiografice de densitate osoasă redusă. Această evaluare utilizează radiații neglijabile, iar măsurătorile sunt destul de precise. Cu toate acestea, acest studiu nu face distincție între osteoporoză și osteomalacie; de fapt, ambele sunt adesea prezente. În plus, densitatea minerală osoasă nu cuantifică direct calitatea osoasă și are doar un succes moderat în prezicerea fracturilor. Densitatea minerală osoasă vertebrală poate produce rezultate fals ridicate la vertebrele comprimate și la persoanele cu artrită extinsă. DXA supraestimează, de asemenea, densitatea minerală osoasă la persoanele mai înalte și o subestimează la persoanele mai scunde. Tomografia computerizată cantitativă (QCT) utilizează mai multe radiații, dar este mai precisă în aceste din urmă situații.

Densitatea minerală osoasă este de obicei exprimată în g/cm^2 , existând intervale normale diferite pentru fiecare os și tip de aparat de absorptiometrie cu raze X cu energie dublă. „Scorul T" este o modalitate simplificată de raportare a densității osoase, în care densitatea minerală osoasă a pacientului este comparată cu cea a unui individ tânăr, normal, mediu și exprimată ca scor per deviație standard. Organizația Mondială a Sănătății a stabilit criterii pentru diagnosticul osteoporozei la femeile caucaziene aflate la postmenopauză, pe baza scorului T.

Scor T >-1,0 = normal
Scor T -1,0 până la -2,5 = osteopenie („densitate osoasă scăzută")
Scor T <-2,5 = osteoporoză
Scor T <-2,5 cu fractură = osteoporoză severă

Această clasificare este oarecum arbitrară; în realitate, nu există un prag unic al densității minerale osoase pentru fracturi, ci mai degrabă riscul de fracturi aproape se dublează pentru fiecare scădere a deviației standard a densității minerale osoase. De fapt, majoritatea femeilor cu fracturi de fragilitate au de fapt o densitate minerală osoasă mai mare de -2,5. DXA este recomandată pentru monitorizarea pacientelor postmenopauză, frecvența fiind determinată de scorurile T: la fiecare cinci ani pentru scoruri T de -1,0 până la -1,5, la fiecare trei până la cinci ani pentru scoruri de -1,5 până la -2,0 și la fiecare unu până la doi ani pentru scoruri mai mici de -2,0.

„Scorul Z" este utilizat pentru a exprima densitatea osoasă la femeile premenopauzale, bărbații tineri și copiii. Acest scor este un termen statistic folosit pentru a exprima densitatea osoasă a unui individ ca abatere standard față de mediile subiecților de vârstă, etnie și sex comparabile.

Diagnostic diferențial

Osteopenia și fracturile pot fi cauzate de osteomalacie (vezi mai jos) și neoplasme ale măduvei osoase, cum ar fi mielomul sau metastazele osoase; afecțiunile în cauză coexistă la mulți pacienți.

► Tratament

A. Măsuri generale

Pentru a preveni și trata osteoporoza, dieta trebuie să conțină - cantități adecvate de proteine, calorii totale, calciu și vitamina D. Dacă este posibil, dozele de corticosteroizi trebuie reduse sau întrerupte. Tiazidele pot fi utile în cazurile de hipercalciurie. Activitatea fizică cu impact mare (de exemplu, joggingul) crește semnificativ densitatea osoasă atât la bărbați, cât și la femei. Urcatul scărilor crește densitatea osoasă la femei. Pacienții care nu pot efectua exerciții fizice intense trebuie încurajați să se angajeze în mod regulat în alte forme de exerciții fizice, ceea ce crește forța și scade riscul de căderi. Antrenamentul cu greutăți ajută, de asemenea, la creșterea forței musculare și a densității osoase. Trebuie luate măsuri pentru a preveni căderile acasă (de exemplu, iluminare adecvată, balustrade pe scări, bare de susținere în băi). Pacienții cu slăbiciune sau probleme de echilibru trebuie să utilizeze un baston sau un cadru de mers; cadruurile cu roți trebuie să aibă un mecanism de frânare. Exercițiile de echilibru reduc riscul de căderi. Persoanele trebuie să rămână active. Pacienții imobilizați la pat trebuie să efectueze exerciții active sau pasive. Se poate asigura un suport coloanei vertebrale adecvat (deși ortezele sau corsetele nu sunt adesea bine tolerate), dar trebuie evitată imobilizarea rigidă sau excesivă. Tutunul și alcoolul trebuie evitate.

B. Măsuri specifice

Sunt disponibile mai multe opțiuni terapeutice, astfel încât regimul este adaptat fiecărei paciente. În general, tratamentul este indicat pentru toate femeile cu osteoporoză (scor T mai mic de -2,5) și pentru persoanele care au suferit fracturi de fragilitate. Tratamentul profilactic trebuie luat în considerare și la pacientele cu osteopenie avansată (scor T între -2,0 și -2,5).

1. Vitamina D și calciu. Osteoporoza și osteomalacia sunt adesea asociate (vezi secțiunea Osteomalacie). Expunerea la soare și suplimentarea cu vitamina D sunt utile în prevenirea osteomalaciei. Suplimentele de vitamina D reduc incidența fracturilor vertebrale cu 37% și pot scădea ușor incidența fracturilor non-vertebrale. Vitamina D administrată oral se administrează în doze de 800 până la 2.000 UI zilnic. Pot fi necesare doze mai mari în timpul lunilor de iarnă și la pacienții cu spitalizare prelungită sau internări în aziluri de bătrâni, la persoanele cu concentrații serice de 25-hidroxivitamina D <20 ng/ml și la persoanele cu malabsorbție intestinală.

Suplimentarea cu calciu singură nu reduce riscul de fractură la femeile aflate în postmenopauză, altfel sănătoase. Prin urmare, suplimentarea este o măsură preventivă opțională, indicată în special la persoanele cu diete sărace în calciu. Cel mai important factor este asigurarea unui aport adecvat de vitamina D prin expunerea la soare sau prin suplimentarea orală cu vitamina D; suplimentele de calciu ar trebui să includă vitamina D. Suplimentarea cu calciu poate fi administrată sub formă de citrat de calciu (0,4 până la 0,7 g de calciu

elementar pe zi) sau carbonat de calciu (1 până la 1,5 g de calciu elementar pe zi).

2. Bifosfonați. Acești agenți acționează similar și inhibă resorbția osoasă indusă de osteoclaste. Aceștia produc o creștere semnificativă a densității osoase și scad incidența fracturilor vertebrale și non-vertebrale. De asemenea, sunt eficienți în prevenirea osteoporozei induse de corticosteroizi. Pentru a asigura absorbția intestinală, bifosfonații orali trebuie administrați dimineața cu 240 ml sau mai mult de apă plată și cu cel puțin 40 de minute înainte de orice masă. Pacientul trebuie să rămână în poziție verticală după administrarea medicamentului pentru a reduce riscul de esofagită. Aceste medicamente se excretă în urină. Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele cu clearance al creatininei >35 ml/min. Există o experiență limitată privind administrarea de bifosfonați la persoanele cu insuficiență renală severă; dacă se administrează, doza trebuie redusă semnificativ, iar nivelurile serice de fosfat trebuie monitorizate.

Bifosfonații pot fi administrați oral o dată pe lună sau săptămânal. Preparatele orale disponibile includ alendronat **,** 70 mg săptămânal (comprimat sau soluție) și **risedronat** , 35 mg o dată pe săptămână. Aceste două medicamente reduc riscul de fracturi vertebrale și non-vertebrale. Studiile sponsorizate de producătorul alendronatului au arătat că acest medicament este mult mai puternic decât risedronatul, iar tolerabilitatea este similară pentru ambele. Un alt bifosfonat, **ibandronatul de sodiu** , se administrează o dată pe

Frecvența osteonecrozei este foarte scăzută. Într-un studiu clinic prospectiv de trei ani, efectuat pe 7.714 femei care au primit 5 mg de acid zoledronic intravenos sau placebo, nu s-a observat niciun caz de osteonecroză. La subiecții cu osteonecroză și expunere osoasă, această măsură terapeutică are o eficacitate de 90% (fără corectarea expunerii osoase) atunci când este utilizată împreună cu antibiotice și o apă de gură antiseptică care conține 0,12% clorhexidină. Persoanele care primesc bifosfonați trebuie să aibă grijă dentară regulată; extracțiile dentare trebuie evitate ori de câte ori este posibil. Necroza osoasă mandibulară a fost observată la persoanele care au primit acid zoledronic intravenos și pamidronat pentru tratamentul hipercalcemiei și metastazelor osoase, administrate mai frecvent decât pentru osteoporoză. Un alt efect advers raportat al acestor medicamente este inflamația oculară, care se manifestă prin vedere încețoșată, durere oculară, uveită, conjunctivită și sclerită, toate acestea dispărând după întreruperea administrării medicamentului. Alte reacții adverse includ greață, anemie, dificultăți de respirație și edeme la nivelul picioarelor. Hipercalcemia se întâlnește la 20% dintre persoanele care iau bifosfonați, iar nivelurile serice de PTH cresc peste normal la 10%, imitând hiperparatiroidismul primar.

Timpul de înjumătățire al alendronatului în os este de 10 ani. Prin urmare, pacienții cu osteoporoză ușoară pot întrerupe administrarea de bifosfonați după un tratament de cinci ani. Densitometria osoasă poate fi repetată după trei ani de administrare de bifosfonați. Densitatea osoasă scade la 18% dintre pacienți după primul an de tratament cu aceste medicamente, dar densitatea osoasă crește la 80% dintre acești pacienți dacă tratamentul cu bifosfonați este continuat.

3. Hormoni sexuali. Femeile cu hipogonadism care au primit terapie de substituție hormonală (ERT) prezintă un risc mai mic de a dezvolta osteoporoză. Substituirea estrogenului în perioada postmenopauză este utilă ca măsură preventivă împotriva osteoporozei și, prin urmare, osteoporoza ar trebui să fie un factor în decizia inițierii terapiei de substituție hormonală. Dozele mici de estrogen par a fi adecvate pentru prevenirea osteoporozei postmenopauză (vezi secțiunea Terapie de substituție hormonală). Odată ce osteoporoza s-a dezvoltat, acest tratament este ineficient.

lună, la o doză de 150 mg, pe cale orală. Ibandronatul lunar este convenabil și reduce riscul de fracturi vertebrale, dar nu și al fracturilor altor oase; eficacitatea sa nu a fost comparată direct cu a altor bifosfonați. Bifosfonații orali pot provoca esofagită, în special la persoanele cu hernie hiatală și boală de reflux gastroesofagian (BRGE).

La persoanele care nu tolerează bifosfonații administrați oral sau care au contraindicații pentru utilizarea acestora, sunt disponibili bifosfonați intravenoși. **Acidul zoledronic** este un bifosfonat de a treia generație și un inhibitor puternic al osteoclastelor. Poate fi administrat la fiecare șase până la 12 luni, în doze de 2 până la 4 mg intravenos, timp de 15 până la 30 de minute. **Pamidronatul** este bifosfonatul parenteral mai vechi; poate fi utilizat în doze de 30 până la 60 mg prin injectare intravenoasă lentă în soluție salină izotonică la fiecare trei până la șase luni. Febra tranzitorie după administrare este destul de frecventă (26%).

Atât bifosfonații administrați oral, cât și cei parenterali pot provoca dureri osoase, articulare sau musculare, precum și oboseală, în special după prima doză. Momentul de debut al durerii este variabil și poate apărea de la o zi la un an de la începerea tratamentului, cu o medie de 14 zile; poate fi tranzitorie, poate dura câteva zile și aproape întotdeauna se rezolvă spontan, dar reapare la dozele ulterioare. Când administrarea de bifosfonat este întreruptă, majoritatea pacienților experimentează o ameliorare treptată a durerii. Rareori, în anumite cazuri,

Bărbații cu hipogonadism pot fi tratați cu testosteron (vezi Hipogonadism masculin).

4. Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen. Raloxifenul, administrat oral în doză de 60 mg zilnic, poate fi utilizat la femeile aflate la postmenopauză în loc de estrogen pentru a preveni osteoporoza. La aceste paciente, densitatea osoasă crește cu aproximativ 1% pe parcursul a doi ani, comparativ cu creșterile de 2% în cazul terapiei de substituție estrogenică. Riscul de fracturi vertebrale scade cu aproximativ 40%, dar nu pare să reducă riscul altor tipuri de fracturi. Raloxifenul reduce nivelurile de lipoproteine cu densitate mică (LDL), dar nu crește nivelurile de lipoproteine cu densitate mare (HDL), așa cum o face estrogenul. Nu are un efect direct asupra plăcii coronariene. Spre deosebire de estrogen, nu reduce bufeurile (de fapt, adesea le intensifică) și nici nu ameliorează uscăciunea vaginală. Comparativ cu terapia hormonală cu estrogen, raloxifenul nu provoacă hiperplazie endometrială, sângerări uterine, cancer sau dureri mamare. Riscul de cancer mamar este redus cu 76% la femeile care iau raloxifen timp de trei ani. Deoarece este un potențial teratogen, este relativ contraindicat la pacientele de vârstă reproductivă.

Raloxifenul crește riscul de tromboembolism și nu trebuie utilizat de femeile cu antecedente de această afecțiune. Pot apărea și crampe la nivelul picioarelor.

5. Teriparatidă. Acest medicament este un analog al hormonului paratiroidian (PTH). Stimulează producerea de nouă matrice osoasă colagenoasă, care trebuie mineralizată. Pacienții care primesc acest medicament trebuie să ia suficiente vitamine D și calciu. Administrată subcutanat la persoanele cu osteoporoză, timp de doi ani, în doză de 20 mg zilnic, timp de doi ani, teriparatida îmbunătățește semnificativ densitatea osoasă la majoritatea oaselor, cu excepția radiusului distal. Doza recomandată nu trebuie depășită, deoarece administrarea unor doze foarte mari a dus la osteosarcom în cazuri rare. Nu trebuie utilizată la persoanele cu boala Paget sau la subiecții cu epifize deschise sau hipercalcemie. Persoanele cu antecedente de osteosarcom sau condrosarcom nu trebuie să utilizeze acest medicament. Reacțiile adverse includ amețeli și

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

crampe la nivelul picioarelor. Teriparatida este aprobată pentru un singur tratament de doi ani.

Teriparatida trebuie utilizată cu precauție la persoanele care primesc și corticosteroizi și diuretice tiazidice, împreună cu suplimente de calciu, deoarece poate provoca hipercalcemie.

După un tratament cu teriparatidă, trebuie luat în considerare administrarea unui alt bifosfonat pentru a preveni pierderea ameliorării densității minerale osoase.

6. Calcitonină. Este disponibilă o formă de spray nazal cu calcitonină de somon (Miacalcin), care conține 2.200 unități/ml în recipiente cu doză măsurată. Doza uzuală este de o inhalare (0,09 ml, 200 unități internaționale) o dată pe zi, alternând nările. Administrarea nazală provoacă mai puține greațe și înroșirea feței decât pe cale parenterală. Cu toate acestea, apar adesea simptome nazale precum rinita și epistaxisul; alte reacții adverse mai puțin frecvente includ simptome asemănătoare gripei, alergii, dureri de spate și dureri de cap. Cinci ani de tratament cresc densitatea osoasă cu 2 până la 3% și reduc numărul de noi fracturi vertebrale. Atât formele nazale, cât și cele parenterale de calcitonină exercită efecte analgezice asupra durerii osoase cauzate de fracturi; reducerea durerii poate fi observată în decurs de două până la patru săptămâni de la începerea tratamentului. Calcitonina reduce incidența fracturilor vertebrale, dar efectul său asupra fracturilor extravertebrale nu a fost definit.

7. Denosumab. Acesta este un nou medicament promițător pentru osteoporoză, aflat în prezent în studii clinice. Este un anticorp monoclonal care inhibă activarea osteoclastelor prin legarea la ligandul activator al receptorului factorului nuclear KAPPA B (RANKL). Denosumab este eficient la o doză de 120 mg administrată subcutanat la fiecare șase luni. Este relativ bine tolerat, cu o incidență de 8% a simptomelor asemănătoare gripei.

► Prognoză

Densitometria osoasă poate detecta apariția osteopeniei progresive sau a osteoporozei evidente. Femeile cu hipogonadism, în special cele care nu primesc terapie de substituție hormonală, ar trebui să asigure un aport adecvat de vitamina D și calciu pentru a preveni osteomalacia. Bifosfonații și raloxifenul pot inversa osteopenia progresivă și osteoporoza și pot reduce riscul de fractură.

Bărbații cu hipogonadism prezintă, de asemenea, risc de a dezvolta osteoporoză, care poate fi prevenită prin administrarea de testosteron. Pacienții cu cancer de prostată nu pot primi terapie de substituție a testosteronului și trebuie monitorizați prin densitometrie osoasă. La bărbați, bifosfonații inversează osteopenia progresivă și osteoporoza .

Bilezikian JP. Eficacitatea bifosfonaților în reducerea riscului de fractură în osteoporoza postmenopauză. Am J Med. 2009 Feb; 122(2 Suppl): S14-21. [PMID: 19187808]

Black DM și colab. Studiul HORIZON Pivotal Fracture. Acid zoledronic administrat o dată pe an pentru tratamentul osteoporozei postmenopauzale. N Engl J Med. 2007 3 mai;356(18):1809-22. [PMID: 17476007]

Bonura F. Prevenirea, screeningul și gestionarea osteoporozei: o prezentare generală a strategiilor actuale. Postgrad Med. Iulie 2009;121(4):5-17. [PMID: 19641263]

Brown JP și colab. Comparație a efectului denosumabului și alendronatului asupra densității minerale osoase și a markerilor biochimici ai turnover-ului osos la femeile aflate la postmenopauză cu masă osoasă scăzută: un studiu randomizat, orb, de fază 3. J Bone Miner Res. 2009 ian;24(1):153-61. [PMID: 18767928]

Grbic JT și colab. Incidența osteonecrozei maxilarului la femeile cu osteoporoză postmenopauză în rezultatele privind sănătatea și incidența redusă în cazul unui studiu pivot privind fracturile administrat cu acid zoledronic o dată pe an. J Am Dent Assoc. 2008 ian;139(1):32-40. [PMID: 18167382]

Kennel KA și colab. Efectele adverse ale bifosfonaților: implicații pentru gestionarea osteoporozei. Mayo Clin Proc. 2009 iulie;84(7):632-7. [PMID: 19567717]

Kholsa S. Actualizare în osteoporoza masculină. J Clin Endocrinol Metab. Ianuarie 2010;95(1):3-10. [PMID: 20056806]

Shoback D. Actualizare în osteoporoză și tulburări metabolice osoase. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):747-53. [PMID: 17341572]

OSTEOMALACIA

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Debilidad muscular dolorosa (sobre todo en la cintura pélvica); dolor óseo espontáneo ya la palpación.

► Scăderea densității osoase din cauza mineralizării scăzute.

► Anomaliile de laborator pot include creșterea fosfatazei alcaline, scăderea 25-hidroxivitaminei D sau hipocalcemie, hipocalciurie, hipofosfatemie, hiperparatiroidism secundar.

► Se pot observa imagini radiografice caracteristice .

► Informații generale

Mineralizarea defectuoasă a scheletului în curs de dezvoltare în timpul copilăriei provoacă deformări osoase permanente (rahitism). Osteomalacia este o mineralizare scheletică deficitară la adulți și rezultă din orice tulburare care provoacă o mineralizare inadecvată a țesutului osteoid cu calciu sau fosfat.

► Cauze (Tabelul 26-11)

A. Deficitul de vitamina D și rezistența

Deficitul de vitamina D afectează absorbția intestinală a calciului și este cea mai frecventă cauză a osteomalaciei. Studiul MORE a constatat un deficit semnificativ de vitamina D (25[OH]D seric mai mic de 50 nmol/L sau mai mic de 20 ng/ml) la 24,3% dintre femeile aflate la postmenopauză din 25 de țări. Incidența a fost variabilă: mai puțin de 1% în Asia de Sud-Est, 29,3% în Statele Unite și 36% în Italia. Deficitul sever de vitamina D (25[OH]D seric mai mic de 25 nmol/L sau mai mic de 10 ng/ml) a fost constatat la 4,1% dintre aceste femei din Asia de Sud-Est, 3,5% în Statele Unite și 12,5% în Italia. La bărbații americani cu vârsta peste 65 de ani, 25% au concentrații serice de vitamina D 25-OH mai mici de 20 ng/ml. Persoanele cu vârsta peste 75 de ani cu cele mai scăzute concentrații de vitamina D prezintă, în special, o pierdere osoasă accelerată. Hipovitaminoza D este frecventă la persoanele în vârstă din centrele de îngrijiri paliative, iar incidența sa depășește 60% în unele grupuri care nu primesc suplimente de vitamine. Deficitul de vitamina D poate apărea din cauza expunerii inadecvate la soare, malnutriției sau malabsorbției (datorate insuficienței pancreatice, bolii hepatice colestatice, spruei, enteropatiei inflamatorii, bypass-ului jejuno-ileal sau gastrectomiei Billroth de tip II). Orlistatul este un medicament pentru pierderea în greutate care provoacă malabsorbție a grăsimilor și scade concentrațiile serice de vitamina D 25-OH. Colestiramina se leagă de acizii biliari necesari pentru absorbția vitaminei D. Persoanele cu sindrom nefrotic sever pierd cantități mari de vitamina D.

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

Tabelul 26-11. Cauzele osteomalaciei.[66]

- Tulburări vitaminice
  - Disponibilitate redusă a vitaminei D
  - Expunere insuficientă la lumina soarelui
  - Deficit nutrițional de vitamina D
  - Absorbție slabă, îmbătrânire, exces de cereale, chirurgie bariatrică, deficit de enzime pancreatice
  - Sindromul nefrotic
  - Rahitism dependent de vitamina D tip I
  - Boală hepatică
  - Insuficiență renală cronică
  - Transplant de rinichi
  - Tratament cu fenitoină, carbamazepină sau barbituric
- Deficit alimentar de calciu
- Deficiență de fosfat
  - Reducerea absorbției intestinale
  - Deficit de fosfor nutrițional
  - Tratament antiacid care leagă fosfații
  - Pierderi renale crescute
    - Rahitism hipofosfatemic legat de X
    - Osteomalacie hipofosfatemică de tip tumoral
    - Relația cu alte afecțiuni, cum ar fi paraproteinemiile, bolile de stocare a glicogenului, neurofibromatoza, boala Wilson și sindromul Fanconi, acidoza tubulară renală, alcoolismul
- Inhibitori de mineralizare
  - Aluminiu
  - Bifosfonați
- Tulburări ale matricei osoase
  - Hipofosfatazie
  - Fibrogeneza imperfectă
  - Osteomalacie axială

Anticonvulsivantele (de exemplu, fenitoina, carbamazepina, valproatul, fenobarbitalul) inhibă producția hepatică de 25(OH)D și ocazional provoacă osteomalacie. Fenitoina poate, de asemenea, inhiba direct mineralizarea osoasă. Concentrațiile serice de 1,25(OH) $_{2D}$ sunt aproape întotdeauna normale.

Rahitismul dependent de vitamina D de tip 1 se datorează unei anomalii autosomal recesive rare a sintezei renale a 1,25(OH) $_{2D}$. La copii, această tulburare se prezintă cu rahitism și alopecie; la adulți, apare osteomalacie, cu excepția cazului în care aceștia primesc calcitriol oral în doze de 0,5 până la 1 pg zilnic.

Rahitismul dependent de vitamina D de tip II (cunoscut acum mai bine sub numele de rahitism ereditar rezistent la 1,25[OH]$_2$D) este cauzat de un defect genetic al receptorului 1,25(OH)$_2$D. Acești pacienți suferă de hipocalcemie cu rahitism infantil și osteomalacie, similară cu cea observată la adulți. Aceasta este adesea însoțită de alopecie. Răspunsul lor la doze mari de calcitriol oral (2 până la 6 pg zilnic) este variabil.

B. Aport insuficient de calciu

În multe țări tropicale, rahitismul și osteomalacia rămân probleme frecvente în ciuda expunerii adecvate la soare. Deficiența de calciu poate apărea la persoanele cu malnutriție severă. Un anumit grad de deficit de calciu este frecvent observat la adulții în vârstă , deoarece absorbția intestinală a calciului scade odată cu vârsta. Ingestia unor cantități excesive de tărâțe de grâu duce, de asemenea, la o absorbție afectată a calciului.

C. Deficiență de fosfat

Fosfatonina este o peptidă circulantă care inhibă transportul fosfatului dependent de sodiu în tubul renal; concentrațiile mari ale acestei peptide cauzează fosfaturie excesivă, ducând la hipofosfatemie. Rahitismul hipofosfatemic legat de cromozomul X este asociat cu niveluri crescute de fosfatonină, posibil din cauza mutațiilor familiale sau sporadice ale endopeptidazei PHEX, care nu reușește să scindeze fosfatonina.

Osteomalacia oncogenă rezultă din producția excesivă de fosfatonină de către o gamă largă de tumori ale țesuturilor moi (benignă în 87% din cazuri). Aceste tumori pot fi dificil de detectat. Există rapoarte care arată că utilizarea pentetreotidei de indiu 111 face posibilă identificarea multora dintre aceste tumori mici. Tulburarea este caracterizată prin hipofosfatemie, fosfaturie excesivă, concentrații serice scăzute sau normale de 1,25(OH)$_2$D și osteomalacie. Pierderea excesivă de fosfat renal este observată și în acidoza tubulară renală proximală și sindromul Fanconi. Unele cazuri de hiperfosfaturie sunt idiopatice.

Alte cauze ale osteomalaciei hipofosfatemice includ deficitul nutrițional, alcoolismul sau chelarea fosfatului în intestin prin antiacide care conțin hidroxid de aluminiu, acetat de calciu sau clorhidrat de sevelamer.

D. Toxicitatea aluminiului

Mineralizarea osoasă este inhibată de aluminiu. Pacienții care efectuează hemodializă prelungită cu dializat de apă sau care primesc antiacide care conțin aluminiu pentru a reduce nivelurile de fosfat pot dezvolta osteomalacie. Această tulburare este probabilă și la pacienții care primesc nutriție parenterală totală pe termen lung, dacă hidrolizatul de cazeină utilizat pentru aminoacizi conține concentrații mari de aluminiu.

E. Hipofosfatazie

Hipofosfatazia , o deficiență a efectului fosfatazei alcaline tisulare nespecifice, este o cauză genetică rară a osteomalaciei, adesea diagnosticată confundat cu osteoporoză. Incidența în Statele Unite este de aproximativ 1 la 100.000 de nașteri vii; aproximativ 1 din 300 de adulți este purtător. Au fost descrise mai multe mutații ale genei care codifică fosfataza alcalină tisulară nespecifică (denumită ALPL) ; *transmiterea* poate fi autosomal recesivă sau dominantă. Prezentarea fenotipică a hipofosfatazieiste foarte variabilă. În cele mai grave cazuri, se poate manifesta prin deces fără dinți sau oase calcificate. În cele mai ușoare cazuri, hipofosfatazia se poate manifesta la vârsta adultă cu pierderea prematură a dinților, dureri de picioare (datorate fracturilor de stres metatarsiale), dureri de coapsă (datorate pseudofracturilor femurale) sau artrită (datorată condrocalcinozei). La persoanele cu hipofosfatazie, fosfataza alcalină serică (colectată într-un tub fără acid etilendiaminotetraacetic [EDTA]) este scăzută pentru vârstă. Pentru confirmarea diagnosticului, trebuie efectuată o recoltare de urină din 24 de ore pentru a măsura fosfoetanolamina, un substrat al fosfatazei alcaline tisulare nespecifice a cărei excreție este întotdeauna crescută la persoanele cu hipofosfatazie. Testarea genetică prenatală prin prelevare de vilozități coriale este disponibilă pentru prezentarea infantilă a bolii. Nu există un tratament dovedit pentru hipofosfatazie, altul decât îngrijirea de susținere. Unele persoane cu hipofosfatazie au primit teriparatidă, un tratament util în osteoporoză, dar eficacitatea sa pe termen lung este necunoscută.

F. Fibrogeneza imperfectă

Această tulburare neobișnuită afectează sporadic persoanele de vârstă mijlocie care prezintă dureri osoase progresive și fracturi patologice. Pe radiografii, oasele au un aspect de „plasă de pescuit”. Nivelurile serice de fosfatază alcalină sunt crescute. Unii pacienți prezintă gammapatie monoclonală, sugerând o posibilă discrazie a celulelor plasmatice cu afectare a funcției osteoblastelor și disreglare

[66]Vezi cauzele osteoporozei în Tabelul 26-10.

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

a colagenului. Remisii au fost observate după cure repetate de melfalan, corticosteroizi și analogi ai vitaminei D timp de trei ani.

► Manifestări clinice

Manifestările clinice ale mineralizării osoase afectate depind de vârsta de debut și de severitatea afecțiunii. La adulți, osteomalacia este de obicei asimptomatică la început. În cele din urmă, se dezvoltă dureri osoase, împreună cu slăbiciune musculară din cauza deficitului de calciu. Fracturile patologice pot apărea cu traumatisme minime sau fără traumatisme. Deficitul de vitamina D a fost, de asemenea, asociat cu un risc crescut de scleroză multiplă, artrită reumatoidă și diabet zaharat (tipurile 1 și 2).

► Teste de diagnostic

Se obține o probă de ser pentru a măsura concentrațiile de calciu, albumină, fosfat, fosfatază alcalină, PTH și 25-hidroxicolecalciferol. Densitometria osoasă ajută la documentarea gradului de osteopenie. Uneori, radiografiile arată caracteristicile diagnostice.

Într-o serie de pacienți cu osteomalacie confirmată prin biopsie, s-au constatat niveluri crescute ale fosfatazei alcaline în 94% din cazuri, niveluri scăzute de calciu sau fosfor în 47%, niveluri de 25-hidroxicolecalciferol mai mici decât în mod normal în 29%, pseudofracturi în 18% și scăderea calciului urinar în 18%. Nivelurile de $1,25(OH)_2D_3$ pot fi reduse chiar și atunci când nivelurile de $25(OH)D_2$ sunt normale.

Biopsia osoasă nu este aproape niciodată necesară; cu toate acestea, acest test stabilește diagnosticul de osteomalacie dacă există o cantitate semnificativă de osteoid nemineralizat.

Diagnostic diferențial

Osteomalacia este adesea întâlnită în asociere cu osteoporoza; prezența sa poate fi dedusă din concentrațiile serice scăzute de 25(OH) vitamina D, scăderea calciului seric sau reducerea fosfatului seric. Niveluri crescute de fosfatază alcalină serică pot fi prezente în osteomalacia severă, dar nu și în osteoporoză. Contribuția relativă a ambelor afecțiuni la scăderea densității osoase poate să nu fie evidentă până la tratament, deoarece o creștere dramatică a densității osoase este frecvent observată în cazul tratamentului pentru osteomalacie. Deficitul de fosfat trebuie distins de hipofosfatemia care apare în hiperparatiroidism.

► Prevenirea și tratamentul

Pentru a obține un aport adecvat de vitamina D prin expunerea la soare, fața, membrele superioare, mâinile sau spatele trunchiului trebuie expuse la soare fără protecție solară timp de 15 minute, de cel puțin două ori pe săptămână. Principala sursă alimentară naturală de vitamina D este peștele, în special somonul, macroul și uleiul de ficat de cod, precum și sardinele sau tonul în ulei din conservă. Majoritatea laptelui de vacă din comerț este îmbogățit cu vitamina D, la aproximativ 400 UI/L; cu toate acestea, laptele degresat și alte produse lactate conțin mult mai puțină vitamina D. Mai multe suplimente de vitamine disponibile conțin vitamina D, dar acestea includ vitamina D2 pe bază de plante , care are o biodisponibilitate mai mică decât se credea anterior. La persoanele lipsite de lumina soarelui (de exemplu, femeile care poartă văluri, pacienții imobilizați în casă sau locuitorii la latitudini mari în timpul iernii), doza zilnică recomandată (DZR) ar trebui să fie de 1.000 UI pe zi. La aceste persoane, se poate administra suplimentare profilactică cu vitamina D. Pacienții care primesc tratament pe termen lung cu fenitoină pot primi, de asemenea, vitamina D profilactică, 50.000 UI, pe cale orală, la fiecare două până la patru săptămâni.

Deficitul marcat de vitamina D se tratează cu ergocalciferol (D2), la o doză de 50.000 UI administrat oral, o dată sau de două ori pe săptămână, timp de șase până la doisprezece luni, urmat de cel puțin 1.000 până la 2.000 UI zilnic. Unele persoane necesită suplimentare cu ergocalciferol pe termen lung, până la 50.000 UI săptămânal. Pacienții cu absorbție intestinală slabă pot necesita doze orale zilnice de 25.000 până la 100.000 UI de vitamina D2 . Unele persoane cu steatoree răspund mai bine la 25(OH)D3 (calcifediol), la o doză de 50 până la 100 pg zilnic.

Pe lângă creșterea absorbției intestinale a calciului, - suplimentarea cu vitamina D are probabil beneficii suplimentare. Suplimentarea cu această vitamină este asociată cu îmbunătățirea forței musculare și un risc redus de căderi, factori care reduc riscul de fracturi.

La majoritatea pacienților bine hrăniți, suplimentarea cu calciu poate să nu fie necesară pe lângă vitamina D pentru a preveni osteomalacia. Cu toate acestea, la pacienții cu malabsorbție sau malnutriție, este important să se prescrie suplimente de calciu. Dozele recomandate sunt următoarele: citrat de calciu, 0,4 până la 0,6 g de calciu elementar pe zi sau carbonat de calciu, 1 până la 1,5 g de calciu elementar pe zi. Suplimentele de calciu trebuie administrate în timpul meselor.

În **osteomalacia hipofosfatemică ,** deficiențele nutriționale sunt tratate , antiacidele care conțin aluminiu sunt întrerupte, iar bicarbonatul este administrat persoanelor cu acidoză tubulară renală. La subiecții cu hipofosfatemie sporadică cu debut la vârsta adultă, hiperfosfaturie și niveluri serice scăzute de $1,25(OH)_2D$, se caută tumori oculte care pot fi rezecabile; poate fi necesar RMN-ul întregului corp.

Persoanele cu hipofosfatemie și hiperfosfaturie legate de cromozomul X sau idiopatică ar trebui să primească suplimentare orală cu fosfat pe termen lung; se administrează, de asemenea, 0,25 până la 0,5 pg de calcitriol zilnic pentru a îmbunătăți absorbția anormală a calciului cauzată de fosfatul oral. Hormonul de creștere uman recombinant scade fosfaturia și poate fi adăugat la regimul de mai sus.

Ceglia L. Vitamina D și țesutul muscular scheletic și funcția sa. Aspecte moleculare
Med. Dec. 2008;29(6):407-14. [PMID: 18727936]
Prentice A. Deficitul de vitamina D: o perspectivă globală. Nutr Rev. Octombrie 2008;66(10 Suppl 2):S153-64. [PMID: 18844843]

Whyte MP și colab. Hipofosfatazia la adulți tratată cu teriparatidă. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr;92(4):1203-8. [PMID: 17213282]
Woznowski M și colab. Osteomalacia oncogenă, un sindrom paraneoplazic rar - cauzat de pierderea de fosfat - prezentare de caz și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Clin Nephrol. 2008 Nov;70(5):431-8. [PMID: 19000546]

OSTEOPATÍA DE PAGET (osteitis deformante)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Muchas veces este asintomática.
- El dolor óseo poate fi el primer síntoma.
- Cifoză, tibii curbate, cap mare, surditate și fracturi frecvente.
- Concentrații serice normale de calciu și fosfat; fosfatază alcalină crescută; hidroxiprolină urinară crescută .
- Oase dense și extinse pe radiografii.

es recomendable medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

► Informații generale

Boala Paget este o afecțiune frecventă caracterizată prin una sau mai multe leziuni osoase cu o rată ridicată de turnover osos și formare dezorganizată de osteoid. Oasele afectate sunt puternic vascularizate și devin slabe și deformate. Boala Paget este cea mai frecventă în Regatul Unit, dar este prevalentă și în alte părți ale lumii, în special în...

Este mai frecventă la persoanele de origine britanică. Este mai puțin frecventă în Africa, Asia și Scandinavia. În Statele Unite, boala Paget afectează 1 până la 2% din populație și este mai răspândită la bărbați. Este aproape întotdeauna diagnosticată la pacienții cu vârsta peste 40 de ani, iar prevalența sa se dublează cu fiecare deceniu, ajungând la aproximativ 10% după vârsta de 80 de ani. De obicei, este descoperită întâmplător în timpul examinărilor radiografice sau când nivelurile serice ale fosfatazei alcaline sunt crescute. Cauza bolii Paget este necunoscută. Cu toate acestea, există adesea o componentă genetică, deoarece 15% dintre pacienți au o rudă de gradul întâi cu boala. Tulburări familiale similare există la persoanele mai tinere, iar baza lor genetică a fost stabilită.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Această afecțiune este de obicei ușoară și asimptomatică. Doar 27% dintre persoanele afectate prezintă simptome în momentul diagnosticării. Boala Paget poate afecta doar un os (monostotic) sau mai multe (poliostotice), în special craniul, femurul, tibia, pelvisul și humerusul. Oasele sunt deteriorate imediat și, de obicei, nu se răspândesc la altele în cursul bolii. Primul simptom este aproape întotdeauna durerea în osul afectat sau în articulația adiacentă, care uneori indică artrită degenerativă. Ocazional, oasele se înmoaie, rezultând tibii curbate, cifoză și adesea fracturi de cretă cu traumatisme minore . Dacă este implicat craniul, este probabil ca persoana să raporteze dureri de cap și o circumferință craniană crescută. De asemenea, poate fi prezentă pierderea auzului. Vascularizația crescută a oaselor afectate duce la creșterea temperaturii locale și poate duce la sindromul de sechestrare vasculară (vezi Complicații).

B. Date de laborator

Fosfataza alcalină serică este aproape întotdeauna semnificativ crescută . Cu toate acestea, la unii pacienți cu o singură leziune monostotică, fosfataza alcalină serică se află în limite normale. La pacienții cu fosfatază alcalină serică normală, un test al fosfatazei alcaline specific osului este util pentru a distinge sursa (os sau ficat). Alți markeri ai turnover-ului osos pot fi, de asemenea, crescuți. C-telopeptidul (CTx) seric este aproape întotdeauna crescut. Hidroxiprolina urinară este, de asemenea, crescută. Ocazional, calciul seric este crescut, în special la persoanele imobilizate la pat. Este important să se cuantifice nivelul seric al vitaminei D 25-OH pentru a căuta deficit, care este adesea prezent atunci când fosfataza alcalină este crescută și însoțită de dureri osoase. Deficitul de vitamina D trebuie corectat înainte de a prescrie un bifosfonat.

C. Studii imagistice

Pe radiografii, cele mai timpurii leziuni sunt osteolitice, cu radiotransparență focală („osteoporoză circumscrisă”) la nivelul craniului sau leziuni litice de tip flacără la nivelul oaselor lungi. Ulterior, leziunile osoase se sclerotizează și capătă un aspect mixt litic și sclerotic. În cele din urmă, oasele bolnave se îngroașă și se deformează. Scintigrafia osoasă cu pirofosfat de technețiu ajută la delimitarea activității leziunilor osoase chiar înainte de apariția modificărilor radiografice.

Diagnostic diferențial

Mai multe afecțiuni osoase osteoclastice familiale au omologii fenotipice comune cu boala Paget. Osteoliza expansivă familială, boala Paget familială precoce și hiperfosfatazia scheletică familială sunt tulburări autozomal dominante cauzate de diverse duplicații în rând ale genelor care codifică RANK, rezultând activarea lor constitutivă. Boala Paget juvenilă este o tulburare autozomal recesivă cauzată de o mutație dezactivatoare în gena care codifică osteoprotegerina. Sindromul bolii Paget, miopatia cu corpi de incluziune și demența frontotemporală sunt cauzate de o mutație în gena care codifică proteina care conține valosină.

Boala Paget trebuie diferențiată de leziunile osoase primare, cum ar fi sarcomul osteogenic, mielomul multiplu și displazia fibroasă, precum și de leziunile osoase secundare, cum ar fi carcinomul metastatic și osteita fibroasă chistică. Fibrogeneza imperfectă este o afecțiune rară, simetrică, care poate imita caracteristicile bolii Paget; fosfataza alcalină este, de asemenea, crescută. Dacă nivelurile serice de calciu sunt ridicate, unii pacienți pot prezenta și hiperparatiroidism.

Complicații

Dacă are loc imobilizarea și aportul de calciu este excesiv, este probabilă hipercalcemia cu dezvoltarea de calculi renali. Colapsul vertebral duce la compresia măduvei spinării. Creșterea vascularizației are ca rezultat insuficiență cardiacă cu debit cardiac ridicat. Artrita se dezvoltă frecvent în articulațiile adiacente osului afectat.

Leziunile craniene extinse pot provoca paralizii ale nervilor cranieni din cauza invaziei foramenelor intervertebrale. Leziunile neurologice ischemice pot apărea din cauza sechestrării vasculare. Lezarea regiunii auditive duce adesea la pierderea auzului (mixtă, neurosenzorială și conductivă) și, ocazional, tinitus sau vertij. Leziunile vertebrale provoacă compresia nervilor spinali, cu radiculopatie sau paralizie. Creșterea fluxului sanguin către oasele afectate duce la sechestrare vasculară. Leziunile craniene provoacă sechestrare vasculară cu somnolență din cauza episoadelor neurologice ischemice; uneori nervul optic este deteriorat, rezultând orbire. Leziunile vertebrale provoacă sechestrare vasculară cu paralizie. Leziunile mandibulare provoacă deplasarea intraorală a dinților cu pierderea alinierii.

În leziunile cronice, uneori se dezvoltă osteosarcom , dar acest lucru este rar (mai puțin de 1%). Degenerarea sarcomatoasă este indicată de creșterea durerii osoase, o creștere bruscă a fosfatazei alcaline și apariția unei noi leziuni litice.

► Tratament

La pacienții asimptomatici, observația este adesea suficientă fără tratament. Cu toate acestea, la persoanele asimptomatice cu leziuni extinse ale craniului, oaselor lungi sau vertebrelor, trebuie luată în considerare intervenția terapeutică. Acești pacienți necesită monitorizare atentă înainte, în timpul și după tratament, prin examinări fizice și măsurători seriale ale fosfatazei alcaline serice.

A. Bifosfonați

Tratamentul de elecție pentru boala Paget îl reprezintă bifosfonații. Aceștia sunt aproape întotdeauna administrați în cicluri. Tratamentul continuă până la obținerea unui răspuns terapeutic, indicat de normalizarea fosfatazei alcaline serice. După un ciclu de tratament, pacientul se odihnește timp de aproximativ trei luni sau până când fosfataza alcalină serică începe să crească din nou; apoi se inițiază un alt ciclu.

La scurt timp după începerea tratamentului cu bifosfonați, majoritatea pacienților prezintă o creștere paradoxală a durerii; acesta este „primul efect” și aproape întotdeauna dispare odată cu continuarea tratamentului. Aceasta este adesea însoțită de simptome asemănătoare gripei. Osteonecroza, în special a maxilarului, este mai

puțin frecventă, dar poate apărea spontan sau după o extracție dentară.

Bifosfonații se administrează oral cu 240 ml de apă plată; sunt relativ contraindicați la persoanele cu esofagită, strictură esofagiană, disfagie, hernie hiatală sau acalazie. **Alendronatul** , 40 mg oral zilnic, timp de trei până la șase luni, trebuie administrat dimineața doar cu apă, cu cel puțin 30 până la 40 de minute înainte de a consuma orice alt aliment, băutură sau medicament. Pacientul nu trebuie să se întindă timp de cel puțin 30 de minute după administrarea de alendronat pentru a reduce posibilitatea de esofagită. **Tiludronatul** , 400 mg oral zilnic, timp de trei luni, se administrează cu 2 ore înainte sau după masă, aspirină, indometacină, calciu, magneziu sau antiacide care conțin aluminiu. Esofagita este mai puțin frecventă, dar se recomandă totuși ca pacientul să evite statul întins timp de 30 de minute după administrarea medicamentului; cu toate acestea, acesta poate fi administrat noaptea sau în timpul zilei. Cele mai frecvente reacții adverse sunt gastrointestinale și includ dureri abdominale în 13% din cazuri și greață în 9%. Risedronatul , în doză de 30 mg pe cale orală zilnic, timp de cicluri de două luni, trebuie administrat dimineața - doar cu apă, cu cel puțin 30 până la 40 de minute înainte de orice alt aliment sau medicament lichid. Persoana nu trebuie să stea întinsă timp de cel puțin 30 de minute după administrarea de risedronat pentru a reduce riscul de esofagită.

Bifosfonații administrați parenteral sunt deosebit de utili la pacienții care nu îi pot tolera pe cale orală. Aceste medicamente intravenoase produc o ameliorare clinică care durează câteva luni. Nivelurile serice ale fosfatazei alcaline scad treptat în următoarele șase luni de tratament . Par a fi mai eficienți decât bifosfonații administrați oral, dar efectele lor adverse sunt mai numeroase. Aceștia provoacă frecvent febră, oboseală, mialgie, dureri osoase și tulburări oculare după administrare, care sunt uneori pronunțate. Reacțiile adverse grave sunt mai puțin frecvente, dar includ uveită și nefropatie acută. Acestea provoacă frecvent hipocalcemie, care este uneori severă, mai ales dacă bifosfonații administrați intravenos sunt combinați cu diuretice de ansă. Se recomandă administrarea suplimentară de calciu și vitamina D, în special în primele săptămâni de tratament. Unii pacienți sensibili la aspirină prezintă atacuri de astm. Pamidronatul , în doze de 30 până la 60 mg, se administrează intravenos pe parcursul a 2 până la 4 ore. În funcție de severitatea afecțiunii, se administrează una până la trei doze suplimentare la intervale de câteva zile sau săptămâni. **Acidul zoledronic** se administrează intravenos la fiecare 6 până la 12 luni, în doze de 2 până la 5 mg, timp de 20 de minute. La șase luni după o singură administrare de acid zoledronic, pacienții au obținut o rată de răspuns clinic de 96%, comparativ cu 74% în rândul persoanelor care au primit risedronat oral zilnic. Acidul zoledronic administrat intravenos s-a dovedit a fi semnificativ mai eficient decât risedronatul administrat zilnic.

B. Calcitonină de somon (preparat nazal)

Calcitonina de somon, în doză de 200 UI per pulverizare, se administrează prin nebulizare zilnică într-o nară, alternând între cele două. Inhibă infecția cu aceeași eficacitate ca și preparatul parenteral și este asociată cu mai puține efecte adverse. Uneori apar iritații nazale și epistaxis. Cu toate acestea, utilizarea acestui medicament a scăzut dramatic odată cu dezvoltarea unor bifosfonați mai puternici.

► Prognoză

În general, prognosticul este bun, dar modificările sarcomatoase (în 1 până la 3%) îl agravează. Prognosticul se deteriorează de obicei pe măsură ce vârsta de debut scade. Fracturile se vindecă aproape întotdeauna corespunzător. Tablourile severe duc la deformare marcată, durere intractabilă și insuficiență cardiacă. Tratamentul la timp cu bifosfonați ar trebui să reducă frecvența acestor complicații.

Hill M și colab. Boala Paget a oaselor: o analiză. Rheumatol Int. 2008 sept.; 28(11):1069-75. [PMID: 18592244]

Hooper M și colab. Studiu randomizat, controlat cu comparator activ, privind administrarea o dată pe săptămână a unei soluții tamponate orale cu alendronat 280 mg în doze mari pentru tratamentul bolii Paget. Osteoporos Int. Ianuarie 2009; 20(1): 141-50. [PMID: 18536953]

Ralston SH. Patogeneza bolii Paget osoase. Bone. 2008 Nov;43(5): 819-5. [PMID: 18672105]

Silverman SL. Boala Paget osoasă: opțiuni terapeutice. J Clin Rheumatol. Octombrie 2008;14(5):299-305. [PMID: 18838910]

Watts GD și colab. Noi mutații VCP în miopatia cu corpi de incluziune asociată cu boala Paget osoasă și demența frontotemporală. Clin Genet. 2007 noiembrie;72(5):420-6. [PMID: 17935506]

BOLI ALE CORTEXULUI ADRENAL

Insuficiență adrenocorticală acută (criză adrenală)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Slăbiciune, dureri abdominale, febră, confuzie, greață, vărsături și diaree.

► Tensiune arterială scăzută, deshidratare; este probabilă o pigmentare crescută a pielii.

► Potasiu seric ridicat, sodiu scăzut, azot ureic sanguin crescut.

► Tetracosactida (ACTH 1-24) nu stimulează o creștere normală a cortizolului seric.

► Informații generale

Insuficiența suprarenală acută este o urgență rezultată din deficitul de cortizol. Criza poate apărea în cursul...

es recomendables medir cada tres a cinco años la densidad de huesos y no se administra levotiroxina si la concentración inicial de TSH es baja, porque indica secreción tiroidea autónoma, de modo que la administración de levotiroxina es ineficaz y fácilmente originará tirotoxicosis clínica.

Criza adrenală poate apărea în următoarele situații : 1) după stres, cum ar fi cel rezultat în urma unei traume, intervenții chirurgicale, infecții, hipertiroidism sau post prelungit, la un pacient cu insuficiență latentă; 2) după întreruperea bruscă a administrării hormonului adrenocortical la persoanele cu insuficiență cronică sau tranzitorie din cauza supresiei exogene cu corticosteroizi sau megestrol; 3) după adrenalectomie bilaterală sau îndepărtarea unei tumori adrenale funcționale care inhiba restul glandei; 4) după distrugerea bruscă a glandei pituitare (necroză hipofizară) sau când se administrează hormon tiroidian unui pacient cu hipoadrenalism; 5) după leziuni ale ambelor glande suprarenale din cauza unei traume, hemoragii, tratamentului anticoagulant, trombozei, infecției sau, rareori, carcinomului metastatic și 6) după administrarea de etomidat, care se administrează intravenos în scopul inducerii rapide a anesteziei sau pentru intubație.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacientul raportează dureri de cap, stare generală de rău, greață și vărsături, dureri abdominale și adesea diaree. Pot apărea confuzie sau comă. Febra poate fi de 40,6°C sau mai mare. Tensiunea arterială este scăzută. Hipoglicemia recurentă și necesarul scăzut de insulină sunt posibile la persoanele cu diabet zaharat de tip 1 preexistent. Alte semne includ cianoză, deshidratare, hiperpigmentare a pielii și păr axilar rar (dacă este prezent și hipogonadism). Meningococcemia poate fi însoțită de purpură și insuficiență suprarenală după infarctul suprarenal (sindromul Waterhouse-Friderichsen).

B. Date de laborator

Numărul de eozinofile poate fi crescut. Hiponatremia sau hiperkaliemia (sau ambele) sunt aproape întotdeauna prezente. - Hipoglicemia este frecvent identificată, iar ocazional hipercalcemia. Hemoculturile, sputei sau uroculturilor pot fi pozitive atunci când cauza declanșatoare a crizei este o infecție bacteriană.

Diagnosticul se stabilește folosind un test simplificat de stimulare cu cosintropină, care se efectuează după cum urmează: 1) Se administrează intramuscular 0,25 mg de ACTH $_{124\ \text{sintetic}}$ (cosintropină). 2) Cortizolul seric se măsoară la 30 până la 60 de minute după administrarea hormonului menționat anterior.

În condiții normale, nivelurile de cortizol cresc la cel puțin 20 µg/100 ml. La pacienții care primesc tratament cu corticosteroizi, este esențial să se întrerupă administrarea de hidrocortizon cu cel puțin 8 ore înainte de test. Alți corticosteroizi (de exemplu, prednison, dexametazonă) nu interferează cu testele specifice de cortizol.

ACTH plasmatic prezintă o creștere marcată la subiecții cu boală adrenală primară (aproape întotdeauna mai mare de 200 pg/ml).

Diagnostic diferențial

Insuficiența suprarenală acută trebuie distinsă de alte cauze de șoc (de exemplu, sepsis, hemoragie, boli de inimă). Hiperkaliemia apare și în cazuri de sângerare gastrointestinală, rabdomioliză, paralizie hiperkaliemică și cu utilizarea anumitor medicamente (de exemplu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, spironolactonă). Hiponatremia este observată în multe alte afecțiuni (de exemplu, hipotiroidism, utilizarea diureticelor, insuficiență cardiacă, ciroză, vărsături, diaree, boli grave sau intervenții chirurgicale majore). Insuficiența suprarenală acută trebuie distinsă de o afecțiune abdominală acută, care este caracterizată prin neutrofilie, în timp ce insuficiența suprarenală este caracterizată prin limfocitoză relativă și eozinofilie.

Peste 90% dintre corticosteroizii serici se leagă de proteine, astfel încât concentrațiile serice reduse ale proteinelor de legare produc rezultate fals scăzute ale cortizolului în aproape toate testele. Aproximativ 40% dintre pacienții în stare critică cu albumină sub 2,5 g/100 ml au concentrații totale de cortizol scăzute, dar concentrații normale de cortizol liber, precum și o funcție suprarenală normală.

► Tratament

A. Faza acută

Dacă se suspectează diagnosticul, trebuie recoltată o probă de sânge pentru a cuantifica nivelurile de cortizol. Tratamentul cu hidrocortizon, 100 până la 300 mg intravenos, și soluție salină se inițiază imediat , fără a aștepta rezultatele. Apoi se administrează imediat fosfat de hidrocortizon sau succinat de hidrocortizon sodic, 100 mg intravenos, urmat de 50 până la 100 mg la fiecare 6 ore în prima zi. Aceeași cantitate se administrează la fiecare 8 ore în a doua zi, iar doza este apoi ajustată în funcție de manifestările clinice.

Deoarece infecția bacteriană declanșează adesea o criză suprarenală acută, tratamentul empiric cu antibiotice cu spectru larg este inițiat în așteptarea rezultatelor culturilor inițiale. Hipoglicemia trebuie tratată agresiv, monitorizând în același timp electroliții serici, azotul ureic din sânge și creatinina.

B. Faza de convalescență

Când pacientul este capabil să mănânce, se administrează hidrocortizon oral, 10 până la 20 mg la fiecare 6 ore, iar doza este redusă la concentrațiile de întreținere, după cum este necesar. În cele din urmă, majoritatea pacienților necesită hidrocortizon de două ori pe zi (10 până la 20 mg dimineața, 5 până la 10 mg seara). Terapia cu mineralocorticoizi nu este necesară atunci când se administrează doze mari de hidrocortizon, dar pe măsură ce doza este redusă, aproape întotdeauna trebuie adăugat acetat de fludrocortizonă, 0,05 până la 0,2 mg zilnic. Unele persoane nu necesită niciodată fludrocortizonă sau dezvoltă edeme cu doze mai mari de 0,05 mg o dată sau de două ori pe săptămână. După ce criza a trecut, este necesară o evaluare pentru a determina gradul de insuficiență suprarenală permanentă și, dacă este posibil, pentru a stabili cauza.

► Prognoză

Tratamentul prompt este de obicei salvator. Cu toate acestea, insuficiența suprarenală acută este frecvent trecută cu vederea și lăsată netratată, deoarece manifestările sale imită boli mai frecvente; lipsa măsurilor terapeutice duce la șoc care nu răspunde la înlocuirea volumului sau la vasopresoare, rezultând deces.

Hahner S și colab. Managementul terapeutic al insuficienței suprarenale. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;23(2): 167-79. [PMID: 19500761]

Lundy JB și colab. Insuficiență suprarenală acută după o singură doză de etomidat. J Intensive Care Med. 2007 Mar-Apr;22(2):111-7. [PMID: 17456730]

Marik PE și colab. Necesitatea administrării dozelor de corticosteroizi în situații de stres perioperator : o analiză sistematică a literaturii de specialitate. Arch Surg. Decembrie 2008;143(12): 1222-6. [PMID: 19075176]

Maxime V și colab. Insuficiența suprarenală în șocul septic. Clin Chest Med. 2009 Mar;30(1):17-27. [PMID: 19186278]

Insuficiența adrenocorticală cronică (boala Addison)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Slăbiciune, oboseală ușoară, anorexie, pierdere în greutate; greață

și vărsături, diaree; dureri abdominale, dureri musculare și articulare; amenoree.

- Păr rar la subraț; pigmentare crescută a pielii, în special în pliuri, zone de presiune și mameloane.
- Hipotensiune arterială, inimă mică.
- Concentrațiile serice de sodiu pot fi scăzute; potasiul, calciul și azotul ureic din sânge sunt crescute; pot fi prezente neutropenie, anemie ușoară, eozinofilie și limfocitoză relativă.
- Concentrațiile plasmatice de cortizol sunt scăzute sau nu cresc după administrarea de corticotropină.
- Concentrații plasmatice crescute de ACTH.

► Generalități

Boala Addison este o afecțiune rară cauzată de distrugerea sau disfuncția cortexului suprarenal. Se caracterizează printr-un deficit cronic de cortizol suprarenal, aldosteron și androgeni, rezultând o pigmentare a pielii care poate varia de la ușoară la foarte închisă. În insuficiența suprarenală primară, se observă în cele din urmă o depleție de volum și sodiu, cu exces de potasiu. În schimb, dacă insuficiența suprarenală cronică rezultă din insuficiența hipofizară (atrofie, necroză, tumoră), producția de mineralocorticoizi (controlată de sistemul renină-angiotensină) persistă, iar hiperkaliemia este absentă. În plus, dacă nivelurile de ACTH nu sunt crescute, nu există modificări ale pigmentării pielii.

► Cauze

În Statele Unite, cea mai frecventă cauză a bolii Addison este distrugerea autoimună a glandelor suprarenale (reprezentând aproximativ 80% din cazurile spontane). În această autoimunitate, funcția suprarenală scade pe parcursul a mai multor ani și, în cele din urmă, progresează spre insuficiență suprarenală evidentă . Poate apărea singură sau ca parte a unui **sindrom autoimun poliglandular (PGAS).** Sindromul autoimun poliglandular *de tip 1* , cunoscut și sub numele de poliendocrinopatie cu candidoză și distrofie ectodermică (APECED), rezultă dintr-o tulburare imună mediată de celulele T, moștenită într-un model autosomal recesiv. Autoimunitatea poliglandulară de tip 1 se manifestă aproape întotdeauna în copilăria timpurie cu candidoză mucocutanată, urmată de hipoparatiroidism și distrofie dentară și unghială; Boala Addison apare de obicei înainte de vârsta de 15 ani. Acest sindrom se prezintă adesea cu simptome parțiale sau cu debut tardiv. La vârsta adultă, pot fi prezente o gamă largă de afecțiuni conexe, inclusiv hipogonadism, hipotiroidism, anemia pernicioasă, alopecie, vitiligo, hepatită, malabsorbție și sindromul Sjögren.

Autoimunitatea poliglandulară de tip 2 se prezintă aproape întotdeauna la adulții tineri cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani, de obicei femei (raportul femei-bărbați este de 3:1). Acest sindrom se poate manifesta în mai multe moduri: insuficiență suprarenală autoimună, diabet zaharat de tip 1 sau boală tiroidiană autoimună (cel mai adesea hipotiroidism, dar uneori hipertiroidism). Combinația dintre boala Addison și hipotiroidism este cunoscută sub numele de sindrom Schmidt. Pacienții pot prezenta, de asemenea, vitiligo, alopecia areata, sindromul Sjögren sau boala celiacă. Autoimunitatea poliglandulară de tip 2 este, de asemenea, asociată cu insuficiență ovariană primară autoimună (40% dintre femei înainte de vârsta de 50 de ani), insuficiență testiculară (5%), anemie pernicioasă (4%) și rareori cu hipofizită autoimună, encefalită sau hipotiroidism (cu debut tardiv).

Tuberculoza, ca o cauză majoră a bolii Addison, este relativ rară în **Statele** Unite, dar este frecventă în zonele cu o prevalență mai mare a tuberculozei.

Hemoragia suprarenală bilaterală poate apărea în cazuri de sepsis, trombocitopenie asociată cu heparină sau anticoagulare sau sindrom antifosfolipidic. Poate apărea după o intervenție chirurgicală majoră sau un traumatism, prezentându-se de obicei după aproximativ o săptămână cu durere, febră și șoc. De asemenea, poate apărea spontan.

Adrenoleucodistrofia este o tulburare peroxisomală legată de cromozomul X care provoacă acumularea de acizi grași cu lanț foarte lung în **cortexul** suprarenal, testicule, creier și măduva spinării. Poate apărea la orice vârstă și reprezintă 33% din cazurile de boală Addison la băieți. Deficitul de aldosteron este prezent în 9% din cazuri. Hipogonadismul este frecvent. Simptomele psihiatrice includ adesea manie, psihoză sau afectare cognitivă. Deteriorarea neurologică poate fi severă sau ușoară (în special la femeile heterozigote), imită manifestările sclerozei multiple și poate apărea la ani de la debutul insuficienței suprarenale.

Cauzele mai puțin frecvente ale insuficienței suprarenale includ limfomul, carcinomul metastatic, coccidioidomicoza, histoplasmoza, infecția cu citomegalovirus (mai frecventă la pacienții cu SIDA), guma sifilitică, sclerodermia, boala amiloidă și hemocromatoza.

Insuficiența adrenală congenitală apare în anumite situații . **Deficitul familial de glucocorticoizi** se datorează unei mutații a genei care codifică receptorul ACTH adrenal. **Sindromul Triple A (Allgrove)** este caracterizat prin expresia variabilă a rezistenței adrenale la ACTH, cu deficit de cortizol, acalazie, absența lacrimilor, voce nazală și boli neuromusculare de severitate variabilă (variind de la hiperreflexie la paraplegie spastică). Deficitul de cortizol se prezintă aproape întotdeauna la început, dar poate să nu apară decât în a treia decadă de viață. **Hipoplazia adrenală congenitală** provoacă insuficiență adrenală din cauza absenței cortexului glandular; pacienții prezintă, de asemenea, hipogonadism hipogonadotrop, miopatie și o incidență ridicată a pierderii auzului. Persoanele cu anomalii moștenite ale enzimelor suprarenale

Deficiențele în sinteza cortizolului pot duce la **hiperplazie adrenală congenitală** din cauza stimulării ACTH. Cel mai frecvent defect enzimatic este P450c21 (21-hidroxilază). Persoanele cu deficiențe severe ale enzimei P450c21 prezintă deficit de mineralocorticoizi (risipă de sare), împreună cu o lipsă de cortizol și un exces de androgeni. Femeile cu anomalii enzimatice mai ușoare au niveluri adecvate de cortizol, dar dezvoltă hirsutism în adolescență sau la vârsta adultă și sunt denumite ca având hiperplazie adrenală congenitală „cu debut tardiv" (vezi secțiunea Hirsutism).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele includ slăbiciune și oboseală ușoară, pierdere în greutate, mialgie, artralgie, febră, anorexie, greață și vărsături, anxietate și iritabilitate mentală. Unele dintre aceste manifestări se datorează probabil creșterii concentrațiilor serice de IL-6. Modificările pigmentare constau în înnegrirea difuză a pielii pe zonele expuse și neexpuse la soare sau pistrui multipli; hiperpigmentarea este cea mai pronunțată pe încheieturi, coate, genunchi, ceafă, pliuri palmare și paturi unghiale. Mameloanele și areolele tind să se înnegrească. Pielea se înnegrește, de asemenea, în zonele de presiune, cum ar fi curelele sau sutienele, precum și pe fese. Cicatricile noi sunt pigmentate. Vitiligo este observat și la unele persoane (10%). Modificările emoționale sunt frecvente. Hipoglicemia exacerbează slăbiciunea și afectează funcția mentală; rareori, progresează spre comă. Pot fi prezente manifestări ale unei alte boli autoimune (vezi mai sus). Pacienții tind să prezinte hipotensiune arterială și ortostază; aproximativ 90% au o tensiune arterială sistolică sub 110 mmHg; Tensiunea arterială peste 130 mmHg este mai puțin frecventă. Alte posibile constatări includ o inimă mică, hiperplazie a țesutului limfoid și păr axilar și pubian rar (în special la femei).

Persoanele cu adrenoleucodistrofie cu debut la vârsta adultă pot prezenta simptome neuropsihiatrice, uneori fără insuficiență renală.

B. Date de laborator

De obicei, numărul de leucocite prezintă neutropenie moderată, limfocitoză și un număr total de eozinofile mai mare de 300/µL. La pacienții cu *boală Addison cronică,* sodiul seric este aproape întotdeauna scăzut (90%), în timp ce potasiul este crescut (65%). Persoanele cu diaree sunt puțin probabil să prezinte hiperkaliemie. Glicemia à jeun poate fi scăzută. Hipercalcemia poate fi prezentă. La bărbații tineri cu boală Addison idiopatică, este esențial să se excludă adrenoleucodistrofia prin cuantificarea acizilor grași cu lanț foarte lung din plasmă (pacienții afectați au niveluri crescute).

Un nivel scăzut de cortizol plasmatic (<3 pg/100 ml) la ora 8:00 dimineața este diagnostic, în special dacă este însoțit de o creștere simultană a ACTH-ului plasmatic (aproape întotdeauna >200 pg/ml). Diagnosticul se confirmă prin testul simplificat de stimulare cu cosintropină, efectuat după cum urmează: 1) Se administrează 0,25 mg de ACTH $_{\text{beta24 sintetic}}$ (cosintropină) prin injecție intramusculară. 2) Se recoltează sânge pentru a măsura cortizolul seric la 30 până la 60 de minute după administrarea cosintropinei. În mod normal, cortizolul crește cu cel puțin 20 µg/100 ml. La subiecții care primesc tratament cu corticosteroizi, hidrocortizonul trebuie întrerupt cu cel puțin 8 ore înainte de test. Alți corticosteroizi (de exemplu, prednison, dexametazonă) nu interferează cu testele specifice de cortizol.

La toți pacienții cu boala Addison, nivelurile serice de dehidroepiandrosteron (DHEA) sunt <1.000 ng/ml; un nivel mai mare exclude diagnosticul. Cu toate acestea, nivelurile <1.000 ng/ml nu sunt utile, deoarece sunt prezente la 15% din populația generală, în special la copii și vârstnici. Anticorpii împotriva glandelor suprarenale se găsesc în ser la aproape 50% dintre persoanele cu boala Addison autoimună. Pot fi prezenți și anticorpi împotriva glandei tiroide (45%) și a altor țesuturi.

Activitatea plasmatică crescută a reninei indică hipovolemie și necesitatea unor doze mai mari de substituție cu fludrocortizon. Concentrațiile serice de adrenalină la pacienții cu insuficiență suprarenală sunt reduse deoarece acestora le lipsesc nivelurile crescute de cortizol necesare pentru a induce enzima feniletanolamină *N* -metiltransferază din medulara suprarenală să sintetizeze adrenalină din noradrenalină.

C. Studii imagistice

Când nu este clar dacă boala Addison este de origine autoimună, se efectuează o radiografie toracică pentru a căuta tuberculoză, infecție fungică sau cancer ca posibile cauze. Tomografia computerizată abdominală arată glande suprarenale mici, necalcificate, în prezentarea autoimună a bolii. Glandele suprarenale se măresc în aproximativ 85% din cazuri din cauza metastazelor sau a afecțiunii granulomatoase. Calcificarea este prezentă la aproape 50% dintre pacienții cu boala Addison cauzată de tuberculoză, dar se observă și în cazuri de hemoragie, infecție fungică, feocromocitom și melanom.

Diagnostic diferențial

Boala Addison trebuie luată în considerare la orice pacient cu hipotensiune arterială inexplicabilă, dar șocul este aproape întotdeauna datorat unor tulburări mai frecvente, cum ar fi sângerarea gastrointestinală sau sepsisul. Hiponatremia sau hiperkaliemia sunt observate în multe alte entități patologice (Capitolul 21). Drosperidona, un progestin prezent în unele contraceptive orale, poate provoca hiperkaliemie.

Pierderea inexplicabilă în greutate, slăbiciunea și anorexia pot fi confundate cu cancerul ocult. Greața, vărsăturile, diareea și durerile abdominale sunt susceptibile de a fi diagnosticate greșit ca o afecțiune gastrointestinală. Hiperpigmentarea poate fi confundată cu cea rezultată din factori etnici sau rasiali. Pierderea în greutate ar putea imita anorexia nervoasă . Manifestările neurologice ale sindromului Allgrove și adrenoleucodistrofiei (în special la femei) seamănă adesea cu scleroza multiplă. Hemocromatoza este, de asemenea, luată în considerare în diagnosticul diferențial al hiperpigmentării cutanate, dar trebuie reținut că poate fi de fapt o cauză a bolii Addison, precum și a diabetului și hipoparatiroidismului. În majoritatea cazurilor de hemocromatoză, feritina serică este crescută, ceea ce reprezintă un test de screening util. Aproximativ 17% dintre pacienții cu SIDA prezintă simptome de rezistență la cortizol. Acest sindrom poate provoca, de asemenea, insuficiență suprarenală semnificativă.

Hiperkaliemia este cauzată de hipoaldosteronism izolat și apare în diverse afecțiuni. Hipoaldosteronismul hiporeninemic este cauzat de acidoza tubulară renală de tip IV și este adesea detectat în cazuri de nefropatie diabetică, nefroscleroză hipertensivă, boli tubulointerstițiale și SIDA (Capitolul 21). Hipoaldosteronismul hiperreninemic poate fi observat la persoanele cu distrofie miotonică, deficit de aldosteron sintază și hiperplazie adrenală congenitală. Hiperkaliemia, hipertensiunea arterială și hipogonadismul pot apărea inițial, iar adolescența poate fi întârziată sau aceste manifestări pot apărea la vârsta adultă la unele persoane cu hiperplazie adrenală congenitală (deficit de CYP17). Deficitul de cortizol este, de asemenea, frecvent observat, dar nu este întotdeauna evident clinic.

Complicații

Există o probabilitate mai mare de a dezvolta oricare dintre

complicațiile bolii primare (cum ar fi tuberculoza), iar pacientul este susceptibil la infecții intercurente care pot declanșa o criză. Bolile autoimune însoțitoare sunt, de asemenea, frecvente (vezi mai sus).

► Tratament

A. Măsuri generale

Pacienții cu boala Addison trebuie să fie pe deplin informați despre afecțiunea lor. Toate infecțiile trebuie tratate imediat și intensiv, iar dozele de hidrocortizon trebuie crescute corespunzător (vezi mai jos). Pacienților li se recomandă să poarte o brățară de avertizare medicală sau o medalie cu inscripția „În caz de insuficiență suprarenală, se administrează hidrocortizon".

B. Tratament specific

Terapia de substituție trebuie să includă o combinație de corticosteroizi și mineralocorticoizi. Hidrocortizonul singur poate fi adecvat în cazurile ușoare.

Hidrocortizonul este medicamentul de elecție. Majoritatea pacienților cu boala Addison sunt bine tratați cu 15 până la 30 mg de hidrocortizon administrat oral zilnic, împărțit în două doze: două treimi din doza totală dimineața și treimea rămasă **la** sfârșitul după-amiezii sau începutul serii. Unii pacienți răspund mai bine la prednison în doză de 2 până la 3 mg dimineața și 1 până la 2 mg seara. Dozele sunt ajustate în funcție de răspunsul clinic. O doză adecvată normalizează de obicei diferențialul leucocitelor.

Doza de corticosteroizi trebuie întotdeauna crescută în cazuri de traumatisme, intervenții chirurgicale, proceduri diagnostice stresante sau alte forme de stres; când acesta din urmă este intens, doza maximă de hidrocortizon este de 50 mg intravenos sau intramuscular la fiecare 6 ore. Doze mai mici, fie oral, fie parenteral, sunt utilizate pentru stres mai puțin intens; odată ce stresul dispare, doza revine la nivelul obișnuit.

Acetatul de fludrocortizonă are un efect puternic asupra retenției de sare. Doza este de 0,05 până la 0,3 mg administrată oral, în fiecare zi sau o dată la două zile. În prezența hipotensiunii arteriale posturale, hiponatremiei sau hiperkaliemiei, doza este crescută. În mod similar, la pacienții cu oboseală, creșterea activității reninei plasmatice indică necesitatea unei doze mai mari de tratament de substituție cu fludrocortizon. Dacă este prezentă edemă, hipokaliemie sau hipertensiune arterială, doza este redusă.

Dehidroepiandrosteronul **(DHEA)** este administrat unor femei cu insuficiență suprarenală. Într-un studiu clinic dublu-orb, persoanele care au primit 50 mg de DHEA pe cale orală în fiecare dimineață au raportat o stare generală mai bună , cu creșterea masei musculare și inversarea osteopeniei la nivelul colului femural. Înlocuirea cu DHEA nu a îmbunătățit oboseala sau disfuncția sexuală; cu toate acestea, efectul său placebo este destul de semnificativ în acest sens. Este esențial să se monitorizeze femeile în vârstă care utilizează DHEA din cauza efectelor androgenice ale acestei substanțe. Preparatele fără prescripție medicală ale acestui medicament au concentrații variabile; prin urmare, se recomandă ca acestea să fie preparate într-o farmacie folosind o bază de DHEA micronizată de calitate farmaceutică.

► Prognoză

Speranța de viață a persoanelor cu boala Addison este relativ normală, cu condiția să respecte regimul medicamentos și să fie conștiente de afecțiunea lor. Cu toate acestea, un studiu retrospectiv suedez efectuat pe 1.675 de pacienți cu această boală a constatat o creștere neașteptată a mortalității din orice cauză, în special din cauza bolilor cardiovasculare, a tumorilor maligne și a infecțiilor. Tulburările asociate pot prezenta riscuri suplimentare pentru sănătate. De exemplu, persoanele cu adrenoleucodistrofie sau sindrom Allgrove pot suferi leziuni neurologice. Persoanele cu tuberculoză suprarenală pot dezvolta o infecție sistemică severă care necesită tratament. O criză suprarenală poate apărea la persoanele care întrerup medicația sau sunt supuse stresului (de exemplu, infecție, traumă sau intervenție chirurgicală) fără o creștere adecvată a dozei de corticosteroizi. Pacienții care iau doze excesive din aceste medicamente de substituție pot dezvolta sindromul Cushing, care prezintă propriile riscuri.

Multe persoane cu boala Addison tratată raportează oboseală cronică ușoară.

Mulți pacienți cu boala Addison nu se simt complet normali în ciuda înlocuirii glucocorticoizilor și mineralocorticoizilor. Acest lucru se datorează parțial înlocuirii orale inadecvate pentru a imita ritmul circadian normal al cortizolului. Multe persoane cu boala Addison suferă, de asemenea, de deficit de adrenalină, care nu poate fi corectat. Oboseala poate indica, de asemenea, o doză suboptimă de medicament, un dezechilibru electrolitic sau probleme concomitente, cum ar fi hipotiroidismul sau diabetul. Cu toate acestea, majoritatea persoanelor cu boala Addison pot duce o viață complet activă.

Arlt W Abordarea adultului cu insuficiență suprarenală nou diagnosticată . J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;944:1059-67. [PMID: 19349469]

Bensing S și colab. Risc crescut de deces și model modificat de incidență a cancerului la pacienții cu insuficiență adrenocorticală primară autoimună izolată sau combinată. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 Nov;69(5):697-704. [PMID: 18727712]

Bornstein SR. Factori predispozanți pentru insuficiența suprarenală. N Engl J Med. 28 mai 2009;360(22):2328-39. [PMID: 19474430]

Ferraz-de-Souza B și colab. Tulburări ale dezvoltării glandelor suprarenale. Endocr Dev. 2008;13:19-32. [PMID: 18493131]

Gurnell EM și colab. Înlocuirea DHEA pe termen lung în insuficiența suprarenală primară: un studiu randomizat, controlat. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Feb;93(2):400-9. [PMID: 18000094]

Kyriazopoulou V. Terapia de substituție cu glucocorticoizi la pacienții cu boala Addison. Opinia expertului Pharmacother. 2007 aprilie; 8(6):725-9. [PMID: 17425469]

SÍNDROME DE CUSHING (hipercortisolismo)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Obezitate centrală, atrofie musculară, piele subțire, hirsutism și vergeturi purpurii.
- Schimbări psihologice.
- Osteoporoză, hipertensiune arterială, vindecare deficitară a rănilor.
- Hiperglicemie, glucozurie, leucocitoză, limfocitopenie, hipokaliemie.
- Creșterea cortizolului seric și a cortizolului urinar liber. Lipsa supresiei normale cu dexametazonă.

► Generalități

Termenul „sindrom Cushing" se referă la manifestările excesului de corticosteroizi, adesea rezultat din doze mai mari decât cele fiziologice de corticosteroizi și rareori din producerea spontană de corticosteroizi în exces în cortexul suprarenal. Cazurile spontane de sindrom Cushing sunt mai puțin frecvente (2,6 cazuri noi la un - milion de locuitori în fiecare an) și au mai multe cauze posibile.

Aproximativ 40% din cazuri se datorează bolii Cushing, care este o manifestare a hipercortizolismului cauzat de secreția excesivă de ACTH din glanda pituitară. Boala Cushing este cauzată de un adenom hipofizar benign, aproape întotdeauna foarte mic (mai puțin de 5 mm) și de obicei localizat în hipofiza anterioară (98%) sau în hipofiza posterioară (2%). Această afecțiune este de cel puțin trei ori mai frecventă la femei.

Neoplasmele non-hipofizare (de exemplu, carcinomul pulmonar cu celule mici), care produc cantități excesive de ACTH ectopic, reprezintă aproximativ 10% din cazuri. Hipokaliemia și hiperpigmentarea se găsesc adesea în acest grup.

Aproape 15% din cazuri sunt rezultatul ACTH derivat dintr-o sursă care nu poate fi localizată inițial.

Secretia excesivă de cortizol autonom, independentă de ACTH, în glandele suprarenale, ale căror concentrații serice sunt aproape întotdeauna scăzute, cauzează 30% din cazuri, majoritatea fiind datorate unei tumori suprarenale unilaterale: adenoamele suprarenale benigne sunt mici și produc în special cortizol; aproape toate carcinoamele suprarenale sunt mari atunci când sunt descoperite și pot genera cantități excesive de cortizol, pe lângă androgeni, cu hirsutism și virilizare consecutive. Hiperplazia macronodulară suprarenală independentă de ACTH provoacă, de asemenea, hipercortizolism prin stimularea alterată a celulelor din cortexul suprarenal cu hormoni precum catecolaminele, arginina vasopresina, serotonina, gonadotropina corionică umană (LH) sau polipeptida inhibitoare gastrică. În acest ultim caz, hipercortizolismul poate fi intermitent și dependent de alimente; ACTH poate să nu fie complet suprimat. Hiperplazia macronodulară suprarenală pigmentată bilaterală este o cauză mai puțin frecventă a sindromului Cushing la copii și adulți tineri; poate fi o tulburare izolată sau o parte a complexului Carney.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții cu sindrom Cushing prezintă de obicei obezitate centrală, o „față lunară" pletorică, o „cocoașă de bivol ", perne de grăsime supraclaviculare, un abdomen proeminent și extremități subțiri; oligomenoree sau amenoree (sau impotență la bărbați); slăbiciune, dureri de spate și dureri de cap; hipertensiune arterială; osteoporoză; necroză osoasă avasculară; și acnee, precum și leziuni cutanate superficiale. Este probabil să prezinte sete și poliurie (cu sau fără glucozurie), pietre la rinichi, glaucom, vergeturi purpurii (în special în jurul coapselor, sânilor și abdomenului) și vânătăi ușoare. Vindecarea rănilor este anormală. Simptomele mentale variază de la scăderea concentrării și creșterea labilității emoționale până la psihoză marcată. Acești indivizi sunt susceptibili la infecții oportuniste.

B. Date de laborator

Toleranța la glucoză este afectată de rezistența la insulină. Poliuria apare ca urmare a creșterii excreției de apă liberă; diabetul cu glucozurie o exacerbează. Pacienții cu sindrom Cushing prezintă adesea leucocitoză cu granulocitoză relativă și limfopenie. Poate fi prezentă hipokaliemia, în special în cazurile de secreție ectopică de ACTH.

► Teste pentru detectarea hipercortizolismului

Cel mai simplu test pentru detectarea sindromului Cushing este testul de supresie cu dexametazonă. Dexametazona, 1 mg, se administrează oral, iar serul se recoltează pentru a măsura nivelurile de cortizol în jurul orei 8:00 a doua zi. Concentrațiile de cortizol <5 µg/100 mL (mai puțin de 135 nmol/L prin analiză fluorometrică) sau <2 µg/100 mL (<54 nmol/L prin cromatografie lichidă de înaltă performanță [HPLC]) exclud sindromul Cushing. Cu toate acestea, 8% dintre pacienții diagnosticați cu boala hipofizară Cushing au concentrații de cortizol <2 µg/100 mL după supresia cu dexametazonă. Prin urmare, atunci când alte criterii clinice sugerează hipercortizolism, sunt indicate investigații suplimentare, chiar și în prezența unui cortizol seric normal supresat de dexametazonă. Medicamentele anticonvulsivante (de exemplu, fenitoină, fenobarbital, primidonă) și rifampicina accelerează metabolismul dexametazonei, ceea ce poate duce la o suprimare deficitară a cortizolului. Estrogenii (administrați în timpul sarcinii sau ca contraceptive orale sau terapie de substituție hormonală) inhibă, de asemenea, supresia dexametazonei.

Pacienții cu un rezultat anormal al testului de supresie cu dexametazonă necesită o evaluare suplimentară, inclusiv colectarea de urină din 24 de ore pentru a cuantifica cortizolul liber și creatinina. Concentrațiile excesiv de mari de cortizol liber în urina din 24 de ore (sau un raport cortizol liber/creatinină >95 µg de cortizol per gram de creatinină) ajută la confirmarea hipercortizolismului. Aportul mare de lichide produce o excreție urinară fals crescută de cortizol liber. În timpul sarcinii, concentrațiile urinare de cortizol liber cresc, în timp ce 17-hidroxicorticosteroizii rămân normale, la fel ca și variabilitatea diurnă a cortizolului seric. Carbamazepina și fenofibratul produc cortizol liber urinar fals crescut atunci când sunt măsurate prin cromatografie lichidă de înaltă performanță.

Concentrațiile serice de cortizol măsurate la miezul nopții, >7,5 ug/100 ml, denotă prezența sindromului Cushing și diferențierea față de alte afecțiuni care sunt însoțite de o creștere a cortizolului liber în urină (stări pseudo-Cushing).

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

Având în vedere inconvenientul obținerii unei probe de sânge la miezul nopții pentru a măsura cortizolul seric, se utilizează metode de măsurare a cortizolului salivar nocturn. Kituri pentru această tehnică sunt disponibile pe www.acllaboratories.com . Folosind testul imunosorbent legat de enzime (ELISA), concentrațiile de cortizol salivar la miezul nopții sunt de obicei <0,15 µg/100 ml (4,0 nmol/L). Concentrațiile de cortizol care depășesc în mod constant 0,25 pg/100 ml (7,0 nmol/L) sunt considerate extrem de anormale. Testul de cortizol salivar nocturn are o sensibilitate și o specificitate ridicate pentru identificarea sindromului Cushing, dar s-au observat unele rezultate fals pozitive și fals negative.

Interesant este că hipercortizolismul poate apărea fără sindromul Cushing în mai multe tulburări: depresie severă, anorexie nervoasă, alcoolism și rezistență familială la cortizol (vezi Diagnosticul diferențial mai jos).

► Identificarea etiologică a hipercortizolismului

Odată ce hipercortizolismul este confirmat, se măsoară ACTH-ul plasmatic. Proba trebuie colectată în mod corespunzător într-un tub de plastic, plasată pe gheață și procesată prompt într-un laborator folosind un test fiabil și sensibil. Concentrațiile de ACTH sub 20 pg/ml sugerează o probabilă tumoră adrenală , în timp ce concentrații mai mari se observă în cazurile de tumori producătoare de ACTH, hipofizare sau ectopice.

► Tehnici de localizare

În sindromul Cushing dependent de ACTH, RMN-ul hipofizar relevă o leziune hipofizară în aproximativ 50% din cazuri. Se observă adesea atrofie cerebrală prematură. Dacă RMN-ul hipofizar este normal sau prezintă o mică neregularitate care poate fi incidentală (mai puțin de 5 mm în diametru), se efectuează cateterizarea selectivă a sinusului petrosal inferior, care drenează glanda pituitară . Atunci când concentrațiile de ACTH în acest sinus sunt mai mult decât dublul concentrațiilor de ACTH venoase periferice, acestea indică boala Cushing hipofizară. De asemenea, se efectuează prelevare de probe din sinusul petrosal inferior în timpul administrării hormonului de eliberare a corticotropinei, care crește de obicei concentrațiile de ACTH în acest sinus de peste trei ori comparativ cu concentrațiile periferice de ACTH atunci când glanda pituitară este sursa.

Când concentrațiile de ACTH în sinusul petrosal inferior nu sunt mai mari decât este necesar, se efectuează o investigație pentru depistarea surselor ectopice de ACTH. Localizarea acestor surse începe cu tomografii computerizate ale toracelui și abdomenului, acordând o atenție deosebită plămânilor (în căutarea carcinoamelor carcinoide sau cu celule mici), timusului, pancreasului și glandelor suprarenale. La pacienții cu sindrom Cushing dependent de ACTH, nu trebuie presupus că masele toracice sunt sursa acestui hormon, deoarece infecțiile oportuniste sunt frecvente. Prin urmare, este prudent să se efectueze o biopsie a masei toracice pentru a confirma diagnosticul patologic înainte de rezecție.

La aproape 40% dintre pacienții cu secreție ectopică de ACTH, tomografia computerizată (CT) nu reușește să detecteze sursa. Scintigrafia cu octreotidă (OCT) cu ^{111In} , un tip de scintigrafie a receptorilor de somatostatină, este, de asemenea, foarte eficientă în depistarea tumorilor oculte. O scintigrafie cu doze mici și 6 mCi de octreotidă marcată poate fi utilizată mai întâi; dacă rezultatele sunt echivoce, se poate efectua o scintigrafie cu doze mari și 12 mCi de octreotidă. Tomografia cu emisie de pozitroni cu ^{18FDG} nu este aproape niciodată utilă. Unele tumori ectopice secretoare de ACTH scapă detectării, necesitând adrenalectomie bilaterală. Căutarea sursei ectopice de ACTH trebuie continuată, deoarece aceasta poate deveni detectabilă cu octreotidă sau la CT ulterior.

În sindromul Cushing non-ACTH-dependent, CT-ul glandelor suprarenale permite în majoritatea cazurilor depistarea tumorii suprarenale.

Diagnostic diferențial

Pacienții alcoolici pot prezenta hipercortizolism și numeroase - manifestări clinice ale sindromului Cushing. Există rapoarte conform cărora utilizarea regulată a hidroxibutiratului care leagă hormonul de creștere (GHB, oxibat de sodiu) induce sindromul Cushing reversibil, dependent de ACTH. Persoanele deprimate au, de asemenea, hipercortizolism care poate fi aproape imposibil de distins de sindromul Cushing prin parametrii biochimici, dar fără semnele clinice ale sindromului Cushing. La unii adolescenți, pe abdomen, spate și glandele mamare apar striații violacee; acestea sunt cunoscute sub numele de „vergeturi” și nu indică sindromul Cushing. Acest sindrom poate fi diagnosticat greșit ca anorexie nervoasă (și invers) din cauza atrofiei musculare și a concentrațiilor neobișnuit de mari de cortizol liber urinar întâlnite în anorexie. Persoanele cu obezitate severă au adesea rezultate anormale ale testelor de supresie a dexametazonei, dar cortizolul liber urinar este aproape întotdeauna normal, la fel ca și variația diurnă a cortizolului seric. Pacienții cu rezistență familială la cortizol prezintă hiperandrogenism, hipertensiune arterială și hipercortizolism fără sindrom Cushing adevărat. La persoanele cu lipodistrofie parțială familială de tip I, se observă obezitate centrală și față lunară, împreună cu membre subțiri din cauza atrofiei grăsimii subcutanate; cu toate acestea, mușchii lor sunt puternici și pot fi hipertrofici, ceea ce distinge această tulburare de sindromul Cushing. Subiecții care primesc terapie antiretrovirală pentru infecția cu HIV-1 dezvoltă frecvent lipodistrofie parțială cu membre subțiri și obezitate centrală, cu un pernă adipos dorsocervicală („coașă de bizon”) care seamănă cu sindromul Cushing.

Complicații

Sindromul Cushing provoacă morbiditate severă și chiar deces dacă nu este tratat. Pacienții sunt predispuși la oricare dintre complicațiile hipertensiunii arteriale sau diabetului. Aceștia sunt mai susceptibili la infecții. Fracturile prin compresie ale coloanei vertebrale osteoporotice și necroza avasculară a capului femural pot duce la dizabilitate marcată. De asemenea, pot fi prezente nefrolitiaza și psihoza. În urma adrenalectomiei bilaterale în boala Cushing, un adenom hipofizar poate crește progresiv, provocând distrugeri locale (de exemplu, afectarea câmpului vizual) și hiperpigmentare, o complicație cunoscută sub numele de sindrom Nelson.

► Tratament

Cel mai bun tratament pentru boala Cushing este rezecția transfenoidală selectivă a adenomului hipofizar. După

După o intervenție chirurgicală la nivelul glandei pituitare, glanda rămasă își recapătă aproape întotdeauna funcția normală; cu toate acestea, corticotrofele pituitare rămân suprimate și necesită între șase și 36 de luni pentru a-și recăpăta funcția normală. Între timp, este necesară terapia de substituție cu hidrocortizon sau prednison. Persoanele care nu obțin remisie (sau care prezintă o recurență) trebuie tratate cu adrenalectomie laparoscopică bilaterală. O altă opțiune pentru persoanele cu tumori pituitare secretoare de ACTH este radiochirurgia stereotactică a glandei pituitare (bisturiu ȘI /sau ciberbisturiu), care normalizează nivelurile urinare de cortizol liber la 66% dintre pacienți în decurs de 12 luni. Radioterapia convențională are o rată de vindecare de 23%.

Intervenția radiochirurgicală hipofizară este, de asemenea, utilă în tratamentul sindromului Nelson, adică al creșterii progresive a tumorilor hipofizare secretoare de ACTH după adrenalectomia bilaterală. La pacienții care nu sunt candidați pentru intervenția chirurgicală, se poate efectua o perioadă de probă cu ketoconazol la o doză de aproximativ 200 mg administrat oral la fiecare 6 ore; este important să se măsoare seriat concentrațiile enzimelor hepatice, căutând o creștere progresivă.

Neoplasmele suprarenale secretoare de cortizol sunt îndepărtate laparoscopic. Glanda suprarenală contralaterală este suprimată , necesitând înlocuirea postoperatorie cu hidrocortizon până la recuperarea acesteia. Carcinoamele suprarenale metastatice pot fi tratate cu mitotan; ketoconazolul sau metirapona ajută adesea la suprimarea hipercortizolismului în carcinomul suprarenal care este imposibil de rezecat. Tiazolidindiona rosiglitazonă scade rata de creștere a carcinoamelor suprarenale *in vitro,* dar studiile clinice lipsesc.

Tumorile ectopice secretoare de ACTH trebuie localizate și îndepărtate ori de câte ori este posibil; dacă acest lucru nu este posibil, se recomandă adrenalectomia laparoscopică bilaterală. Tratamentul medical cu ketoconazol sau metiraponă (sau ambele) poate suprima parțial hipercortizolismul; cu toate acestea, metirapona poate exacerba virilizarea feminină. Octreotida, un analog al somatostatinei administrat parenteral, suprimă secreția de ACTH în 33% din aceste cazuri.

Pacienții care primesc un tratament adecvat pentru sindromul Cushing prezintă „sindrom de supresie corticosteroidă", chiar și atunci când primesc corticosteroizi pentru insuficiență suprarenală. Printre manifestările sale se numără hipotensiune arterială, greață, oboseală, artralgie, mialgie, prurit și piele descuamată. Aceste simptome se ameliorează dacă doza de substituție cu hidrocortizon este crescută la 30 mg la fiecare 12 ore; doza este apoi redusă în funcție de toleranță.

► Prognoză

După o adrenalectomie reușită, persoanele cu sindrom Cushing rezultat dintr-un adenom adrenal benign au o rată de supraviețuire la cinci ani de 95% și o rată de supraviețuire la zece ani de 90%. Persoanele cu boala Cushing cauzată de un adenom hipofizar au o rată de supraviețuire similară dacă intervenția chirurgicală hipofizară are succes. Cu toate acestea, procedura transfenoidală are o rată de eșec de 10 până la 20%, adesea din cauza localizării adenomului ectopic sau a invaziei sinusului cavernos. Persoanele care obțin o remisie completă după intervenția chirurgicală transfenoidală au o șansă de recidivă de 15 până la 20% în următorii 10 ani. Pacienții cu intervenție chirurgicală hipofizară eșuată necesită uneori radioterapie hipofizară, care are propria morbiditate. Adrenalectomia bilaterală este uneori complicată de infecție; hipercortizolismul poate recidiva din cauza creșterii unei rămășițe adrenale din cauza nivelurilor ridicate de ACTH. Prognosticul pentru pacienții cu tumori ectopice producătoare de ACTH depinde de agresivitatea și stadiul tumorii specifice. Persoanele cu ACTH de origine necunoscută au o rată de supraviețuire la cinci ani de 65% și o rată de supraviețuire la zece ani de 55%. Pacienții cu carcinom adrenal au o supraviețuire mediană de șapte luni.

Boscaro M și colab. Abordarea pacientului cu posibil sindrom Cushing . J Clin Endocrinol Metab. 2009 sept.;94(9):3121-31. [PMID: 19734443]
Carroll T și colab. Măsurarea cortizolului salivar nocturn în diagnosticul sindromului Cushing. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 iunie;4(6):344-50. [PMID: 18446140]
Kidambi S și colab. Limitările cortizolului salivar nocturn și ale cortizolului liber urinar în diagnosticul sindromului Cushing ușor. Eur J Endocrinol. Decembrie 2007;157(6):725-31. [PMID: 18057379]
Toniato A și colab. Tratament chirurgical versus conservator pentru sindromul Cushing subclinic în incidentaloamele suprarenale: un studiu prospectiv randomizat. Ann Surg. 2009 Mar;249(3): 388-91. [PMID: 19247023]

HIRSUTISM ȘI VIRILIZARE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Hirsutism, acnee, tulburări menstruale.

► Pot apărea virilizări: creșterea masei musculare, alopecie androgenică, îngroșarea vocii și mărirea clitorisului.

► O tumoră pelvină palpabilă este rară.

► Creșterea nivelului urinar de 17-cetosteroizi, precum și a dehidroepiandrosteronului și androstenedionei serice în afecțiunile suprarenale; variabilă în altele.

► Nivelurile serice de testosteron cresc adesea.

► Generalități

Hirsutul este definit ca o creștere excesivă a părului terminal, cu un model masculin la femei. Este adesea cuantificat conform scalei Ferriman-Gallwey, care clasifică prezența părului sensibil la androgeni de la 0 (fără păr) la 4 (masculin) în nouă zone ale corpului (scor maxim 36). Aproximativ 5% dintre femeile de vârstă reproductivă au hirsutism, cu scoruri de 8 pe scala Ferriman-Gallwey.

► Cauze

Hirsutismul poate fi idiopatic, familial sau cauzat de următoarele afecțiuni: sindromul ovarelor polichistice (SOP), defecte enzimatice în steroidogeneză sau tulburări neoplazice; rareori se datorează medicamentelor, acromegaliei sau bolii Cushing induse de ACTH.

A. Idiopatică sau familială

Majoritatea femeilor cu hirsutism sau alopecie androgenă nu prezintă hiperandrogenism detectabil. Adesea, pacientele au o predispoziție familială notabilă la hirsutism, ceea ce poate fi considerat normal în contextul istoricului lor.

Teste genetice. Este posibil să se constate concentrații serice crescute de androstenediol glucuronidă, un metabolit al dihidrotestosteronului produs în piele, în cantități inacceptabile din punct de vedere estetic.

B. Sindromul ovarelor polichistice (hipertecoză, sindromul Stein-Leventhal)

Acest sindrom este o tulburare funcțională comună care afectează aproximativ 4 până la 6% dintre femeile premenopauzale din Statele Unite și reprezintă cel puțin 50% din toate cazurile de hirsutism legate de niveluri ridicate de testosteron. Este o afecțiune familială transmisă ca o trăsătură autosomal dominantă modificată. Femeile afectate au niveluri ridicate de testosteron seric sau liber, ceea ce duce la semne de exces de androgeni, inclusiv hirsutism, acnee și subțierea părului de tip masculin. Aproape 50% dintre femeile cu această tulburare prezintă oligomenoree sau amenoree cu anovulație. În ciuda numelui sindromului, prezența chisturilor ovariene nu este utilă din punct de vedere diagnostic și, prin urmare, este înșelătoare, deoarece, în medie, 30% dintre femeile cu PCOS *nu au ovare chistice, iar 25 până la 30% dintre cele care menstruază în mod normal au chisturi* ovariene . Obezitatea și nivelurile ridicate de insulină serică (datorită rezistenței la insulină) contribuie la sindrom în 70% din cazuri. Raportul seric LH-FSH este aproape întotdeauna mai mare de 2,0. Hipersecreția de androgeni suprarenali și ovarieni este frecventă. Femeile cu sindromul ovarelor polichistice au un risc de 35% de a dezvolta depresie, comparativ cu 11% în grupul de control de aceeași vârstă. Diabetul este, de asemenea, prezent în aproximativ 13% din cazuri. Femeile netratate cu amenoree prezintă un risc ușor crescut de carcinom endometrial. Hipertensiunea arterială și hiperlipidemia sunt frecvente, crescând riscul de boli cardiovasculare. Multe dintre aceste paciente își recapătă ciclurile menstruale normale odată cu vârsta.

C. Anomalii enzimatice ale steroidogenezei

Sugarii cu deficit „tipic” de 21-hidroxilază au organe genitale ambigue și dezvoltă virilizare, cu excepția cazului în care sunt tratați cu corticosteroizi de substituție; aproximativ 50% dintre acești pacienți suferă, de asemenea, de deficit clinic de mineralocorticoizi (pierdere de sare).

Aproximativ 2% dintre pacientele cu hirsutism cu debut la vârsta adultă prezintă o modificare parțială a nivelului de 21-hidroxilază suprarenală, a cărei expresie fenotipică este întârziată până la adolescență sau la vârsta adultă; acestea nu prezintă pierdere de sare. Aceste femei sunt mai predispuse la dezvoltarea ovarelor polichistice și adenom suprarenal.

Rareori, pacienții cu hiperandrogenism și hipertensiune arterială prezintă deficit de 11-hidroxilază, care diferă de rezistența la cortizol deoarece la aceasta din urmă se observă concentrații serice mari ale acestui glucocorticoid, în timp ce la prima concentrațiile serice de 11-deoxicortizol sunt crescute.

Pacientele cu cariotip XY și deficit de 17β-hidroxisteroid 3-dehidrogenază sau deficit de 5α-reductază-2 pot avea un fenotip de fete care dezvoltă virilizare la pubertate.

D. Tulburări neoplazice

Tumorile ovariene sunt o cauză foarte rară de hirsutism (0,8%) și includ arenoblastoame, tumori cu celule Sertoli-Leydig, disgerminoame și tumori cu celule hilare. Carcinomul adrenal este o cauză neobișnuită a sindromului Cushing și a hiperandrogenismului, care poate avea un efect virilizant marcat. Tumorile suprarenale secretoare pure de androgeni sunt foarte rare și aproape 50% sunt maligne.

E. Cauze rare sau neobișnuite ale hirsutismului

Acromegalia și sindromul Cushing indus de ACTH pot provoca hirsutism. Virilizarea maternă în timpul sarcinii poate rezulta din luteomul de sarcină, hiperreacția la luteină sau sindromul ovarelor polichistice. La pacientele postmenopauzale, hiperplazia stromală difuză a celulelor Leydig este o cauză mai puțin frecventă de hiperandrogenism. Hipertricoza lanuginoasă dobândită este caracterizată prin apariția unui lanugo fin, difuz pe față și corp, împreună cu simptome orale; tulburarea este aproape întotdeauna asociată cu o malignitate internă, în special cancer colorectal, și poate dispărea după excizia malformației. Cauzele legate de medicamente includ minoxidil, ciclosporină, fenitoină, steroizi anabolizanți , diazoxid și unele progestative.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Un exces ușor de androgeni, indiferent de cauză, crește creșterea părului pubian (bărbie, buză superioară, abdomen și piept) și crește activitatea glandelor sebacee, ducând la acnee. Neregulile menstruale, anovulația și amenoreea sunt frecvente. Dacă excesul de androgeni este semnificativ, se observă o pierdere a feminizării (diminuarea dimensiunii sânilor, pierderea țesutului adipos feminin), împreună cu virilizarea (chelie frontală, creșterea masei musculare, mărirea clitorisului și o voce îngroșată). Virilizarea indică prezența unui neoplasm producător de androgeni.

Hipertensiunea arterială este rară la persoanele cu sindrom Cushing, deficit de 11-hidroxilază adrenală sau sindrom de rezistență la cortizol.

Examinarea pelviană permite descoperirea clitoromegaliei sau a creșterii ovariene, care poate fi chistică sau neoplazică.

B. Date de laborator și studii imagistice

Testul seric pentru androgeni este util în special pentru detectarea neoplasmelor suprarenale sau ovariene rare, oculte. Următoarele sunt câteva ghiduri generale, deși sunt frecvente excepții.

Se efectuează un test seric pentru a măsura testosteronul total și liber. Concentrațiile serice de testosteron >200 ng/100 ml sau concentrațiile de testosteron liber >40 ng/100 ml indică necesitatea unui examen pelvin și a unei ecografii. Dacă examenul este negativ, se efectuează o tomografie computerizată a glandelor suprarenale.

Majoritatea testelor radioimunoenzimatice și a testelor imunosorbente legate de enzime pentru testosteron sunt inexacte la concentrații serice de testosteron sub 300 ng/100 mL. Cele mai precise teste de testosteron se bazează pe extracție și cromatografie, urmate de spectrometrie de masă sau imunotest. Cea mai bună metodă de cuantificare a testosteronului liber este prin calcul, care utilizează teste precise pentru testosteron și globuline care leagă hormonii sexuali.

Concentrațiile serice de androstenedionă >1000 ng/100 ml implică, de asemenea, neoplazie ovariană sau adrenală.

Pacientele cu creșteri mai ușoare ale testosteronului seric sau ale androstenedionei sunt aproape întotdeauna tratate cu contraceptive orale.

Concentrațiile serice foarte mari de sulfat de dehidroepiandrosteron (>700 µg/100 mL) sunt de origine androgenă suprarenală. Aceasta se datorează de obicei hiperplaziei suprarenale și rareori carcinomului suprarenal. Se efectuează o tomografie computerizată a glandelor suprarenale.

Nu există ghiduri ferme care să indice ce paciente (dacă există) cu hiperandrogenism ar trebui evaluate pentru deficitul de 21-hidroxilază „cu debut tardiv". Screeningul necesită măsurarea nivelului seric inițial de 17-hidroxiprogesteron, urmată de o injecție intramusculară de 0,25 mg tetracosactidă (ACTH $_{24}$) și o măsurare repetată 30 până la 60 de minute mai târziu. În mod ideal, acest test ar trebui efectuat în timpul fazei foliculare a ciclului menstrual. Femeile cu hiperplazie suprarenală congenitală au aproape întotdeauna concentrații inițiale de 17-hidroxiprogesteron >300 ng/100 ml sau concentrații stimulate >1.000 ng/100 ml. Pacientele cu semne clinice de sindrom Cushing ar trebui evaluate (vezi Sindromul Cushing).

Dacă amenoreea este rezultatul insuficienței ovariene, nivelurile serice de FSH și LH cresc. La persoanele cu sindromul ovarelor polichistice, un raport LH:FSH mai mare de 2,0 este frecvent. Ovarele polichistice sunt observate la ecografia abdominală la aproximativ 25% până la 30% dintre femeile tinere sănătoase, așadar prezența chisturilor ovariene cu această tehnică nu este semnificativă. Tumorile ovariene virilizante pot fi aproape întotdeauna identificate prin ecografie pelviană sau RMN. Cu toate acestea, tumorile mici pot să nu fie detectate prin studii imagistice; la aceste paciente, se poate utiliza prelevarea selectivă de sânge venos pentru a stabili diagnosticul.

► Tratament

Femeile aflate la postmenopauză cu hiperandrogenism sever trebuie să fie supuse unei ooforectomii laparoscopice bilaterale (dacă tomografia computerizată a glandelor suprarenale și a ovarelor este normală), deoarece tumorile mici ale celulelor hilare ovariene pot să nu fie vizibile la imagistică. Fetele cu hiperandrogenism secundar hiperplaziei suprarenale congenitale cu pierdere de sare pot fi tratate cu adrenalectomie laparoscopică bilaterală. Orice medicamente care induc hirsutism trebuie întrerupte.

Spironolactona poate fi administrată în doze de 50 până la 100 mg de două ori pe zi, în zilele 5 până la 25 ale ciclului menstrual, sau zilnic dacă este utilizată concomitent cu un contraceptiv oral. Hiperkaliemia sau hiponatremia sunt mai puțin frecvente.

Acetatul de ciproteronă este un antiandrogen puternic cu activitate progestativă. O doză orală de 2 mg este eficientă și este aproape întotdeauna prescrisă împreună cu un contraceptiv oral. Ciproterona nu este disponibilă în Statele Unite, dar în alte țări se găsește ca progestin în contraceptivele orale (35 mcg de etinilestradiol cu 2 mg de acetat de ciproteronă). Reacțiile adverse includ oboseală, greață și depresie.

Finasterida inhibă 5α-reductaza, enzima care transformă testosteronul în dihidrotestosteron **,** care este activă la nivelul pielii. Administrată oral în doză de 2,5 mg zilnic, provoacă o ușoară reducere a hirsutismului în decurs de șase luni, ceva mai mică decât cea obținută cu spironolactonă. Finasterida este ineficientă pentru deprivarea androgenică la femei. Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente.

Flutamida inhibă legarea testosteronului de receptorii androgeni și, de asemenea, suprimă testosteronul seric. Se administrează oral în doză de 250 mg zilnic în primul an, urmată de 125 mg zilnic ca **doză** de întreținere. Atunci când este utilizată împreună cu un contraceptiv oral, pare a fi mai eficientă decât spironolactona în ameliorarea hirsutismului, acneei și cheliei de tip masculin. Femeile cu hiperplazie adrenală congenitală care urmează terapie de substituție cu hidrocortizon prezintă o excreție renală scăzută de cortizol atunci când sunt tratate cu flutamidă, rezultând un necesar mai mic de doze de hidrocortizon. Dozele de substituție cu corticosteroizi trebuie reduse atunci când se adaugă flutamidă pentru tratamentul hirsutismului. A fost raportată toxicitate hepatică, dar este mai puțin frecventă.

Contraceptivele orale stimulează menstruația (dacă acesta este rezultatul dorit) și reduc acneea vulgară, dar sunt mai puțin eficiente în tratarea hirsutismului. Contraceptivele care conțin progestative antiandrogenice (fie drogestrel în doză de 0,15 mg, fie levonorgestrel în doză de 0,15 mg) pot fi mai eficiente în tratarea hirsutismului, dar sunt asociate cu un risc mai mare de tromboză venoasă profundă. Există rapoarte conform cărora, atunci când simvastatina este adăugată la contraceptivul oral, aceasta scade nivelurile serice de testosteron liber cu încă 16%, pe lângă îmbunătățirea profilului lipidic al pacientei.

Metforminul poate îmbunătăți funcția menstruală la femeile cu PCOS și amenoree **sau** oligomenoree, dar este mai puțin eficient decât contraceptivele orale; nu este eficient în îmbunătățirea fertilității sau a hirsutismului la persoanele cu PCOS. Acest medicament se administrează de obicei cu alimente; tratamentul se începe cu 500 mg zilnic la micul dejun timp de o săptămână, apoi 500 mg la micul dejun și cină timp de o săptămână, apoi 500 mg la micul dejun și 1000 mg la cină timp de încă o săptămână, ajungând la o doză finală de 1000 mg la micul dejun și cină. Cele mai frecvente efecte secundare sunt tulburările gastrointestinale și diareea legate de doză. Pacientele sunt sfătuite să ia cea mai mare doză tolerabilă. Metforminul nu pare a fi teratogen. Deși scade rezistența la insulină, nu provoacă hipoglicemie la femeile non-diabetice; este contraindicat în cazurile de boli renale sau hepatice.

S-a demonstrat că **simvastatina** scade nivelurile serice de androgeni la femeile cu sindromul ovarelor polichistice (SOP). Un studiu clinic în care femeile cu SOP au primit simvastatină 20 mg zilnic timp de trei luni a arătat reduceri ale nivelurilor serice de testosteron și colesterol, precum și ale acneei.

Clomifenul este cel mai potrivit medicament pentru tratarea femeilor cu PCOS și infertilitate. Pe o perioadă de șase luni, administrarea **acestui** medicament a dus la o rată de concepție de 22,5% în cazul nașterilor vii. Rata sarcinilor multiple a fost de 6%.

Femeile cu hiperplazie suprarenală congenitală clasică (deficit de 21-hidroxilază) prezintă hirsutism și insuficiență suprarenală, necesitând terapie de substituție cu glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Cu toate acestea, cele cu deficit parțial de 21-hidroxilază „cu debut tardiv" nu necesită substituție hormonală. Administrarea dexametazonei prezintă riscul de sindrom Cushing iatrogen și nu este mai eficientă decât alte tratamente pentru hirsutism, care au fost deja discutate.

Este important să se încurajeze femeile să încerce **tratamente locale** , cum ar fi rasul sau epilarea, epilarea cu ceară, electroliza sau decolorarea. Cremele topice care conțin eflornitină (Vaniqa 13,9%) încetinesc creșterea părului atunci când sunt aplicate de două ori pe zi pe părul facial nedorit, cu o îmbunătățire vizibilă în patru până la opt săptămâni. Cu toate acestea, poate irita pielea. Odată ce aplicarea acestui medicament este întreruptă, hirsutismul reapare. Epilarea cu laser (fotodepilarea) este eficientă împotriva hirsutismului facial.

în special la femeile cu păr închis la culoare și piele deschisă la culoare; complicațiile includ hipopigmentarea pielii (rară) și hiperpigmentarea, care este observată la 20% dintre femei, dar de obicei se rezolvă.

topică de minoxidil 2 %, aplicată de două ori pe zi pe scalpul uscat, poate fi utilizată ca tratament eficient pentru femeile cu alopecie androgenetică. Hipertricoza este un efect secundar nedorit al minoxidilului topic care apare la 3 până la 5% dintre pacienții tratați; poate afecta fruntea, obrajii, buza superioară sau bărbia. Această afecțiune se rezolvă la una până la șase luni după întreruperea administrării medicamentului.

Tratamentele antiandrogenice trebuie administrate numai persoanelor care nu sunt însărcinate. Femeilor trebuie recomandate să utilizeze contraceptive orale, atunci când este indicat, și să evite sarcina, deoarece aceste medicamente provoacă malformații și pseudohermafroditism la fetușii de sex masculin.

Banaszewska B și colab. Efectele simvastatinei și ale agentului contraceptiv oral asupra sindromului ovarelor polichistice: studiu prospectiv, randomizat, crossover. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb; 92(2):456-61. [PMID: 17105841]

Brown J și colab. Spironolactonă versus placebo sau în combinație cu steroizi - pentru hirsutism și/sau acnee. Cochrane Database Syst Rev. 2009 15 aprilie;(2):CD000194. [PMID: 19370553]

Koulouri O și colab. Managementul hirsutismului. BMJ. 27 martie 2009; 338:b847. [PMID: 19329515]

Nestler JE. Metformin pentru tratamentul sindromului ovarelor polichistice. N Engl J Med. 2008 ian;358(1):47-54. [PMID: 18172174]

Nouri K și colab. Fotoepilarea: o tendință în creștere în dermatologia cosmetică asistată cu laser. J Cosmet Dermatol. 2008 Mar;7(1): 61-7. [PMID: 18254814]

Shah D și colab. Hirsutism. Gynecol Endocrinol. Martie 2009;25(3): 140-8. [PMID: 19347703]

ALDOSTERONISM PRIMAR

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Hipertensiune arterială uneori pronunțată sau rezistentă la tratament.
- Hipokaliemie (la o minoritate de pacienți) care provoacă poliurie, polidipsie și slăbiciune musculară.
- Concentrații plasmatice și urinare crescute de aldosteron și concentrații plasmatice reduse de renină.

► Informații generale

Aldosteronismul primar (hiperaldosteronismul) este frecvent și, conform unor experți, reprezintă 5 până la 10% din toate cazurile de hipertensiune arterială. Afectează persoane de toate vârstele, dar incidența maximă este între 30 și 60 de ani. Producția excesivă de aldosteron intensifică retenția de sodiu și suprimă renina plasmatică; crește excreția de potasiu prin rinichi, ceea ce poate provoca hipokaliemie. Problemele cardiovasculare acute sunt mai frecvente la persoanele cu aldosteronism (35%) decât la cele cu hipertensiune arterială esențială (11%). Aldosteronismul primar este de obicei cauzat de un adenom suprarenal (sindromul Conn) și de hiperplazia uneia sau a ambelor glande suprarenale. Forma bilaterală poate fi suprimată cu corticosteroizi și rezultă dintr-un defect genetic autosomal dominant care permite hormonului adrenocorticotrop să stimuleze producția de aldosteron.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții prezintă hipertensiune arterială, care este de obicei - moderată. Unii au doar hipertensiune arterială diastolică, fără alte semne sau simptome. Edemul este rar observat în forma primară. În medie, 37% dintre pacienți au hipokaliemie și, în consecință, prezintă manifestări de slăbiciune musculară (uneori cu paralizie care imită paralizia periodică), parestezii cu tetanie francă, cefalee, poliurie și polidipsie.

B. Date de laborator

Screeningul sistematic pentru hiperaldosteronism se efectuează de obicei prin măsurarea activității reninei plasmatice (PRA). În medie, 20% dintre persoanele hipertensive au niveluri mai scăzute de PRA, iar o proporție semnificativă dintre acestea prezintă aldosteronism primar. Screeningul inițial poate include măsurarea atât a nivelurilor de PRA, cât și a celor de aldosteron pentru a determina raportul renină/aldosteron (vezi mai jos).

La persoanele hipertensive, trebuie măsurat și potasiul plasmatic. Cu toate acestea, hipokaliemia a fost considerată odată semnul caracteristic al hiperaldosteronismului, dar se observă doar la 37% dintre pacienții afectați: la jumătate dintre cei cu adenom suprarenal și la 17% dintre cei cu hiperplazie suprarenală. Este important să se utilizeze tehnica adecvată de flebotomie pentru a evita creșterile false ale potasiului seric. Operatorul trebuie să recolteze lent sânge cu o seringă și un ac (nu un Vacutainer), la cel puțin 5 secunde după eliberarea garoului și instruirea pacientului să nu strângă pumnul strâns. În cazurile de hiperkaliemie neașteptată, este important să se măsoare potasiul plasmatic, nu potasiul seric (care este practica standard) și să se separe plasma de elementele formate în decurs de 30 de minute de la procedură. Pe lângă hipokaliemie, mulți pacienți cu aldosteronism primar au alcaloză metabolică cu concentrație serica crescută de bicarbonat (HCO_3^-).

Metodele de identificare a aldosteronismului primar ar trebui efectuate la toți pacienții hipertensivi cu hipokaliemie, fie spontană, fie indusă de diuretice. Cu toate acestea, deoarece doar un număr foarte mic de pacienți prezintă hipokaliemie, testarea ar trebui luată în considerare și la pacienții hipertensivi normokaliemici cu: 1) hipertensiune arterială rezistentă la tratament (în ciuda utilizării a trei medicamente); 2) hipertensiune arterială severă : tensiune arterială sistolică >160 mmHg sau tensiune arterială diastolică >100 mmHg; 3) hipertensiune arterială cu debut precoce; 4) hipertensiune arterială hiporeninemică; 5) hipertensiune arterială și o masă adrenală; și 6) antecedente familiale de aldosteronism.

Pentru evaluarea corectă a unui pacient pentru aldosteronism primar, în circumstanțe optime este recomandat să se evite administrarea anumitor medicamente antihipertensive. Utilizarea diureticelor se întrerupe timp de șase săptămâni. Blocantele canalelor de calciu de tip dihidropiridină normalizează secreția de aldosteron, dar interferează cu diagnosticul. P-blocantele suprimă PRA la persoanele cu hipertensiune arterială esențială. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și P-blocantele sunt mai puțin susceptibile de a modifica rezultatele testelor. Medicamentele antihipertensive care au efecte minime asupra raportului aldosteron/renină plasmatică includ verapamil, hidralazină, prazosin, doxazosin și terazosin. Cu toate acestea, este posibil să nu fie practică întreruperea sau schimbarea medicamentelor antihipertensive și, în astfel de cazuri, testarea trebuie continuată.

În perioada de testare, pacientul trebuie să primească o cantitate mare de sodiu, fără restricții. Acesta trebuie să stea jos din pat timp de cel puțin 2 ore și în șezut timp de 5 până la 15 minute înainte de recoltarea de sânge, care ar trebui efectuată de preferință între orele 8:00 și 10:00. Renina se măsoară prin PRA sau prin concentrația - acestei substanțe. În circumstanțe optime, aldosteronul seric trebuie măsurat cu un spectrometru de masă în tandem.

La persoanele care nu au primit diuretice timp de cel puțin trei săptămâni, activitatea reninei plasmatice (APR) normală sau crescută face ca aldosteronismul primar să fie foarte puțin probabil. Cu toate acestea, scăderea reninei plasmatice este suficientă pentru a stabili prezența aldosteronismului primar, deoarece mulți pacienți cu hipertensiune arterială esențială au o activitate a reninei plasmatice mai scăzută. Raportul aldosteron plasmatic-renină este un test sensibil. Un raport aldosteron plasmatic (ng/100 ml): activitate reninei plasmatice (ng/ml/h) <24 exclude aldosteronismul primar, în timp ce un raport între 24 și 67 ridică suspiciuni, iar un raport >67 este puternic sugestiv pentru aldosteronism primar. Cu toate acestea, acest raport crescut nu este diagnostic, dar indică necesitatea demonstrării hipersecreției de aldosteron cu o recoltare de urină din 24 de ore. O altă problemă cu raportul aldosteron-renină este utilizarea unor unități și măsurători diferite. Pentru aldosteron, 1 ng/100 ml este echivalent cu 27,7 pmol/l. Pentru renină, o activitate plasmatică a reninei de 1 ng/ml/h (12,8 pmol/l/min) este echivalentă cu o concentrație directă de renină de 5,2 ng/l (8,2 mU/l).

Când raportul aldosteron-renină este ridicat, trebuie colectată o analiză de urină din 24 de ore pentru a evalua nivelurile de aldosteron, colesterol liber și creatinină. Activitatea plasmatică redusă a reninei (<5 pg/l/h) cu aldosteron urinar >20 pg în 24 de ore indică aldosteronism primar.

Odată ce aldosteronismul primar este diagnosticat, - aldosteronismul adrenal unilateral de cel bilateral poate fi distins prin prelevarea unei probe din vena adrenală (vezi mai jos) și efectuarea testelor biochimice corespunzătoare. În plasmă, se măsoară 18-hidroxicorticosteronul; în cazurile de tumori suprarenale, concentrația sa este >100 ng/100 ml, în timp ce o concentrație <100 ng/100 ml nu este diagnostică. În plus, se poate efectua un test de stimulare posturală, dar acesta necesită spitalizare. Acest test implică recoltarea de sânge pentru măsurarea nivelurilor de aldosteron la ora 8:00, în timp ce pacientul stă în decubit dorsal după ce s-a odihnit peste noapte și din nou după ce individul a stat în picioare timp de 4 ore. La pacienții cu adenom adrenal unilateral, concentrația plasmatică inițială de aldosteron este aproape întotdeauna >20 ng/100 ml și nu crește. La subiecții cu hiperplazie adrenală bilaterală, concentrația plasmatică inițială de aldosteron este <20 ng/ml și crește în timpul ortostatismului. Acuratețea acestui test este de 85%.

C. Studii imagistice

La pacienții cu aldosteronism primar confirmat biochimic, este necesară o tomografie computerizată a secțiunilor subțiri ale glandelor suprarenale pentru a depista un carcinom adrenal neobișnuit. În absența unui neoplasm adrenal mare, tomografia computerizată nu poate distinge între hiperaldosteronismul unilateral și bilateral, având o sensibilitate de 78% și o specificitate de 78% pentru hiperaldosteronismul unilateral. Prin urmare, decizia de a efectua o adrenalectomie unilaterală nu trebuie să se bazeze exclusiv pe tomografia computerizată adrenală. Dimpotrivă, la pacienții cu aldosteronism primar, este esențial să se ia în considerare un regim terapeutic cu spironolactonă sau eplerenonă (vezi mai jos). Dacă tratamentul medical este ineficient sau se dorește intervenție chirurgicală din cauza unui adenom adrenal suspectat, pacientul trebuie evaluat suplimentar cu teste de laborator (vezi mai jos) pentru a determina compatibilitatea chirurgicală. Cu toate acestea, deoarece tomografia computerizată și analizele de sânge sunt adesea neconcludente, este aproape întotdeauna necesară o biopsie a venei adrenale.

D. Obținerea de probe din vena suprarenală

Recoltarea de sânge bilaterală, selectivă, din vena suprarenală este cea mai precisă metodă de a determina dacă aldosteronismul primar rezultă dintr-un exces unilateral de aldosteron, care poate fi corectat prin adrenalectomie. Recoltarea este indicată doar pentru a ghida chirurgul către glanda suprarenală corectă și trebuie efectuată numai atunci când se are în vedere intervenția chirurgicală. Este utilă în special la pacienții fără hipokaliemie, cu vârsta peste 40 de ani sau cu un adenom suprarenal cu diametrul mai mic de 1 cm . Vena suprarenală dreaptă este dificil de canulat. Prin urmare, probele de sânge venos sunt analizate atât pentru aldosteron, cât și pentru cortizol în timpul administrării cosintropinei (ACTH $_{24}$) pentru a se asigura că proba include ambele vene suprarenale. Procedura are o sensibilitate de 95% și o specificitate de 100%, dar numai atunci când este efectuată de un radiolog cu experiență. Rata complicațiilor este de 2,5%. Riscul este redus la minimum dacă radiologul evită venografia subrenală și limitează utilizarea mediului de contrast.

► Detectare

Hiperaldosteronismul este cea mai frecventă cauză de hipertensiune arterială rezistentă la tratament la adulții tineri și de vârstă mijlocie. *Ghidurile de practică clinică ale Societății de Endocrinologie* recomandă screening-ul sistematic pentru hiperaldosteronism la persoanele cu oricare dintre următoarele: 1) tensiune arterială mai mare de 160/100 mmHg; 2) hipertensiune arterială rezistentă la medicamente; 3) hipertensiune arterială cu hipokaliemie spontană sau indusă de diuretice; 4) hipertensiune arterială cu un neoplasm adrenal detectat incidental; 5) hipertensiune arterială cu antecedente familiale de hipertensiune arterială cu debut precoce sau accident vascular cerebral înainte de vârsta de 40 de ani; și 6) hipertensiune arterială cu o rudă de gradul întâi cu aldosteronism primar.

Diagnostic diferențial

În diagnosticul diferențial al aldosteronismului primar, joacă un rol și alte cauze de hipokaliemie (Capitolul 21) la pacienții cu hipertensiune arterială esențială, în special hipertensiunea arterială rezistentă la diuretice. Depleția cronică a volumului intravascular stimulează secreția de renină și dezvoltarea hiperaldosteronismului secundar. Prin urmare, este important să se întrerupă utilizarea diureticelor și să se asigure o hidratare și un aport adecvat de sodiu atunci când se evaluează un pacient cu hiperaldosteronism primar.

Ingestia excesivă de lemn dulce adevărat (atât negru, cât și cu aromă de anason) sau sambuca (un lichior italian) poate provoca hipertensiune arterială și hipokaliemie. Lemnul dulce și sambuca conțin acid glicirizic, care produce un metabolit ce inhibă enzima adrenală 1iP-hidroxisteroid dehidrogenază, blocând astfel producția de cortizol și provocând acumularea de deoxicorticosteron, un precursor mineralocorticoid. Contraceptivele orale pot crește secreția de aldosteron la unii pacienți. Boala vaselor renale provoacă hipertensiune arterială severă cu hipokaliemie; activitatea reninei plasmatice este ridicată, ceea ce o distinge de aldosteronismul primar.

Secretia suprarenală excesivă a altor corticosteroizi (în afară de aldosteron) provoacă, de asemenea, hipertensiune arterială cu hipokaliemie. Aceasta se observă în unele tulburări congenitale ale

enzimelor suprarenale, cum ar fi deficitul de P450c11 (creșterea dezoxicorticosteronului cu virilizare și deficit de cortizol) sau deficitul de P450c17 (creșterea dezoxicorticosteronului, corticosteronului și progesteronului, dar deficitul de estradiol și testosteron). Deficitul de P450c17 rezultă dintr-un defect al enzimei 17-hidroxilază atât în căile steroidogenezei suprarenale, cât și în cele ovariene. Semnele inițiale includ hipertensiune arterială și organe genitale ambigue sau amenoree primară. Secretia urinară de aldosteron este mai mică de 20 µg în 24 de ore, iar renina plasmatică este scăzută în ambele deficiențe. Rezistența primară la cortizol provoacă hipertensiune arterială și hipokaliemie; renina și aldosteronul sunt suprimate, în timp ce concentrațiile plasmatice de cortizol, ACTH și deoxicorticosteron sunt crescute. Sindromul Liddle este o tulburare autosomal dominantă care provoacă hipertensiune arterială și hipokaliemie din cauza reabsorbției excesive de sodiu în tubul renal; nivelurile de renină și aldosteron sunt scăzute. Tireotoxicoza și paralizia periodică familială se pot prezenta, de asemenea, cu hipokaliemie. Hiperaldosteronismul este rareori cauzat de o tumoră ovariană malignă.

Complicații

Frecvența complicațiilor cardiovasculare cauzate de hipertensiune arterială este mai mare în aldosteronismul primar comparativ cu hipertensiunea arterială idiopatică. După adrenalectomia unilaterală pentru sindromul Conn, îndepărtarea glandei contralaterale poate duce la hipoaldosteronism postoperator tranzitoriu, caracterizat prin hiperkaliemie și hipotensiune arterială.

► Tratament

Sindromul Conn (adenom adrenal unilateral secretor de aldosteron) se tratează prin adrenalectomie laparoscopică, deși spironolactona pe tot parcursul vieții este o opțiune. Cel mai bun tratament pentru hiperplazia adrenală bilaterală este spironolactona sau eplerenona. Spironolactona are, de asemenea, activitate antiandrogenică și provoacă adesea dureri mamare, ginecomastie sau scăderea libidoului; se administrează într-o doză inițială de 12,5 până la 25 mg pe cale orală, o dată pe zi. Eplerenona este din ce în ce mai utilizată la bărbați, deoarece nu are efecte antiandrogenice; se administrează aproape întotdeauna într-o doză inițială de 25 mg la fiecare 12 ore. Eplerenona este metabolizată de CYP3A4 hepatic, iar medicamentele care inhibă sau concurează pentru această enzimă cresc excesiv concentrațiile serice de eplerenonă. Este important să se monitorizeze zilnic tensiunea arterială la începerea tratamentului cu aceste medicamente antimineralocorticoide, deoarece uneori tensiunea arterială scade excesiv atunci când aceste medicamente sunt adăugate la alte medicamente antihipertensive. În unele cazuri, sunt necesare alte medicamente antihipertensive. Aldosteronismul corectat cu glucocorticoizi este mai puțin frecvent, dar răspunde destul de bine la supresia cu doze reduse de dexametazonă.

► Prognoză

Hipertensiunea arterială este reversibilă în aproximativ 66% din cazuri, dar persistă sau recidivează în ciuda intervenției chirurgicale în restul cazurilor. Prognosticul se îmbunătățește semnificativ odată cu diagnosticarea și tratamentul precoce. Doar 2% din neoplasmele suprarenale producătoare de aldosteron sunt maligne.

Funder JW și colab. Depistarea cazurilor, diagnosticul și tratamentul pacienților cu aldosteronism primar: un ghid de practică clinică al Societății Endocrine . J Clin Endocrinol Metab. 2008 sept.;93(9):3266-81. [PMID: 18552288]
Gonzaga CC și colab. Hipertensiune arterială rezistentă și hiperaldosteronism. Curr Hypertens Rep. Decembrie 2008;10(6):496-503. [PMID: 18959838]
Rayner B. Aldosteronism primar și hipertensiune arterială asociată cu aldosteron . J Clin Pathol. Iulie 2008;61(7):825-31. [PMID: 18587013]
White M.L. și colab. Rolul studiilor radiologice în evaluarea și gestionarea hiperaldosteronismului primar. Chirurgie. Decembrie 2008;144(6): 926-33. [PMID: 19040999]

FEOCROMOCITOM ȘI PARAGANGLIOM

BAZA DIAGNOSTICULUI

► „Episoade” de cefalee, transpirații, palpitații și anxietate.
► Hipertensiune arterială, adesea susținută, dar uneori - paralitică, în special în timpul intervențiilor chirurgicale sau al nașterii.
► Creșterea nivelului de catecolamine urinare sau a metaboliților acestora.
► Concentrații serice normale de tiroxină și TSH.

► Informații generale

Atât feocromocitoamele, cât și paraganglioamele, situate în afara capului și gâtului, sunt tumori ale sistemului nervos simpatic. Feocromocitoamele provin din medulosuprarenală și secretă de obicei atât adrenalină, cât și noradrenalină. Paraganglioamele (feocromocitoamele situate în afara glandelor suprarenale) provin din paraganglioamele simpatice, adesea metastazează și secretă fie noradrenalină, fie deloc. Concentrațiile excesive de noradrenalină sau neuropeptidă Y provoacă hipertensiune arterială, în timp ce adrenalina provoacă tahiaritmii. Aceste tumori sunt localizate în una sau ambele glande suprarenale sau oriunde de-a lungul lanțului nervos simpatic și rareori în locații aberante, cum ar fi mediastinul, inima sau vezica urinară.

Aceste tumori rare sunt înșelătoare și mortale. Reprezintă o cauză neobișnuită de hipertensiune arterială și sunt diagnosticate la mai puțin de 0,3% dintre persoanele hipertensive. Frecvența lor este mai mare la pacienții cu hipertensiune arterială moderată până la severă. În fiecare an sunt diagnosticate între două și trei cazuri noi la un milion de locuitori. Cu toate acestea, în cazurile de autopsie, frecvența feocromocitomului este de 250 până la 1.300 de cazuri la un milion, ceea ce indică faptul că majoritatea nu sunt diagnosticate în timpul vieții.

Aproximativ 25% dintre pacienții cu feocromocitom sau paragangliom prezintă mutații germinale care le cresc predispoziția la dezvoltarea acestui neoplasm. Probabilitatea de a prezenta o mutație germinală este aproape de 100% la persoanele cu antecedente familiale de feocromocitom.

predisponen a la amenorrea, pero no deben asumirse como causas sin efectuar un estudio completo para identificar factores adicionales.

Feocromocitoamele se dezvoltă la aproximativ 20% dintre pacienții cu boala von Hippel-Lindau (VHL) de tip 2 (hemangioame ale retinei, cerebelului, trunchiului cerebral și măduvei spinării; hiperparatiroidism; chisturi pancreatice; tumori ale sacului endolimfatic; chistadenoame ale anexelor sau epididimului; chisturi renale, adenoame și carcinoame); moștenirea lor este autosomal dominantă. Pacienții cu sindrom von Hippel-Lindau prezintă feocromocitoame care sunt mai puțin susceptibile de a fi maligne sau extra-suprarenale, mai susceptibile de a fi bilaterale și au un risc mai mare de a apărea la o vârstă mai tânără. Feocromocitoamele care provin de la pacienții cu acest sindrom secretă doar norepinefrină și metabolitul său normetanefrină. Prin urmare, la persoanele cu mutații von Hippel-Lindau de tip 2, feocromocitomul trebuie investigat prin măsurarea nivelurilor plasmatice de normetanefrină.

Neoplazia endocrină multiplă *tip 2A* este asociată cu - feocromocitoame și carcinom medular tiroidian. *Neoplazia endocrină multiplă tip 2B* este legată de feocromocitoame, carcinom medular tiroidian agresiv, neuroame mucoase și un fenotip marfinoid. *Neurofibromatoza Von Recklinghausen tip 1 (NF-1)* este asociată cu un risc crescut de feocromocitoame sau paraganglioame și neurofibroame cutanate, glioame optice, anomalii vasculare, hamartoame, tumori maligne ale tecii nervoase și pete café-au-lait cu margini netede. *Paragangliomul familial* este cauzat de mutații în genele care codifică subunitățile B, C sau D ale succinat dehidrogenazei (SDH). Acești pacienți tind să aibă feocromocitoame bilaterale sau paraganglioame multicentrice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Feocromocitoamele sunt uneori fatale dacă nu sunt diagnosticate și tratate corect. Acestea provoacă episoade spontane sau „paroxisme" sau episoade declanșate de exerciții fizice, aplecare , ridicarea de obiecte, stres emoțional, intervenții chirurgicale sau proceduri minore. Anumite medicamente pot precipita episoade: inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), cafeină, nicotină, decongestionante, amfetamine, cocaină, substanțe de contrast iodate intravenoase și adrenalină (epinefrină). Unele paraganglioame vezicale sunt însoțite de episoade paroxistice în timpul urinării. Aceste episoade provoacă hipertensiune arterială și simptome precum dureri de cap severe (80%), transpirații (70%) și palpitații (60%); alte simptome includ anxietate (50%), sentiment de moarte iminentă sau tremor (40%). Modificările vasomotorii în timpul atacului provoacă cianoză pătată și paloare facială; pe măsură ce atacul dispare, apare înroșirea feței din cauza vasodilatației reflexe. Secreția de adrenalină în feocromocitomul suprarenal provoacă tahiaritmii episodice, hipotensiune arterială și chiar sincopă. Uneori, sindromul coronarian acut poate fi cauzat de vasoconstricție coronariană. În cazurile de vasoconstricție cerebrală sau accident vascular cerebral hemoragic, pacientul poate prezenta confuzie, psihoză, convulsii, atac ischemic tranzitoriu sau chiar accident vascular cerebral. Unele anevrisme aortice se disecă și se rup. Vasoconstricția splanhnică poate provoca, de asemenea, dureri abdominale, greață, vărsături și chiar ischemie intestinală. Tumorile mari sau hemoragice din abdomen pot provoca, de asemenea, dureri abdominale. Vasoconstricția periferică poate duce la fenomenul Raynaud și chiar la gangrenă. Unii pacienți prezintă nervozitate și iritabilitate, creșterea poftei de mâncare și pierdere în greutate; alții dezvoltă edem pulmonar și insuficiență cardiacă din cauza cardiomiopatiei. Eliberarea de citokine poate duce la sindrom nefrotic sau sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA). Alte manifestări includ hiperglicemie, bradicardie, constipație și parestezii.

Constatările examenului fizic includ aproape întotdeauna hipertensiune arterială (90% dintre subiecți), care poate fi susținută (20%), susținută cu paroxisme (50%) sau doar paroxistică (25%). Sunt posibile cardiomegalia și cardiomiopatia, la fel ca și tahicardia posturală (o modificare mai mare de 20 de bătăi pe minut) la schimbarea poziției din culcat în ortostatism și o ușoară creștere a temperaturii corporale inițiale. Uneori, sunt prezente și febră și o temperatură corporală inițială crescută. Ocazional, apare hemoragie vasculară retiniană sau cerebrală. Deși majoritatea pacienților prezintă unele simptome, unii sunt normotensivi și asimptomatici, în special atunci când tumora este nesecretorie și este descoperită într-un stadiu incipient.

Este posibil să se observe o criză hipertensivă catastrofală și - aritmii cardiace letale spontan sau declanșate de administrarea intravenoasă a unui mediu de contrast sau injectarea de glucagon, biopsia cu ac a masei, anestezie sau proceduri chirurgicale.

Pe lângă catecolamine și metaboliții acestora, feocromocitoamele secretă o mare varietate de alte peptide care uneori produc manifestări ale sindromului Cushing (ACTH), eritrocitozei (eritropoietină) sau hipercalcemiei (proteină legată de PTH).

B. Date de laborator

Cel mai sensibil test individual pentru feocromocitomul secretor și paragangliomul este concentrația plasmatică a metanefrinei libere fracționate. Dacă aceasta este normală, feocromocitomul sau paragangliomul sunt excluse cu o certitudine rezonabilă, iar investigația se încheie aici. Cu toate acestea, anumiți factori precum stresul fizic și emoțional, apneea de somn sau inhibitorii de monoaminooxidază pot provoca creșteri confuze ale metanefrinelor sau normetanefrinelor. Prin urmare, atunci când se observă valori plasmatice crescute ale metanefrinelor sau normetanefrinelor, este esențială o evaluare suplimentară a pacientului.

Testul urinar pentru metanefrină fracționată și creatinină confirmă majoritatea feocromocitoamelor identificate prin valori crescute ale metanefrinelor fracționate plasmatice. Aproape întotdeauna se obține o probă de urină din 24 de ore, deși se pot utiliza recoltări de urină peste noapte sau pe perioade mai scurte. De obicei, persoanele cu feocromocitom au mai mult de 2,2 pg de metanefrină totală per miligram de creatinină și mai mult de 135 pg de catecolamine totale per gram de creatinină. Testul urinar pentru metanefrină totală are o sensibilitate de aproape 97% pentru detectarea feocromocitoamelor funcționale. Măsurarea acidului vanililmandelic (VMA) urinar nu este de obicei necesară .

Unele medicamente și alimente interferează cu anumite teste pentru catecolamine; stresul poate, de asemenea, induce o excreție fals crescută a catecolaminelor (Tabelul 26-12). Aproximativ 10% dintre pacienții hipertensivi au un rezultat fals crescut la unul sau mai multe teste.

Analiza directă pentru adrenalină și noradrenalină în sânge și urină în timpul sau după un episod este un test sensibil pentru feocromocitomul asociat cu hipertensiunea paroxistică. - Concentrațiile plasmatice de meta-

Tabelul 26-12. Factori care pot induce rezultate înșelătoare pentru catecolamină sau metanefrină: cromatografie lichidă de înaltă performanță cu detecție electrochimică (HPLC-ECD).

Droguri	Mâncare	Tulburări
Paracetamol [2]	Banane [1]	Scleroză laterală amiotrofică [1]
Metildopa [2]	Cafeină [1]	Leziuni cerebrale [1]
Amfetamine [1]	Cafea [2]	Carcinoid [1]
Bronhodilatatoare [1]	Ardei [2]	Eclampsie [1]
Buspironă [2]		Emoție intensă [1]
Captopril [2]		Exerciții intens [1]
Cocaină [1]		Sindromul Guillain-Barré [1]
Cimetidină [2]		Hipoglicemie [1]
Codeină [2]		Nefropatie [3]
Decongestionante [1]		Intoxicație cu plumb [1]
Efedrină [1]		Infarct miocardic acut [1]
Fenfluramină [3]		Durere intensă [1]
Izoproterenol [1]		Porfirie acută [1]

Levodopa [2]	Psihoză acută [1]
Labetalol [1,2]	Tetraplegie [1]
Mandelamină [2]	Apnee în somn
Metoclopramidă [2]	
Nitroglicerină [1]	
Fenoxibenzamină	
Antidepresive triciclice	
Viloxazină [2]	

[1]. Crește excreția de catecolamine.

[2]. Poate induce vârfuri (valori maxime) confuze în cromatografia HPLC.

3 Scade excreția de catecolamine.

Nefrină liberă. Colectarea corectă a probelor de plasmă în repaus este esențială.

La 90% dintre pacienții cu feocromocitom, nivelurile de cromogranină A sunt crescute, iar aceste niveluri se corelează cu - dimensiunea tumorii; acestea sunt mai mari la persoanele cu metastaze. La persoanele cu hiperazotemie sau hipergastrinemie, precum și la cele tratate cu corticosteroizi sau inhibitori ai pompei de protoni, nivelurile serice de cromogranină A pot fi crescute în mod înșelător. De asemenea, se pot efectua teste serice pentru enolaza specifică neuronilor; nivelurile crescute sugerează un feocromocitom malign, în timp ce nivelurile normale sunt nespecifice.

În general, testele de stimulare și supresie farmacologică care evaluează creșterea sau scăderea tensiunii arteriale sunt inutile sau nu sunt recomandate.

Aproximativ 35% dintre pacienți prezintă hiperglicemie, dar aceasta este aproape întotdeauna ușoară. Leucocitoza este frecventă. Ocazional, rata de sedimentare a eritrocitelor este crescută, iar activitatea reninei plasmatice crește odată cu creșterea catecolaminelor.

Testarea genetică este ideală pentru toți pacienții cu feocromocitom sau paragangliom. Se recomandă testarea pentru mutațiile von Hippel-Lindau, proto-oncogena *ret* și mutația subunității succinat dehidrogenazei B/subunității succinat dehidrogenazei D (SDHB/SDHD). Ulterior, trebuie efectuat screening pentru mutația genetică specifică la membrii familiei.

C. Studii imagistice

1. Studii CT și RMN. Imagistica nu ar trebui să înlocuiască, de obicei, testele biochimice, deoarece adenoamele suprarenale incidentale sunt frecvente (2 până la 4% din studii) și pot fi confuze. Atunci când se suspectează feocromocitomul pe baza rezultatelor biochimice sau a unei tulburări genetice care predispune la acesta, se efectuează o tomografie computerizată abdominală, cu secțiuni subțiri prin glandele suprarenale. *După tomografia computerizată fără substanță de contrast, este necesară o tomografie computerizată cu substanță de contrast neionic, care reduce riscul eliberării de catecolamine din feocromocitom și al unei crize hipertensive.* Glucagonul nu trebuie utilizat în timpul studiului, deoarece poate provoca o criză hipertensivă; în mod similar, substanța de contrast intravenoasă poate declanșa o astfel de criză, în special la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată.

RMN-ul are avantajul că nu necesită substanță de contrast intravenoasă; absența radiațiilor îl face studiul preferat în timpul sarcinii și al copilăriei. Atât CT, cât și RMN-ul prezintă o sensibilitate apropiată de 90% pentru feocromocitomul suprarenal și de 95% pentru tumorile suprarenale cu diametrul mai mare de 0,5 cm. Cu toate acestea, ambele sunt mai puțin sensibile pentru detectarea tumorilor recurente, a metastazelor și a paraganglioamelor în afara glandelor suprarenale. Dacă nu se găsește o tumoră suprarenală, studiul este extins pentru a include întregul abdomen, pelvis și torace.

2. Imagistică nucleară. Scintigrafia corporală integrală cu [^{123I}] *m* -iodobenzilguanidină ([^{123i}]mIBG) permite localizarea tumorii cu o sensibilitate de 85% și o specificitate de 99%. Este mai puțin sensibilă pentru feocromocitoamele asociate cu neoplazia endocrină multiplă de tip 2A sau 2B. La pacienții cu un tablou clinic și biochimic caracteristic , scintigrafia preoperatorie cu [^{123i}] *m* - *iodobenzilguanidină* este în general inutilă pentru a confirma că o masă adrenală unilaterală este un feocromocitom. Înainte de intervenția chirurgicală, scintigrafia corporală integrală cu [^{123i}]mIBG poate fi utilă dacă tomografia computerizată (CT) nu reușește să localizeze un feocromocitom suspectat, crescând astfel probabilitatea unui paraganglion; este, de asemenea, eficientă atunci când rezultatele CT sunt ambigue pentru feocromocitom. Este prudent să se efectueze această scintigrafie la trei luni după intervenția chirurgicală pentru a detecta prezența oricărei tumori metastatice sau recurente . Trebuie evitate medicamentele care reduc absorbția de [^{123i}] *m* -iodobenzilguanidină, cum ar fi antidepresivele triciclice și ciclobenzaprina (șase săptămâni); amfetaminele, decongestionantele nazale, fenotiazinele, haloperidolul, preparatele pentru slăbit, labetalolul și cocaina (două săptămâni).

Studiile de imagistică a receptorilor de somatostatină utilizând octreotidă marcată cu ^{111In} au o sensibilitate de doar 25% pentru detectarea feocromocitomului adrenal. Cu toate acestea, acestea sunt foarte sensibile pentru detectarea feocromocitoamelor în afara - glandelor suprarenale (paraganglioame) și a feocromocitoamelor metastatice; ocazional, pot detecta tumori nedepistate prin scintigrafia cu [^{123i}] *m -iodobenzilguanidină.*

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) detectează aproape întotdeauna neoplasmele folosind deoxiglucoză marcată cu 18F (^{18FDG} -PET) sau dopamină (18F-FDA-PET) : poate ^{identifica} tumori care nu sunt vizibile la scintigrafia cu [^{123i}] *m* -iodobenzilguanidină. Combinația dintre PET și CT fără mediu de contrast generează imagini de fuziune PET/CT cu o sensibilitate excepțională.

Diagnostic diferențial

Feocromocitomul poate fi, de asemenea, diagnosticat confundat cu tireotoxicoză, hipertensiune arterială esențială, miocardită, glomerulonefrită sau alte leziuni renale, preeclampsie, eclampsie și psihonevroză (atacuri de anxietate). Uneori este confundat cu o afecțiune abdominală acută.

Bolile cu manifestări similare cu cele ale feocromocitomului includ hipertensiunea arterială esențială labilă, hipertensiunea renală, atacurile de anxietate, tireotoxicoza, preeclampsia, porfiria acută intermitentă, instabilitatea vasculară hipogonadială (bufeuri), consumul de cocaină și amfetamină și sevrajul de clonidină. Unii pacienți care primesc antidepresive inhibitoare neselective de monoaminooxidază prezintă o criză hipertensivă după ingerarea de alimente care conțin tiramină (de exemplu, brânzeturi fermentate, vinuri învechite, unele beri, fasole, *Vegemite,* Marmita). Persoanele cu eritromelalgie pot prezenta crize hipertensive; înroșirea și umflarea dureroasă, episodică a picioarelor sunt ameliorate de frig, ceea ce distinge această problemă de feocromocitom. Feocromocitomul poate provoca dureri în piept și modificări electrocardiografice care imită ischemia cardiacă acută. Stenoza arterei renale poate provoca hipertensiune arterială severă și poate coexista cu feocromocitomul.

Rezultate fals pozitive pentru catecolamine și metaboliții acestora apar la aproximativ 10% dintre persoanele hipertensive, dar concentrațiile nu sunt aproape niciodată cu mai mult de 50% peste normal și sunt normalizate într-un al doilea test.

Complicații

Pot fi prezente toate complicațiile hipertensiunii arteriale severe. În plus, este posibilă cardiomiopatia indusă de catecolamine. La

pacienții care prezintă un paroxism pot apărea insuficiență cardiovasculară severă și colaps. Poate rezulta moarte subită din cauza aritmiei cardiace. Există raportări de sindrom de detresă respiratorie acută. Crizele hipertensive cu orbire bruscă sau accident vascular cerebral nu sunt neobișnuite. Paroxismele pot fi declanșate de mișcări bruște, manipulări în timpul sau după sarcină, stres emoțional sau traume sau în timpul îndepărtării chirurgicale a tumorii. Medicamentele decongestionante, precum și fluoxetina și alți inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, pot induce paroxisme hipertensive și deces. Ocazional, manifestarea inițială a feocromocitomului este hipotensiunea arterială, inclusiv șocul.

După îndepărtarea tumorii, pot apărea hipotensiune arterială severă și șoc (rezistent la adrenalină și noradrenalină), care pot precipita insuficiență renală sau infarct miocardic. Hipotensiune arterială și șoc pot rezulta din infarctul spontan sau hemoragia tumorii.

În cazuri rare, o persoană poate deceda ca urmare a complicațiilor rezultate în urma testelor de diagnostic sau în timpul intervenției chirurgicale. În timpul intervenției chirurgicale, este posibilă însămânțarea celulelor de feocromocitom în peritoneu, ceea ce duce la tumori multifocale recurente.

► Tratament medical

Înainte de intervenția chirurgicală pentru feocromocitom sau -paragangliom, este important să se administreze un tratament adecvat pentru hipertensiune arterială și tahiaritmii. Este recomandabil să se utilizeze un tensiometru portabil și să se măsoare tensiunea arterială zilnic și imediat după paroxisme.

Înainte de intervenția chirurgicală, aproape întotdeauna se administrează alfa-blocante (prazosin sau fenoxibenzamină) **. Mulți** chirurgi insistă asupra administrării unui alfa-blocant înainte de procedura chirurgicală. Fenoxibenzamina se administrează inițial într-o doză de 10 mg la fiecare 12 ore, crescând treptat (la fiecare trei zile) până când hipertensiunea arterială este controlată. Dozele de întreținere variază de la 10 mg zilnic la 120 mg zilnic. Alfa-blocada optimă se obține atunci când tensiunea arterială în decubit dorsal scade sub 140/90 mmHg sau cât mai scăzută posibil, astfel încât pacientul să aibă o tensiune arterială în ortostatism mai mare de 80/45 mmHg.

Blocantele canalelor de calciu (nifedipină ER sau nicardipină ER) sunt foarte eficiente și pot fi utilizate singure sau în combinație cu un alfa-blocant. Sunt mai eficiente decât fenoxibenzamina pe termen lung, deoarece provoacă mai puțină oboseală, congestie nazală și hipotensiune ortostatică. În cazul unei crize hipertensive acute (tensiune arterială sistolică mai mare de 170 mmHg), pacientul poate mesteca sau înghiți o capsulă de nifedipină de 10 mg. Nifedipina este eficientă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale acute la pacienții cu feocromocitom sau paragangliom, chiar și acasă; este relativ sigură atâta timp cât tensiunea arterială este monitorizată.

Aproape toți pacienții necesită P- **blocante** (de exemplu, metoprolol XL) după ce primesc un alfa-blocant sau un antagonist al canalelor de calciu. Utilizarea P-blocantelor ca terapie antihipertensivă inițială a dus la un „efect alfa-blocant neopus" care agravează paradoxal hipertensiunea arterială. Labetalolul are activitate combinată de alfa- și P-blocantă și este un medicament eficient, dar uneori provoacă hipertensiune arterială paradoxală dacă este utilizat ca terapie antihipertensivă inițială. În plus, labetalolul interferează cu măsurătorile catecolaminelor în unele laboratoare și reduce absorbția tumorală, așa că administrarea trebuie întreruptă cu cel puțin patru până la șapte zile înainte de scintigrafia diagnostică cu [^{123i}] *m* -iodobenzilguanidină sau FDA-PET sau [^{131i}] m -iodobenzilguanidină.

► Tratament chirurgical

Tratamentul preferat este excizia chirurgicală a feocromocitoamelor sau paraganglioamelor abdominale. O abordare în echipă (endocrinolog, anestezist și chirurg) este esențială pentru operație. Chirurgia laparoscopică este preferată, dar tumorile mari și invazive necesită chirurgie deschisă. Pacienții cu feocromocitoame familiale sau bilaterale de dimensiuni mici pot fi candidați pentru rezecția selectivă a tumorii, lăsând cortexul suprarenal intact; cu toate acestea, rata de recurență este de 10% în următorii 10 ani.

Înainte de intervenția chirurgicală, tensiunea arterială trebuie să rămână stabilă timp de minimum patru până la șapte zile sau până când pacientul atinge cea mai bună stare cardiacă posibilă. Electrocardiograma (ECG) este monitorizată până la stabilizarea pacientului (la pacienții cu miocardită indusă de catecolamine, corectarea modificărilor ECG poate persista timp de săptămâni sau luni și este recomandabil să se amâne intervenția chirurgicală până atunci). Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape în timpul intervenției chirurgicale pentru a identifica imediat orice modificări bruște ale tensiunii arteriale sau aritmii cardiace.

Hipertensiunea intraoperatorie severă se corectează cu nicardipină intravenoasă continuă (un blocant al canalelor de calciu cu acțiune scurtă), 2 până la 6 mcg/kg/min, sau nitroprusid, 0,5 până la 10 pg/kg/min. Administrarea prelungită de nitroprusid provoacă uneori intoxicație cu cianură. Tahiaritmia este eliminată cu atenolol intravenos (bolusuri de 1 mg), esmolol sau lidocaină.

Autotransfuzia a una până la două unități de sânge cu 12 ore înainte de intervenția chirurgicală, combinată cu restabilirea adecvată a volumului circulant în timpul procedurii, reduce riscul de hipotensiune arterială ulterioară rezultată din desensibilizarea -receptorilor vasculari . Șocul poate apărea după excizia feocromocitomului . Acesta se corectează cu soluții saline sau coloidale intravenoase și doze mari de norepinefrină intravenoasă. După intervenția chirurgicală, se administrează intravenos o soluție de glucoză 5% pentru a preveni hipoglicemia.

Examinarea histopatologică a specimenului chirurgical de feocromocitom sau paragangliom nu determină în mod fiabil dacă tumora este malignă. Prin urmare, toate ar trebui considerate potențial maligne. Chiar dacă nu se observă metastaze în momentul intervenției chirurgicale, monitorizarea pacientului pe tot parcursul vieții este esențială. Prin urmare, concentrațiile plasmatice de metanefrină fracționată trebuie verificate din nou la cel puțin două până la patru săptămâni postoperator și când pacientul prezintă dureri reziduale minime. O scintigrafie a întregului corp cu [^{123I}] *m* -iodobenzilguanidină este, de asemenea, recomandată la trei luni postoperator, deoarece pot fi prezente metastaze anterior nedetectabile. Tensiunea arterială trebuie apoi monitorizată, iar simptomele trebuie evaluate la intervale regulate pe tot parcursul vieții pacientului. Catecolaminele și metanefrinele urinare trebuie, de asemenea, evaluate în mod regulat, cel puțin la fiecare șase luni timp de cinci ani și imediat dacă hipertensiunea arterială sau simptomele reapar sau dacă sunt prezente metastaze evidente.

În cazurile de tumori inoperabile sau metastatice, metirozina reduce sinteza catecolaminelor; doza inițială de 250 mg de patru ori pe zi este crescută cu 250 până la 500 mg zilnic, până la maximum 4 g pe zi. Metirozina are efecte secundare asupra sistemului nervos central și provoacă cristalurie; trebuie asigurată hidratarea. Feocromocitoamele metastatice pot fi tratate cu chimioterapie combinată (de exemplu, ciclofosfamidă, vincristină și dacarbazină) sau cu doze mari de [^{123i}] *m -iodobenzilguanidină.*

► Prognoză

Malignitatea feocromocitomului nu poate fi stabilită prin examinare histologică. O tumoare este considerată malignă dacă metastazează, dar pot trece câțiva ani până când apar dovezi clinice ale acestui fapt. Prin urmare, este necesară supravegherea pe tot parcursul vieții. Există o probabilitate mai mare de malignitate în cazul paraganglioamelor și al feocromocitoamelor mari (cu diametrul mai mare de 7 cm). Prognosticul este bun pentru persoanele cu

feocromocitoame mici, benigne, care sunt îndepărtate înainte de a provoca leziuni cardiovasculare. Hipertensiunea arterială se rezolvă de obicei după o intervenție chirurgicală reușită, dar persistă sau recidivează la 25% dintre pacienți, în ciuda succesului chirurgical. Deși poate fi hipertensiune arterială esențială, este necesară o evaluare biochimică repetată pentru a căuta un al doilea feocromocitom sau metastaze.

Înainte de apariția beta-blocantelor, rata mortalității chirurgicale era de până la 30%, dar a scăzut rapid. Cu tratament optim, rata mortalității chirurgicale este mai mică de 3%.

Pacienții cu feocromocitom metastatic și paragangliom au o rată de supraviețuire la cinci ani de 44% după intervenția chirurgicală. O rată de supraviețuire la cinci ani de 75% a fost raportată la subiecții care au suferit rezecția tumorii primare urmată de administrarea de [^{131}I]mIBG în doze mari. Persoanele cu o încărcătură tumorală mare și în creștere, precum și metastaze la distanță, au un prognostic mai slab. Pacienții cu metastaze pulmonare multiple prezintă o supraviețuire limitată; cei cu metastaze limitate la abdomen au un prognostic mai bun. Unele persoane prezintă o malignitate cu progresie lentă și supraviețuiesc mult timp.

Adler JT și colab. Feocromocitom: abordări actuale și direcții viitoare . Oncologist. Iulie 2008;13(7):779-93. [PMID: 18617683]
Lenders JW. Diagnosticul biochimic al feocromocitomului și glioamelor paragan. Ann Endocrinol (Paris). iunie 2009;70(3):161-5. [PMID: 19296926]
Pacak K. Managementul preoperator al pacientului cu feocromocitom. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4069-79. [PMID: 17989126]

TUMORI NEUROENDOCRINE PANCREATICE ȘI DUODENALE‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡

TUMORI ALE CELULELOR INSULARE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tumorile sunt non-secretorii în 50% din cazuri; semnele inițiale pot include pierdere în greutate, dureri abdominale sau icter.
- Tumorile secretoare provoacă diverse manifestări, în funcție de hormonii pe care îi produc.

► Informații generale

Insulele pancreatice sunt compuse din mai multe tipuri de celule , fiecare cu caracteristici chimice și microscopice distincte: celulele A (20%) secretă glucagon; celulele B (70%), insulină; și celulele D (5%), somatostatină sau gastrină. Celulele F produc polipeptidă pancreatică. Majoritatea tumorilor neuroendocrine pancreatice și duodenale apar spontan, dar uneori fac parte din patru boli ereditare: neoplazia endocrină multiplă de tip 1 (MEN 1), boala von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatoza de tip 1 (NF-1) și complexul sclerozei tuberoase (TSC), o formă rară.

Insulinoamele sunt de obicei benigne (aproximativ 82%) și secretă cantități excesive de insulină (precum și proinsulină și peptid C), ceea ce provoacă hipoglicemie. Tumorile pot fi multiple, în special în neoplazia endocrină multiplă familială de tip 1 (aproximativ 12% din cazuri) (Capitolul 27).

Gastrinoamele secretă cantități excesive de hormon gastrină (cunoscută și sub numele de gastrină „mare"), care stimulează stomacul să producă mai mult acid. Aceasta duce la hiperplazia rugilor gastrice și ulcere peptice (sindromul Zollinger-Ellison). Majoritatea gastrinoamelor sunt benigne, dar unele malformații sunt maligne și metastazează la ficat; acestea se găsesc frecvent în duoden (49%), pancreas (24%) sau ganglioni limfatici (11%). Sindromul Zollinger-Ellison este **sporadic** și este rareori suspectat la apariția simptomelor; diagnosticul este adesea întârziat cu până la cinci ani. Aproximativ 22% dintre pacienți au neoplazie endocrină multiplă de tip 1; această tulburare apare de obicei la persoanele mai tinere. Hiperparatiroidismul poate fi descoperit de la 14 ani înainte până la 38 de ani după diagnosticarea sindromului Zollinger-Ellison.

Glucagonoamele sunt de obicei maligne; metastazele hepatice sunt frecvent identificate la momentul diagnosticului. Aproape întotdeauna secretă și alți hormoni în afară de glucagon, adesea gastrină .

Somatostatinoamele sunt foarte rare și sunt însoțite de pierdere în greutate, diabet, malabsorbție și hipoclorhidrie .

‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡‡Diabetul zaharat și hiperglicemia sunt descrise în capitolul 27.

► Informații generale

Hipogonadismul masculin este cauzat de un deficit de secreție de testosteron de către testicule. Acesta poate fi clasificat în funcție de trei situații: 1) secreție insuficientă de gonadotropină de către glanda pituitară (tip hipogonadotrop); 2) boală testiculară (tip hipergonadotrop); 3) ambele variante (Tabelul 26-13).

LH, hormon luteinizant; GnRH, hormon de eliberare a gonadotropinei; IMC, indicele de masă corporală.

► Cauze

A. Hipogonadism hipogonadotrop

Deficitul de hormon foliculostimulant (FSH) și de hormon luteinizant (LH) poate apărea izolat sau poate fi însoțit de alte anomalii hormonale hipofizare (vezi Hipopituitarism). Este important să se evalueze pacienții pentru semne de sindrom Cushing sau insuficiență suprarenală și pentru exces sau deficit de hormoni de creștere sau tiroidieni.

Principalele cauze ale hipogonadismului hipogonadotrop sunt îmbătrânirea normală, obezitatea sau starea de sănătate precară. Odată cu înaintarea în vârstă, concentrațiile de globulină care leagă hormonii sexuali cresc, astfel încât concentrațiile serice de testosteron total scad cu 0,4% pe an, în timp ce testosteronul liber scade și el, cu o rată de 1,3% pe an. După vârsta de 70 de ani, 28% dintre bărbați au niveluri serice scăzute de testosteron total, iar 68% au niveluri serice scăzute de testosteron liber, comparativ cu concentrațiile găsite la bărbații mai tineri. Concentrațiile serice de testosteron liber sunt mai mici la bărbații cu vârsta cuprinsă între 40 și 70 de ani, comparativ cu bărbații mai tineri, fără o creștere a LH-ului seric. După vârsta de 70 de ani, concentrațiile de hormon luteinizant tind să crească, indicând o contribuție a disfuncției gonadale primare pe măsură ce individul îmbătrânește. Hipogonadismul hipogonadotrop dobândit poate rezulta și din factori hipofizari sau hipotalamici, dar poate fi și idiopatic. Hiperprolactinemia (vezi Tabelul 26-2) induce uneori și hipogonadism.

Hipogonadismul hipogonadotrop poate apărea la bărbații care primesc agoniști ai hormonului de eliberare a gonadotropinei

Alte tumori rare eliberează cantități excesive de **polipeptidă intestinală vasoactivă (VIP)** , o substanță care induce diaree apoasă profuzată (sindromul Verner-Morrison).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Semnele și simptomele de prezentare includ dureri abdominale - (75%), diaree (73%), arsuri la stomac (44%), sângerări (25%) sau pierdere în greutate (17%). Endoscopia evidențiază aproape întotdeauna pliuri gastrice proeminente (94%).

Ratele de supraviețuire la cinci, 10 și 20 de ani pentru neoplazia endocrină multiplă de tip 1 sunt de 94%, 75% și respectiv 58%, în timp ce ratele de supraviețuire pentru sindromul Zollinger-Ellison sporadic sunt de 62%, 50% și respectiv 31% (Capitolul 15).

Simptomele inițiale ale **glucagonomului** includ adesea pierderea în greutate, diareea, greața, ulcerul peptic sau eritemul migrator necrolitic. În cele din urmă, aproximativ 35% dintre pacienți dezvoltă diabet. Supraviețuirea mediană este de 2,8 ani de la diagnosticare.

Tumorile celulelor insulare secretă hormoni ectopici pe lângă cei nativi, adesea în combinații care provoacă diverse sindroame clinice. Acestea pot produce ACTH, rezultând sindromul Cushing. Secreția de serotonină poate provoca un sindrom carcinoid atipic caracterizat prin durere, diaree și pierdere în greutate; înroșirea feței este - prezentă doar la 39% dintre pacienți. Tumorile carcinoide pancreatice cresc lent, dar cel mai adesea metastazează la nivel local și la distanță, în special la alte glande endocrine.

Tumorile celulelor insulare pot face parte din sindromul de adenomatoză endocrină multiplă de tip 1 (cu adeno plus hipofiză și paratiroidă).

B. Studii imagistice

Tumorile celulelor insulare pancreatice, altele decât insulinoamele, precum și metastazele acestora, pot fi localizate folosind scintigrafia receptorilor de somatostatină (SRS) (care detectează aproximativ 75% din tumorile non-insulinoma). CT și RMN sunt, de asemenea, utile. Insulinoamele pot fi aproape întotdeauna localizate preoperator folosind ecografie endoscopică. În aceste neoplasme, studiile de localizare preoperatorie au mai puțin succes, cu următoarele rate de sensibilitate: ecografie, 25%; CT, 25%; ecografie endoscopică, 27%; prelevare de probe din vena portă transhepatică, 40%; arteriografie, 45%; palpare intraoperatorie, 55%; și ecografie pancreatică intraoperatorie, 75%. Aproape toate insulinoamele pot fi localizate cu succes în timpul procedurii folosind palparea și ecografia intraoperatorie. De obicei, se obține o tomografie computerizată abdominală, dar nu sunt necesare proceduri extinse de localizare preoperatorie, în special metode invazive. Malformațiile pot fi întâlnite la nivelul capului sau gâtului (57%), corpului (15%) sau cozii (19%) ai pancreasului sau în duoden (9%).

► Tratament

Rezecția directă a tumorii (sau tumorilor), care are adesea răspândire locală, este principala modalitate terapeutică pentru toate tipurile de neoplasme cu celule insulare, cu excepția sindromului Zollinger-Ellison, în care tratamentul preferat cuprinde doze mari de inhibitor al pompei de protoni (de patru ori doza obișnuită). Rețineți că concentrațiile serice de gastrină tind să fie ridicate la orice pacient care utilizează un inhibitor al pompei de protoni; hipercalcemia - stimulează, de asemenea, eliberarea de gastrină. Insulinoamele sunt excizate. Cu toate acestea, în neoplazia endocrină multiplă de tip 1, aceste tumori sunt rareori vindecate, așa că în aceste cazuri, intervenția chirurgicală este rezervată tumorilor dominante. Paliația unei malignități funcționale necesită frecvent chimioterapie antihormonală și antineoplazică. Utilizarea streptozocinei, doxorubicinei și asparaginazei, în special pentru insulinoamele maligne, a avut unele rezultate încurajatoare, deși aceste medicamente sunt destul de toxice (Tabelul 39-11). Hipoglicemia insulinomatoasă poate fi contracarată cu verapamil sau diazoxid. Octreotida LAR este utilă în tratamentul tumorilor cu celule insulare, cu excepția insulinomului; Sunt necesare injecții subcutanate lunare de 20 până la 30 mg. Tratamentul cu octreotidă ameliorează simptomele produse de polipeptida intestinală vasoactivă, dar nu oprește creșterea tumorii. Există, de asemenea, raportări de ameliorare simptomatică în cazul administrării de calcitonină.

Prognosticul pentru aceste neoplasme este variabil. Rata - complicațiilor chirurgicale este de aproape 40%, iar indivizii dezvoltă adesea fistule și infecții. Rezecția pancreatică extinsă poate induce diabet. Supraviețuirea generală la cinci ani este mai mare pentru tumorile funcționale (77%) comparativ cu tumorile nefuncționale (55%) și mai mare pentru tumorile benigne (91%) comparativ cu tumorile maligne (55%).

Abood GJ și colab. Managementul chirurgical și sistemic al tumorilor neuroendocrine ale pancreasului. Surg Clin North Am. 2009 Feb;89(1): 249-66. [PMID: 19186239]

Davies K și colab. Tumori neuroendocrine ale pancreasului. Curr Gastroenterol Rep. 2009 Apr;11(2):119-27. [PMID: 19281699]

Ehehalt F și colab. Tumori neuroendocrine ale pancreasului. Oncolog. Mai 2009;14(5):456-67. [PMID: 19411317]

Jensen RT și colab. Sindroame tumorale endocrine pancreatice moștenite: progrese în patogeneza moleculară, diagnostic, management și controverse. Cancer. Octombrie 2008;113(7 Suppl): 1807-43. [PMID: 18798544]

BOLI TESTICULARE ȘI AL GLANDEI MAMARE MASCULINE

HIPOGONADISM MASCULIN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Scăderea libidoului și a erecțiilor.
- ► Reducerea creșterii părului corporal.
- ► Testiculele pot fi mici sau de dimensiuni normale. Testosteronul seric este aproape întotdeauna scăzut.
- ► Gonadotropinele serice (LH și FSH) scad în hipogonadismul hipogonadotrop și cresc în insuficiența testiculară (hipogonadism hipergonadotrop).

Tabelul 26-13. Cauzele hipogonadismului masculin.

Hipogonadotrop (LH normal sau scăzut)	Hipergonadotrópico (LH alta)
Îmbătrânire	Envejecimiento
Alcool	Quimioterapia antitumoral Anorquia
Boală cronică	bilateral
Sindroame congenitale	Idiopático
Întârziere generalizată	Síndrome de Klinefelter
Medicamente pentru sindromul	Lepra
Cushing	Linfoma
Tumori secretoare de estrogen	Climaterio masculino
(testiculare, suprarenale)	Parotiditis
Agonist GnRH (leuprolidă)	Distrofia miotónica
Hemocromatoză	Síndrome de Noonan
Hipopituitarism	Orquitis
Hipotiroidism	Radioterapia
Idiopatică	Síndrome de Sertoli sólo de células
Sindromul Kallmann	Traumatismo testicular
Ketoconazol	Tuberculosis
Deficit de 17-cetosteroid reductază	Uremia
Malnutriție	
Droguri	
Obezitate (IMC > 40)	
Sindromul Prader-Willi	
Androgeni anteriori	

cu spironolactonă pentru cancerul de prostată; uneori, cancerul persistă după oprirea tratamentului.

B. Hipogonadism hipergonadotrop

Secreția insuficientă de testosteron testicular duce la creșterea LH. Dacă funcția celulelor Sertoli este afectată, FSH crește. Tulburările care pot provoca insuficiență testiculară includ infecțiile virale (de exemplu, oreionul), radioterapia, chimioterapia pentru cancer, tulburările autoimune, distrofia miotonică, uremia, disgenezia gonadică XY, deficitul parțial de 17-cetosteroid reductază, sindromul Klinefelter și climacterul masculin.

Sindromul Klinefelter (47,XXY și variantele sale) este cea mai frecventă anomalie cromozomială la bărbați, cu o frecvență aproximativă de 1 la 500. Este cauzată de exprimarea unui cariotip anormal, aproape întotdeauna 47,XXY. Sunt frecvente și alte variații, de exemplu, mozaicism 46,XY/47,XXY, 48,XXY, 48,XXXY sau 46,XX la bărbați.

Manifestările sindromului Klinefelter sunt variabile. Testiculele se simt normale în timpul copilăriei, dar în adolescență devin aproape întotdeauna ferme, fibroase, mici și nu sunt sensibile la atingere. Deși pubertatea apare la vârsta normală, gradul de virilizare este variabil. Aproximativ 85% dintre indivizi prezintă un anumit grad de ginecomastie în timpul pubertății.

Alte constatări frecvente includ statura înaltă și proporțiile corporale alterate, neobișnuite la bărbații cu hipogonadism (înălțimea mai mare decât deschiderea brațelor; lungimea de la cap la pubis mai mare decât lungimea de la pubis la podea). Pacienții cu cromozomi X sau Y multipli sunt mai predispuși la dizabilități intelectuale sau alte anomalii, cum ar fi clinodactilia sau sinostoza. De asemenea, pot avea dificultăți de coordonare și abilități sociale. Alte probleme includ o incidență mai mare a cancerului de sân, a bolilor pulmonare cronice, a varicelor la nivelul picioarelor și a diabetului (8% din cazuri); intoleranța la glucoză este prezentă într-un procent suplimentar de 19%.

În analiza spermei, majoritatea bărbaților (aproximativ 95%) cu sindrom Klinefelter clasic prezintă azoospermie, dar cei cu mozaicism 46,XY/47,XXY au fertilitate spontană. În plus, biopsia testiculară relevă spermatozoizi la până la 50% dintre pacienți, permițându-le să fie fertili folosind fertilizarea *in vitro* cu injecție intracitoplasmatică de spermatozoizi (ICSI). Diagnosticul este confirmat prin analiza cariotipului sau prin identificarea prezenței ARN-ului X-inactiv (XIST) în leucocitele din sângele periferic folosind reacția în lanț a polimerazei.

Toate cauzele ginecomastiei (Tabelul 26-14) trebuie diferențiate de sindromul Klinefelter.

Disgeneza gonadică XY descrie mai multe afecțiuni în care testiculele nu se dezvoltă normal. *SRY* este o genă de pe cromozomul Y care declanșează dezvoltarea sexuală masculină, iar mutațiile acestei gene provoacă disgeneză testiculară. Persoanele afectate au un deficit de testosteron, ceea ce duce la inversarea sexului: organe genitale externe feminine cu fornix vaginal oarb, absența uterului și gonade disgenetice intraabdominale. Persoanele afectate sunt crescute ca fete cu un aspect normal până la apariția pubertății; diagnosticul se pune prin investigarea amenoreei. Testiculele intraabdominale rudimentare au un risc mai mare de a deveni canceroase și sunt de obicei îndepărtate. Pacientele se identifică drept femei și, la o vârstă mai înaintată, primesc terapie de substituție estrogenică.

Tabelul 26-14. Cauzele ginecomastiei.

Idiopatică	Busulfan
	Gonadotropină corionică
Cauze fiziologice	Cimetidină
Perioada neonatală	Clomifen
Pubertate	Ciclofosfamidă
Îmbătrânire	Diazepam
Obezitatea	
	Preparate cu dietilstilbestrol digitalic
Endocrinopatii	Estrogeni (orali sau topici)
Sindroame de rezistență	Etionamidă
androgenic	Finasteridă
Sindromul excesului	Flutamidă
aromatază (sporadică sau	Goserelină
familiar)	HAART (tratament antiretroviral
Mastita limfocitară diabetică	foarte activ)
Hiperprolactinemie	Haloperidol
Hipertiroidism	Hidroxizină
Sindromul Klinefelter	Izoniazidă
Hipogonadism masculin	Ketoconazol
Deficiență parțială de reductază	Ulei de lavandă (topic)
de 17-cetosteroizi	Marijuana Leuprolidă
Boli sistemice	Meprobamat
Insensibilitate la androgeni	Metadonă
Boală hepatică cronică	Metildopa
Boala cronică de rinichi	Metoclopramidă
Tulburări neurologice	Mirtazapină
Feedback după	Molindona
foame	Nilutamidă
Leziuni ale măduvei spinării	Omeprazol
	Opioide
Neoplasme	Penicilamină
Tumorile suprarenale	Fenotiazine
Carcinom bronhogen	Progestine
Carcinomul mamar	Inhibitori de protează
HCG ectopic: carcinoame ale	Rezerpină
plămân, hepatocelular,	Risperidonă
gastric sau renal	Somatotropină (GH)
Tumorile testiculare	Consumul de soia
	Spironolactonă
Droguri (listă parțială)	Ulei de arbore de ceai (topic)
Alcool	Testosteron
Agenți de alocare	Tioridazină

Amiodaronă	Steroizi anabolizanți
Androgeni	
Bicalutamidă	
Antidepresive triciclice	

C. Insensibilitate la androgeni

Rezistența parțială la testosteron este o tulburare neobișnuită în care bărbații fenotipici prezintă grade variabile de hipogonadism aparent, hipospadias, criptorhidism și ginecomastie. Nivelurile serice de testosteron sunt normale.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hipogonadismul congenital sau dobândit în copilărie se prezintă ca o pubertate întârziată. Bărbații cu hipogonadism dobândit au manifestări variabile. Majoritatea prezintă scăderea libidoului. Alții raportează disfuncție erectilă, bufeuri, oboseală sau depresie. Problemele de prezentare pot include, de asemenea, infertilitate, ginecomastie, cefalee, fracturi sau alte simptome legate de cauza sau rezultatul hipogonadismului. Istoricul pacientului oferă adesea indicii despre cauză (Tabelul 26-13).

Semnele fizice asociate cu hipogonadismul includ scăderea pilozității corporale, axilare, pubiane sau faciale, deși această reducere nu este întotdeauna prezentă, cu excepția cazului în care există ani de hipogonadism marcat. Bărbații care dezvoltă hipogonadism pierd aproape întotdeauna masa musculară și cresc în greutate din cauza creșterii grăsimii subcutanate. Examinarea trebuie să includă măsurarea întinderii brațelor și a înălțimii. Este esențial să se evalueze dimensiunea testiculelor cu un orhidometru (volumul normal este de 10 până la 25 ml, lungimea normală este aproape întotdeauna mai mare de 6 cm). Această dimensiune poate scădea, dar aproape întotdeauna rămâne în limite normale la bărbații cu hipogonadism hipogonadotrop postpubertal, deși uneori este redusă după leziuni testiculare sau în sindromul Klinefelter. De asemenea, testiculele trebuie palpate pentru a depista dovezi de traume, leziuni infiltrative (de exemplu, limfom) sau infecții active (de exemplu, lepră, tuberculoză).

B. Date de laborator

Evaluarea hipogonadismului începe cu o măsurare matinală a testosteronului seric sau a testosteronului liber. Nivelurile normale de testosteron seric sunt derivate din probe de sânge matinale, fără a jeun, care au de obicei cele mai mari concentrații ale zilei; nivelurile ulterioare pot fi cu 25 până la 50% mai mici. Prin urmare, testosteronul seric dintr-o probă à jeun sau una prelevată târziu în cursul zilei poate fi înșelător de mai mic decât „intervalul normal". La bărbați, aceste concentrații ating un vârf între 20 și 30 de ani și scad ușor între 30 și 40 de ani; nivelurile de testosteron scad apoi treptat, dar constant, după vârsta de 40 de ani. Testul de testosteron seric liber este deosebit de important pentru detectarea hipogonadismului la bărbații în vârstă, care au adesea niveluri crescute de globulină care leagă hormonii sexuali. Nivelurile scăzute de testosteron seric sunt evaluate prin măsurarea concentrațiilor serice de LH și FSH, care tind să fie ridicate la persoanele cu hipogonadism hipergonadotrop, dar niveluri scăzute sau scăzute la normal la bărbații cu hipogonadism hipogonadotrop. Persoanele cu niveluri scăzute de gonadotropină sunt evaluate în continuare pentru alte anomalii hipofizare, inclusiv hiperprolactinemia.

Testosteronul stimulează eritropoieza la bărbați, astfel încât numărul normal de globule roșii este mai mare la bărbați decât la femei; anemia ușoară este frecventă la bărbații cu hipogonadism, rezultând un număr de globule roșii sub intervalul normal. - Densitometria osoasă este recomandată la pacienții cu hipogonadism prelungit. Bărbații cu osteoporoză severă necesită tratament cu bifosfonați și vitamina D, pe lângă terapia de substituție cu testosteron (vezi Osteoporoză).

Majoritatea testelor radioimunoenzimatice și a testelor imunosorbente legate de enzime pentru testosteron sunt inexacte la concentrații serice sub 300 ng/100 mL. Cele mai precise teste de testosteron se bazează pe extracție și cromatografie , urmate de spectrometrie de masă sau imunotest. Cea mai bună metodă de a măsura testosteronul liber este prin calcul, bazat pe măsurători precise ale testosteronului și globulinei care leagă hormonii sexuali.

1. Hipogonadism hipogonadotrop. Prolactina serică (PRL) este măsurată și poate fi crescută din mai multe motive (Tabelul 26-2). La pacienții cu ginecomastie, se poate recomanda screening pentru deficitul parțial de 17-cetosteron reductază cu cuantificarea androstendionei serice și a estronei, deoarece acești hormoni sunt crescuți în această tulburare. Hipoplazia adrenală congenitală legată de cromozomul X este o afecțiune rară în care o mutație a genei *DAX-1* provoacă hipogonadism hipogonadotrop și azoospermie, prezentând adesea în adolescență; insuficiența adrenală primară asociată se manifestă în copilărie, dar poate rămâne nedetectată până la vârsta adultă. Nivelurile serice de estradiol pot fi crescute la persoanele cu ciroză și în cazuri rare de tumori secretoare de estrogen (tumora cu celule Leydig a testicululuui sau carcinomul adrenal). Bărbații fără o cauză identificabilă de hipogonadism hipogonadotrop trebuie evaluați pentru a exclude hemocromatoza; se efectuează, de asemenea, un RMN al regiunii pituitare și hipotalamice pentru a identifica o tumoră sau o altă leziune (vezi Hipopituitarism).

2. Hipogonadism hipergonadotrop. Bărbații cu hipogonadism hipergonadotrop au niveluri serice scăzute de testosteron, cu creșteri compensatorii ale FSH și LH. Sindromul Klinefelter poate fi confirmat prin cariotipare sau prin măsurarea transcriptazei specifice X inactive leucocitare. Biopsia testiculară este de obicei utilizată numai la persoanele tinere la care cauza hipogonadismului primar este necunoscută.

► Tratament

Nu se știe dacă concentrația scăzută de testosteron liber în hipogonadismul masculin are efecte adverse asupra forței fizice, libidoului și funcției cognitive sau dacă pacienții vor beneficia de terapia de substituție a testosteronului. Un ciclu de substituție a testosteronului poate fi inițiat la aceste persoane, la discreția medicului. Cu toate acestea, atunci când nivelurile scăzute de testosteron seric sunt însoțite de niveluri crescute de hormon luteinizant seric, terapia de substituție a testosteronului este de obicei benefică.

Terapia de substituție cu testosteron este tratamentul standard pentru hipogonadism. Este prudent să se evalueze pacienții mai în vârstă pentru cancerul de prostată înainte de inițierea terapiei cu testosteron. Acest hormon ajută la inversarea disfuncției sexuale și a atrofiei musculare. Pacienții cu sindrom Klinefelter au un risc mai mic de a dezvolta probleme de fluență a vorbirii dacă administrarea de testosteron este inițiată la momentul pubertății normale.

Gelul topic cu testosteron a devenit metoda preferată de administrare a hormonului. Formularea 1% este disponibilă comercial (plicuri de 2,5 g și 5 g); o formă este inodoră, în timp ce cealaltă are un miros de mosc. Doza inițială este de 5 g (50 mg de testosteron) aplicată o dată pe zi pe pielea curată și uscată de pe umeri, extremități superioare sau abdomen. Pielea acționează ca un rezervor, eliberând lent aproximativ 10% din testosteron în fluxul

sanguin; concentrațiile serice ating un nivel stabil în decurs de una până la trei zile. Gelul nu trebuie aplicat pe organele genitale. Stoarceți întregul conținut al plicului în palma mâinii și aplicați imediat. După aplicarea gelului cu testosteron, pacientul trebuie să se spele pe mâini și să lase locul de aplicare să se usuce timp de 5 până la 10 minute înainte de a îmbrăca o cămașă, pentru a preveni spălarea gelului de pe piele. Purtarea unei cămăși este esențială în contactul cu femei sau copii pentru a preveni transferul de testosteron. Concentrațiile serice de hormoni sunt măsurate la 14 zile de la începerea tratamentului; dacă acestea rămân sub normal sau răspunsul clinic este inadecvat, doza poate fi crescută la 7,5 sau 10 g.

Sistemele transdermice de testosteron (plasturi cutanați) sunt disponibile în două formule pentru aplicare pe piele (cu excepția organelor genitale): una, la o doză de 5 mg pe zi, lasă un reziduu lipicios, dar provoacă puțină iritație a pielii; cealaltă aderă mai ferm la piele, deși poate provoca mai multă iritație. Ambele produc concentrații fiabile de testosteron, puțin mai mici decât cele obținute prin injecții. Sistemele cu plasturi au și dezavantaje, deoarece sunt incomode și scumpe.

Hipogonadismul poate fi tratat și cu testosteron parenteral (enantat sau cipionat). Doza uzuală este de 300 mg intramuscular la fiecare trei săptămâni sau 200 mg la fiecare două săptămâni. Preparatul este pe bază de ulei și se administrează aproape întotdeauna în regiunea fesieră. Doza se ajustează în funcție de răspunsul pacientului.

Preparatele androgenice orale includ metiltestosteron și fluoximeteron; acestea rareori provoacă tumori hepatice sau peliză hepatică în cazul utilizării prelungite. Icterul colestatic apare la 1 până la 2% dintre pacienți, dar aproape întotdeauna se rezolvă după întreruperea administrării medicamentului. Androgenii orali nu sunt la fel de eficienți ca testosteronul parenteral.

Bărbații cu sindrom Klinefelter mozaic (de exemplu, 46,XY/47,XXY) pot fi fertili. Cu toate acestea, cei cu sindromul fără mozaicism (de exemplu, 47,XXY) sunt azoospermici; fertilitatea poate fi obținută prin recuperarea spermatozoizilor testiculari și injectarea intracitoplasmatică *in vitro a spermatozoizilor* (ICSI) într-un ovul.

Terapia de substituție cu testosteron poate determina o scădere minimă a concentrațiilor serice de HDL și niciun efect asupra concentrațiilor de LDL; acest tip de substituție nu s-a dovedit niciodată că va crește incidența bolilor cardiovasculare , a infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral.

Tratamentul cu testosteron poate agrava hiperplazia benignă de prostată (HBP). Cu toate acestea, agravarea problemelor urinare este mai puțin frecventă. La bărbații cu HBP, finasterida poate fi administrată împreună cu testosteronul pentru a reduce dimensiunea prostatei. Incidența cancerului de prostată nu pare să crească în cazul tratamentului cu testosteron ; cu toate acestea, este contraindicat în prezența cancerului de prostată activ. La bărbații cu vârsta peste 50 de ani, nivelurile antigenului specific prostatei (PSA) trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului cu testosteron și anual în timpul tratamentului. Bărbații cu hipogonadie care au suferit prostatectomie pentru cancer de prostată de grad scăzut și au rămas în remisie completă timp de mai mulți ani pot fi tratați cu prudență cu testosteron, cu condiția ca nivelurile serice de PSA să fie monitorizate cu un test sensibil.

Unii pacienți care primesc terapie cu testosteron prezintă eritrocitoză. Această afecțiune este mai frecventă în cazul injecțiilor intramusculare de enantat de testosteron comparativ cu preparatele transcutanate; este deosebit de prevalentă la bărbații care primesc enantat de testosteron intramuscular în doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Cu toate acestea, nu a fost raportată o incidență crescută a evenimentelor tromboembolice.

Tratamentul cu testosteron tinde să agraveze apneea în somn la bărbații în vârstă, probabil datorită efectelor sale asupra sistemului nervos central. Se recomandă monitorizarea apneei în somn în timpul tratamentului, împreună cu o evaluare formală care include pulsoximetria peste noapte la toate persoanele cu risc crescut. Riscul aproximativ de a dezvolta apnee în somn poate fi calculat prin cuantificarea „circumferinței gâtului ajustate" folosind următorul algoritm: măsurați circumferința gâtului în centimetri, adăugați 4 cm dacă persoana are hipertensiune arterială, adăugați 3 cm dacă sforăie și adăugați 3 cm dacă se îneacă sau gâfâie în majoritatea nopților. O circumferință gâtului ajustată mai mică de 43 cm indică un risc scăzut; 43 până la 48 cm indică un risc moderat; iar o circumferință mai mare de 48 cm sugerează un risc ridicat.

Bărbații care primesc terapie cu testosteron prezintă adesea o creștere a acneei, care este de obicei ușoară și tolerabilă; uneori, este necesar tratament topic pentru această afecțiune sau o reducere a dozei de substituție hormonală. În timpul terapiei cu testosteron au fost raportate cazuri de creștere a presiunii intraoculare. La începutul terapiei de substituție hormonală, unii pacienți dezvoltă ginecomastie ușoară, care tinde să se rezolve spontan; trecerea de la injecțiile cu testosteron la gel transdermic poate ameliora această afecțiune.

► Prognosticul hipogonadismului masculin

Dacă hipogonadismul este rezultatul unei leziuni a glandei pituitare, prognosticul este cel al bolii primare (de exemplu, tumoră, necroză). Când se administrează testosteron, prognosticul pentru restabilirea virilității este bun.

Foresta C. Evaluarea clinică și metabolică a subiecților cu disfuncție erectilă: o analiză cu o schemă logică propusă. Int J Androl. 2009 iunie;32(3):198-211. [PMID: 19076256]
Gooren LJ. Progrese în terapia de substituție a testosteronului. Front Horm Res. 2009;37:32-51. [PMID: 19011287]
Raynaud JP. Sindromul deficitului de testosteron: tratament și risc de cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009 Mar;114 (1-2): 96-105. [PMID: 19429438]
Sokol RZ. Endocrinologia infertilității masculine: evaluare și tratament. Semin Reprod Med. 2009 Mar;27(2):149-58. [PMID: 19247916]

TUMORES TESTICULARES EN ADULTOS (vezi și cap. 39)

Aproximativ 95% din neoplasmele testiculare provin din celulele germinale (seminoame sau non-seminoame). Seminoamele nu produc alfa-fetoproteină, dar aproximativ 5 până la 10% produc -gonadotropină corionică umană. Pe de altă parte, tumorile non-seminoame produc concentrații mari ale unuia sau ambilor markeri menționați anterior în aproape 90% din cazuri. Bărbații cu boli hepatice pot avea niveluri înșelător de ridicate de alfa-fetoproteină. Aproape toate tumorile celulelor germinale sunt sensibile la chimioterapia combinată pe bază de cisplatină. Se recomandă depozitarea spermei.

Până la 5% din tumorile testiculare provin din celulele Leydig sau Sertoli. Tumorile celulelor Leydig tind să producă estrogeni (75%) și, în consecință, provoacă ginecomastie și impotență; uneori eliberează androgeni, ducând la o formă de pubertate precoce la băieți. Tumorile celulelor Sertoli pot produce, de asemenea, estrogeni (30%), provocând feminizare; ginecomastia este probabil datorată secreției de hCG (25%).

Unele tumori testiculare sunt mici și nu sunt palpabile, însă secretă cantități suficiente de hCG sau estrogen pentru a provoca ginecomastie sau impotență. Ecografia testiculară ajută la detectarea excrescențelor mici.

După orhiectomia unilaterală pentru cancer testicular, concentrațiile ridicate de FSH înainte de orice tratament suplimentar indică un risc crescut de cancer la nivelul testiculului rămas.

CRIPTORHIDISM

La aproximativ 20% dintre sugarii prematuri sau cu greutate mică la naștere și la 3 până la 6% dintre sugarii născuți la termen, unul sau ambele testicule lipsesc din scrot la naștere. Criptorhidia este identificată la 1 până la 2% dintre copiii cu vârsta peste un an, dar trebuie diferențiată de testiculele retractile, care nu necesită tratament. Criptorhidia trebuie corectată înainte de vârsta de 12 până la 24 de luni pentru a reduce riscul de infertilitate, care apare la până la 75% dintre persoanele cu criptorhidie bilaterală și la 50% dintre cele cu criptorhidie unilaterală. Cu toate acestea, încă nu este clar dacă o astfel de orhiopexie precoce îmbunătățește fertilitatea pe termen lung. Unele persoane au hipogonadism subiacent.

Incidența generală a neoplaziei testiculare semnificative este de aproape 0,002% la bărbații normali, 0,06% la cei cu criptorhidism și de până la 5% la subiecții cu testicule intra-abdominale.

Dacă testiculele nu sunt palpabile, se poate solicita o ecografie sau un RMN pentru a le localiza. Un tratament alternativ implică administrarea a 1.500 de unități de hCG zilnic, intramuscular, timp de trei zile, ceea ce, dacă sunt prezente testicule, produce o creștere semnificativă a testosteronului. Tratamentul cu hCG are o rată de atrofie testiculară de aproximativ 25%.

Orhiopexia reduce riscul de neoplazie atunci când este efectuată înainte de vârsta de 10 ani. După pubertate, orhiectomia este o opțiune pentru testiculele intraabdominale.

Husmann DA. Coborârea testiculară: o ipoteză și o trecere în revistă a controverselor actuale. Pediatr Endocrinol Rev. 2009 iunie;6(4): 491-5. [PMID: 19550384]

Wood H.M. și colab. Criptorhidia și cancerul testicular: separarea faptelor de ficțiune. J Urol. 2009 Feb;181(2):452-61. [PMID: 19084853]

GINECOMASTIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Creșterea glandei mamare masculine, adesea asimetrică sau unilaterală.
- Ginecomastia glandulară caracterizată prin sensibilitate .
- Ginecomastia adipoasă, aproape întotdeauna insensibilă.
- Trebuie distins de tumori și mastită.

Informații generale

Termenul ginecomastie se referă la glandele mamare masculine cu aspect feminin. Ginecomastia pubertală este frecventă, iar mărirea se rezolvă aproape întotdeauna spontan în decurs de un an. Aceasta este foarte frecventă la adolescenții înalți sau supraponderali. Ginecomastia apare la aproximativ 50% dintre sportivii care utilizează excesiv androgeni și steroizi anabolizanți; apare în sindromul Klinefelter, care afectează aproximativ 1 din 500 de bărbați (vezi secțiunea Sindromul Klinefelter). Ginecomastia se poate dezvolta la persoanele infectate cu HIV care primesc terapie antiretrovirală extrem de activă (HAART), în special la bărbații care iau efavirenz sau didanozină; creșterea sânilor se rezolvă spontan la 73% dintre persoane în decurs de nouă luni. Ginecomastia este frecventă la persoanele în vârstă, în special atunci când există creștere în greutate. Cu toate acestea, poate fi primul semn al unei afecțiuni grave.

Cauzele ginecomastiei sunt foarte diverse (Tabelul 26-14).

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Ginecomastia este clasificată în funcție de severitatea sa: I, ușoară; II, moderată; III, severă. Ginecomastia adipoasă este aproape întotdeauna difuză și lipsită de sensibilitate. Creșterea glandulară de sub areolă poate fi sensibilă. Ginecomastia pubescentă este caracterizată prin creșterea sensibilă, discoidă a țesutului mamar, cu diametrul de 2 până la 3 cm, sub areolă.

B. Date de laborator

Este important să se măsoare concentrațiile plasmatice de PRL (vezi Hiperprolactinemie) și subunitatea p a hCG (p-hCG). Concentrațiile detectabile de p-hCG indică prezența unei tumori testiculare (celule germinale sau celule Sertoli) sau a unui alt cancer (de obicei pulmonar sau hepatic). Concentrații reduse detectabile ale subunității serice p a gonadotropinei corionice umane (mai puțin de 5 mUI/ml) pot fi raportate la bărbații cu hipogonadism primar și niveluri serice ridicate de LH dacă testul subunității p prezintă o reacție încrucișată cu LH. Măsurătorile plasmatice de testosteron și LH sunt valoroase pentru diagnosticarea hipogonadismului primar sau secundar. În hipogonadismul primar, se observă concentrații scăzute de testosteron și concentrații ridicate de LH. Concentrațiile ridicate de testosteron și LH caracterizează rezistența parțială la androgeni. Estradiolul seric este măsurat, dar este aproape întotdeauna normal: niveluri crescute pot rezulta din tumori testiculare, creșterea subunității P a gonadotropinei corionice umane, boli hepatice, obezitate, tumori suprarenale (rare), hermafroditism adevărat (mai puțin frecvent) sau mutații de tip „gain-of-function” care afectează gena aromatazei (rar). Testele de estradiol nu detectează mulți estrogeni și substanțe cu activitate estrogenică. De asemenea, se măsoară nivelurile serice de TSH (sensibil) și tiroxină liberă. Cariotiparea (pentru sindromul Klinefelter) se efectuează la bărbații cu ginecomastie persistentă de cauză necunoscută.

Investigarea cazurilor neclare trebuie să includă radiografia toracică pentru a căuta carcinom metastatic sau bronhogen. Biopsia cu ac pentru examinare citologică poate fi efectuată în zonele cu - mărire a sânilor la bărbați (în special când sunt unilaterale sau asimetrice) pentru a distinge ginecomastia de tumori sau mastită.

Tratament

Ginecomastia puberală se remite adesea spontan în decurs de unu până la doi ani. Ginecomastia indusă de medicamente se remite după retragerea agentului cauzal. Spironolactona poate fi întreruptă cu un antagonist selectiv al aldosteronului, cum ar fi eplerenona. Persoanele cu ginecomastie dureroasă sau persistentă pot fi tratate cu măsuri medicale, care sunt de obicei continuate timp de nouă până la douăsprezece luni.

Terapia cu modulator selectiv **al receptorilor de estrogen** (SERM) este mult mai eficientă în tratarea ginecomastiei glandulare („sferice”) decât a ginecomastiei difuze cu celule grase. Exemple de SERM includ raloxifenul și tamoxifenul. Au fost publicate date care sugerează că raloxifenul administrat oral, în doză de 60 mg zilnic, ar putea fi cel mai eficient tratament.

Tratamentul cu **inhibitori de aromatază** (IA) , cum ar fi anastrozolul și letrozolul, este destul de eficient împotriva ginecomastiei. Administrarea orală a 1 mg de anastrozol zilnic reduce semnificativ volumul sânilor la adolescente pe parcursul a șase luni de tratament. Nivelurile serice de estrogen scad ușor, în timp ce nivelurile de progesteron cresc semnificativ. Printre preocupările legate de administrarea IA pe termen lung la adolescente se numără potențialul de a induce osteoporoză și de a întârzia fuziunea epifizară, ceea ce ar putea duce la creșterea înălțimii la vârsta adultă.

Corecția chirurgicală este rezervată pacientelor cu ginecomastie persistentă sau severă, deoarece rezultatele sunt adesea

dezamăgitoare. Rezultate acceptabile pot fi obținute prin liposucție transaxilară asistată endoscopic și mastectomie subcutanată. În general, este prudent să se trateze bărbații cu ginecomastie numai dacă aceasta este o problemă persistentă și jenantă pentru ei.

Braunstein GD. Practică clinică. Ginecomastie. N Engl J Med. 20 septembrie 2007;357(12):1229-37. [PMID: 17881754]
Devalia HL și colab. Concepte actuale în ginecomastie. Chirurg. Aprilie 2009; 7(2):114-9. [PMID: 19408804]
Eckman A și colab. Ginecomastia indusă de medicamente. Opinia experților Drug Saf. 2008 noiembrie;7(6):691-702. [PMID: 18983216]
Haynes BA și colab. Ginecomastia masculină. Mayo Clin Proc. 2009 august; 84(8): 672. [PMID: 19648382]
Mauras N și colab. Farmacocinetica și farmacodinamica anastrozolului la băieții pubertali cu ginecomastie recentă. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):2975-8. [PMID: 19470631]

AMENOREE ȘI MENOPAUZĂ (VEZI ȘI CAPITOLUL 18)

AMENOREE PRIMARĂ

Menarha apare de obicei între 11 și 15 ani (media în Statele Unite este de 12,7 ani). Absența acesteia este cunoscută sub numele de „amenoree primară", iar evaluarea începe: 1) la vârsta de 14 ani dacă menstruația nu a început și nu există dezvoltare a sânilor sau înălțimea este cu 3% sub medie sau 2) la vârsta de 16 ani dacă nu a apărut menarha.

► Cauzele amenoreei primare

Cauzele amenoreei primare includ tulburările hipotalamo-hipofizare, hiperandrogenismul, tulburările ovariene, pseudohermafroditismul, tulburările uterine și sarcina.

A. Cauze hipotalamo-hipofizare (cu FSH scăzut sau normal)

Deficiența genetică a hormonului de eliberare a gonadotropinei și a gonadotropinelor poate fi o anomalie izolată sau asociată cu alte deficiențe hipofizare sau tulburări olfactive (sindromul Kallmann). Leziunile hipotalamice, în special craniofaringiomul, sunt probabile. Tumorile hipofizare pot să nu fie secretoare sau producătoare de prolactină sau GH. Sindromul Cushing poate rezulta din tratamentul cu corticosteroizi, o tumoră adrenală secretoare de cortizol sau o tumoră hipofizară producătoare de ACTH. Hipotiroidismul întârzie adolescența. Traumatismul cranian sau encefalita sunt cauze posibile ale deficitului de gonadotropină. Amenoreea primară poate rezulta, de asemenea, din întârzierea constituțională a adolescenței, boli organice, exerciții fizice intense (de exemplu, *balet, atletism),* - evenimente stresante din viață, diete sau anorexie nervoasă. Cu toate acestea, nu trebuie presupus că aceste situații explică amenoreea fără a efectua o evaluare fizică și endocrină (vezi Hipopituitarism).

B. Hiperandrogenism (cu FSH normal sau scăzut)

Excesul de testosteron poate rezulta din tumori suprarenale sau hiperplazie suprarenală din cauza anomaliilor enzimelor steroidogenezei, cum ar fi deficitul de P450c21 (cu pierdere de sare) sau deficitul de P450c11 (cu hipertensiune arterială). Tumorile ovariene sau ovarele polichistice secretă, de asemenea, exces de testosteron. Steroizii androgeni sunt o altă cauză a acestui sindrom.

C. Cauze ovariene (cu FSH crescut)

Disgeneza gonadică (sindromul Turner și variantele [vezi mai jos]) este o cauză frecventă a amenoreei primare. Insuficiența ovariană autoimună este o cauză frecventă. Unele deficiențe neobișnuite ale anumitor enzime implicate în steroidogeneza ovariană duc la hipogonadism primar fără virilizare: deficitul de hidroxisteroid-3β dehidrogenază (insuficiență adrenală cu niveluri serice scăzute de 17-hidroxiprogesteron) și deficitul de P450c17 (hipertensiune arterială și hipokaliemie cu niveluri serice ridicate de 17-hidroxiprogesteron). Deficitul total al activității aromatazei P450 (P450arom) duce la hipogonadism feminin asociat cu ovare polichistice, statură înaltă, osteoporoză și virilizare.

D. Pseudohermafroditism (cu nivel crescut de LH)

O alterare enzimatică a sintezei testosteronului se poate manifesta la o fată fenotipică cu imaturitate sexuală și amenoree primară. Rezistența completă la androgeni (feminizarea testiculară) se prezintă ca o tânără fenotipică fără păr pubian, dar cu dezvoltare normală a sânilor și amenoree primară. În ambele cazuri, există o absență a uterului și se observă testicule intraabdominale sau criptorhidie. Testiculele abdominale sunt îndepărtate chirurgical. Aceste paciente sunt tratate ca femei normale, dar sunt infertile și hipogonadice.

E. Cauze uterine (cu FSH normal)

Absența congenitală sau malformația uterului poate fi cauza amenoreei primare, la fel ca și endometrul atrofic sau non-responsiv. Ocazional, un himen imperforat este motivul absenței menstruației vizibile.

F. Sarcină (cu niveluri ridicate de hCG)

Sarcina poate fi cauza amenoreei primare, chiar și atunci când - pacienta neagă că ar fi avut relații sexuale anterioare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

La pacientele cu amenoree primară, sunt necesare un istoric medical amănunțit și un examen fizic pentru a căuta semne ale tulburărilor menționate anterior. Durerile de cap sau tulburările de vedere sugerează o tumoră hipotalamică sau hipofizară. Pot fi prezente semne de sarcină. Trebuie evaluate tensiunea arterială, acneea și hirsutismul . Statura mică apare dacă există un deficit de hormon de creștere sau hormon tiroidian. Statura mică cu manifestări de disgenezie gonadală indică sindromul Turner (vezi mai jos). Testul olfactiv poate detecta sindromul Kallmann. Obezitatea și statura mică pot fi semne ale sindromului Cushing. Statura înaltă este probabil datorată eunuchoidismului sau gigantismului. Hirsutismul și virilizarea sugerează excesul de testosteron.

Este esențială efectuarea unui examen pelvin extern și a unui examen rectal pentru a evalua permeabilitatea himenului și prezența uterului.

B. Date de laborator

Evaluarea endocrină include cuantificarea serică a FSH, LH, PRL, testosteronului, TSH, tiroxinei libere și gonadotropinei corionice umane (test de sarcină). Pacientele cu virilizare sau hipertensiune arterială necesită, de asemenea, măsurarea electroliților serici și teste hormonale suplimentare. La fetele cu niveluri normale scăzute de FSH și LH, în special cele cu PRL crescut, se efectuează RMN al hipotalamusului și glandei pituitare. Fetele cu uter normal și niveluri crescute de FSH, fără caracteristici tipice ale sindromului Turner, necesită uneori analiza cariotipului pentru a diagnostica mozaicismul cromozomului X.

► Tratament

Tratamentul pentru amenoreea primară se concentrează pe cauza subiacentă. Fetele cu hipogonadism permanent sunt tratate cu terapie de substituție estrogenică (vezi mai jos).

Gamboa S și colab. Întrebări clinice. Care este cea mai bună modalitate de a gestiona sportivele cu amenoree? J Fam Pract. 2008 Nov;57(11):749-50. [PMID: 19006626]
Comitetul de Practică Medică al Societății Americane de Medicină Reproductivă. Evaluarea actuală a amenoreei. Fertile Steril. 2008 Nov;90(5 Suppl): S219-

25. [PMID: 19007635]

AMENOREE SECUNDARĂ ȘI MENOPAUZĂ

Amenoreea secundară este definită ca absența menstruației timp de trei luni consecutive la femeile care au avut menarhă. Menopauza este definită ca episodul terminal al menstruației naturale; este un diagnostic retrospectiv care se pune aproape întotdeauna după șase luni de amenoree.

► Cauze

Cauzele amenoreei secundare includ sarcina, tulburările hipotalamo-hipofizare, hiperandrogenismul, anomaliile uterine, insuficiența ovariană prematură și menopauza.

A. Sarcină (nivel crescut de gonadotropină corionică umană)

Sarcina este cea mai frecventă cauză de amenoree secundară la femeile de vârstă reproductivă. Diagnosticul diferențial include - secreția ectopică rară de gonadotropină corionică umană în coriocarcinom sau carcinom bronhogen.

B. Cauze hipotalamo-hipofizare (cu FSH normal sau scăzut)

Hipotalamusul trebuie să elibereze hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) într-o manieră pulsatilă pentru ca glanda pituitară să secrete gonadotropine. Impulsurile de GnRH care apar mai mult de o dată pe oră promovează secreția de LH; impulsurile mai puțin frecvente promovează secreția de FSH. În ciclurile ovulatorii normale, impulsurile de GnRH din faza foliculară sunt rapide și promovează sinteza de LH și ovulația; apoi se secretă progesteron luteal ovarian, ceea ce încetinește impulsurile de GnRH, inducând secreția de FSH în timpul fazei luteale. Majoritatea - femeilor cu amenoree hipotalamică au impulsuri de GnRH persistent de frecvență scăzută.

Amenoreea secundară „hipotalamică" poate rezulta în urma unor evenimente stresante din viață, cum ar fi examenele școlare sau plecarea de acasă. Aceste femei au de obicei un istoric de dezvoltare sexuală normală și menstruație neregulată de la menarhă. Amenoreea poate rezulta, de asemenea, din cauza unei diete stricte, a exercițiilor fizice intense, a bolilor organice sau a anorexiei nervoase. Administrarea intratecală de opioide provoacă amenoree la majoritatea femeilor. Nu trebuie presupus că aceste situații cauzează amenoree fără o evaluare fizică și endocrină amănunțită. Pacientele tinere cu evaluare normală și rezultate normale ale testelor de sevraj la progesteron prezintă secreție aciclică de gonadotropină, care duce la anovulație. Aceste paciente se recuperează de obicei spontan, dar evaluările regulate și un test de sevraj la progesteron trebuie efectuate la fiecare trei luni pentru a monitoriza pierderea efectului estrogenic.

Nivelurile crescute de prolactină, indiferent de cauză (vezi mai sus, hiperprolactinemia), pot provoca amenoree. Tumorile pituitare sau alte leziuni pot provoca hipopituitarism. Excesul de corticosteroizi, indiferent de cauză, suprimă gonadotropinele.

C. Hiperandrogenism (cu FSH normal până la scăzut)

Nivelurile crescute de testosteron seric cauzează hirsutism, virilizare și amenoree. În PCOS, impulsurile de GnRH rămân rapide, promovând sinteza LH cu secreție excesivă de androgeni; scăderea secreției de FSH afectează maturarea foliculară. Administrarea de progesteron atenuează rata impulsurilor de GnRH, promovând secreția de FSH și inducând maturarea foliculară. Cauzele neobișnuite includ deficitul de P450c21 suprarenal, malignitățile ovariene sau suprarenale, secreția ectopică de ACTH dintr-o tumoră malignă și boala Cushing. Steroizii anabolizanți cauzează, de asemenea, amenoree.

D. Cauze uterine (cu FSH normal)

Infecția uterină este frecventă după naștere sau după dilatare și chiuretaj (D&C), dar poate apărea și spontan. Endometrita tuberculoasă sau schistosomiasică trebuie suspectată în zonele endemice. Cicatricile endometriale sunt probabile, ducând la amenoree (sindromul Asherman). Aceste femei prezintă aproape întotdeauna simptome premenstruale lunare. Nivelurile de estrogen din vagin sunt normale.

E. Insuficiență ovariană prematură (cu niveluri crescute de FSH)

Aceasta se referă la hipogonadismul primar care apare înainte de vârsta de 40 de ani. Afectează aproximativ 1% dintre femei. Aproximativ 30% din aceste cazuri se datorează tulburărilor autoimune care vizează ovarul. Aproximativ 8% rezultă din mozaicismul cromozomului X. Alte cauze includ ooforectomia chirurgicală bilaterală, radioterapia pentru o tumoră pelviană malignă și chimioterapia. Femeile care au suferit o histerectomie tind să prezinte insuficiență ovariană prematură, chiar dacă ovarele sunt lăsate intacte. Alte cauze includ distrofia miotonică, galactozemia și ooforita cauzată de oreion. Poate fi, de asemenea, o tulburare familială sau idiopatică. Insuficiența ovariană este aproape întotdeauna ireversibilă.

F. Menopauza (cu niveluri ridicate de FSH)

Climactericul este definit ca perioada de declin fiziologic natural al funcției ovariene; durează aproape întotdeauna în jur de 10 ani. Până la vârsta de 40 de ani, foliculii ovarieni rămași sunt cei mai puțin sensibili la gonadotropine. Sunt necesare concentrații mai mari de FSH pentru a stimula secreția de estradiol. De fapt, nivelurile de estradiol pot crește la începutul climactericului.

În Statele Unite, vârsta normală pentru menopauză variază între 48 și 55 de ani, cu o medie de 51,5 ani. Nivelurile serice de estradiol scad; estrogenul rămas după menopauză este estrona, derivată în principal din aromatizarea periferică a androstendionei suprarenale. Obezitatea și bolile hepatice intensifică această producție periferică de estronă. Diferențele individuale în ceea ce privește nivelurile de estronă explică parțial de ce simptomele menționate sunt minime la unele femei, dar severe la altele.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Toate femeile cu amenoree necesită un istoric medical complet și un examen fizic. Greața și sensibilitatea sânilor sunt semne tipice ale sarcinii timpurii. Cefaleea și defectele câmpului vizual sunt prezente în cazurile de tumori hipofizare sau hipotalamice. Manifestările de sete și poliurie justifică evaluarea; diabetul insipid implică leziuni hipotalamice. Gușa poate fi cauzată de hipertiroidism. Pierderea în greutate, diareea sau înnegrirea pielii sugerează insuficiență suprarenală. Pierderea în greutate cu distorsiunea imaginii corporale indică anorexia nervoasă. Glandele mamare sunt examinate cu atenție pentru galactoree, un semn comun al hiperprolactinemiei. Hirsutul sau virilizarea sunt indicative pentru hiperandrogenism. Manifestările hipercortisolismului (de exemplu, slăbiciune, modificări psihiatrice, hipertensiune arterială, obezitate centrală, hirsutism, piele subțire, echimoză) indică alcoolism sau sindromul Cushing. Semnele de acromegalie sau gigantism sugerează, de asemenea, o tumoră hipofizară. Este important să se detecteze semnele unei boli sistemice (de exemplu, ciroză, insuficiență renală). Mai multe medicamente pot crește nivelurile de PRL și pot provoca amenoree (vezi Hiperprolactinemia mai sus). Urmele de ac indică consumul de heroină sau amfetamină.

Simptomele psihologice ale menopauzei includ depresia și iritabilitatea. Femeile pot prezenta oboseală, insomnie, dureri de cap, scăderea libidoului sau simptome reumatice. Până la 80% dintre femei prezintă instabilitate vasomotorie (bufeuri) care durează de la câteva secunde la câteva minute. Bufeurile însoțite de transpirații

abundente pot fi mai intense noaptea sau declanșate de stres emoțional. Unele femei continuă să aibă menstruație timp de mai multe luni, în ciuda simptomelor deficitului de estrogen. Simptomele acute ale deficitului de estrogen descrise tind să se diminueze în intensitate la câțiva ani după menopauză. Cu toate acestea, aproape 35% dintre femei prezintă simptome timp de mai mult de cinci ani. Manifestările tardive ale deficitului de estrogen includ atrofia urogenitală cu uscăciune vaginală și dispareunie; pot apărea și disurie, polakiurie și incontinență. Activitatea osteoclastică crescută crește riscul de osteoporoză și fracturi. Pielea devine mai ridată.

B. Date de laborator

Deoarece sarcina este cea mai frecventă cauză de amenoree, la femeile de vârstă reproductivă se efectuează imediat un test seric sau de urină pentru gonadotropina corionică umană (test de sarcină). Un nivel crescut de hCG indică sarcina; rezultatele fals pozitive sunt mai puțin frecvente și apar în cazurile de secreție ectopică de gonadotropină corionică umană (de exemplu, coriocarcinom sau carcinom bronhogenic). Femeile fără un nivel crescut de hCG sunt supuse unor evaluări de laborator suplimentare, inclusiv nivelurilor serice de prolactină (PRL), hormon foliculostimulant (FSH), hormon luteinizant (LH), hormon tiroidiostimulant (TSH) și potasiu plasmatic. Hiperprolactinemia sau hipopituitarismul (fără o cauză evidentă; vezi Hipopituitarismul mai sus) justifică un studiu RMN al regiunii pituitare. De asemenea, se efectuează teste funcționale renale și hepatice de rutină (de exemplu, azot ureic sanguin, creatinină serică, bilirubină, fosfatază alcalină și alanin aminotransferază). La femeile cu hirsutism sau virilizare, se măsoară nivelurile serice de testosteron. Pacientele cu semne de hipercortizolism sunt supuse unui test de supresie cu dexametazonă peste noapte (1 mg) pentru screening inițial (vezi Sindromul Cushing mai sus). Femeile care nu sunt însărcinate și au rezultate normale ale analizelor de laborator pot primi un tratament de 10 zile cu un progestin (de exemplu, acetat de medroxiprogesteron, 10 mg zilnic); absența menstruației din cauza sevrajului indică deficit de estrogen sau anomalie uterină.

► Tratament

Hipogonadismul simptomatic este aproape întotdeauna tratat cu - terapie de substituție hormonală (vezi mai jos). Respirația lentă și profundă reduce, de asemenea, bufeurile. La femeile cu bufeuri severe care nu pot lua estrogen, gabapentina este foarte eficientă în doze orale de până la 800 mg la fiecare 8 ore; cu toate acestea, acest medicament este adesea însoțit de efecte secundare precum oboseală, dureri de cap, amețeli și afectare cognitivă. Tamoxifenul și raloxifenul oferă protecție osoasă, dar agravează bufeurile. O altă opțiune este tratamentul sau prevenirea osteoporozei postmenopauzale cu bifosfonați, cum ar fi alendronatul, risedronatul sau acidul zoledronic administrat intravenos (vezi Osteoporoza). Femeile cu niveluri scăzute de testosteron seric sunt predispuse la dorință sexuală hipoactivă, o afecțiune care răspunde la terapia de substituție cu testosteron în doze mici.

► Înlocuirea hormonală

Într-un studiu prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo, *Inițiativa pentru Sănătatea Femeilor din SUA* (WHI) a monitorizat 16.606 femei aflate la postmenopauză care au primit terapie de substituție hormonală numai cu estrogen. Un grup de control format din femei care au primit zilnic un placebo a fost comparat cu: 1) femei care au primit zilnic terapie de substituție hormonală orală combinată în doze convenționale (0,625 mg zilnic de estrogeni cabalini conjugați [CEE] cu 2,5 mg de acetat de medroxiprogesteron [MPA] zilnic) și 2) femei care au suferit o histerectomie și au primit doar estrogeni cabalini conjugați în doză de 0,625 mg zilnic.

Datele privind raportul risc-beneficiu din studiul *Women's Health Initiative* (descris mai târziu) au modificat semnificativ terapia de substituție hormonală postmenopauză. Pentru a reduce riscurile, schemele de substituție hormonală cu doze mai mici sunt acum preferate schemelor de dozare convenționale. Preparatele de estrogen, altele decât estrogenii conjugați ecvini, sunt din ce în ce mai favorizate. Preparatele de estrogen transdermice și vaginale sunt acum preferate înlocuirii orale. În plus, potențialele efecte adverse ale progestinelor sunt acum recunoscute, astfel încât femeile care iau doze foarte mici de substituție estrogenică le pot primi doar intermitent, dacă le primesc deloc. Doze mai mici de progestine sunt utilizate pentru terapia cu estrogen cu doze moderate până la mari. În plus, medicii tind acum să prescrie alte progestine decât acetatul de medroxiprogesteron sau dispozitivele intrauterine cu eliberare de progesteron.

Creșterea raportului dintre colesterolul lipoproteinelor cu densitate mică și colesterolul lipoproteinelor cu densitate mare crește riscul de arterioscleroză.

Întotdeauna trebuie efectuat un examen pelvin atent pentru a verifica dacă există mărire a uterului sau a anexiilor, pe lângă obținerea unei probe pentru un test Papanicolau și un test vaginal pentru a evalua efectele estrogenice. Mai multe evenimente stresante, precum și exercițiile fizice intense și dietele excesiv de restrictive,

A. Beneficiile terapiei de substituție estrogenică

Această terapie de substituție ameliorează sau elimină bufeurile și transpirațiile nocturne postmenopauză; îmbunătățește lubrifierea vaginală și, la unele femei, îmbunătățește și libidoul. Tulburările de somn sunt frecvente în timpul menopauzei și pot fi inversate prin înlocuirea estrogenului. Terapia de substituție a hormonilor sexuali ameliorează, de asemenea, durerile corporale și disfuncțiile fizice pe care le resimt unele femei în timpul menopauzei. Înlocuirea estrogenului nu previne ridurile faciale, deși poate îmbunătăți umiditatea în acea zonă, precum și grosimea pielii și poate reduce severitatea seboreei și a atrofiei. Terapia cu estrogen nu pare să reducă riscul de boală Alzheimer. Terapia de substituție menționată anterior, cu sau fără progestative zilnice sau ciclice, scade concentrațiile serice de lipoproteină(a) aterogenă. Îmbunătățirea colesterolului HDL seric este cea mai mare atunci când estrogenul nu este contracarat de progestative, dar se observă și la adăugarea unui astfel de produs.

1. Terapie de substituție estrogenică numai cu progestative (substituție hormonală fără progestative). În mod surprinzător, un studiu al Organizației Mondiale a Sănătății a constatat că femeile aflate la postmenopauză care au primit doze standard de estrogen în monoterapie au prezentat un risc mai mic de cancer la sân (cu șapte cazuri mai puține pe an la 10.000 de femei) comparativ cu un grup placebo. Acest studiu a constatat, de asemenea, că femeile care au primit estrogen au prezentat mai puține fracturi de șold (cu șase fracturi mai puține pe an la 10.000 de femei) comparativ cu grupul placebo. Chiar și „microdozele" transdermice de estradiol (0,014 mg/zi) îmbunătățesc densitatea osoasă. Estrogenii conjugați orali, fără progestative, nu au niciun efect perceptibil asupra funcției cognitive, mortalității generale, riscului de infarct miocardic sau cancerului colorectal. Terapia de substituție estrogenică în această variantă îmbunătățește controlul glicemic la femeile cu diabet zaharat de tip 2. De asemenea, îmbunătățește depresia perimenopauză, în timp ce adăugarea unui progestativ ar anula acest efect. Un studiu de 20 de ani efectuat pe 8.801 de femei care locuiesc într-o comunitate de pensionari a constatat că utilizarea estrogenului a fost asociată cu o supraviețuire prelungită. Ratele mortalității ajustate în funcție de vârstă au fost de 56,4 (la 1.000 de persoane-an) la femeile care nu au utilizat estrogen și de 50,4 în rândul celor care au utilizat hormonul timp de 15 ani sau mai mult.

2. Substituția estrogenică în combinație cu un progestativ (substituție hormonală combinată). Femeile care au primit

predisponen a la amenorrea, pero no deben asumirse como causas sin efectuar un estudio completo para identificar factores adicionales.

zilnic estrogen conjugat în doze standard și acetat de medroxiprogesteron (0,625 mg și respectiv 2,5 mg) timp de o medie de 5,6 ani au avut un risc mai mic de diabet (3,5%) comparativ cu cele care au primit placebo (4,2%). Aceste riscuri sunt dependente de doză. Dozele standard (de exemplu, estrogeni conjugați orali în doză de 0,625 mg/zi sau mai mare sau estradiol transdermic în doză de 0,05 mg/zi sau mai mare) prezintă riscuri mai mari decât dozele mai mici (0,3 mg/zi sau mai puțin pentru prima doză și 0,025 mg/zi sau mai puțin pentru cea de-a doua). Calea de administrare modifică, de asemenea, riscurile, deoarece estrogenii orali trec prin ficat și cresc producția de factori de coagulare de către acel organ (crescând astfel riscul de boli trombotice), în timp ce administrarea transdermică sau vaginală a estrogenilor nu crește semnificativ predispoziția la coagulare. Riscurile HRT depind și de administrarea estrogenului singur (fără progestine) sau cu progestine (terapie de substituție combinată).

1. Înlocuirea estrogenului numai cu progesteron (înlocuire hormonală fără progesteron). Înlocuirea cu doze standard de estrogen fără progesteron (0,625 până la 1,25 mg zilnic) crește riscul de hiperplazie endometrială și sângerare uterină disfuncțională, determinând femeile să întrerupă imediat utilizarea estrogenului. Dozele mult mai mici fără progesteron prezintă un risc mult mai mic de sângerare disfuncțională. Sângerările disfuncționale repetate necesită un examen pelvin și, eventual, o biopsie endometrială.

Dozele actuale de estrogen fără progestative cresc riscul de carcinom endometrial, dar riscul absolut este foarte scăzut. O *analiză a bazei de date Cochrane* nu a constatat un risc crescut de carcinom endometrial într-o analiză a 30 de studii clinice randomizate controlate. Prin urmare, dozele mai mici de estrogen fără progestative prezintă un risc neglijabil de apariție a acestui tip de cancer.

Administrarea de estrogeni fără opoziție în doze convenționale pentru perioade lungi de timp crește riscul de deces cauzat de cancer ovarian, deși riscul absolut este mic. Ratele anuale ale mortalității ajustate în funcție de vârstă cauzate de acest tip de cancer la femeile care primesc terapie de substituție estrogenică timp de 10 ani sau mai mult sunt de 64 la 100.000 în rândul utilizatoarelor actuale, 38 la 100.000 pentru fostele utilizatoare și 26 la 100.000 pentru femeile care nu au luat niciodată estrogeni. Se consideră că terapia de substituție estrogenică în doze mai mici reprezintă o creștere neglijabilă a riscului de cancer ovarian.

Women *'s Health Initiative* a raportat că dozele convenționale de estrogeni orali neoboși nu cresc riscul de cancer mamar; de fapt, s-au constatat mai puține cazuri de cancer mamar la femeile care au luat doar estrogeni, comparativ cu grupul placebo. Cu toate acestea, studiul *Women's Health Initiative* a fost oprit în 2002 din cauza unui risc crescut de accident vascular cerebral la femeile care au utilizat estrogeni orali conjugați la o doză de 0,625 mg zilnic; acest risc a fost de aproximativ 44 de cazuri la 10.000 de persoane-an, comparativ cu 32 la 10.000 de persoane-an la femeile care au luat un placebo. Nu se consideră că estrogenii transdermici sau transvaginali cresc riscul de accident vascular cerebral.

Terapia de substituție estrogenică în doze orale convenționale crește riscul de tromboză venoasă profundă. Aceasta poate provoca hipertrigliceridemie, în special la femeile cu hiperlipidemie preexistentă, care aproape niciodată nu duce la pancreatită. Terapia estrogenică postmenopauză crește, de asemenea, ușor riscul de calculi biliari și colecistită. Estrogenii administrați pe cale orală scad eficacitatea substituției hormonale de creștere. Aceste efecte secundare pot fi reduse sau evitate prin utilizarea de estrogeni administrați pe cale orală.

Femeile în vârstă care primesc terapie de substituție hormonală în doze convenționale pentru perioade prelungite prezintă un risc crescut de incontinență urinară. Unele paciente se plâng de edem sau mastalgie induse de estrogen. S-a raportat că terapia de substituție hormonală scade pragul convulsivant la unele femei cu epilepsie. Prolactinoamele hipofizare mari, netratate, pot crește atunci când sunt expuse la estrogen.

2. Înlocuirea estrogenilor cu un progestin (substituție hormonală combinată). Studiul Women *'s Health Initiative* a constatat că femeile care au primit doze orale convenționale de substituție hormonală combinată pentru o perioadă extinsă (estrogeni conjugați, 0,625 mg zilnic plus acetat de medroxiprogesteron, 2,5 mg zilnic) au prezentat un risc mai mare de tromboză venoasă profundă (3,5 la 1.000 de persoane-an) comparativ cu cele care au primit un placebo (1,7 la 1.000 de persoane-an).

Terapia combinată de substituție hormonală orală în doze convenționale crește riscul de infarct miocardic (24% sau șase infarcte miocardice suplimentare la 10.000 de paciente), aproape întotdeauna la femeile cu niveluri ridicate de colesterol din lipoproteine cu densitate mică (LLI) sau cu boală coronariană preexistentă. Riscul de infarct miocardic apare în principal în primul an de tratament. Această creștere este atribuibilă progestinului, deoarece grupul care a primit doar estrogen în studiul *Women's Health Initiative* nu a prezentat un risc crescut de infarct miocardic.

Terapia combinată de substituție hormonală orală (CORT) pe termen lung, în doze convenționale, crește densitatea osoasă și riscul de rezultate anormale ale mamografiei (9,4% comparativ cu 5,4% cu placebo). Există, de asemenea, un risc crescut de cancer mamar (opt cazuri la 10.000 de femei pe an, comparativ cu 6,5 cazuri la 10.000 de femei pe an pentru placebo); nu s-a observat niciun risc crescut de cancer mamar în cazul terapiei de substituție hormonală numai cu estrogen. Acest risc crescut de cancer mamar pare să afecteze în principal femeile relativ slabe, cu un indice de masă corporală (IMC) mai mic de 24,4. *Studiul privind sănătatea femeilor din Iowa* a raportat un risc crescut de cancer mamar în cazul terapiei de substituție hormonală singură la femeile care au consumat mai mult de 30 ml de alcool pe săptămână. Nu s-a observat niciun risc crescut la utilizatoarele de terapie de substituție hormonală cu afecțiuni benigne ale sânului sau cu antecedente familiale de cancer mamar. Femeile care dezvoltă dureri mamare noi în urma terapiei combinate de substituție hormonală au un risc mai mare de cancer mamar comparativ cu cele care nu o fac.

Studiul Mental al Inițiativei pentru Sănătatea Femeilor (WHIMS) a monitorizat efectul terapiei de substituție hormonală orală cu doze standard asupra funcției cognitive la femeile cu vârsta cuprinsă între 65 și 79 de ani. Această terapie nu a protejat femeile mai în vârstă de declinul cognitiv; de fapt, acestea au prezentat un risc mai mare de a dezvolta demență severă, cu o creștere de 23 de cazuri pe an la 10.000 de femei peste 65 de ani.

În studiul WHI, femeile care au primit terapie combinată de substituție hormonală orală în doze standard au fost expuse unui risc mai mare de accident vascular cerebral (31 la 10.000 de femei/an, comparativ cu 26 de accidente vasculare cerebrale la 10.000 de femei/an în grupul placebo). Riscul de accident vascular cerebral a fost, de asemenea, crescut de efectele hipertensiunii arteriale, diabetului și fumatului.

Femeile care au primit terapie de substituție combinată cu estrogen și progestativ nu au prezentat un risc crescut de cancer ovarian, dar au prezentat un risc crescut de a dezvolta astm.

Progestinele pot provoca modificări ale dispoziției, în special la femeile cu antecedente de tulburare disforică premenstruală. Progestinele din ciclurile menstruale pot perturba

C. Agenți de substituție hormonală

1. Estrogeni administrați oral. Preparatele de estrogeni administrați oral cuprind estrogeni conjugați (0,3, 0,45, 0,625, 0,9 și 1,25 mg); etinilestradiol (20 și 50 mcg); estradiol (0,5, 1, 1,5 și 2 mg); estropipat (0,75, 1,5, 3 și 6 mg); estrogeni esterificați de origine vegetală (cum ar fi Menest, Estratab, în doze de 0,3, 0,625 și 2,5 mg)

predisponen a la amenorrea, pero no deben asumirse como causas sin efectuar un estudio completo para identificar factores adicionales.

și estrogeni sintetici (cum ar fi Cenesian, 0,3, 0,625, 0,9 și 1,25 mg).

Preparatele orale de estrogen-plus-progesteron includ estrogen conjugat și acetat de medroxiprogesteron (Prempro în doze de 0,3/1,5; 0,45/1,5; 0,625/2,5 și 0,625/5); estrogen conjugat timp de 14 zile într-un ciclu cu estrogeni conjugați și acetat de medroxiprogesteron timp de 14 zile (Premphase, în doze de 0,625, 0,625/5); estradiol cu acetat de noretindronă (Activella, în doze de 1/0,5); etinilestradiol cu acetat de noretindronă (Femhrt într-o doză de 1/5, comprimat de 5 mcg/1 mg) și estradiol cu norgestimat (Ortho-Prefest, secvență de estradiol, 1 mg/zi timp de trei zile, alternând cu o combinație de 1 mg estradiol/0,09 mg norgestimat în fiecare zi, timp de trei zile). Contraceptivele orale pot fi utilizate și în terapia combinată de substituție hormonală.

2. Estradiol transdermic. Estradiolul poate fi administrat sistemic folosind diverse dispozitive transdermice. Absorbția pe această cale este oarecum variabilă; prin urmare, această metodă de administrare nu este potrivită pentru toate femeile.

A. Sisteme transdermice care conțin estradiol amestecat cu un adeziv. Aceste sisteme tind să provoace iritații minime ale pielii. Dintre următoarele preparate, plasturii Vivelle-Dot sunt cei mai mici și mai puțin incomozi. Preparatele disponibile comercial includ: Esclim, Vivelle și Vivelle-Dot (0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 sau 0,1 mg/zi), pentru varianta de înlocuire de două ori pe săptămână ; Climara (0,025, 0,0375, 0,05, 0,06, 0,075 sau 0,1 mg/zi), pentru înlocuire săptămânală; FemPatch (0,025 mg/zi), pentru înlocuire săptămânală; și Menostar (0,014 mg/zi), pentru înlocuire săptămânală. Plasturele cutanat cu estradiol poate fi tăiat în jumătate și aplicat pe piele fără o pierdere proporțională a potenței.

B. Sisteme transdermice care conțin estradiol într-un rezervor de medicament. La unele femei, aceste sisteme provoacă iritații semnificative ale pielii. Printre preparatele disponibile comercial se numără Estraderm (0,05 sau 0,1 mg/zi), reaprovizionat de două ori pe săptămână.

C. Sisteme transdermice care conțin estradiol (E) și acetat de noretindronă (NA) amestecate cu un adeziv. Preparatele disponibile comercial includ Combipatch (0,05 mg/zi de E și 0,14 mg/zi de NA; sau 0,05 mg/zi de E și 0,25 mg/zi de NA), administrat de două ori pe săptămână. Adăugarea unui progestin crește probabilitatea apariției efectelor adverse în comparație cu administrarea numai de estrogen.

D. Gel transdermic cu estradiol (EstroGel 0,6 %). Preparatul se eliberează într-un aplicator cu doză controlată; acesta eliberează 1,25 g de estradiol per doză. Gelul se aplică pe un braț, de la încheietura mâinii până la umăr, zilnic după baie. Pentru a preveni transferul de estradiol către alte persoane, pacienta trebuie să se spele pe mâini și să ia măsuri de precauție pentru a evita contactul prelungit piele-pe-piele cu copiii. S-a raportat că aplicarea cremei de protecție solară înainte de gelul de estradiol *sporește* absorbția transdermică a hormonului.

3. Estrogeni vaginali. Atrofia urogenitală este frecventă la femeile aflate la postmenopauză și poate provoca uscăciune vaginală, mâncărime genitală, arsuri și dispareunie. Simptomele urinare includ urgență și disurie. Estrogenii vaginali sunt concepuți pentru a elibera hormonul direct în țesuturile locale pentru a ameliora aceste simptome, reducând în același timp expunerea Progesteron micronizat într-un gel transdermic de 250 mg/ml. Efectele sale asupra glandelor mamare și endometrului sunt necunoscute.

5. Dispozitive intrauterine cu eliberare de progesteron. Aceste dispozitive pot fi utile la femeile care primesc terapie de substituție estrogenică, deoarece reduc incidența sângerărilor uterine disfuncționale și a carcinomului endometrial fără expunerea la riscurile semnificative ale progestinelor sistemice.

6. Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM). sistemică la estrogen; o parte din estrogen este absorbit sistemic și poate ameliora simptomele menopauzei. Estrogenii absorbiți ocolesc metabolismul de prim pasaj în ficat, rezultând o hipertrigliceridemie mai mică și mai puține efecte protrombotice în comparație cu estrogenii administrați oral. Producătorii recomandă utilizarea acestor preparate timp de doar trei până la șase luni la femeile cu uter intact, deoarece pot induce proliferarea endometrială. Cu toate acestea, majoritatea medicilor le utilizează pentru perioade mai lungi. Estrogenii vaginali pot fi aplicați în trei moduri diferite:

A. Cremele vaginale care conțin estrogen se administrează intravaginal cu un aplicator cu doză măsurată, zilnic, timp de două săptămâni, pentru vaginita atrofică; ulterior, se administrează de una până la trei ori pe săptămână. Preparatele disponibile includ estrogeni conjugați ecvini (0,626 mg/g cremă), 0,25 până la 0,5 g cremă vaginală; dienestrol (10 mg/g cremă), 0,25 până la 0,5 g; estradiol (0,1 mg/g cremă), 1 g cremă vaginală; și estropipat (1,5 mg/g cremă), 0,25 până la 0,5 g.

B. Comprimate vaginale cu estradiol. Aceste comprimate sunt vândute preambalate într-un aplicator de unică folosință și pot fi introduse adânc în vagin zilnic, timp de două săptămâni, pentru vaginita atrofică; apoi se aplică de două ori pe săptămână. Comprimatele se dizolvă într-o gelatină care eliberează treptat estradiolul. Preparatele disponibile includ comprimate vaginale cu estradiol (25 mcg/comprimat).

C. Inele vaginale cu estradiol. Aceste inele se introduc manual în treimea superioară a vaginului, se utilizează continuu și se înlocuiesc la fiecare 90 de zile. Doar o mică parte din estradiolul eliberat intră în circulația sistemică. Inelele vaginale, în general, nu interferează cu actul sexual. Dacă un inel este îndepărtat sau alunecă în orificiul vaginal, acesta poate fi spălat cu apă caldă și reintrodus. Preparatele disponibile includ 2 mg inel de estradiol care eliberează 0,0075 mg pe zi, 12,4 mg inel de estradiol care eliberează 0,05 mg pe zi și 24,8 mg inel de estradiol care eliberează 0,10 mg pe zi.

4. Progestine orale. La femeile cu uter intact, tratamentul sistemic cu estrogeni neopozați în doze convenționale pentru o perioadă prelungită poate duce la hiperplazie endometrială, care aproape întotdeauna are ca rezultat sângerări uterine disfuncționale și rareori cancer endometrial. Tratamentul cu progestine transformă endometrul proliferativ într-unul secretor, care produce menstruația atunci când este administrat intermitent sau previne sângerarea atunci când este administrat continuu.

Tipul și doza preparatului de progesteron, precum și momentul administrării, pot fi ajustate în funcție de fiecare situație individuală. Progestinele pot fi utilizate zilnic, lunar sau la intervale mai lungi. Când sunt utilizate episodic, acestea sunt de obicei administrate pentru perioade de șapte până la 14 zile. Sunt disponibile sub diferite forme: progesteron micronizat (100 mg per capsulă), acetat de medroxiprogesteron (2,5, 5,0 și 10 mg per comprimat etichetat), acetat de noretindronă (5 mg per comprimat) și noretindronă (0,35 mg per comprimat).

Progesteronul topic (20 până la 50 mg zilnic) poate reduce bufeurile la femeile care nu tolerează terapia orală de substituție hormonală. Acesta poate fi aplicat zilnic pe extremitățile superioare, coapse sau partea din față a încheieturilor mâinilor. Este disponibil și sub formă de

Medicamente precum raloxifenul sau tamoxifenul pot fi utilizate în loc de estrogen ca terapie de substituție la femeile cu hipogonadie, cu risc de a dezvolta osteoporoză, care aleg să nu primească estrogen din cauza contraindicațiilor (cancer mamar sau uterin) sau a efectelor adverse. Raloxifenul nu reduce bufeurile, uscăciunea vaginală, ridurile pielii sau atrofia mamară și nici nu îmbunătățește funcția cognitivă. Cu toate acestea, la o doză de 60 mg/zi administrată oral, inhibă pierderea osoasă fără efect stimulator asupra sânilor sau endometrului. Acest medicament poate crește ușor riscul de tromboembolism venos, motiv pentru care nu trebuie

utilizat la femeile care stau în repaus prelungit la pat sau la cele predispuse la tromboză. Spre deosebire de terapia de substituție estrogenică (ERT), administrarea concomitentă de progesteron nu este necesară, iar raloxifenul nu crește riscul de a dezvolta cancer mamar.

Tibolona este un modulator selectiv al receptorilor de estrogen ai cărui metaboliți au o activitate estrogenică și progestogenică mixtă și o activitate androgenică slabă. Este similară terapiei de substituție hormonală (THS) pentru tratamentul simptomelor menopauzei și nu pare să stimuleze semnificativ proliferarea țesutului mamar sau endometrial. Scade nivelurile serice de trigliceride și colesterol HDL. Nu sunt disponibile studii pe termen lung și nu este distribuită în Statele Unite.

7. Fitoestrogeni. Aceștia sunt substanțe vegetale care se leagă de receptorii de estrogen. Această categorie de produse, care include extracte de soia și trifoi de pajiște (roșu), nu pare să îmbunătățească semnificativ bufeurile menopauzale, funcția cognitivă, densitatea osoasă sau lipidele plasmatice.

8. Terapia de substituție a testosteronului la femei. La femeile premenopauzale, nivelurile serice de testosteron scad odată cu vârsta. Între 25 și 45 de ani, nivelurile de testosteron feminin scad cu 50%. După menopauza naturală, ovarele rămân o sursă semnificativă de testosteron; de fapt, după acest proces, nivelurile serice de testosteron nu scad brusc, iar testosteronul seric liber poate crește. În schimb, la femei se observă niveluri foarte scăzute de testosteron seric după ooforectomie bilaterală, insuficiență ovariană autoimună, adrenalectomie și hipopituitarism. Deficitul de testosteron contribuie la bufeuri, pierderea părului pubian, atrofie musculară, osteoporoză și scăderea libidoului (numită și tulburare de dorință sexuală hipoactivă [HSDD *]).*

La femei, scăderea libidoului este frecventă și are cauze multiple. Deși nivelurile scăzute de testosteron seric pot contribui la tulburarea de dorință sexuală hipoactivă, histerectomia și izolarea sexuală (văduvie sau divorț) sunt cauzele principale. Nivelurile scăzute de testosteron seric provoacă, de asemenea, oboseală, scăderea senzației de bunăstare și reducerea entuziasmului pentru viață. Terapia de substituție androgenică poate ameliora aceste probleme.

Tratamentul cu testosteron este adesea eficient, dar dehidroepiandrosteronul (DHEA) nu este. Unele femei pot fi tratate cu doze mici de testosteron. Metiltestosteronul poate fi administrat oral în doze de 1,25 până la 2,5 mg zilnic. Testosteronul este disponibil și sub formă de cremă care conține 1 mg/ml, din care 1 ml se aplică zilnic pe abdomenul inferior. Metiltestosteronul este disponibil și în combinație cu estrogeni conjugați. Această formulare este convenabilă, dar are aceleași dezavantaje ca estrogenii administrați oral: un risc crescut de tromboembolism. Comprimatele conțin fie 1,25 mg de estrogeni conjugați cu 2,5 mg de metiltestosteron, fie 0,625 mg de estrogeni conjugați cu 1,25 mg de metiltestosteron. Acest preparat este aproape întotdeauna început la cea mai mică concentrație. Trebuie administrat ciclic la cea mai mică doză necesară pentru a controla simptomele.

Femeile care primesc terapie cu testosteron trebuie monitorizate pentru dezvoltarea acneei sau hirsutismului. Nivelurile serice de testosteron sunt măsurate periodic dacă pacientele consideră terapia de substituție benefică și aceasta este stabilită pentru o perioadă prelungită. Efectele secundare ale testosteronului în doze mici sunt aproape întotdeauna minime, dar pot include policitemie, modificări ale dispoziției, hirsutism, acnee, reacții adverse legate de lipide și potențarea anticoagulării cu warfarină. Substituția cu testosteron tinde să scadă nivelurile de trigliceride și colesterol din lipoproteine cu densitate mare. Nu există raportări de neoplazie hepatocelulară sau pelioză hepatică (complicații neobișnuite ale androgenilor în doze mari) cu doze mici de metiltestosteron de 2,5 mg administrate oral o dată pe zi. Androgenii nu trebuie administrați femeilor cu boli hepatice, în timpul sarcinii sau în timpul alăptării. Terapia de substituție cu testosteron trebuie prescrisă cu precauție la aceste paciente, deoarece nu există studii clinice prospective pe termen lung. O analiză a *Studiului privind sănătatea asistentelor medicale* a constatat că femeile care au luat estrogeni ecvini conjugați plus metiltestosteron au prezentat un risc mai mare de cancer mamar. Mamografiile anuale sunt recomandate tuturor femeilor peste 40 de ani.

Goswami D și colab. Insuficiență ovariană prematură. Horm Res. 2007; 68(4):196-202. [PMID: 17495481]

Lukes A. Probleme în evoluție în cadrul clinicii și al îngrijirii medicale gestionate privind gestionarea menopauzei în urma inițiativei pentru sănătatea femeilor. J Manag Care Pharm. 2008 Apr;14(3 Suppl):7-13. [PMID: 18439061]

Maddalozzo GF și colab. Efectele terapiei de substituție hormonală și ale antrenamentului de rezistență asupra densității minerale osoase a coloanei vertebrale la femeile aflate în postmenopauză timpurie. Bone. Mai 2007;40(5):1244-51. [PMID: 17291843]

Pinkerton JV și colab. Progrese în tratamentul simptomelor menopauzei.

Sănătatea Femeii (Londra, Anglia). Iulie 2009;5(4):361-84. [PMID: 19586429] Rebar RW. Insuficiență ovariană prematură. Obstet Gynecol. Iunie 2009; 113(6): 1355-63. [PMID: 19461434]

Shulman LLP. Terapia hormonală transdermică și sănătatea oaselor. Clin Interv Aging. 2008;3(1):51-4. [PMID: 18488878]

Warren MP și colab. Amenoreea indusă de exerciții fizice și sănătatea oaselor la atletul adolescent. Ann NY Acad Sci. 2008;1135:244-52. [PMID: 18574231]

SINDROMUL TURNER (disgeneza gonadală)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Statură mică cu concentrații normale de GH.
- Amenoree primară sau insuficiență ovariană precoce.
- Epicanthus, membranele cervicale, metacarpianul patru scurt.
- Anomalii renale și cardiovasculare.

Sindromul Turner cuprinde un grup de tulburări ale cromozomului X caracterizate prin hipogonadism primar, statură mică și alte anomalii fenotipice. Afectează 1 până la 2% dintre fetuși (97% dintre aceștia duc la avort spontan) și reprezintă aproximativ 10% din totalul avorturilor spontane. Cu toate acestea, afectează aproximativ una din 2.500 de nașteri de sex feminin vii. Pacientele cu sindromul caracteristic (aproximativ 50% din cazuri) lipsesc unul dintre cei doi cromozomi X (cariotipul 45, XO). Alte persoane cu sindrom Turner au anomalii ale cromozomului X, cum ar fi inelul X sau Xq (X/X anormal) sau deleții ale cromozomului X care afectează toate sau unele celule somatice (mozaicism XX/XO). Sindromul Turner poate fi diagnosticat la fetițele nou-născute, deoarece acestea tind să fie mici și să prezinte limfedem sever. Evaluarea staturii mici a fetei duce adesea la diagnostic. Fetele și femeile cu sindrom Turner prezintă un risc mai mare de a dezvolta coarctație de aortă (11%) și bicuspidă a valvei aortice (16%), anomalii cardiace care sunt mai frecvente la persoanele cu membrane cervicale.

1. Sindromul Turner clasic (45,XO disgeneza gonadală)

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Manifestările sindromului Turner sunt variabile și uneori subtile la fetele cu mozaicism; caracteristicile tipice la femeile adulte includ statură mică, hipogonadism, membrane cervicale, palat arcuit proeminent, mameloane larg spațiate, hipertensiune arterială și anomalii renale (Tabelul 26-15). Tulburările emoționale sunt

frecvente.

Hipogonadismul se manifestă ca „adolescență întârziată” (amenoree primară, 80%) sau insuficiență ovariană precoce (20%); fetele cu sindrom Turner 45,XO (cariotip sanguin) care începe la pubertate prezintă de obicei mozaicism, dacă se efectuează cariotipizarea altor țesuturi.

B. Date de laborator

Hipogonadismul este confirmat la fetele cu concentrații serice ridicate de hormon foliculostimulant și hormon luteinizant. Diagnosticul este confirmat de cariotipul sanguin 45,XO observat (sau anomalii ale cromozomului X sau mozaicism). Concentrațiile de GH și IGF-1 sunt normale.

C. Imagistică

La toți pacienții cu sindrom Turner este necesară efectuarea ecografiei și a rezonanței magnetice toracice și abdominale pentru a identifica dacă există anomalii cardiace, aortice și renale.

► Tratament

Tratamentul staturii mici cu injecții zilnice de hormon de creștere (0,1 unități/kg greutate corporală/zi) plus un androgen (cum ar fi oxandrolona) timp de cel puțin patru ani înainte de fuziunea epifizară crește înălțimea finală cu o medie de aproximativ 10,3 cm, comparativ cu înălțimea medie anticipată de 144,2 cm. Administrarea hormonului de creștere rareori provoacă hipertensiune intracraniană. După vârsta de 12 ani, administrarea de estrogen se inițiază cu doze mici de estrogeni conjugați (0,3 mg) sau

Tabelul 26-15. Manifestări ale sindromului Turner.

Statură mică
Trăsături faciale distinctive
Ptoză
Micrognație
Urechi implantate jos
Pliuri epicantale
Infantilism sexual datorat disgeneziei gonadale cu amenoree primară (80%)
Insuficiență ovariană precoce cu amenoree secundară (20%)
Membrane cervicale (40%)
Linia părului joasă
Palatul arcuit înalt
cubitus valgus
Metacarpienele patru scurte (50%)
Limfedem al mâinilor și picioarelor (30%)
Mameloane hipoplazice larg separate
Unghii prea convexe
Nevi pigmentați
Formarea de cheloide (de exemplu, cicatrici chirurgicale sau piercing-uri în urechi)
Otita medie recurentă
Anomalii renale (60%)
Rinichi de potcoavă
Hidronefroză
Hipertensiune arterială (idiopatică sau datorată coarctației sau nefropatiei)
Tulburări digestive
Telangiectazii cu hemoragie
Boala celiacă
Boala inflamatorie intestinală
Carcinomul de colon
Boală hepatică
Afectarea recunoașterii formei spațiale, a simțului direcției și a raționamentului matematic
Anomalii cardiovasculare
Coarctație de aortă (10 până la 20%)
Conexiune anormală parțială a venelor pulmonare
Valvă aortică bicuspidă (cu stenoză sau insuficiență aortică)
Disecție de aortă cauzată de coarctație și necroză chistică medială a aortei
Tulburări înrudite
Obezitatea
Diabet (tipurile 1 și 2)
Dislipidemie
Hiperuricemie
Tiroidita Hashimoto
Aclorhidrie
Cataractă, opacități corneene
Neuroblastom (1%)
Artrita reumatoidă
Boala inflamatorie intestinală

Etinilestradiol (5 pg) în zilele 1 până la 21 ale fiecărei luni. Odată ce creșterea încetează, se inițiază terapia de substituție hormonală cu estrogeni și un progestativ; se poate utiliza un estrogen transdermic pentru a iniția dezvoltarea pubertară.

Complicații și monitorizare

Valvele aortice bicuspide sunt asociate cu un risc crescut de endocardită infecțioasă, stenoză sau regurgitare aortică, anevrism și disecție a aortei ascendente. Conexiunile venoase pulmonare anormale parțiale, care pot provoca șunt stânga-dreapta, sunt prezente în 13% din cazuri. Femeile adulte cu sindrom Turner au o incidență ridicată a anomaliilor electrocardiografice.

Femeile cu acest sindrom au o speranță de viață mai scurtă, parțial din cauza riscului crescut de diabet (tipurile 1 și 2), hipertensiune arterială , dislipidemie și osteoporoză.

Monitorizarea diagnostică și tratamentul intensiv al acestor afecțiuni reduc riscul de disecție a anevrismului aortic, cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral și fractură. Pacienții sunt predispuși la formarea de cheloide după proceduri chirurgicale sau perforarea urechii. Se recomandă examene oftalmologice anuale și evaluări periodice ale tiroidei.

Evaluările cardiovasculare trebuie repetate la fiecare trei până la patru ani. Cariotipurile clasice 45,XO prezintă un risc ridicat de anomalii structurale, deși cariotipul 46X/X modificat implică o predispoziție mai mare la malformații ale sistemului colector urinar. Riscul de disecție aortică crește de peste 100 de ori la femeile cu sindrom Turner, în special la cele cu gât palmat pronunțat și torace cilindric. Pacientele cu o rădăcină aortică mărită sunt aproape întotdeauna tratate cu blocante P și studii imagistice seriate. La femeile cu sindrom Turner care au reușit să concepă, nașterea prin cezariană este recomandată insistent din cauza riscului de ruptură a anevrismului aortic în timpul nașterii vaginale.

2. Variante ale sindromului Turner

A. Cariotip 46,X (X anormal)

Pacientele cu deleții mici ale porțiunii distale a brațului scurt al cromozomului X (Xp-) care includ gena *SHOX* au statură mică și anomalii scheletice, dar un risc redus de insuficiență ovariană. Transmiterea sindromului Turner de la mamă la fiică este posibilă. Există un risc crescut de trisomie 21 la fetușii femeilor cu sindrom Turner. Pacientele cu deleții ale brațului lung al cromozomului X (distal față de Xq24) prezintă adesea amenoree fără statură mică sau alte caracteristici ale sindromului. Alterările sau delețiile altor gene situate atât pe brațul lung, cât și pe cel scurt al cromozomului X pot provoca disgenezie gonadică cu puține manifestări somatice suplimentare.

B. Mozaicism 45,XO/46,XX

Acest cariotip are ca rezultat o formă modificată a sindromului Turner. Fetele afectate tind să fie mai înalte și sunt mai predispuse să aibă o funcție gonadică mai bună și mai puține simptome ale sindromului.

C. Alte variante

Mozaicismul 45,XO/46,XY poate provoca unele manifestări ale sindromului Turner. Acești indivizi pot prezenta organe genitale ambigue sau infertilitate masculină, cu un fenotip altfel normal. Aproximativ 10% dintre pacienții cu mozaicism 45,XO/46,XY dezvoltă tumori ale celulelor germinale, cum ar fi gonadoblastoame și seminoame; aproape toate aceste tumori sunt benigne.

Bondy CA. Disecția aortică în sindromul Turner. Curr Opinion Cardiol. 2008 Nov;23(6):519-26. [PMID: 18839441]

Bondy CA. Sindromul Turner 2008. Horm Res. 2009 ian.;71(Supliment 1): 52-6. [PMID: 19153507]

Bondy CA și colab. Îngrijirea fetelor și femeilor cu sindrom Turner: un ghid al Grupului de studiu al sindromului Turner. J Endocrinol Metab. 2007 ian:92(1):10-25. [PMID: 17047017]

Mazzanti L și colab. Sindroame de dezvoltare: deficit de hormon de creștere și tratament. Endocr Dev. 2009;14:114-34. [PMID: 19293579]

V NEOPLASM ENDOCRIN MULTIPLU

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Neoplazie endocrină multiplă tip 1: tumori ale glandelor paratiroide, pancreasului endocrin și duodenului, glandei pituitare, glandelor suprarenale, glandei tiroide; lipoame și angiofibroame faciale.

► Neoplazie endocrină multiplă tip 2A: cancere medulare tiroidiene, feocromocitoame, boala Hirschsprung.

► Neoplazie endocrină multiplă tip 2B: cancere medulare - tiroidiene, feocromocitoame, *habitus* asemănător sindromului Marfan , neuroame mucoase, ganglioneurom intestinal, pubertate întârziată.

Sindroamele de neoplazie endocrină multiplă sunt moștenite ca trăsături autozomal dominante și predispun la dezvoltarea de tumori în diverse țesuturi, în special în glandele endocrine (Tabelul 26-16).

1. Neoplazie endocrină multiplă tip 1 (MEN 1) (sindromul Wermer)

Neoplazia endocrină multiplă de tip 1 (MEN1) este un sindrom multiglandular familial, moștenit autosomal dominant , cu o prevalență de 2 până la 10 la 100.000 de persoane. Tabloul clinic al MEN1 este foarte variabil, chiar și în cadrul aceleiași familii. Indivizii pot dezvolta tumori paratiroidiene, enteropancreatice și hipofizare, deși nu întotdeauna simultan. Pot fi prezente și tumori non-endocrine, cum ar fi lipoamele subcutanate, angiofibroamele faciale și colagenoamele. La unii pacienți, neoplasmele încep să apară în copilărie, în timp ce la alții se dezvoltă mai târziu, la vârsta adultă.

Aproximativ 90% dintre pacienții cu neoplazie endocrină multiplă de tip 1 (MEN1) prezintă mutații germinale moștenite ca trăsătură autosomal dominantă. Aceste mutații sunt aproape întotdeauna identificabile și sunt localizate în cei 10 exoni ai *genei menin,* care se găsește pe brațul lung al cromozomului 11 (11q13). Testarea genetică pentru MEN1, disponibilă doar în câteva centre, detectează mutația specifică în 60% până la 95% din cazuri. Dacă o mutație nu este identificată , se poate efectua analiza linkage-ului genetic dacă sunt afectați mai mulți membri ai familiei. Testarea genetică permite evaluarea dacă alți membri ai familiei sunt purtători ai defectului genetic specific, permițând o consiliere genetică informată.

Prin monitorizarea endocrină atentă a persoanelor afectate , manifestările biochimice inițiale (aproape întotdeauna hipercalcemie) pot fi adesea identificate între 14 și 18 ani la subiecții cu o mutație în gena MEN tip 1, deși manifestările clinice nu apar de obicei decât în a treia sau a patra decadă de viață.

Hiperparatiroidismul este prima manifestare clinică a MEN tip 1 la 66% dintre persoanele afectate, dar poate apărea **oricând** în viață. Pacienții cu mutația MEN tip 1 au un risc mai mare de 90% de a dezvolta hiperparatiroidism. Tratamentul chirurgical al hiperparatiroidismului în MEN tip 1 este foarte dificil din cauza implicării mai multor glande și a frecvenței glandelor supranumerare și a țesutului paratiroidian ectopic. De obicei, se îndepărtează trei glande și jumătate, lăsând intactă doar jumătate din glandă.

Cel mai normal rezultat. În plus, în timpul intervenției chirurgicale la nivelul gâtului, se efectuează o timectomie pentru a îndepărta

(WDHA, sindromul Verner-Morrison). Somatostatinoamele (0,7%) pot provoca diabet, steatoree și colelitiază.

Cuadro 26-16. Síndromes con MEN: incidencia de los tipos de tumor.

Tipo de tumor	MEN 1 (síndrome de Wermer)	MEN 2A (síndrome de Sipple)	MEN 2B
Paratiroideo	95%	20-50%	Infrecuente
Pancreático	54%		
Hipofisario	42%		
Carcinoma tiroideo medular		>90%	80%
Feocromocitoma	Infrecuente	20-35%	60%
Ganglioneuromas mucosos y gastrointestinales		Infrecuente	>90%
Lipoma subcutáneo	30%		
Adenoma corticosuprarrenal	30%		
Carcinoide torácico	15%		
Adenoma tiroideo	55%		
Angiofibromas y colagenomas faciales	85%		

orice glande paratiroide din timus sau tumori carcinoide timice oculte. Cu toate acestea, rata de eșec chirurgical este aproape de 38%, cu o rată de recurență de aproximativ 16%; hipercalcemia recidivează adesea la mulți ani după intervenția chirurgicală cervicală. Rezecția agresivă a glandelor paratiroide poate duce la - hipoparatiroidism permanent. Persoanele cu hiperparatiroidism persistent sau recurent ar trebui să evite suplimentele orale de calciu și diureticele tiazidice; tratamentul oral cu un calcimimetic, cum ar fi cinacalcetul, este eficient, dar costisitor. Diagnosticul și tratamentul hiperparatiroidismului sunt descrise într-o secțiune anterioară a acestui capitol.

Tumorile enteropancreatice apar la aproximativ 75% dintre pacienții cu MEN tip 1. Se dezvoltă și **tumori neuroendocrine nesecretorii,** care nu produc hormoni; acestea tind să fie mari și foarte agresive. **Gastrinoamele** se formează la aproape 35% dintre persoanele cu MEN tip 1; acestea secretă gastrină, ceea ce provoacă hiperaciditate gastrică severă (sindromul Zollinger-Ellison) cu ulcer peptic sau diaree. Hipercalcemia concomitentă cauzată de hiperparatiroidism (vezi mai sus) stimulează secreția de gastrină și acid gastric; controlul hipercalcemiei scade adesea secreția de acid gastric și concentrațiile serice de gastrină. Aceste gastrinoamele tind să fie mici, multiple și ectopice; se găsesc adesea în afara pancreasului, de obicei în duoden. Gastrinoamele din MEN tip 1 pot metastaza la ficat. Cu toate acestea, la persoanele cu MEN tip 1, conform istoricului familial, metastazele hepatice tind să fie mai puțin agresive decât cele rezultate din gastrinoamele sporadice. Tratamentul pentru persoanele cu gastrinoame în MEN tip 1 este în general conservator, utilizând doze mari de inhibitori ai pompei de protoni pe termen lung și controlând hipercalcemia; intervenția chirurgicală este paliativă și este aproape întotdeauna rezervată gastrinoamelor agresive și tumorilor cu origine duodenală. Sindromul Zollinger-Ellison este, de asemenea, descris în Capitolul 15.

Insulinoamele provoacă hiperinsulinism și hipoglicemie à jeun. Acestea apar la aproximativ 15% dintre pacienții cu MEN de tip 1. De obicei, se încearcă tratamentul chirurgical, dar tumorile pot fi mici, multiple și dificil de găsit. Diagnosticul și tratamentul insulinoamelor sunt descrise în Capitolul 27. Glucagonoamele (1,6%) secretă glucagon și provoacă **diabet** și eritem migrator necrolitic. VIPomele (1%) produc peptide intestinale vasoactive și provoacă diaree apoasă profuză, hipokaliemie și aclorhidrie Pacienții cu MEN tip 2A trebuie să fie supuși unor teste genetice pentru a detecta o mutație în proto-oncogena *ret* (RET). Rudele de gradul întâi pot fi apoi testate pentru mutația specifică a proto-oncogenei *RET* . Persoanele cu MEN tip 2A pot avea **carcinom medular tiroidian** (mai mult de 90%); hiperparatiroidism (20 până la 35%) din cauza hiperplaziei sau adenoamelor multiple în mai mult

Adenoamele hipofizare apar la aproximativ 42% dintre persoanele cu MEN tip 1. Sunt mai frecvente la femei (50%) decât la bărbați (31%); la 17% dintre pacienții cu MEN tip 1, acestea reprezintă tumora inițială. Sunt aproape întotdeauna - macroadenoame mai agresive (cu diametrul mai mare de 1 cm, 85%) decât tumorile hipofizare sporadice (42%). Dintre neoplasmele hipofizare asociate cu MEN tip 1, aproximativ 62% secretă prolactină (PRL), 8% produc hormon de creștere (GH), 13% eliberează ambii hormoni, iar 13% nu secretă hormoni; doar 4% eliberează hormon adrenocorticotrop (ACTH) și provoacă boala Cushing. Diagnosticul și tratamentul tumorilor hipofizare și al bolii Cushing au fost descrise într-o secțiune anterioară a acestui capitol. Aceste tumori hipofizare pot avea efecte de presiune locală și pot induce hipopituitarism.

Adenoamele sau hiperplazia suprarenală **apar** la aproape 37% dintre pacienții cu MEN tip 1; în 50% din cazuri, acestea sunt bilaterale. În general, sunt tumori benigne, nefuncționale. Într-o serie de cazuri, unul din 12 dintre acești subiecți a dezvoltat carcinom suprarenal feminizant. Aceste leziuni suprarenale sunt independente de glanda pituitară.

Tumorile non-endocrine sunt frecvente în MEN tip 1. Angiofibroamele faciale mici și lipoamele subcutanate sunt frecvent observate . Colagenoamele pot apărea ca noduli dermici fermi. De asemenea, au fost raportate melanoame maligne.

Diagnosticul diferențial al MEN tip 1 include tumorile sporadice sau familiale ale glandei pituitare, glandelor paratiroide sau insulelor pancreatice. Hipercalcemia (din orice cauză) poate produce simptome gastrointestinale și niveluri crescute de gastrină, imitând un gastrinom. Suprimarea de rutină a secreției de acid gastric cu antagoniști H2 sau inhibitori ai pompei de protoni duce la creșteri fiziologice ale gastrinei serice, care poate fi confundată cu un gastrinom. Antagoniștii H2 și metoclopramida induc hiperprolactinemie, asemănătoare unui prolactinom pituitar.

Există, de asemenea, variante de MEN tip 1. Familiile cu varianta Burin au o prevalență ridicată a prolactinoamelor, hiperparatiroidismului cu debut tardiv și tumorilor carcinoide, dar rareori generează tumori enteropancreatice.

2. Sindromul MEN 2A (MEN 2A) (sindromul Sipple)

MEN tip 2A este un sindrom multiglandular familial rar, moștenit ca o trăsătură autosomal dominantă.

de 70% din cazuri; **feocromocitoame** , adesea bilaterale; sau **boala Hirschsprung** . Carcinomul medular tiroidian este ușor până la moderat agresiv. La copiii cu mutația MEN tip 2A în gena *RET* , se recomandă tiroidectomia totală profilactică înainte de vârsta de șase ani.

Frații sau copiii pacienților cu MEN tip 2A ar trebui să fie supuși

unor teste genetice pentru a determina dacă sunt purtători ai unei mutații în proto-oncogena *ret* (RET) de pe cromozomul 10cen-10-q11.2; aceasta identifică aproximativ 95% dintre persoanele afectate. Fiecare familie posedă o mutație specifică în codonul *ret* , care este asociată cu o anumită variație a sindromului MEN tip 2A.
2, Factori precum vârsta de debut și agresivitatea cancerului medular tiroidian sunt importanți . Mutația specifică și istoricul clinic relativ ghidează programarea pentru tiroidectomia profilactică. Înainte de orice procedură chirurgicală, purtătorii de MEN tip 2A trebuie examinați pentru feocromocitom. Penetranța este incompletă, iar aproximativ 30% dintre persoanele cu aceste mutații nu dezvoltă niciodată tumori endocrine.

De asemenea, se poate solicita un screening pentru carcinomul medular tiroidian prin măsurarea calcitoninei serice la trei zile după administrarea de omeprazol, 20 mg, pe cale orală, de două ori pe zi; concentrațiile de calcitonină cresc în prezența carcinomului medular tiroidian la peste 80 pg/ml la femei și peste 190 pg/ml la bărbați.

3. Sindromul MEN 2B (MEN 2B)

Acest neoplasm constituie un sindrom multiglandular familial cu transmitere autosomal dominantă, datorat unei mutații a proto-oncogenei *ret* (RET) de pe cromozomul 10. Se caracterizează prin neuroame mucoase (mai mult de 90% din cazuri) cu buze și limbă neregulate și mărite, precum și un *habitus marfanoid* (75%); feocromocitoame suprarenale (60%), care aproape niciodată nu sunt maligne , dar adesea bilaterale; și carcinom medular tiroidian (80%). Persoanele prezintă, de asemenea, anomalii intestinale (75%), cum ar fi ganglioneuroame intestinale, anomalii scheletice (87%) și pubertate întârziată (43%). Carcinomul medular tiroidian este agresiv și se manifestă la o vârstă fragedă. Prin urmare, sugarii născuți dintr-un părinte cu MEN tip 2B ar trebui să fie supuși testelor genetice. Purtătorii mutației proto-oncogenei *ret* ar trebui să fie supuși unei tiroidectomii totale profilactice înainte de vârsta de șase luni.

ALTE SINDROMURI ALE BĂRBAȚILOR

Pacienții cu *complex Carney* dezvoltă tumori în cortexul suprarenal, glanda pituitară, glanda tiroidă și gonade, pe lângă mixoame cardiace și hiperpigmentare. Persoanele cu *boala Cowden prezintă* anomalii tiroidiene (66%), cum ar fi adenoame benigne și adenocarcinoame foliculare, excluzând cancerul de sân (20 până la 36% la femei) și hamartoame multiple care afectează pielea și multe alte organe. Unii pacienți cu sindrom McCune-Albright prezintă pubertate precoce (în special fetele) din cauza hipersecreției gonadale, sindrom Cushing din cauza prezenței nodulilor suprarenali multipli, hipertiroidism din cauza nodulilor tiroidieni hipersecretori și acromegalie din cauza unei tumori pituitare secretoare de GH. Acești pacienți suferă de displazie fibroasă a oaselor și hipofosfatemie cu fracturi osoase frecvente. Au fost raportate unele cazuri de moarte subită. Acest sindrom este cauzat de o mutație somatică postzigotică în gena care codifică proteina Gs , ceea ce duce la activarea constitutivă a celulelor afectate.

Callender GG și colab. Sindroame de neoplazie endocrină multiplă. Surg Clin North Am. 2008 august;88(4):863-95. [PMID: 18672144]
Daly AF și colab. Actualizare privind tumorile hipofizare familiale: de la - neoplazia endocrină multiplă de tip 1 la adenomul hipofizar familial izolat. Horm Res. 2009 ian;71(Supl. 1):105-11. [PMID: 19153518]
Piecha G și colab. Neoplazie endocrină multiplă tip 1. Eur J Intern Med. 2008 Mar;19(2):99-103. [PMID: 18249304]
Raue F și colab. Relația genotip-fenotip în neoplazia endocrină multiplă de tip 2. Implicații pentru managementul clinic. Hormones (Atena). Ian.-Mar. 2009;8(1):23-8. [PMID: 19269918]

USO CLÍNICO DE LOS CORTICOESTEROIDES

► Mecanisme de acțiune

Cortizolul este un hormon steroid secretat de cortexul suprarenal ca răspuns la ACTH. Își exercită efectele prin legarea la receptorii nucleari, care apoi acționează asupra cromatinei pentru a regla expresia genelor, producând efecte în tot organismul.

► Puteri relative (Tabelul 26-17)

Hidrocortizonul și acetatul de cortizon, la fel ca cortizolul, au efecte mineralocorticoide care devin excesive la doze mari. Alți corticosteroizi sintetici, cum ar fi prednisonul, dexametazona și deflazacortul (o oxazolină derivată din prednison), au o activitate mineralocorticoidă minimă. Anticonvulsivantele (de exemplu, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul) accelerează metabolismul corticosteroizilor, alții decât hidrocortizonul, scăzându-le semnificativ potența. Megestrolul, un progestin sintetic, are o ușoară activitate mineralocorticoidă.

Tabelul 26-17. Activitatea sistemică comparativă cu activitatea topică a corticosteroizilor. [1]

	Activitate sistemică	Activitate topică
Prednison	4-5	1-2
Fluprednisolon	8-10	10
Triamcinolonă	5	1
acetonidă de triamcinolonă	5	40
Dexametazonă	30-120	10
Betametazonă	30	5-10
Valerat de betametazonă	—	50-150
Metilprednisolon	5	5
Fluocinolon acetonidă	—	40-100
flurandrenolon acetonidă	—	20-50
Fluorometolonă	1-2	40
Deflazacort	3-4	—

„Hidrocortizon = 1 ca potență."

Tabelul 26-18. Tratamentul pacienților care primesc corticosteroizi sistemici.

Recomandări de prescriere

- Nu administrați corticosteroizi decât dacă există o indicație absolută sau când măsurile mai conservatoare au eșuat.
- Mențineți doza și durata administrării la minimul necesar pentru un tratament adecvat.

Recomandări pentru supraveghere

- Înainte de inițierea tratamentului pe termen lung cu corticosteroizi, se efectuează screening pentru tuberculoză utilizând testarea derivatelor proteice purificate (PPD) sau radiografia toracică.
- Excludeți diabetul zaharat înainte de tratament și la fiecare vizită la medic.
  - Rugați pacientul să efectueze teste săptămânale ale glicemiei în urină.
  - Instruiți persoana despre simptomele hiperglicemiei.
- Excludeți hipertensiunea arterială înainte de tratament și la fiecare vizită la medic.
- Excludeți glaucomul și cataracta înainte de tratament, la trei luni de la începerea acestuia și apoi cel puțin o dată pe an.
- Monitorizați potasiul plasmatic pentru hipokaliemie și tratați corespunzător.
- Efectuați scanări ale densității osoase înainte de tratament și apoi periodic. Tratați osteoporoza.
- Măsurați-vă greutatea zilnic. Implementați măsuri alimentare pentru a preveni obezitatea și a optimiza nutriția.
- Măsurați frecvent înălțimea pentru a documenta gradul de demineralizare și compresie a coloanei vertebrale.
- Monitorizați infecțiile fungice sau candidozice ale pielii, unghiilor, gurii, vaginului și rectului; tratați corespunzător.
- Când doza este redusă, căutați semne de insuficiență suprarenală sau sindrom de sevraj la corticosteroizi.

Informații despre pacient

- Pregătiți subiectul și familia acestuia pentru posibile efecte secundare asupra stării de spirit, memoriei și funcției cognitive.
- Informați pacientul despre alte posibile reacții adverse, în special creșterea în greutate, osteoporoza și necroza aseptică a oaselor.
- Sfaturi despre cum să evitați fumatul și consumul excesiv de alcool.

Măsuri profilactice

- Instituiți un regim de exerciții izometrice viguroase, adaptat dizabilităților fiecărui pacient.
- Se administrează calciu (1 g de calciu elementar) și vitamina D3 , 400-800 UI, pe cale orală, zilnic.
  - Măsurați urina de dimineață obținută fără program stabilit, căutând calciu și modificați doza astfel încât concentrația acestui ion în aceasta să fie mai mică de 30 mg/100 ml.
  - Dacă pacientul utilizează diuretice tiazidice, se verifică dacă există hipercalcemie și se administrează doar 500 mg de calciu elementar pe zi.
  - Se va lua în considerare un bifosfonat, cum ar fi alendronatul (70 mg oral în fiecare săptămână) sau perfuzii intravenoase periodice cu pamidronat sau acid zoledronic.
- Evitați repausul prelungit la pat, care accelerează slăbiciunea musculară și pierderea minerală osoasă. Încurajați deplasarea rapidă după fracturi.
- Evitați intervențiile chirurgicale elective ori de câte ori este posibil. Vitamina A, administrată într-o doză zilnică de 20.000 de unități timp de o săptămână, poate îmbunătăți vindecarea rănilor, dar nu este prescrisă în timpul sarcinii.
- Evitați activitățile care ar putea provoca căderi și alte răniri.
- Ca profilaxie a ulcerului, dacă se administrează corticosteroizi împreună cu agenți nesteroidieni, se prescrie un inhibitor al pompei de protoni (nu este necesar doar pentru corticosteroizi). Se vor evita dozele mari de antiacide care conțin hidroxid de aluminiu, deoarece acesta se leagă de fosfat și poate provoca osteomalacie hipofosfatemică, ceea ce ar complica osteoporoza indusă de corticosteroizi.
- Tratamentul hipogonadismului.
- Tratați infecțiile agresiv. Luați în considerare agenții patogeni neobișnuiți.
- Tratați edemul conform indicațiilor.

corticosteroid care devine important atunci când este administrat în doze mari pentru stimularea apetitului.

► Efecte adverse

Terapia sistemică cu corticosteroizi în doze mari și pentru perioade lungi de timp provoacă reacții adverse care pot fi fatale. Este important să se informeze pacienții în detaliu despre posibilele reacții adverse grave ale tratamentului, cum ar fi insomnia, modificările de personalitate, creșterea în greutate, slăbiciunea musculară, poliuria, pietrele la rinichi, diabetul zaharat, supresia hormonilor sexuali, amenoreea ocazională la femei, candidoza și infecțiile oportuniste și osteoporoza cu fracturi sau necroză avasculară a oaselor (în special a șoldurilor), care se poate manifesta la multe luni chiar și după un tratament pe termen scurt (vezi secțiunea despre Sindromul Cushing). Dozele mari de corticosteroizi exercită efecte adverse asupra sistemului cardiovascular și cresc riscul de hipertensiune arterială, dislipidemie, infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială și insuficiență cardiacă.

Pacienții care primesc doze mari intermitente de corticosteroizi (de exemplu, prednison în doze de 15 mg zilnic sau mai mult și o doză cumulativă mai mare de 1 g) prezintă un risc crescut de fracturi osteoporotice. Necroza avasculară a osului apare la aproximativ 15% dintre subiecții care primesc corticosteroizi în doze mari (de exemplu, prednison în doze de 15 mg zilnic sau mai mult) timp de mai mult de o lună, cu doze cumulative de prednison de 10 g sau mai mult.

Bifosfonații (de exemplu, alendronatul, 70 mg administrat oral în fiecare săptămână) previn dezvoltarea osteoporozei la persoanele care primesc cure prelungite de corticosteroizi. La cei care nu tolerează bifosfonații administrați oral (din cauza esofagitei, herniei hiatale sau gastritei), perfuziile intravenoase periodice cu 60 până la 90 mg de pamidronat sau 2 până la 4 mg de acid zoledronic pot fi, de asemenea, eficiente. Teriparatida, 20 pg administrată subcutanat zilnic, timp de până la doi ani, este, de asemenea, eficientă în osteoporoza indusă de corticosteroizi (vezi discuțiile suplimentare în secțiunea Osteoporoză). Se recomandă un plan de tratament organizat, cum ar fi cel descris în Tabelul 26-18.

Christiansen CF și colab. Utilizarea glucocorticoizilor și riscul de fibrilație sau flutter atrial: un studiu caz-control bazat pe populație. Arch Intern Med. 12 octombrie 2009;169(18):1677-83. [PMID: 19822824]

Okada Y și colab. Alendronatul protejează femeile aflate la premenopauză de pierderea osoasă și fracturile asociate cu terapia cu doze mari de glucocorticoizi. J Rheumatol. 2008 Nov;35(11):2249-54. [PMID: 19031508]

Silverman SL și colab. Osteoporoza indusă de glucocorticoizi. Curr Osteoporos Rep. 2009 Mar;7(1):23-6. [PMID: 19239826]

Weldon D. Efectele corticosteroizilor asupra creșterii osoase și a densității osoase. Ann Allergy Asthma Immunol. Iulie 2009;103 (1): 3-11. [PMID: 19663120]

27 Diabetes mellitus e hipoglucemia

Umesh Masharani, MB, BS, MRCP(UK)

BAZA DIAGNOSTICULUI

Diabetul de tip 1:

- Poliuria, polidipsia și pierderea în greutate legate de o măsurare aleatorie a glucozei plasmatice 200 mg/100 ml.
- Glicemie plasmatică de 126 mg/100 ml sau mai mare după post alimentar peste noapte, documentată în mai multe ocazii.
- Cetonemie, cetonurie sau ambele.
- Autoanticorpii împotriva insulelor sunt frecvent prezenți.

Diabetul de tip 2:

- Majoritatea pacienților au peste 40 de ani și sunt obezi.
- Poliuria și polidipsia sunt frecvente. Cetonuria și pierderea în greutate la momentul diagnosticării sunt mai puțin frecvente. - Manifestarea inițială la femei poate fi candidoza vaginală. Multe paciente prezintă puține sau deloc simptome.
- Glicemie plasmatică de 126 mg/100 ml sau mai mare după repaus alimentar peste noapte de mai multe ori. După administrarea orală de 75 g de glucoză, concentrațiile diagnostice sunt de 200 mg/100 ml sau mai mari la 2 ore după administrarea orală de glucoză.
- Este adesea asociată cu hipertensiune arterială, dislipidemie și ateroscleroză.

► Considerații epidemiologice

În 2007, s-a estimat că 23,6 milioane de persoane din Statele Unite aveau diabet zaharat, dintre care aproximativ 1 milion aveau diabet de tip 1, iar restul predominant diabet de tip 2. Un al treilea grup, desemnat de *Asociația Americană de Diabet* (ADA) drept „alte tipuri specifice" (Tabelul 27-1), include doar mii de indivizi. Acest ultim grup include defecte monogenice rare în funcția celulelor beta sau acțiunea insulinei, boli primare ale pancreasului exocrin, endocrinopatii și diabet indus de medicamente. Informații actuale privind prevalența diabetului în Statele Unite sunt disponibile de la *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates.htm#prev).

► Clasificare și fiziopatologie

Diabetul este un sindrom caracterizat prin tulburări metabolice și hiperglicemie inadecvată cauzată de un deficit de secreție de insulină sau de o combinație de rezistență la insulină și secreție compensatorie inadecvată. Diabetul de tip 1 rezultă din distrugerea celulelor beta din insulele pancreatice, în principal din cauza unui proces autoimun; acești pacienți sunt predispuși la cetoacidoză. Diabetul de tip 2 este cea mai frecventă formă și rezultă din rezistența la insulină cu un defect în secreția compensatorie de insulină (Tabelul 27-2).

A. Diabetul zaharat de tip 1

Această formă de diabet este mediată de procese imune în peste 90% din cazuri și este idiopatică în mai puțin de 10%. Rata de distrugere a celulelor beta pancreatice este foarte variabilă; la unele persoane este rapidă, iar la altele este lentă. Diabetul de tip 1 este aproape întotdeauna însoțit de cetoză în absența tratamentului. Poate apărea la orice vârstă, dar cel mai adesea apare la copii și adulți tineri, cu o incidență maximă înainte de vârsta școlară și din nou în jurul pubertății. Este o tulburare catabolică cu absența insulinei circulante, creșterea glucagonului plasmatic și lipsa răspunsului celulelor beta la stimuli insulinogeni. Prin urmare, insulina exogenă este necesară pentru a inversa starea catabolică, a preveni cetoza, a reduce concentrația de glucagon din sânge și a reduce nivelul de glucoză din sânge.

1. Diabetul zaharat de tip 1 mediat imun (tip 1A). Cea mai mare incidență a diabetului de tip 1 mediat imun se găsește în Scandinavia și Europa de Nord, unde incidența anuală la 100.000 de persoane sub 14 ani este de până la 40 în Finlanda, 31 în Suedia, 22 în Norvegia și 20 în Regatul Unit. Incidența anuală a diabetului de tip 1 este mai mică în restul Europei, de până la 11 în Grecia și nouă în Franța. În mod surprinzător, insula Sardinia are o incidență la fel de mare ca cea din Finlanda (40 la 100.000), deși în restul Italiei, inclusiv insula Sicilia, este de doar 11 la 100.000 anual. În Statele Unite, media este de 16 la 100.000, cu incidențe mai mari în statele cu populații mai mari de origine scandinavă, cum ar fi Minnesota. Cea mai mică incidență

Tabelul 27-1. Alte tipuri specifice de diabet zaharat.

Defecte genetice în funcția celulelor B pancreatice
MODY 1 (HNF-4a) , rar
MODY 2 (glucokinază), mai puțin rar
MODY 3 (HNF-1a) , reprezintă două treimi din totalul MODY
MODY 4 (IPF-1), foarte rar
MODY 5 (HNF-1P) , foarte rar
MODY 6 (neuroD1), foarte rar
ADN-ul mitocondrial
Defecte genetice în acțiunea insulinei
Rezistența la insulină de tip A
Leprechaunism
Sindromul Rabson-Mendenhall
Diabetul lipoatrofic
Boli ale pancreasului exocrin
Endocrinopatii
Diabetul indus de medicamente sau substanțe chimice
Alte sindroame genetice (Down, Klinefelter, Turner, altele), uneori legate de diabet

MODY, diabet juvenil ereditar de tip 2.

Cea mai mică incidență a diabetului de tip 1 la nivel mondial (<1 caz la 100.000 pe an) se găsește în China și în anumite părți ale Americii de Sud. Incidența globală a acestei tulburări este în creștere (aproximativ 3% pe an). În Europa, cea mai mare creștere a incidenței anuale a fost observată în țările cu prevalență scăzută din Europa de Est, în special în România și Polonia.

Aproximativ o treime din susceptibilitatea la boală se datorează genelor, iar două treimi factorilor de mediu. Genele legate de locusul HLA contribuie cu aproximativ 40% la riscul genetic. Aproape 95% dintre pacienții cu această boală au HLA-DR3 sau HLA-DR4, comparativ cu 45 până la 50% dintre subiecții de control caucazieni. Genele *HLA-DQ* sunt markeri și mai specifici ai susceptibilității la diabetul de tip 1, deoarece o anumită variantă *(HLA-DQB1*0302)* se găsește la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (DR4), în timp ce o genă „protectoare" *(HLA-DQB1*0602) este adesea identificată* la subiecții de control cu DR4. Cealaltă genă importantă care contribuie cu aproximativ 10% la riscul genetic este localizată în regiunea polimorfă *5′* a genei insulinei. Această regiune polimorfă afectează expresia genei insulinei în timus și induce deficitul de celule T specifice insulinei. Studiile de linkage au identificat încă 16 regiuni genetice ale genomului uman care sunt importante pentru patogeneză, dar se cunosc mai puține despre ele.

Tabelul 27-3. Sensibilitate și specificitate diagnostică a markerilor autoimuni la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nou diagnosticat.

	Sensibilitate	Specificitate
Decarboxilază a acidului glutamic (GAD65)	70-90%	99%
Insulină (IAA)	40-70%	99%
Tirozin fosfatază (IA-2)	50-70%	99%

Majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 1 au anticorpi circulanți împotriva celulelor insulare (ICA), insulinei (IAA), decarboxilezei acidului glutamic (GAD65) și tirozin fosfatazelor (IA-2 și IA2-β) la momentul diagnosticării. Acești anticorpi - facilitează detectarea unei cauze autoimune a diabetului, în special la frații/surorile copiilor afectați, precum și la adulții cu manifestări atipice ale diabetului de tip 2 (Tabelul 27-3). Recent, un alt autoanticorp împotriva transportorului de zinc ZnT8 (Slc30A8) a fost identificat la aproape 28% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 fără alți anticorpi. Prezența transportorului de zinc și a autoanticorpilor GAD65, IA2 și IAA permite identificarea a aproape 98% dintre subiecții cu pierdere autoimună subiacentă a celulelor beta. Concentrațiile de anticorpi scad odată cu creșterea duratei bolii. În plus, aproape toți pacienții tratați cu insulină dezvoltă concentrații scăzute de anticorpi împotriva acestui hormon.

Membrii familiilor pacienților diabetici au o probabilitate mai mare de a dezvolta diabet zaharat de tip 1 la un moment dat în viață. Un copil al unei femei cu această boală are un risc de 3%, acesta crescând la 6% dacă tatăl este afectat. Riscul între frați este legat de numărul de haplotipuri HLA pe care fiecare frate le are în comun cu probandul diabetic. Dacă au în comun un haplotip, riscul este de 6%, iar dacă au în comun două, crește la 12-25%. Cel mai mare risc se întâlnește la gemenii identici, care au o rată de concordanță de 25-50%.

Unii pacienți cu o formă mai ușoară de diabet zaharat de tip 1 își păstrează inițial o funcție suficientă a celulelor beta pentru a preveni cetoza, dar pe măsură ce masa celulelor beta scade ulterior, aceștia dezvoltă dependență de insulină. Studiile privind anticorpii la nivelul celulelor insulare la nordul Europei indică faptul că până la 15% dintre diabeticii de „tip 2" pot avea de fapt această formă ușoară de diabet zaharat de tip 1 (diabet autoimun latent de la vârsta adultă). Dovezile privind rolul factorilor de mediu în dezvoltarea diabetului zaharat de tip 1 includ observația că boala este mai răspândită în țările scandinave și mai puțin frecventă în națiunile mai apropiate de ecuator. În plus, riscul de diabet zaharat de tip 1 crește atunci când persoanele cu un risc inițial scăzut migrează în emisfera nordică. De exemplu, s-a demonstrat recent că copiii pakistanezi născuți și crescuți în Bradford, Anglia, au un risc mai mare de a dezvolta diabet zaharat de tip 1 decât copiii care își petrec întreaga viață în Pakistan.

Factorul de mediu care crește riscul este necunoscut . Au fost propuse mai multe ipoteze, inclusiv infecțiile cu anumite virusuri

Cuadro 27-2. Clasificación clínica de los síndromes diabéticos frecuentes.

Tipo	Cetosis	Anticuerpos contra células de los islotes	Relación HLA	Tratamiento
Tipo 1				
A) Mediada por mecanismos inmunitarios	Presente	Presentes al inicio	Positiva	Dieta normocalórica saludable e insulina preprandial de acción rápida, más sustitución basal de insulina con insulina de acción intermedia o prolongada
B) Idiopàtica	Presente	Ausentes	Ausente	
Tipo 2				
A menudo con sobrepeso u obesidad. Aún si no, a menudo hay adiposidad troncal	Ausente	Ausente	Negativa	1) Dieta (restricción calórica en obesos), más fármacos orales o insulina

(rubeolă, coxsackie B4) și consumul de lapte de vacă. În plus, infecțiile infantile au devenit mai puțin frecvente în țările dezvoltate și, probabil, sistemul imunitar prezintă o anomalie de reglare, ducând la dezvoltarea activității autoimune și a unor tulburări precum astmul și diabetul. Această teorie este cunoscută sub numele de ipoteza igienei. Până în prezent, niciunul dintre acești factori nu a fost confirmat ca fiind cauza. O parte a dificultății constă în faptul că afectarea autoimună începe, fără îndoială, cu mulți ani înainte de debutul diabetului clinic.

2. Diabet zaharat de tip 1 idiopatic (tipul 1B). Mai puțin de 10% dintre subiecți nu prezintă dovezi de autoimunitate a celulelor beta pancreatice pentru a explica insulinopenia și cetoacidoza. Acest subgrup a fost clasificat drept „diabet zaharat de tip 1 idiopatic" și desemnat drept „tip 1B". Deși doar o minoritate de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sunt incluși în acest grup, majoritatea sunt de origine asiatică sau africană. Recent, s-a raportat că aproximativ 4% dintre persoanele din Africa de Vest cu diabet zaharat predispus la cetoză sunt homozigote pentru *mutația PAX-4 (Arg133Trp),* o genă esențială pentru dezvoltarea insulelor pancreatice .

B. Diabetul zaharat de tip 2

Acest termen reprezintă un grup eterogen de afecțiuni care apar de obicei în principal la adulți, dar care sunt observate acum mai frecvent la copii și adolescenți. Peste 90% dintre toți diabeticii din Statele Unite se încadrează în această categorie. Insulina endogenă circulantă este suficientă pentru a preveni cetoacidoza, dar nu și pentru a preveni hiperglicemia în prezența unui necesar crescut de insulină din cauza insensibilității tisulare (rezistență la insulină).

Factorii genetici și de mediu se combină pentru a provoca atât rezistență la insulină, cât și pierderea celulelor beta. Majoritatea datelor epidemiologice indică o influență genetică semnificativă, deoarece la gemenii monozigoți cu vârsta peste 40 de ani există o concordanță în peste 70% din cazuri în decursul anului care urmează diagnosticului de diabet zaharat de tip 2 la unul dintre gemeni. Studiile de asociere la nivelul întregului genom au făcut progrese remarcabile în identificarea genelor cu potențiali factori de risc. Până în prezent, 18 loci genetici distincți au fost asociați cu o predispoziție crescută la diabetul zaharat de tip 2. Un număr considerabil de loci identificați par să codifice proteine implicate în funcția sau dezvoltarea celulelor beta. Unul dintre loci genetici care crește cel mai puternic predispoziția este *TCF7L2.* Această genă codifică un factor de transcripție implicat în calea de semnalizare WNT, necesară pentru dezvoltarea pancreasului. Se crede că mai multe alele de la alți loci genetici (CDKAL1, SLC30A8, HHEX-IDE, CDKN2A/B, KCNJ11 și IGF2BP2) modifică secreția de insulină. Două loci *(FTO* și *MC4R*) modifică masa țesutului adipos și riscul de obezitate . Locusul *PPARG* a fost implicat în rezistența la insulină. Lociurile identificate până în prezent explică doar o parte din riscul ereditar de diabet. În mod clar, alte loci rămân de descoperit.

În stadiile incipiente ale procesului patologic, există o hiperplazie a celulelor beta pancreatice, ceea ce explică probabil hiperinsulinemia à jeun și răspunsurile exagerate ale insulinei și proinsulinei la glucoză și la alți stimuli. În timp, depunerea cronică de amiloid în insule se poate combina cu defecte genetice moștenite pentru a afecta funcția celulelor beta.

Obezitatea este cel mai important factor cauzal de mediu al rezistenței la insulină. Gradul și prevalența obezității variază între diferitele grupuri rasiale cu diabet zaharat de tip 2. La peste 30% dintre pacienții chinezi și japonezi cu această boală, obezitatea nu este aparentă, dar este observată la 60 până la 70% dintre americani, europeni sau africani și este aproape 100% la indienii Pima sau la persoanele din insulele Nauru sau Samoa din Pacific.

Obezitatea viscerală, cauzată de acumularea de grăsime în epiploon și mezenter, este asociată cu rezistența la insulină ; grăsimea abdominală subcutanată pare a fi mai puțin legată de insensibilitatea la insulină. Mulți pacienți cu diabet zaharat de tip 2, deși nu sunt obezi, au o creștere a grăsimii viscerale, o afecțiune denumită „obezitate metabolică". Exercițiile fizice influențează depunerea de grăsime viscerală, așa cum sugerează tomografia computerizată (CT) a luptătorilor japonezi, a căror obezitate extremă este predominant subcutanată. Programul lor zilnic de exerciții fizice viguroase previne acumularea de grăsime viscerală, iar aceștia mențin concentrații normale de lipide serice și glucoză, în ciuda unui aport zilnic de 5.000 până la 7.000 kcal și a dezvoltării obezității subcutanate masive. Mai multe **adipokine** , secretate de celulele adipoase, influențează acțiunea insulinei în obezitate. Două dintre acestea, **leptina** și **adiponectina** , par să crească sensibilitatea la insulină, probabil prin creșterea reactivității hepatice. Există rapoarte în modele animale de obezitate care arată că alte două sunt crescute: **factorul de necroză tumorală ,** care dezactivează receptorii de insulină , și peptida **rezistina** , care interferează cu acțiunea insulinei sau metabolismul glucozei. Concentrațiile anormale ale acestor adipokine pot contribui la dezvoltarea rezistenței la insulină în obezitatea umană.

Hiperglicemia poate afecta acțiunea insulinei, deoarece induce acumularea de hexosamine în țesutul muscular și adipos, pe lângă inhibarea transportului glucozei (toxicitate dobândită la glucoză). Corectarea hiperglicemiei inversează această rezistență dobândită la insulină.

C. Alte tipuri specifice de diabet zaharat

1. Diabetul juvenil ereditar de tip 2 (MODY). Acest subgrup este o tulburare monogenică relativ rară, caracterizată prin diabet non-insulinodependent cu transmitere autosomal dominantă și debut la persoane cu vârsta de 25 de ani sau mai mici. Pacienții nu sunt obezi, iar hiperglicemia rezultă din secreția anormală de insulină indusă de glucoză. Au fost descrise șase tipuri de MODY. Cu excepția MODY de tip 2, în care există un defect al genei glucozinazei, toate celelalte implică mutații într-un factor de transcripție nuclear care reglează expresia genelor în insulele Langerhans.

Diabetul MODY 2 este destul de ușor, însoțit doar de o ușoară hiperglicemie à jeun și puține sau deloc complicații diabetice microvasculare. În general, răspunde bine la modificările stilului de viață sau la doze mici de agenți hipoglicemianți orali. MODY 3, cea mai frecventă formă, reprezintă două treimi din toate cazurile de MODY. Evoluția clinică este similară cu cea a diabetului zaharat idiopatic de tip 2 în ceea ce privește microangiopatia și lipsa de răspuns la medicamentele orale după o anumită perioadă.

2. Diabetul cauzat de insuline mutante. Acesta este un subtip foarte rar de diabet de tip 2 la persoanele non-obeze; nu au fost descrise mai mult de 10 familii. Deoarece persoanele afectate erau heterozigote și aveau o genă normală a insulinei, diabetul a fost ușor, nu a apărut până la vârsta adultă și a prezentat un model autosomal dominant de transmitere genetică. Aproape niciodată nu există dovezi de rezistență clinică la insulină, iar acești pacienți răspund bine la tratamentul standard.

3. Diabetul cauzat de receptori mutanți ai insulinei. Defecte ale uneia dintre genele receptorilor de insulină au fost identificate la peste 40 de persoane cu diabet; majoritatea aveau rezistență extremă la insulină însoțită de acanthosis nigricans (Fig. 27-1 și 27-2). În cazuri foarte rare, când ambii receptori de insulină sunt anormali, nou-născuții prezintă un fenotip asemănător spiridușului și rareori

supraviețuiesc copilăriei.

4. Diabetul este legat de o mutație a ADN-ului mitocondrial. Deoarece spermatozoizii nu conțin mitocondrii, doar mama transmite genele mitocondriale urmașilor săi . Diabetul cauzat de mutații ale ADN-ului mitocondrial apare la mai puțin de 2% dintre diabetici. Cea mai frecventă cauză este mutația A3243G a genei care codifică ARNt (Leu, UUR). Diabetul apare chiar și atunci când doar un procent mic din mitocondriile celulei poartă mutația; nivelurile de heteroplasmie din leucocite variază între 1% și 40%. De obicei, la acești pacienți, diabetul se manifestă la sfârșitul anilor '40 și aproape întotdeauna prezintă și pierderea auzului (diabet moștenit matern și surditate). La unii pacienți, insuficiența celulelor beta progresează rapid, astfel încât necesită insulină la scurt timp după diagnosticare. Alții pot fi tratați cu dietă sau agenți orali pentru o perioadă, dar în cele din urmă majoritatea necesită insulină. Pacienți cu diabet și surditate

▲ **Figura 27-1.** Acanthosis nigricans axilei, cu colorație tipic închisă, cu aspect și textură catifelate. (Utilizată cu permisiunea Dr. Umesh Masharani.)

▲ **Figura 27-2.** Acanthosis nigricans pe ceafă, cu un aspect tipic închis la culoare, catifelat. (Utilizată cu permisiunea medicului Umesh Masharani.)

De obicei, nu sunt supraponderali din cauza moștenirii materne; seamănă cu diabetul de tip 1, dar fără dovezi de autoimunitate.

5. Sindromul Wolfram. Sindromul Wolfram este o tulburare neurodegenerativă autosomal recesivă care devine evidentă în copilărie. Acesta constă în diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică și surditate, de unde și acronimul DIDMOAD. Este rezultatul mutațiilor unei gene numite *WFS1* , care codifică o proteină transmembranară de 100,3 kDa situată în reticulul endoplasmatic. Diabetul se dezvoltă la șoareci cu forma mutată a acestei proteine; insulele izolate de la aceste animale prezintă o secreție anormală de insulină ca răspuns la stimularea glucozei și apoptoză crescută. Diabetul zaharat se prezintă aproape întotdeauna în primii 10 ani de viață, împreună cu atrofia optică. Diabetul insipid central și pierderea auzului neurosenzorinal apar la 60 până la 75% dintre indivizi în timpul celei de-a doua decade de viață. Ulterior, mulți pacienți dezvoltă ureterohidronefroză, vezică neurogenă, ataxie cerebeloasă, neuropatie periferică și boli psihiatrice.

6. Diabetul zaharat secundar altor cauze. Tumorile endocrine care secretă hormon de creștere, glucagon și somatostatină pot provoca intoleranță la glucoză (Tabelul 27-4). În primele patru cazuri, reactivitatea periferică la insulină este afectată. Când există un exces de glucocorticoizi

Tabelul 27-4. Cauze ale hiperglicemiei secundare.

Hiperglicemia cauzată de insensibilitatea țesuturilor la insulină
Tumori hormonale (acromegalie, sindrom Cushing, glucagonom, feocromocitom)
Agenți farmacologici (corticosteroizi, simpatomimetice, niacină) Boli hepatice (ciroză, hemocromatoză)
Tulburări musculare (distrofie miotonică)
Tulburări ale țesutului adipos (lipodistrofie, obezitate trunchiară)
Tulburări ale receptorilor de insulină (sindroame cu acanthosis nigricans, leprechaunism)
Hiperglicemie cauzată de scăderea secreției de insulină
Tumori legate de hormoni (somatostatinom, feocromocitom)
Tulburări pancreatice (pancreatită, hemosideroză, hemocromatoză), agenți farmacologici (diuretice tiazidice, fenitoină, pentamidină) , ticoizi, catecolamine sau glucagon; creșterea producției hepatice de glucoză este un factor care contribuie; în cazul catecolaminelor, scăderea eliberării de insulină este un factor suplimentar în generarea intoleranței la carbohidrați, iar în cazul somatostatinei, factorul principal este inhibarea secreției de insulină.

Un sindrom rar de rezistență extremă la insulină, legat de acanthosis nigricans (fig. 27-1 și 27-2), afectează femeile tinere cu manifestări androgenice, pe lângă mutații ale receptorului de insulină, sau persoanele în vârstă, în special femeile, la care o imunoglobulină circulantă se leagă de receptorii de insulină și le reduce afinitatea pentru hormon.

Medicamente precum diureticele, fenitoina, niacina și dozele mari de corticosteroizi pot provoca hiperglicemie care se inversează odată cu întreruperea administrării medicamentelor sau când hipokaliemia indusă de diuretice este corectată. Pancreatita cronică și pancreatectomia subtotală reduc numărul de celule beta funcționale, provocând o tulburare metabolică foarte asemănătoare diabetului genetic de tip 1, cu excepția faptului că reducerea concomitentă a celulelor A pancreatice reduce secreția de glucagon, astfel încât sunt necesare doze relativ mai mici de insulină pentru înlocuire.

► Sindromul de rezistență la insulină (sindromul X; sindrom metabolic)

Până la 25% din populația generală non-obeză și non-diabetică prezintă rezistență la insulină de o magnitudine similară cu cea

întâlnită în diabetul de tip 2. Aceste persoane non-diabetice rezistente la insulină prezintă un risc mult mai mare de a dezvolta diabet de tip 2 decât persoanele sensibile la insulină. Pe lângă diabet, aceste persoane prezintă un risc mai mare de niveluri crescute ale trigliceridelor plasmatice, niveluri mai scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) și tensiune arterială mai mare - un grup de anomalii cunoscut sub numele de sindromul X. Aceste asocieri au fost acum extinse pentru a include prezența celulelor mici și dense ale lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), hiperuricemie, obezitate abdominală, o stare protrombotică cu niveluri crescute ale inhibitorului activatorului plasminogenului-1 (PAI-1) și o stare proinflamatorie. Aceste grupuri de anomalii cresc considerabil riscul de boală aterosclerotică.

S-a postulat că hiperinsulinemia și rezistența la insulină joacă un rol direct în aceste tulburări metabolice , însă dovezile care susțin această ipoteză sunt neconcludente. Deși hiperinsulinismul și hipertensiunea arterială coexistă adesea la caucazieni, acest lucru nu este valabil și la persoanele de culoare sau la indienii Pima. În plus, pacienții cu hiperinsulinism cauzat de un insulinom nu sunt hipertensivi și nici nu prezintă o scădere a tensiunii arteriale după ce îndepărtarea chirurgicală a insulinomului normalizează nivelurile de insulină. Cu toate acestea, principala valoare a grupării acestor tulburări ca sindrom constă în a le reaminti clinicienilor că obiectivele terapeutice nu se limitează la corectarea hiperglicemiei, ci includ și tratarea hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei, care cresc morbiditatea și mortalitatea cerebrovasculară și cardiacă la acești pacienți.

► Manifestări clinice

Principalele manifestări clinice ale celor două tipuri majore de diabet sunt enumerate în Tabelul 27-5.

Tabelul 27-5. Caracteristicile clinice ale diabetului la momentul diagnosticării.

	Diabetul de tip 1	Diabetul de tip 2
Poliurie și sete	++	+
Slăbiciune sau oboseală	++	+
Polifagia cu pierdere în greutate	++	-
Vedere încețoșată recurentă	+	++
Vulvovaginită sau prurit	+	++
Neuropatie periferică	+	++
Enurezis nocturn	++	-
Adesea asimptomatic	-	++

Persoanele cu diabet zaharat de tip 1 au un complex de simptome caracteristic.

Deficitul absolut de insulină duce la acumularea de glucoză și acizi grași circulanți, cu hiperosmolalitate și hipercetonemie consecutive.

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 pot prezenta sau nu simptome caracteristice. Obezitatea sau un istoric familial puternic de diabet zaharat ușor sugerează un risc ridicat de a dezvolta diabet zaharat de tip 2.

A. Semne și simptome

1. Diabetul de tip 1. Urinarea crescută rezultă din diureza osmotică secundară hiperglicemiei susținute. Aceasta provoacă pierderea de glucoză, precum și de apă liberă și electroliți, în urină. Setea este o consecință a stării hiperosmolare, la fel ca și vederea încețoșată, care se dezvoltă adesea pe măsură ce cristalinul este expus la fluide hiperosmolare.

Pierderea în greutate, în ciuda unui apetit normal sau crescut, este o manifestare frecventă a acestei tulburări atunci când se dezvoltă într-o formă subacută. Inițial, această pierdere se datorează deficiențelor de apă, glicogen și trigliceride; ulterior, masa musculară scade pe măsură ce aminoacizii sunt deviați pentru a forma corpi de glucoză și cetonici.

Volumul plasmatic redus provoacă simptome de hipotensiune posturală. Pierderea totală de potasiu din organism și catabolismul general al proteinelor musculare contribuie la slăbiciune.

Parestezиile pot fi prezente la momentul diagnosticului, în special când debutul este subacut. Acestea reflectă o disfuncție tranzitorie a nervilor senzoriali periferici, care se rezolvă atunci când reintroducerea insulinei restabilește nivelurile de glucoză la valori apropiate de normale, sugerând toxicitate neurologică cauzată de hiperglicemia susținută.

Când deficitul absolut de insulină începe acut , simptomele precedente apar brusc. Cetoacidoza exacerbează deshidratarea și hiperosmolalitatea, deoarece provoacă anorexie, greață și vărsături, care interferează cu resuscitarea cu fluide orale.

Nivelul de conștiență variază în funcție de gradul de hiperosmolalitate. Când deficitul de insulină se dezvoltă relativ lent și se menține un aport adecvat de lichide, pacienții rămân alerți, iar constatările fizice pot fi minime. Când apar vărsături din cauza agravării...

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

Hipotensiunea arterială în decubit dorsal este un semn de prognostic rezervat. Pierderea grăsimii subcutanate și atrofia musculară sunt manifestări ale dezvoltării mai lente a deficitului de insulină . La unii pacienți cu deficit de insulină insidios, cu debut lent, există o scădere considerabilă a grăsimii subcutanate.

2. Diabet de tip 2. Deși poliuria și polidipsia pot fi simptomele inițiale la unii pacienți cu diabet de tip 2, mulți alții au un debut insidios al hiperglicemiei și sunt inițial asimptomatici. Acest lucru este valabil mai ales la pacienții obezi, al căror diabet este detectat numai după ce glucozuria sau hiperglicemia sunt constatate în testele de laborator de rutină. Ocazional, când boala este prezentă de ceva timp, unii pacienți cu diabet de tip 2 prezintă dovezi ale complicațiilor neuropatice sau cardiovasculare la prezentare. Infecțiile cronice ale pielii sunt frecvente. Pruritul generalizat și simptomele de vaginită sunt acuze inițiale frecvente la femei. Diabetul trebuie suspectat la femeile cu vulvovaginită cronică cauzată de *Candida,* precum și la cele care au născut sugari mari (>4,1 kg) sau care au avut polihidramnios, preeclampsie sau pierderi fetale inexplicabile. Poate fi prezentă balanopostita (inflamația prepuțului și a glandului la bărbații necircumcișii).

Mulți pacienți cu diabet zaharat de tip 2 sunt supraponderali sau obezi. Chiar și cei fără obezitate semnificativă au adesea depozite de grăsime localizate caracteristic în partea superioară a corpului (în special abdomen, piept, gât și față) și relativ mai puțină grăsime la nivelul membrelor, care pot fi destul de musculare. Această distribuție centrală a grăsimii este caracterizată de o circumferință mare a taliei; o circumferință a taliei mai mare de 102 cm la bărbați și mai mare de 88 cm la femei este asociată cu un risc crescut de diabet. Unii pacienți au acanthosis nigricans, care este legată de o rezistență semnificativă la insulină; există hiperpigmentare și hiperkeratoză a pielii la nivelul axilelor, zonei inghinale și spatelui gâtului (Fig. 27-1 și 27-2). Hipertensiunea arterială ușoară este adesea prezentă la diabeticii obezi. Ocazional, xantoame eruptive se dezvoltă pe suprafața flexoare a membrelor și pe fese, iar lipemia retiniană datorată hiperchilomicronemiei apare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 necontrolat care au și o formă familială de hipertrigliceridemie.

Coma hiperosmolară hiperglicemică este o altă imagine clinică posibilă; în aceste cazuri există deshidratare profundă, hipotensiune arterială , letargie sau comă, dar fără respirație Kussmaul.

B. Date de laborator

1. Analiza urinei

A. GLUCOZURIE. O metodă specifică și convenabilă pentru detectarea glucozuriei este o bandă de hârtie impregnată cu glucoză oxidază și un sistem cromogenic, cu sensibilitate de până la 0,1% glucoză în urină. Una dintre benzile reactive disponibile comercial poate fi plasată direct în jetul de urină, iar diferitele răspunsuri de culoare de pe banda indicatoare reflectă concentrația de glucoză.

Un prag renal fiabil pentru glucoză și golirea vezicii urinare sunt esențiale pentru interpretarea acestor rezultate.

Glicozuria non-diabetică (glicozuria renală) este o afecțiune benignă, asimptomatică, în care glucoza este prezentă în urină, în ciuda nivelurilor normale de glucoză din sânge, fie măsurate la momentul inițial, fie în timpul unui test de toleranță la glucoză. Cauza sa variază; poate fi o tulburare genetică autozomală sau o disfuncție a tubulilor proximali (sindromul Fanconi, boală renală cronică), deși poate rezulta și pur și simplu din creșterea încărcăturii de glucoză plasată asupra tubulilor prin filtrarea glomerulară crescută în timpul sarcinii. Până la 50% dintre femeile însărcinate au zahăr detectabil în urină, în special în timpul celei de-a treia și a patra luni. Acest zahăr este aproape întotdeauna glucoză, cu excepția ultimelor săptămâni de sarcină, când poate fi prezentă lactoza.

B. CETONURIE. Detectarea calitativă a corpilor cetonici poate fi efectuată folosind teste cu nitroprusiat. Deși aceste teste nu detectează acidul hidroxibutiric (HBr), căruia îi lipsește o grupare cetonică, estimarea semicantitativă a cetonuriei obținută în acest mod este aproape întotdeauna adecvată în scopuri clinice. Multe laboratoare măsoară acum HBr, iar un aparat de măsurare a concentrațiilor de HBr în probele de glucoză capilară este disponibil pentru uzul pacienților.

2. Proceduri pentru efectuarea analizelor de sânge

A. **GLUCOZA PLASMATICĂ ȘI SERICĂ.** Plasma sau serul din probele de sânge venos are avantajul față de sângele integral că concentrațiile de glucoză sunt independente de hematocrit și reflectă concentrația de glucoză la care sunt expuse țesuturile corporale. Din aceste motive și pentru că plasma și serul sunt mai ușor de procesat pe echipamente automate , acestea sunt utilizate în majoritatea laboratoarelor. Dacă se utilizează ser sau dacă plasma este colectată din tuburi cărora le lipsește un agent care blochează metabolismul glucozei (cum ar fi fluorul), probele trebuie refrigerate și separate în decurs de o oră de la colectare. Concentrația de glucoză este cu 10 până la 15% mai mare în plasmă sau ser decât în sângele integral, din cauza absenței componentelor structurale ale celulelor sanguine. O concentrație de glucoză plasmatică de 126 mg/100 ml sau mai mare, în mai multe cazuri, după un post de minimum 8 ore, este diagnostică pentru diabetul zaharat (Tabelul 27-6). O concentrație de glucoză plasmatică à jeun de 100 până la 125 mg/100 ml este asociată cu un risc crescut de diabet (toleranță anormală la glucoză à jeun).

B. **TEST ORAL DE TOLERANȚĂ LA GLUCOZĂ.** Dacă concentrația plasmatică a glucozei à jeun este <126 mg/100 ml în cazurile suspectate, se poate efectua un test standardizat de toleranță orală la glucoză (Tabelul 27-6). Pentru a optimiza secreția și eficacitatea insulinei, în special atunci când pacienții au urmat o dietă săracă în carbohidrați, trebuie inclus zilnic un minim de 150 până la 200 g de carbohidrați alimentari timp de trei zile înainte de test. Pacientul trebuie să țină post după miezul nopții înainte de test. În dimineața testului, adulții primesc 75 g de glucoză în 300 ml de apă; copiii primesc 1,75 g de glucoză per kilogram de greutate corporală ideală. Încărcătura de glucoză este consumată în mai puțin de 5 minute. Testul trebuie efectuat dimineața, deoarece există o oarecare variație diurnă a toleranței orale la glucoză; pacienții nu trebuie să fie activi sau să fumeze în timpul testului.

Tabelul 27-6. Criterii pentru diagnosticarea diabetului.

	Toleranță normală la glucoză	Toleranță anormală la glucoză	Diabetul zaharat de tip [2]
Glicemia à jeun (mg/100 ml)	< 100	100-125	> 126
Concentrația de glucoză după 2 ore (mg/100 ml) [1]	< 140	> 140-199	> 200
HbA1c (%)	< 5,7	5,7-6,4	> 6,5

„Se administrează 75 g de glucoză dizolvată în 300 ml de apă după postul peste noapte la persoanele care au primit cel puțin 150 până la 200 g de carbohidrați pe zi în cele trei zile anterioare testului."

[2] O concentrație plasmatică a glucozei à jeun > 126 mg/100 ml sau $_{HbA1c}$ > 6,5% este diagnostic de diabet dacă este confirmat o zi mai târziu.

Probele de sânge pentru măsurarea glicemiei se obțin la zero și 120 de minute după ingestia de glucoză. Un test oral de toleranță la glucoză este normal dacă concentrația glucozei plasmatice venoase à jeun este <100 mg/100 mL (5,6 mmol/L) și concentrația la 2 ore scade la mai puțin de 140 mg/100 mL (7,8 mmol/L). O valoare à jeun de 126 mg/100 mL (7 mmol/L) sau mai mare, sau o concentrație >200 mg/100 mL (11,1 mmol/L), este diagnostică de diabet zaharat. Pacienții cu concentrații de 140 până la 199 mg/100 mL la 2 ore au toleranță alterată la glucoză. Rezultate fals pozitive pot apărea la pacienții malnutriți, imobilizați la pat sau care prezintă infecții sau stres emoțional sever. Diureticele, contraceptivele orale, corticosteroizii, excesul de tiroxină, fenitoina, acidul nicotinic și unele medicamente psihotrope pot produce, de asemenea, rezultate fals pozitive.

C. **MĂSURĂTORI ALE HEMOGLOBINEI GLICOZILATE (HEMOGLOBINĂ A1).** Hemoglobina se leagă de glucoză prin reacții de tip cetoamină între glucoză și alte zaharuri cu grupările amino libere ale lanțurilor α și β. Doar glicozilarea valinei N-terminale a lanțului β conferă suficientă sarcină negativă moleculei de hemoglobină pentru a permite separarea prin tehnici dependente de sarcină. Colectiv, aceste hemoglobine separate prin sarcină sunt cunoscute sub numele de hemoglobină A1 (HbA1) . Principala formă de HbA1 este hemoglobina A1c (HbA1c), în care carbohidratul este glucoza. HbA1c cuprinde 4 până la 6% din hemoglobina A1 totală . Speciile de HbA1 rămase conțin fructoză-1,6-bisfosfat (HbA1a1) ; glucoză-6-fosfat (HbA1a2) ; și o fracție necunoscută de carbohidrat (HbA1c) . Fracția A1c a hemoglobinei este crescută peste nivelurile normale la diabeticii cu hiperglicemie cronică. Metodele de măsurare a HbA1c includ imunotestele, electroforeza, cromatografia cu schimb cationic și cromatografia de afinitate cu boronat. Imunotestele care utilizează sânge capilar oferă rezultate în aproximativ 9 minute, permițând pacienților feedback imediat cu privire la controlul glicemic.

Deoarece hemoglobinele glicate circulă în eritrocite , care au o durată de viață de 120 de zile, acestea reflectă în general starea glicemiei din ultimele opt până la douăsprezece săptămâni, oferind o metodă mai bună pentru estimarea controlului diabetului. Cu toate acestea, valoarea HbA1c este evaluată în contextul celor mai recente concentrații de glucoză (luna precedentă), ceea ce explică de ce este uneori utilizată interschimbabil cu alte valori.

Tabelul 27-7. Corelații între concentrația de HbA1c și glucoza capilară medie (preprandială, postprandială și la culcare) în ultimele trei luni.

Valoarea HbA1c (%) prin intermediul analizelor - aliniate cu DCCT	Glucoză capilară medie (mg/100 ml)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

DCCT, Complicații ale diabetului și studiu de control.

Sursa: Adaptado con autorización de Nathan DH et al. Traducerea testului A1c în valori medii estimate ale glucozei. Diabetes Care 2008 Aug;31(8):1473-8. © 2008 Asociația Americană de Diabet.

Modificări semnificative ale HbA1c se observă odată cu modificările pe termen scurt (o lună) ale concentrațiilor medii de glucoză plasmatică. Măsurătorile trebuie efectuate la pacienții cu orice tip de diabet la intervale de trei până la patru luni, astfel încât să se poată face ajustări ale tratamentului dacă concentrațiile de HbA1c sunt sub normal sau cu mai mult de 2% peste limitele superioare ale normale pentru un anumit laborator. La pacienții care își monitorizează singuri glicemia, valorile HbA1c oferă o analiză valoroasă a acurateței monitorizării . La diabeticii care nu își automonitorizează glicemia, concentrațiile de HbA1c sunt esențiale pentru ajustarea tratamentului. Există o corelație directă între HbA1c și nivelurile medii de glucoză din sânge din ultimele trei luni, conform rezultatelor monitorizării continue a glucozei și profilurilor de glucoză capilară în șapte puncte (înainte de masă, după masă și la culcare). Tabelul 27-7 prezintă - glicemia capilară medie pentru HbA1c cu valori de la 5 la 12%.

valorilor HbA1c este afectată de prezența variantelor de hemoglobină sau a trăsăturilor genetice asociate cu acestea; efectul depinde de varianta sau derivatul specific și de testul specific utilizat. Imunotestele care utilizează un anticorp împotriva capătului aminoglicozidic al p-globinei nu recunosc capetele globinei și hemoglobinei F. Prin urmare, la pacienții cu concentrații mari de hemoglobină F, imunotestele pot raporta valori fals scăzute ale HbA1c . Cromatografia cu schimb cationic separă speciile de hemoglobină pe baza diferențelor lor de sarcină. Variantele de hemoglobină care sunt separate împreună cu HbA1c pot duce la o supraestimare a valorii HbA1c . Derivații de hemoglobină modificați chimic , cum ar fi carbamilarea (în boala renală în stadiu terminal) sau acetilarea (tratament cu aspirină în doze mari), pot fi, de asemenea, separați împreună cu HbA1c folosind anumite metode de testare. Site-ul web *al Programului Național de Standardizare a Glicohemoglobinei* (www.ngsp.org) conține informații despre impactul variantelor și trăsăturilor comune de hemoglobină asupra rezultatelor obținute cu testele HbA1c utilizate în mod curent .

Orice afecțiune care scurtează durata de viață a globulelor roșii sau le scade vârsta medie (de exemplu, recuperarea după o pierdere acută de sânge, anemia hemolitică) produce un rezultat fals scăzut al HbA1c, indiferent de metoda de testare utilizată. La acești pacienți trebuie luate în considerare metode alternative , cum ar fi metoda cu fructozamină (vezi mai jos). Există rapoarte conform cărora vitaminele C și E scad fals rezultatele testelor, posibil pentru că inhibă glicozilarea hemoglobinei.

ADA a aprobat utilizarea HbA1c ca test de diagnostic pentru diabet (Tabelul 27-6). A fost aleasă o valoare limită de 6,5% deoarece riscul de retinopatie crește substanțial peste această valoare. Avantajele utilizării HbA1c pentru diagnosticarea diabetului sunt că nu este necesar postul; are o variabilitate individuală mai mică decât testul de glucoză à jeun și testul de toleranță orală la glucoză; și oferă o estimare a controlului glicemiei în ultimele două-trei luni. Persoanele cu concentrații de HbA1c de 5,7% până la 6,4% ar trebui considerate cu risc crescut de a dezvolta diabet (prediabet). Diagnosticul trebuie confirmat cu un al doilea test HbA1c , cu excepția cazului în care pacientul prezintă simptome și o concentrație plasmatică a glucozei >200 mg/dl. Acest test nu este adecvat pentru utilizare în populațiile cu o prevalență ridicată a hemoglobinopatiilor sau în tulburări cu creșterea turnover-ului eritrocitar. În plus, testul trebuie efectuat utilizând o metodă certificată de *Programul Național de Standardizare a Glicohemoglobinei* și standardizată în conformitate cu *Studiul de Control și Complicații al Diabetului.*

D. **FRUCTOZAMINA SERICĂ.** Fructozamina serică se formează prin glicozilarea non-enzimatică a proteinelor serice (în principal a albuminei). Deoarece albumina serică are un timp de înjumătățire mult mai scurt decât hemoglobina, aceasta reflectă aproape întotdeauna starea controlului glicemic cu una până la două

săptămâni înainte. Scăderea albuminei serice (de exemplu, stare nefrotică sau boală hepatică) reduce concentrația de fructozamină. Testarea fructozaminei serice oferă un anumit avantaj atunci când hemoglobinele anormale sau stările hemolitice afectează interpretarea hemoglobinei glicate sau când este necesar un interval de timp mai restrâns, de exemplu, pentru a confirma controlul glicemic la concepție la o femeie diabetică care inițiază sarcina. Valorile normale variază în funcție de concentrația de albumină serică și sunt de 200 până la 285 pmol/L când albumina serică este de 5 g/100 ml. HbA1c și concentrațiile serice de fructozamină sunt strâns legate. Următoarea relație dintre concentrația serică de fructozamină și HbA1c a fost raportată pe $_{baza}$ analizei de regresie liniară:

$$HbA1c = 0{,}017 \times \text{fructozamină serică (p mol/L)} + 1{,}61$$

Prin urmare, concentrațiile serice de fructozamină de 317, 375 și 435 pmol/L sunt echivalente cu valori ale HbA1c $_{de}$ 7%, 8% și 9%.

E. **Automonitorizarea glicemiei.** Măsurătorile glicemiei capilare efectuate de pacient sunt foarte utile . Acestea sunt esențiale la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 care încearcă un control metabolic „strict". Există mai multe metode cu benzi de hârtie (glucoză oxidază, glucoză dehidrogenază sau hexokinază) pentru măsurarea glucozei în probele de sânge capilar. Un fotometru cu reflectanță sau un sistem ampermetric este apoi utilizat pentru a măsura reacția care are loc pe banda de testare. În prezent, este disponibil un număr mare de glucometre. Toate sunt precise, dar variază în ceea ce privește viteza, confortul, dimensiunea necesară a probei de sânge și costul; toate sunt disponibile comercial. Astfel de glucometre sunt relativ ieftine, variind ca preț de la 50 USD la 100 USD fiecare. Benzile de testare reprezintă încă un cost considerabil, între 0,50 USD și 0,75 USD fiecare. Fiecare glucometru include un dispozitiv de înțepare și 26 până la 33 de lancete de unică folosință. Pentru unele glucometre, fiecare lot de benzi de testare are un cod care trebuie introdus în glucometru înainte de utilizare. Dacă acest pas este omis, citirea poate fi inexactă. Unii pacienți uită să schimbe codul, așa că este de preferat să li se ofere pacienților aparate de măsură care nu necesită coduri. Citirile precise de la aparatele de măsurat acasă necesită instruirea pacientului cu privire la modul de colectare și măsurare a probelor, precum și la modul de calibrare corectă a instrumentelor.

Medicul trebuie să fie conștient de limitele sistemelor de automonitorizare a glicemiei. În primul rând, unele glucometre mai vechi sunt calibrate în funcție de concentrațiile de glucoză din sângele integral, chiar dacă benzile de testare măsoară glucoza în fracția plasmatică. Aceasta înseamnă că valorile raportate sunt cu 10 până la 15% *mai mici* decât rezultatul de laborator. În al doilea rând, creșterile sau scăderile hematocritului pot scădea sau crește valorile glucozei măsurate. Mecanismul care stă la baza acestui efect este necunoscut , dar este probabil cauzat de efectul difuziei globulelor roșii din plasmă în stratul de reactiv. În al treilea rând, glucometrele și benzile de testare sunt calibrate pentru concentrații de glucoză de la 60 mg/100 mL la 160 mg/100 mL, iar precizia este slabă la concentrații mai mari și mai mici. Când concentrațiile sunt sub 60 mg/100 mL, diferența dintre citirea glucometrului și valoarea de laborator poate fi de până la 20%. În al patrulea rând, sistemele amperometrice bazate pe glucoză oxidază subestimează nivelurile de glucoză în prezența unei tensiuni ridicate de oxigen, ceea ce poate fi important la pacienții în stare critică care primesc oxigen suplimentar. În astfel de circumstanțe, este preferabil un sistem bazat pe glucoză dehidrogenază. În al cincilea rând, unele glucometre au fost autorizate să măsoare glucoza în probe de sânge obținute din alte locuri, cum ar fi antebrațul și coapsa. Cu toate acestea, există o întârziere de 5 până la 20 de minute în răspunsul la glucoză din brat, comparativ cu răspunsul la glucoză din deget. Prin urmare, dacă glicemia este măsurată în antebrat, detectarea hipoglicemiei rapide este mai lentă.

F. **Sisteme pentru monitorizarea continuă a glicemiei.** În prezent, există trei sisteme pentru monitorizarea continuă a glicemiei în clinici. Sistemele Medtronic MiniMed, Navigator și DexCom necesită inserarea unui senzor subcutanat (similar cu o canulă a pompei de insulină) care măsoară concentrația de glucoză în lichidul interstițial timp de trei, cinci sau respectiv șapte zile. Informațiile sunt transmise către un dispozitiv asemănător unui pager cu ecran. Sistemul MiniMed are, de asemenea, opțiunea de a transmite wireless informații către ecranul pompei de insulină. Aceste sisteme permit pacientului să programeze alerte pentru niveluri scăzute și ridicate de glucoză și rata de modificare a glicemiei. Dispozitivul trebuie încă calibrat cu măsurători periodice ale glicemiei capilare și, deoarece există îngrijorări cu privire la fiabilitatea sa, este încă necesar să se confirme concentrația de glucoză afișată pe ecran cu o măsurare a glicemiei capilare înainte de intervenții precum injectarea de insulină suplimentară sau consumul mai multor carbohidrați. Un studiu controlat randomizat de șase luni la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 a arătat că adulții (25 de ani și peste) care utilizează aceste sisteme au avut un control glicemic mai bun, fără o frecvență crescută a hipoglicemiei. Un alt studiu clinic randomizat controlat privind monitorizarea continuă a glucozei în timpul sarcinii a demonstrat un control glicemic mai bun în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, o greutate mai mică la naștere și un risc redus de macrosomie. Nivelul de glucoză în sine nu este la fel de important ca direcția și rata de modificare, ceea ce permite utilizatorului să ia măsurile corective adecvate. De asemenea, pacientele obțin informații despre modul în care anumite alimente și activități le afectează nivelurile de glucoză. Un alt beneficiu cheie este alerta de glucoză scăzută. Interesant este că aceste sisteme sunt acoperite de asigurarea de sănătate. Costul inițial variază între 800 și 1.000 USD; senzorul, care trebuie înlocuit la fiecare trei până la șapte zile, costă între 35 și 60 USD. Aceasta reprezintă o cheltuială totală pentru pacientă de aproape 4.000 USD pe an.

3. Alterări ale lipoproteinelor în diabet. Lipoproteinele circulante depind atât de insulină, cât și de glucoza plasmatică. În diabetul de tip 1, un control oarecum slab al hiperglicemiei este însoțit doar de o ușoară creștere a colesterolului LDL și a trigliceridelor serice, cu modificări mici sau inexistente ale colesterolului HDL. Odată ce hiperglicemia este corectată, concentrațiile de lipoproteine sunt aproape întotdeauna normale. Cu toate acestea, la pacienții cu diabet de tip 2, există o „dislipidemie diabetică" caracteristică sindromului de rezistență la insulină. Manifestările sale sunt concentrații mari de trigliceride serice (300 până la 400 mg/100 ml), colesterol HDL seric scăzut (mai puțin de 30 mg/100 ml) și o modificare calitativă a particulelor LDL, rezultând particule mai mici și mai dense, a căror membrană are cantități mai mari decât în mod normal de colesterol liber. Aceste particule LDL sunt mai susceptibile la oxidare, ceea ce le crește potențialul aterogenic. Deoarece colesterolul HDL scăzut este un factor predispozant major pentru boala vaselor mari, termenul „dislipidemie" este utilizat în loc de „hiperlipidemie", care denotă în principal trigliceride crescute. Măsurile menite să corecteze obezitatea și hiperglicemia, cum ar fi exercițiile fizice, dieta și agenții hipoglicemianți, reprezintă tratamentul de elecție pentru dislipidemia diabetică; la unii pacienți ocazionali care ating o greutate normală, toate manifestările anomaliilor lipoproteice dispar. Deoarece tulburările primare ale metabolismului lipidic pot coexista cu diabetul, persistența anomaliilor lipidice după restabilirea

greutății și a glicemiei normale necesită investigații diagnostice suplimentare și, eventual, tratament farmacologic pentru tulburarea lipidică subiacentă. Aceste subiecte sunt analizate în detaliu în Capitolul 28.

► Studii clinice asupra diabetului

Datele din *Studiul privind Complicațiile și Controlul Diabetului* (DCCT) și din *Studiul Prospectiv privind Diabetul din Regatul Unit* (UKPDS) au confirmat efectele benefice ale îmbunătățirii controlului glicemic în diabetul de tip 1, respectiv de tip 2 (vezi mai jos). În plus, odată cu o mai bună înțelegere a fiziopatologiei ambelor tipuri de diabet, au fost efectuate studii prospective ample, *Studiul de Prevenire a Diabetului I* (DPT-I) și *Programul de Prevenire a Diabetului* (DPP), în efortul de a preveni apariția acestor boli (vezi mai jos).

A. Studii clinice în diabetul de tip 1

1. *Studiu privind prevenirea diabetului - 1.* Acest studiu multicentric, sponsorizat de *Institutele Naționale de Sănătate,* ***a fost*** conceput pentru a determina dacă dezvoltarea diabetului de tip 1 poate fi prevenită sau întârziată prin terapie mediată imun. Injecții zilnice cu insulină în doze mici au fost administrate timp de până la opt ani rudelor de gradul întâi ale pacienților cu diabet de tip 1. Aceste rude au fost selectate pe baza riscului lor ridicat de a dezvolta boala, determinat de prezența anticorpilor împotriva celulelor insulare și de eliberarea scăzută de insulină. Din păcate, această intervenție mediată imun nu a afectat debutul diabetului de tip 1 în comparație cu un grup randomizat, netratat. Un studiu similar care a utilizat insulină orală la rude de gradul întâi cu risc mai scăzut, care aveau anticorpi împotriva celulelor insulare, dar a căror eliberare timpurie de insulină a rămas intactă, nu a arătat niciun efect asupra debutului tulburării. După o medie de 4,3 ani de observație, boala s-a dezvoltat la aproape 35% dintre indivizii din ambele grupuri, insulină orală și placebo.

2. *Studiul privind complicațiile și controlul diabetului* (DCCT), un studiu terapeutic pe termen lung care a implicat 1.441 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1, a indicat că o revenire aproape normală a glicemiei a întârziat debutul și a încetinit semnificativ progresia complicațiilor microvasculare și neuropatice stabilite ale diabetului zaharat pe o perioadă de urmărire de până la 10 ani. În grupul cu tratament intensiv, s-au utilizat injecții multiple cu insulină (66%) sau pompe de insulină (34%); pacienții din acest grup au fost instruiți să își ajusteze tratamentul în funcție de monitorizarea frecventă a glicemiei. Grupurile tratate convențional au utilizat nu mai mult de două injecții cu insulină; obiectivul a fost bunăstarea, fără nicio încercare de a ajusta tratamentul în funcție de HbA1c $_{\text{sau}}$ de nivelurile de glucoză.

La jumătate dintre pacienții care au primit tratament intensiv, - nivelul mediu al hemoglobinei A1c $_{\text{a fost}}$ de 7,2% (normal: <6%), iar glicemia a fost de 155 mg/100 ml, în timp ce în grupul cu tratament convențional, $_{\text{nivelul mediu al HbA1c}}$ a fost de 8,9%, cu o glicemie de 225 mg/100 ml. Pe parcursul studiului, care a durat în medie șapte ani, a existat o reducere de aproximativ 60% a riscului de retinopatie diabetică, nefropatie și neuropatie între cele două grupuri. Grupul cu tratament intensiv a demonstrat o reducere nesemnificativă de 41% a riscului de boală macrovasculară (IC 95%, -10 până la 68). Pacienții care au primit tratament intensiv au avut un risc de trei ori mai mare de hipoglicemie, precum și o tendință mai mare de creștere în greutate. Cu toate acestea, nu au existat decese atribuibile definitiv hipoglicemiei la nicio persoană din studiul DCCT și nici nu au existat dovezi de afectare cognitivă în urma hipoglicemiei.

Subiecții care au participat la studiul DCCT au fost ulterior înscriși într-un studiu observațional de urmărire, *studiul Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.* Deși diferențele intergrup în ceea ce privește HbA1c $_{\text{au scăzut}}$ în medie pe parcursul a patru ani, grupul repartizat la tratament intensiv a prezentat un risc mai mic de retinopatie la patru ani și de microalbuminurie la șapte sau opt ani de urmărire continuă. În plus, până la sfârșitul celui de-al unsprezecelea an de urmărire, riscul cardiovascular în grupul cu tratament intensiv scăzuse cu 42% (IC 95%, 9 până la 23%; p = 0,02). Prin urmare, se pare că beneficiile unui control glicemic bun persistă chiar dacă acest control se deteriorează ulterior.

Consensul general al ADA este că terapia intensivă cu insulină, combinată cu instruirea cuprinzătoare a pacientului pentru autogestionare, ar trebui să devină tratamentul standard pentru persoanele cu diabet zaharat de tip 1 după pubertate. Excepțiile includ persoanele cu boală renală cronică avansată și vârstnicii, deoarece în aceste grupuri riscurile de hipoglicemie depășesc beneficiile controlului glicemic strict.

3. Studii de intervenție imună în diabetul de tip 1 nou diagnosticat. În momentul diagnosticării diabetului de tip 1, pacienții își păstrează încă o funcție semnificativă a celulelor beta. Aceasta explică de ce, la scurt timp după diagnosticare, aceștia prezintă o remisie clinică parțială („lună de miere") care necesită puțină sau deloc insulină. Cu toate acestea, această remisie este de scurtă durată; în cele din urmă, pacienții pierd toată funcția celulelor beta, iar controlul glicemic devine mai fragil. S-au făcut încercări de a prelungi remisiunea clinică parțială cu medicamente precum ciclosporina, azatioprina, prednisonul și globulina antitimocitară. Astfel de medicamente au o eficacitate limitată și există îngrijorări cu privire la toxicitatea lor și la necesitatea unui tratament continuu.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nou diagnosticat au fost utilizate medicamente noi care pot induce toleranță și par să aibă puține efecte secundare. Studiile clinice de fază I/II care au utilizat anticorpi monoclonali umanizați împotriva CD3, hOKT3y (Ala-Ala) (teplizumab) și ChAglyCD3 (otelixizumab) au demonstrat eficacitate în reducerea declinului producției de insulină la pacienții diagnosticați cu diabet zaharat de tip 1. Complexul CD3 este principalul traductor de semnal al receptorului celulelor T, iar anticorpii împotriva CD3 se consideră că modulează răspunsul autoimun prin inhibarea selectivă a acestor celule T patogene sau prin inducerea celulelor T reglatoare. Pacienții au primit 14 zile de tratament cu unul dintre acești anticorpi în termen de șase săptămâni de la noul lor diagnostic de diabet zaharat de tip 1. Un an mai târziu, majoritatea pacienților din grup au avut o producție de insulină menținută sau crescută și un control glicemic mai bun decât grupul de control. Studii de fază II/III mai ample sunt în curs de desfășurare. Prin urmare, strategiile care modulează selectiv răspunsul autoimun al celulelor T oferă speranța că diabetul zaharat de tip 1 poate fi în cele din urmă prevenit fără imunosupresie prelungită.

B. Studii clinice în diabetul de tip 2

1. *Programul de prevenire a diabetului*. Acest studiu a fost conceput pentru a descoperi dacă tratamentul cu dietă și exerciții fizice sau cu metformin ar putea preveni apariția diabetului de tip 2 la persoanele cu toleranță alterată la glucoză. Acesta a inclus 3.234 de bărbați și femei supraponderali, cu vârste cuprinse între 25 și 85 de ani, cu toleranță alterată la glucoză. Intervenția constând într-o dietă săracă în grăsimi și 150 de minute de exerciții fizice de intensitate moderată (echivalentul mersului rapid) pe săptămână a redus riscul de progresie către diabetul de tip 2 cu 71%, comparativ cu un grup de control. Participanții care au luat 80 mg de metformin

de două ori pe zi și-au redus riscul de a dezvolta tulburarea cu 31%, dar această intervenție a fost relativ ineficientă la cei cu obezitate mai mică sau din grupa de vârstă mai înaintată.

Odată cu demonstrarea faptului că intervenția poate avea succes în prevenirea progresiei către diabet la aceste persoane, s-a făcut o recomandare de a schimba terminologia de la termenul mai puțin ușor de înțeles „toleranță alterată la glucoză" la „prediabet ". Acesta din urmă este un termen pe care publicul îl înțelege mai bine și, prin urmare, la care răspunde prin adoptarea unei diete mai sănătoase și a unor obiceiuri de exerciții fizice.

2. ***Studiul Kumamoto*** a inclus un număr relativ mic de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 *(n* = 110) care nu erau obezi, aveau doar rezistență ușoară la insulină și necesitau mai puțin de 30 de unități de insulină pe zi pentru tratament intensiv. Pe o perioadă *de șase* ani, terapia intensivă cu insulină, care a atins o HbA1c de 7,1%, a demonstrat $_{o}$ reducere semnificativă a criteriilor de evaluare microvasculare în comparație cu terapia convențională cu insulină, care a atins o medie a HbA1c de $_{9,4}$ %. Evenimentele cardiovasculare nu s-au agravat și nici nu s-au ameliorat în urma terapiei intensive, iar modificările în greutate nu au fost dependente de tipul de regim.

3. ***Studiul prospectiv privind diabetul din Regatul Unit*** **(UKPDS)** a fost un studiu multicentric conceput pentru a determina dacă riscul complicațiilor microvasculare sau macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ar putea fi redus prin control glicemic intensiv utilizând agenți hipoglicemianti orali sau insulină și dacă un anumit tratament oferea avantaje. Între 1977 și 1991, 3.867 de pacienți cu vârste cuprinse între 25 și 65 de ani cu diabet zaharat nou diagnosticat au fost înrolați și urmăriți timp de peste 10 ani. Vârsta mediană la momentul inițial a fost de 54 de ani; 44% erau supraponderali (>120% din greutatea corporală ideală), iar valoarea mediană a HbA1c la momentul inițial $_{\text{a fost}}$ de 9,1%. Tratamentele au fost repartizate aleatoriu unui grup de control care a primit doar dietă și unor grupuri separate care au primit tratament intensiv fie cu insulină, fie cu sulfoniluree (clorpropamidă, gliburidă sau glipizidă). Metforminul a fost inclus ca opțiune de randomizare într-un subgrup de 342 de pacienți supraponderali sau obezi, iar mult mai târziu în cadrul studiului, s-a format un subgrup suplimentar de pacienți cu greutate normală și supraponderali care nu au avut un răspuns satisfăcător la sulfoniluree. Membrii acestui nou subgrup au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu sulfoniluree singure sau pentru a li se adăuga metformin.

A. SUBSTUDIU PRIVIND CONTROLUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE. În 1987, a fost introdusă o modificare suplimentară pentru a evalua dacă controlul strict al tensiunii arteriale cu terapie antihipertensivă treptată ar putea preveni complicațiile macrovasculare și microvasculare la 758 de pacienți hipertensivi din această populație UKPDS, comparativ cu 390 de pacienți a căror tensiune arterială a fost tratată mai puțin intensiv. Grupul de control strict a fost randomizat pentru a primi fie un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (captopril), fie un P-blocant (atenolol). Ambele medicamente au fost crescute treptat până la o doză maximă de 100 mg zilnic, iar apoi, dacă tensiunea arterială a rămas peste nivelul țintă <150/85 mmHg, au fost adăugate medicamente suplimentare în următoarea secvență: diuretic, nifedipină cu eliberare prelungită, metildopa și prazosin, până la atingerea unui control strict al tensiunii arteriale. În grupul de control, hipertensiunea arterială a fost tratată convențional până la atingerea concentrațiilor <180/105 mmHg, dar acești pacienți nu au primit inhibitori ai ECA sau p-blocante.

B. REZULTATE URROS . Tratamentul intensiv cu sulfoniluree, metformin, combinații ale acestora două sau insulină a atins concentrații medii de HbA1c de $_{7}$ %. Acest nivel de control glicemic reduce riscul complicațiilor microvasculare (retinopatie și nefropatie) în comparație cu tratamentul convențional (în principal dietă singură), care a atins concentrații medii de HbA1c $_{\text{de}}$ 7,9%. Creșterea în greutate a apărut la pacienții cu tratament intensiv, cu excepția cazului în care metforminul a fost utilizat ca agent unic. Nu s-au observat beneficii cardiovasculare sau rezultate adverse cardiovasculare, indiferent de agentul terapeutic. Reacțiile hipoglicemice au apărut în grupurile de tratament intensiv, dar a fost documentat un singur deces cauzat de hipoglicemie pe parcursul a 27.000 de pacienți-ani de tratament intensiv.

Când au fost analizate subgrupurile terapeutice, s-au constatat unele rezultate neașteptate și paradoxale. În rândul pacienților obezi, tratamentul intensiv cu insulină sau sulfoniluree nu a redus complicațiile microvasculare în comparație cu dieta singură. Acest lucru diferă de beneficiul semnificativ al unui astfel de tratament în grupul general. În plus, regimul intensiv cu metformin a fost mai benefic la persoanele supraponderale sau obeze decât dieta singură, deoarece au existat mai puține infarcte miocardice, accidente vasculare cerebrale și decese legate de diabet, dar nu s-a observat nicio reducere semnificativă a complicațiilor microvasculare diabetice cu metformin comparativ cu grupul cu dietă. De asemenea, în subgrupul de pacienți obezi și non-obezi la care s-a adăugat metformin din cauza insuficienței sulfonilureei, în loc de un beneficiu, s-a observat o *creștere cu 96%* a deceselor legate de diabet, comparativ cu cohorta similară de pacienți cu control glicemic nesatisfăcător cu sulfoniluree care au continuat cu același tratament. Clorpropamida a avut, de asemenea, rezultate nefavorabile în analiza subgrupurilor, deoarece subiecții care au primit-o ca tratament intensiv au avut o evoluție mai puțin favorabilă către retinopatie decât cei tratați convențional cu dietă.

Terapia antihipertensivă agresivă, cu valori medii ale tensiunii arteriale de 144/82 mmHg, a avut efecte benefice asupra bolilor microvasculare și a criteriilor de evaluare legate de diabet, inclusiv asupra tuturor rezultatelor cardiovasculare, comparativ cu un control slab al tensiunii arteriale, cu valori medii de 154/87 mmHg. De fapt, beneficiul reducerii hipertensiunii arteriale în această măsură a fost mult mai dramatic decât beneficiul obținut din îmbunătățirea controlului glicemic, cu o reducere medie a HbA1c $_{\text{de la}}$ 7,9% la 7%. Mai mult de jumătate dintre pacienți au necesitat două sau mai multe medicamente pentru un control adecvat al hipertensiunii arteriale și nu a existat niciun avantaj demonstrabil al terapiei cu inhibitori ai ECA față de blocantele P în ceea ce privește criteriile de evaluare a diabetului. La această populație diabetică, adăugarea unui blocant al canalelor de calciu la ambele grupuri de tratament a părut a fi sigură pe termen lung, în ciuda unor controverse din literatura recentă cu privire la siguranța sa la pacienții diabetici.

La fel ca în cazul cercetătorilor DCCT, UKPDS a monitorizat pacienții după studiu pentru a determina dacă tratamentul intensiv al glicemiei și hipertensiunii arteriale a oferit beneficii pe termen lung. Diferențele intergrup în ceea ce privește HbA1c $_{\text{au fost}}$ pierdute în primul an de urmărire, dar riscul redus (24%, p = 0,001) de - complicații microvasculare în grupul de tratament a persistat timp de 10 ani. În plus, grupul de tratament intensiv a demonstrat un risc semnificativ redus de infarct miocardic (15%, p = 0,01) și deces din orice cauză (13%, p = 0,007) în timpul perioadei de urmărire. Grupul supraponderal sau obez tratat inițial cu metformin a prezentat o reducere susținută a riscului de infarct miocardic și deces din orice cauză pe parcursul perioadei de urmărire. Diferențele intergrup în ceea ce privește tensiunea arterială au dispărut în primii doi ani de la încheierea studiului. Spre deosebire de beneficiile susținute observate în cazul controlului glicemic, nu s-au constatat beneficii susținute în grupul cu o reglare mai mare a tensiunii arteriale.

Ambele grupuri de tensiune arterială au demonstrat un risc similar de evenimente microvasculare și de criterii de evaluare legate de diabet în timpul perioadei de urmărire.

Prin urmare, monitorizarea grupului de diabet zaharat de tip 2 din studiul UKPDS a demonstrat că, la fel ca în diabetul de tip 1, beneficiile controlului glicemiei persistă chiar dacă ulterior controlul glicemiei se deteriorează. În schimb, beneficiile controlului tensiunii arteriale durează atâta timp cât tensiunea arterială rămâne controlată.

4. Studiul *Steno* ***-2 a fost*** conceput în 1990 pentru a valida eficacitatea unei abordări multi-risc pentru tulburările microvasculare și macrovasculare ale diabetului de tip 2. A fost utilizat un studiu prospectiv, randomizat, deschis, orb, în care 160 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și microalbuminurie au fost repartizați fie pentru a primi tratament convențional cu medicul lor de familie, fie pentru terapie intensivă la *Centrul de Diabet Steno.* Grupul de terapie intensivă a fost supus unor intervenții progresive privind stilul de viață și farmacologice care au vizat menținerea - hemoglobinei glicate sub 6,5%, a tensiunii arteriale sub 130/80 mmHg, a colesterolului total sub 175 mg/dl și a trigliceridelor sub 150 mg/dl. Acest grup a primit inhibitori ai ECA, iar atunci când aceștia nu au fost tolerați, s-a utilizat un blocant al receptorilor de angiotensină II. Componenta de stil de viață a intervenției intensive a inclus reducerea aportului de grăsimi alimentare la mai puțin de 30% din totalul caloriilor; un program de renunțare la fumat; exerciții fizice ușoare până la moderate; și suplimentarea zilnică de vitamine și minerale, inclusiv vitaminele C și E și picolinat de crom. Inițial, aspirina a fost administrată doar ca prevenție secundară pacienților cu antecedente de boală cardiovasculară ischemică, dar ulterior toți participanții au primit acest medicament. După o perioadă medie de urmărire de 7,8 ani, evenimentele cardiovasculare (infarct miocardic, angioplastie, bypass coronarian, accident vascular cerebral, amputație, intervenții chirurgicale vasculare) au apărut la 44% dintre pacienții din grupul convențional și doar la 24% din grupul cu intervenție multifactorială intensivă, o reducere de aproape 50%. Ratele de nefropatie, retinopatie și neuropatie autonomă au fost, de asemenea, mai mici în grupul cu intervenție multifactorială, la 62%, respectiv 63%.

Datele UKPDS și acest studiu susțin ghidurile care recomandă tratamentul intensiv al factorilor de risc microvascular și cardiovascular concomitenți la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

5. Studiile ACCORD și ADVANCE. ACCORD este un studiu clinic randomizat, controlat, care are ca scop determinarea dacă nivelurile normale de HbA1c $_{reduc}$ riscul de evenimente cardiovasculare la adulții și vârstnicii cu diabet zaharat de tip 2. Aproximativ 35% dintre cei 10.251 de subiecți înrolați prezentau o formă de problemă cardiovasculară la intrarea în studiu. Grupul intensiv al studiului a fost întrerupt după 3,5 ani de urmărire din cauza unei rate mai mari de decese inexplicabile în acest grup, comparativ cu grupul de control (22%, p = 0,020). Analiza rezultatelor la momentul întreruperii a arătat că grupul cu tratament intensiv (HbA1c medie $_{6,4}$ %) a avut o reducere cu 10% a ratei evenimentelor cardiovasculare, comparativ cu grupul care a primit tratament standard (HbA1c medie 7,5 $_{\%}$), dar această diferență nu a fost semnificativă statistic.

În studiul ADVANCE, 11.140 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie control glicemic standard, fie control glicemic intensiv. Criteriile de evaluare principale au fost evenimentele cardiovasculare macrovasculare (infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral sau deces din cauze cardiovasculare) sau evenimentele microvasculare. În general, o treime (32%) dintre subiecți aveau probleme cardiovasculare la intrarea în studiu. După o perioadă medie de urmărire de cinci ani, s-a identificat o reducere (6%) a ratei evenimentelor macrovasculare, fără motive medicale, în grupul de control intensiv (HbA1c medie $_{6,5}$ %) comparativ cu grupul de control standard - (HbA1c $_{7,3}$ %). Vezi studiul VADT la pagina 1188.

Prin urmare, rezultatele studiilor ACCORD, ADVANCE și VADT nu susțin ipoteza că reglarea glicemiei la niveluri aproape normale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 reduce evenimentele cardiovasculare. Cu toate acestea, este important să se evite suprainterpretarea rezultatelor ambelor studii. Rezultatele nu exclud posibilitatea unor beneficii cardiovasculare în urma reglării glicemiei la niveluri aproape normale pe o perioadă mai lungă. În studiul UKPDS, riscul de infarct miocardic și deces din orice cauză a fost redus doar în cei 10 ani de la finalizarea studiului. Anumite subgrupuri de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au avut, de asemenea, rezultate diferite. Studiile ACCORD, ADVANCE și VADT au inclus pacienți cu diabet zaharat cu o durată de opt până la zece ani, iar 33% aveau deja probleme cardiovasculare stabilite. În schimb, persoanele din studiul UKPDS aveau diabet zaharat recent diagnosticat, iar doar 7,5% aveau antecedente de probleme macrovasculare. Beneficiile controlului strict al glicemiei asupra evenimentelor macrovasculare sunt probabil atenuate la pacienții cu diabet zaharat de lungă durată sau probleme vasculare stabilite. În plus, tratamentele specifice utilizate pentru scăderea glicemiei pot afecta, de asemenea, rata evenimentelor cardiovasculare sau a mortalității. Hipoglicemia severă a fost observată mai frecvent în grupurile cu tratament intensiv din studiile ACCORD, ADVANCE și VADT; investigatorii studiului ACCORD nu au putut exclude posibilitatea ca hipoglicemia nediagnosticată să fi cauzat o mortalitate mai mare în grupul cu tratament intensiv.

O meta-analiză formală care a utilizat date nete din studiile ACCORD, ADVANCE, VADT și UKPDS a constatat că un control mai intensiv al glicemiei reduce riscul de infarct miocardic cu 15% (rata de risc imediată, 0,85; interval de încredere de 95%, 0,76 până la 0,94). Acest beneficiu a apărut la pacienții fără compromis vascular preexistent.

Regimuri terapeutice

A. Dietă

Un element cheie al tratamentului este o dietă nutritivă și echilibrată. *Asociația Americană pentru Diabet* (ADA) recomandă ca 45 până la 65% din totalul caloriilor zilnice să provină din carbohidrați; 25 până la 35% din grăsimi (dintre care mai puțin de 7% ar trebui să fie grăsimi saturate); și 10 până la 35% din proteine. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, limitarea aportului de carbohidrați prin înlocuirea unor calorii cu grăsimi mononesaturate, cum ar fi uleiul de măsline, uleiul de canola sau uleiurile de alune de pădure și avocado, poate reduce trigliceridele și crește colesterolul HDL. Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau de tip 2 care utilizează insulină ar trebui să învețe să „numărеze carbohidrații", astfel încât să își poată ajusta bolusul de insulină la fiecare masă în funcție de conținutul de carbohidrați. La diabeticii obezi, un obiectiv suplimentar este pierderea în greutate prin restricție calorică (Capitolul 29).

Recomandările actuale pentru ambele tipuri de diabet limitează în continuare colesterolul la 300 mg pe zi, iar persoanele cu - colesterol LDL peste 100 mg/100 ml ar trebui să își limiteze aportul alimentar de colesterol la 200 mg zilnic. Aportul ridicat de proteine poate accelera progresia bolii renale la persoanele cu nefropatie diabetică; pentru aceste persoane, se recomandă un aport proteic mai

mic de 0,8 kg/zi (sau aproximativ 10% din totalul caloriilor zilnice).

Listele de schimb pentru planificarea meselor pot fi obținute de la *Asociația Americană de Diabet* și afiliații acesteia sau de la *Asociația Americană de Dietetică,* 216 W Jackson Blvd., Chicago, IL 60606 (312-899-0040). Adresa site-ului web este http://www.eatright.org .

1. Fibre alimentare. Componentele vegetale precum celuloza, guma și pectina sunt nedigerabile pentru oameni și sunt cunoscute sub numele de „fibre" alimentare. Fibrele insolubile, cum ar fi celuloza sau hemiceluloza, așa cum se găsesc în tărâțe, cresc tranzitul intestinal și pot avea efecte benefice asupra funcției colonului. În schimb, fibrele solubile, cum ar fi guma și pectina, care se găsesc în leguminoase, ovăz sau coajă de mere, tind să încetinească rata de absorbție a nutrienților, încetinind astfel absorbția glucozei și reducând potențial hiperglicemia. Deși recomandările lor nu includ suplimente de fibre insolubile, cum ar fi tărâțele adăugate, ADA recomandă alimente precum ovăzul, cerealele și leguminoasele, care sunt relativ bogate în fibre solubile, ca alimente de bază pentru pacienții diabetici. Un aport ridicat de fibre solubile poate avea, de asemenea, un efect favorabil asupra nivelului de colesterol din sânge.

2. Îndulcitori artificiali și alții. Aspartamul este alcătuit din doi aminoacizi principali, acidul aspartic și fenilalanina, care se combină pentru a produce un îndulcitor de 180 de ori mai dulce decât zaharoza. O limitare majoră este că nu este stabil la căldură, deci nu poate fi utilizat în gătit. Zaharina, sucraloza, acesulfamul de potasiu și rebiana sunt alți îndulcitori „artificiali" care pot fi utilizați în gătit și copt .

Fructoza este un zahăr „natural" și un îndulcitor foarte eficient. Induce doar o ușoară creștere a concentrațiilor plasmatice de glucoză și nu necesită insulină pentru metabolismul său. Cu toate acestea, din cauza potențialelor efecte adverse ale unor cantități mari de fructoză asupra creșterii colesterolului plasmatic, a trigliceridelor și a colesterolului LDL, nu oferă avantaje ca îndulcitor în dieta diabeticilor. Cu toate acestea, acest lucru nu exclude consumul moderat de fructe și legume care conțin fructoză sau de alimente îndulcite cu aceasta.

Alcoolii de zahăr, cunoscuți și sub denumirea de polioli sau polialcooli, sunt adesea utilizați ca îndulcitori și agenți de încărcare. Aceștia apar în mod natural în diverse fructe și legume, dar sunt disponibili și comercial ca derivați ai zaharozei, glucozei și amidonului. Exemple ale acestor agenți includ sorbitol, xilitol, manitol, lactitol, izomalt, maltitol și hidrolizate de amidon hidrogenate. Nu sunt absorbiți la fel de ușor ca zahărul, așa că nu cresc semnificativ nivelul glicemiei. Prin urmare, alcoolii de zahăr sunt utilizați frecvent, adesea în alimentele etichetate „fără zahăr", cum ar fi guma de mestecat, pastilele de supt, bomboanele și înghețata fără zahăr. Cu toate acestea, dacă sunt consumați în cantități mari, aceștia cresc nivelul glicemiei și pot provoca balonare și diaree.

B. Medicamente pentru tratamentul hiperglicemiei

(Tabelul 27-8.) Medicamentele pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 se împart în mai multe categorii. 1) Medicamente care stimulează în principal secreția de insulină prin legarea la receptorul de sulfoniluree. Sulfonilureele sunt încă cele mai frecvent prescrise medicamente pentru tratamentul hiperglicemiei. Analogul de meglitinidă, repaglinida, și derivatul de D-fenilalanină nateglinida se leagă, de asemenea, de receptorii de sulfoniluree și stimulează secreția de insulină. 2) Medicamente care scad nivelurile de glucoză în principal prin efectele lor asupra ficatului, mușchilor și țesutului adipos: metformina acționează asupra ficatului; tiazolidindionele par să își exercite efectul principal asupra mușchilor scheletici și țesutului adipos. 3) Medicamente care afectează în principal absorbția glucozei: inhibitorii de glucozidază - acarboză și miglitol - sunt disponibili în prezent. 4) Medicamente care imită efectul incretinelor sau prelungesc acțiunea acestora: agoniștii receptorilor peptidici-1 de tip glucagon (GLP-1) și inhibitorii DPP-4 se încadrează în această categorie. 5) Altele: pramlintida scade glicemia prin suprimarea glucagonului și încetinirea golirii gastrice.

1. Medicamente care stimulează specific secreția de insulină prin legarea la receptorul de sulfoniluree de pe celulele beta

A. SULFONILUREE. Principalul mecanism de acțiune al sulfonilureelor este stimularea eliberării de insulină din celulele beta pancreatice. Receptorii specifici de pe suprafața acestor celule se leagă de sulfoniluree în cantități proporționale cu potența lor insulinotropă (gliburida are cea mai mare afinitate, tolbutamida cea mai mică). S-a demonstrat că activarea acestor receptori închide canalele de potasiu, provocând depolarizarea celulelor beta. Această stare depolarizată permite calciului să pătrundă în celulă și să promoveze activ eliberarea de insulină.

Sulfonilureele nu sunt indicate la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 deoarece necesită celule beta pancreatice funcționale pentru a-și produce efectul asupra glicemiei. Aceste medicamente sunt utilizate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 la care administrarea acută îmbunătățește faza incipientă a eliberării de insulină, care este rezistentă la stimularea acută a glucozei. Sulfonilureele sunt metabolizate în ficat și, în afară de acetohexamidă, al cărei metabolit este mai activ decât compusul inițial, metaboliții tuturor celorlalte sulfonilureе au o activitate slabă sau deloc. Metaboliții sunt excretați renal, iar în cazul sulfonilureelor de a doua generație, unii sunt excretați în bilă. În general, aceste medicamente sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală severă. Reacțiile idiosincratice sunt rare; erupțiile cutanate sau toxicitatea hematologică (leucopenie, trombocitopenie) apar la mai puțin de 0,1% dintre utilizatori.

(1)* tolbutamidă , *tolazamidă, acetohexamidă, clorpropamidă). Tolbutamida este disponibilă sub formă de comprimate de 500 mg. Se oxidează rapid în ficat în metaboliți inactivi și are o durată scurtă de acțiune (6 până la 10 ore). Administrarea poate fi mai eficientă în doze divizate (de exemplu, 500 mg înainte de fiecare masă și la culcare); cu toate acestea, unii pacienți necesită doar unul sau două comprimate pe zi, cu o doză zilnică maximă de 3.000 mg. Datorită duratei sale scurte de acțiune, care este independentă de funcția renală, tolbutamida este probabil cea mai sigură sulfoniluree dacă funcția hepatică este normală. Există raportări rare de cazuri de hipoglicemie prelungită cu tolbutamidă, în special la pacienții care primesc anumite sulfonamide antibacteriene (sulfisoxazol), fenilbutazonă pentru artralgie sau agenți antifungici azolici orali ca tratament pentru candidoză. Se pare că astfel de medicamente concurează cu tolbutamida pentru sistemele enzimatice oxidative din ficat, menținând concentrații circulante ridicate de sulfoniluree activă nemetabolizată.

În prezent, tolazamida, acetohexamida și clorpropamida sunt rareori utilizate. Aceasta din urmă are o acțiune prelungită și poate provoca hipoglicemie severă, în special la vârstnici, deoarece eliminarea renală scade odată cu vârsta. Alte efecte secundare includ înroșirea feței indusă de alcool și hiponatremie, datorită implicării sale în secreția și activitatea vasopresinei.

(2) Sulfoniluree de a doua generație (gliburidă, glipizidă, gliclazidă, glimepiridă). Gliburida, glipizida, gliclazida și glimepirida sunt de 100 până la 200 de ori mai puternice decât tolbutamida. Aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu boli cardiovasculare sau la vârstnici, la care hipoglicemia prelungită este foarte periculoasă.

Gliburida este disponibilă sub formă de comprimate de 1,25, 2,5 și 5 mg. Inițial, se administrează de obicei 2,5 mg zilnic, iar doza medie de întreținere **este** de 5 până la 10 mg zilnic, ca doză unică matinală; nu se recomandă scheme de întreținere mai mari de 20 mg zilnic. Unele rapoarte sugerează că 10 mg este doza terapeutică maximă zilnică; administrarea a 15 până la 20 mg nu oferă niciun beneficiu suplimentar la subiecții cu un răspuns inadecvat, iar dozele mai mari de 20 mg pot agrava hiperglicemia. Gliburida este metabolizată în ficat în produse cu activitate hipoglicemiantă, ceea ce poate explica de ce testele specifice pentru compusul intact sugerează un timp de înjumătățire plasmatică de numai 1 până la 2 ore, deși este clar că la pacienții diabetici acțiunea gliburidei persistă timp de 24 de ore după o singură doză matinală. Acest medicament este unic printre sulfoniluree.

Cuadro 27-8. Fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Droguri	Dozajul tabletelor	Doza zilnică	Durata efectului
Sulfoniluree			
Tolbutamidă	500 mg	0,5-2 g împărțite în două sau trei doze	6-12 ore
Tolazamidă	100, 250 și 500 mg	0,1-1 g ca doză unică sau împărțit în două doze	Până la 24 de ore
Acetohexamidă	250 și 500 mg	0,25-1,5 g ca doză unică sau împărțit în două doze	8-24 ore
Clorpropamidă	100 și 250 mg	0,1-0,5 g ca doză unică	24-72 ore
Gliburidă			
(Diabeta, Micronază)	1,25, 2,5 și 5 mg	1,25-20 mg într-o singură doză sau împărțit în două doze	Până la 24 de ore
(Glinază)	1,5, 3 și 6 mg	1,5-12 mg într-o singură doză sau împărțit în două doze	Până la 24 de ore
Glipizidă			
(Glucotrol)	5 și 10 mg	2,5-20 mg de două ori pe zi, cu 30 de minute înainte de mese	6-12 ore
(Glucotrol XL)	2,5, 5 și 10 mg	Doza uzuală este 2,5-10 mg o dată pe zi; doza maximă este 20 mg o dată pe zi.	Până la 24 de ore
Gliclazidă (nu este disponibilă în SUA)	80 mg	40-80 mg ca doză unică, 160-320 mg în doze divizate	12 ore
Glimepiridă	1, 2 și 4 mg	Doza uzuală este de 1-4 mg o dată pe zi; doza maximă este de 8 mg o dată pe zi.	Până la 24 de ore
Analogi de meglitinidă			
Repaglinidă	0,5, 1 și 2 mg	0,5-4 mg de trei ori pe zi înainte de mese	3 ore
derivat de D -fenilalanină			
Nateglinidă	60 și 120 mg	60 sau 120 mg de trei ori pe zi înainte de mese	1,5 ore
Biguanide			
Metformină	500, 850 și 1000 mg 500 mg	1-2,5 g; 1 comprimat în timpul meselor de două sau trei ori pe zi 500-2000 mg o dată pe zi	7-12 ore Până la 24 de ore
metformină cu eliberare prelungită			
Tiazolidindione			
Rosiglitazonă	2, 4 și 8 mg	4-8 mg pe zi (poate fi divizat)	Până la 24 de ore
Pioglitazonă	15, 30 și 45 mg	15-45 mg pe zi	Până la 24 de ore
Inhibitori ai glucozidazei			
Acarboză	50 și 100 mg	25-100 mg de trei ori pe zi, chiar înainte de mese	4 ore
Miglitol	25, 50 și 100 mg	25-100 mg de trei ori pe zi, chiar înainte de mese	4 ore
Agoniști ai receptorilor GLP-1			
Exenatidă			6 ore
	Pen-uri preparate cu 1,2 și 2,4 ml conținând 5 și 10 Lig (injecție subcutanată)	5 mcg subcutanat de două ori pe zi, la o oră după micul dejun și prânz. Creșteți doza la 10 mcg subcutanat de două ori pe zi după o lună. Nu utilizați dacă clearance-ul creatininei calculat este < 30 ml/min.	
Liraglutidă	Stilou injector preumplut multidoză care eliberează doze de 0,6, 1,2 sau 1,8 mg	0,6 mg subcutanat la fiecare 24 de ore (doza inițială). Se crește la 1,2 mg după o săptămână dacă nu există reacții adverse. Doza poate fi crescută în continuare la 1,8 mg, dacă este necesar.	24 de ore
Inhibitori ai DPP-4			
Sitagliptină	25, 50 și 200 mg	Doza uzuală este de 100 mg la fiecare 24 de ore; o doză de 50 mg la fiecare 24 de ore dacă clearance-ul creatininei calculat este de 30-50 ml/min și 25 mg la fiecare 24 de ore dacă clearance-ul este < 30 ml/min.	24 de ore
Saxagliptină	2,5 și 5 mg	2,5 sau 5 mg la fiecare 24 de ore. Se utilizează o doză de 2,5 mg dacă clearance-ul creatininei calculat este < 50 ml/min sau dacă pacientul ia și inhibitori puternici ai CYP3A4/5, cum ar fi ketoconazolul.	24 de ore
Vildagliptin (nu este disponibil în SUA)	50 mg	50 mg la fiecare 12 ore. Contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei calculat < 60 ml/min sau AST/ALT de 3 ori limita superioară a valorilor normale.	24 de ore

(Continuare)

Tabelul 27-8. Medicamente pentru tratamentul diabetului de tip 2. *(Continuare)*

Droguri	Dozajul tabletelor	Doza zilnică	Durata efectului
Alții			
Pramlintidă	Fiolă de 5 ml conținând 0,6 mg/ml, disponibilă și sub formă de stilouri injectoare preumplute. Stilou injector Symlin 60 sau 120 (injecție subcutanată)	Pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu insulină, se începe cu o doză de 60 pg de trei ori pe zi (10 unități într-o seringă de insulină U100). Se crește la 120 pg de trei ori pe zi (20 de unități într-o seringă de insulină U100) dacă greața este absentă timp de trei până la șapte zile. Se administrează chiar înainte de mese. Pentru diabeticii de tip 1, se începe cu 15 pg de trei ori pe zi (2,5 unități într-o seringă de insulină U100) și se crește doza în trepte de 15 pg până la maximum 60 pg de trei ori pe zi, în funcție de toleranță. Pentru a evita hipoglicemia, reduceți doza de insulină cu 50% la începerea - tratamentului.	2 ore

Uree, deoarece se leagă de receptorul sulfonilureic de pe membrana celulelor beta pancreatice și este, de asemenea, sechestrată în aceste celule. Acest lucru contribuie probabil la acțiunea sa prelungită, în ciuda timpului de înjumătățire circulant relativ scurt. O gliburidă micronizată este disponibilă sub formă de comprimate marcate, care pot fi ușor divizate în jumătate cu o presiune minimă, dacă este necesar, în comprimate de 1,5, 3 și 6 mg.

Gliburida are puține efecte adverse, în afară de potențialul său de a provoca hipoglicemie, care uneori poate fi prelungită. Există raportări rare de înroșire a feței după ingestia de etanol. Nu provoacă retenție de apă precum clorpropamida, dar crește ușor eliminarea apei libere. Gliburida este absolut contraindicată la pacienții cu leziuni hepatice și nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență renală, vârstnici sau cei cu risc grav de hipoglicemie.

Glipizida este disponibilă sub formă de comprimate de 5 **mg** și 10 mg. Pentru un efect maxim în reducerea hiperglicemiei postprandiale, acest agent trebuie administrat cu 30 de minute înainte de mese , deoarece absorbția rapidă este întârziată atunci când medicamentul este administrat cu alimente. Schema de administrare inițială recomandată este de 5 mg zilnic, iar până la 15 mg zilnic pot fi administrate ca doză unică înainte de micul dejun. Când sunt necesare doze mai mari, acestea trebuie divizate și administrate înainte de mese. Schema de administrare maximă recomandată de producător este de 40 mg zilnic, dar este puțin probabil ca dozele mai mari de 10 până la 15 mg să ofere beneficii suplimentare reduse la persoanele cu răspuns slab la tratament și pot fi *mai puțin* eficiente decât dozele mai mici.

Cel puțin 90% din glipizidă este metabolizată în ficat în produse inactive, iar 10% este excretată neschimbată în urină. Prin urmare, tratamentul cu acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, deoarece aceștia prezintă un risc mai mare de hipoglicemie. Cu toate acestea, din cauza potenței sale mai scăzute și a duratei de acțiune mai scurte, este preferabilă gliburidei la pacienții geriatrici. Glipizida este disponibilă și în comprimate de 5 mg și 10 mg. Această formulă are eliberare prelungită în timpul trecerii prin tractul gastrointestinal, ceea ce o face mai eficientă în reducerea hiperglicemiei înainte de micul dejun decât comprimatele standard de glipizidă cu eliberare imediată, care au o durată de acțiune mai scurtă. Cu toate acestea, această formulă pare să-și fi sacrificat predispoziția mai mică la hipoglicemie severă în comparație cu gliburida cu acțiune mai lungă, fără a oferi niciun avantaj terapeutic demonstrabil față de acesta din urmă.

Gliclazida (nu este disponibilă în Statele Unite) este o altă sulfoniluree cu durată de acțiune intermediară , cu o activitate care durează aproximativ 12 ore. Este disponibilă sub formă de comprimate a 80 mg. Doza inițială recomandată este de 40 până la 80 mg zilnic, cu **un** maxim de 320 mg. Dozele de 160 mg și mai mari se administrează în doze divizate înainte de micul dejun și prânz. Medicamentul este metabolizat în ficat; metaboliții și conjugații nu au efecte hipoglicemice. Este disponibilă o formulă cu eliberare prelungită.

Glimepirida se administrează o dată pe zi, ca medicament unic sau în combinație cu insulină, pentru a reduce glicemia la pacienții diabetici ale căror niveluri de glucoză nu sunt controlate doar prin dietă și exerciții fizice. **Glimepirida** realizează reducerea glicemiei la cea mai mică doză dintre toate sulfonilureele, ceea ce tinde să îi crească rentabilitatea. O doză zilnică unică de 1 mg și-a dovedit eficacitatea; doza maximă recomandată este de 8 mg. Acțiunea sa este prelungită, cu un timp de înjumătățire farmacologic de 5 ore, permițând administrarea o dată pe zi și îmbunătățind aderența. Este complet metabolizată în ficat în metaboliți relativ inactivi.

B. Analogi de meglitinidă. Repaglinida are o structură similară cu gliburida, dar nu conține gruparea acid sulfonic-uree. Acționează prin legarea la receptorul de sulfoniluree și închiderea canalului de potasiu sensibil la ATP. Se absoarbe rapid din intestin și apoi este complet metabolizată în ficat în produși biliari inactivi , rezultând un timp de înjumătățire plasmatică mai mic de 1 oră. Prin urmare, acest medicament provoacă o secreție rapidă, dar de scurtă durată, de insulină. Doza inițială este de 0,5 mg de trei ori pe zi, cu 15 minute înainte de fiecare masă. Doza zilnică maximă poate fi de 16 mg. La fel ca sulfonilureele, repaglinida poate fi utilizată în combinație cu metformină. Hipoglicemia este principalul efect secundar. Când medicamentul a fost comparat cu o sulfoniluree cu acțiune prelungită (gliburidă) în studiile clinice, s-a observat o tendință mai mică spre hipoglicemie. Repaglinida provoacă, de asemenea, creștere în greutate, la fel ca sulfonilureele; este metabolizată de izoenzima 3A4 a citocromului P450; Alte medicamente care induc sau inhibă această izoenzimă pot crește sau suprima (respectiv) metabolismul repaglinidei. Medicamentul poate fi util la pacienții cu insuficiență renală sau la vârstnici.

C. Un derivat al D-fenilalaninei, nateglinida stimulează secreția de insulină prin legarea la receptorul de sulfoniluree și închiderea canalului de potasiu sensibil la ATP. Acest compus este

absorbit rapid din intestin, atingând concentrațiile plasmatice maxime în decurs de 1 oră. Este metabolizat în ficat și are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1,5 ore. De asemenea, provoacă o secreție rapidă de insulină cu acțiune scurtă și, atunci când este administrat înainte de masă, reduce creșterea postprandială a glicemiei, similar repaglinidei. Acest medicament este disponibil în comprimate de 60 mg și 120 mg. Pacienților cu HbA1c ușor crescut li se administrează o doză de 60 mg. Pentru majoritatea pacienților, doza inițială și de întreținere recomandată este de 120 mg de trei ori pe zi înainte de mese. Ca și alți secretagogi de insulină, principalele sale efecte secundare sunt hipoglicemia și creșterea în greutate.

2. Medicamente care reduc glicemia în principal prin acțiunile lor asupra ficatului, mușchilor și țesutului adipos

A. METFORMIN. Metforminul (clorhidrat de 1,1-dimetilbiguanidă) se utilizează singur sau împreună cu alte medicamente administrate pe cale orală sau cu insulină în tratamentul diabetului de tip 2.

Metforminul își exercită acțiunea principală în ficat, scăzând - gluconeogeneza hepatică prin activarea proteinei kinazei activate de adenozin monofosfat (AMPK), care acționează ca un senzor de energie intracelulară și joacă un rol crucial în reglarea gluconeogenezei. LKB1 este o protein kinază treonină care fosforilează și activează AMPK. Recent s-a raportat că, la șoareci, ștergerea funcției LKB1 în ficat provoacă hiperglicemie cu creșterea expresiei genelor gluconeogenice și lipogenice. Ștergerea LKB1 elimină, de asemenea, efectul hipoglicemiant al metforminului, furnizând dovezi genetice pentru ipoteza că acest medicament reduce concentrațiile de glucoză prin activarea AMPK.

Timpul de înjumătățire plasmatică al metforminei este de 1,5 până la 3 ore, nu se leagă de proteinele plasmatice, nu este metabolizată la om și este eliminată nemodificată prin rinichi.

Metforminul este tratamentul de primă linie pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Recomandarea actuală este de a începe tratamentul cu acest medicament în momentul diagnosticării. Un beneficiu colateral al tratamentului cu metformin este tendința de a îmbunătăți hiperglicemia à jeun și postprandială la diabeticii obezi, fără creșterea în greutate asociată cu insulina sau sulfonilureele. Metforminul nu este eficient la persoanele cu diabet zaharat de tip 1. Subiecții cu boală renală cronică (rata de filtrare glomerulară calculată <50 ml/min) nu ar trebui să primească acest medicament deoarece incapacitatea lor de a-l excreta ar produce concentrații mari de medicament în sânge și țesuturi, ceea ce ar stimula producția excesivă de acid lactic. Pacienții cu insuficiență hepatică și cei care abuzează de alcool nu ar trebui să primească, de asemenea, acest medicament. Sinteza acidului lactic în intestin și alte țesuturi, care este crescută în timpul tratamentului cu metformin, ar putea provoca acidoză lactică atunci când hepatocitele defecte nu sunt capabile să elimine lactatul sau când reducerea nucleotidelor indusă de alcool interferează cu eliminarea lactatului.

Metforminul este disponibil sub formă de comprimate de 500 mg, 850 mg și 1000 mg. Este disponibilă și o formulă cu eliberare prelungită de 500 mg. Deși doza maximă este de 2,55 g, se observă un beneficiu redus cu o doză totală de 2000 mg. Este important să se înceapă cu o doză mică și să se crească foarte treptat; doza trebuie divizată și administrată cu alimente pentru a minimiza disconfortul gastrointestinal minor. Un regim terapeutic obișnuit este un comprimat de 500 mg de trei ori pe zi, în timpul meselor, sau un comprimat de 850 mg sau 1000 mg de două ori pe zi, la micul dejun și prânz. Se pot administra unul până la patru comprimate cu eliberare prelungită, o dată pe zi.

Cele mai frecvente reacții adverse ale metforminului sunt simptomele gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, disconfort abdominal , diaree), care apar la până la 20% dintre pacienți. Aceste reacții adverse sunt legate de doză, tind să apară la începutul tratamentului și sunt adesea tranzitorii. Cu toate acestea, la 3 până la 5% dintre pacienți, tratamentul trebuie întrerupt din cauza diareei persistente. O analiză retrospectivă a raportat că subiecții care au trecut de la metformin cu eliberare imediată la o doză comparabilă de metformin cu eliberare prelungită au prezentat mai puține reacții adverse gastrointestinale.

Dozele terapeutice de metformin nu provoacă hipoglicemie, ceea ce permite descrierea acestuia ca medicament „normoglicemiant" sau „antihiperglicemiant", mai degrabă decât ca agent hipoglicemiant oral. Toxicitatea dermatologică sau hematologică este rară. Absorbția vitaminei B12 pare să fie redusă în timpul tratamentului prelungit cu metformin , dar concentrațiile serice de vitamina B_{12} rămân aproape întotdeauna în limitele normale. Cu toate acestea , trebuie luată în considerare măsurarea periodică a concentrațiilor de vitamina B12 , în special la pacienții cu simptome de neuropatie periferică.

Există raportări de acidoză lactică ca efect secundar, dar aceasta este rară în cazul metforminei, spre deosebire de fenformină. Deși dozele terapeutice de metformină scad absorbția lactatului în ficat, concentrațiile serice de lactat cresc doar minim, dacă cresc deloc, deoarece alte organe, cum ar fi rinichii, pot elimina excesul ușor. Cu toate acestea, dacă este prezentă hipoxia tisulară, pacienții tratați cu metformină prezintă un risc mai mare de acidoză lactică din cauza eliminării lactatului. În mod similar, atunci când funcția renală se deteriorează (afectând eliminarea renală a lactatului și excreția de metformină), concentrațiile plasmatice ale medicamentului cresc cu mult peste limita terapeutică și blochează suficient absorbția hepatică pentru a provoca acidoză lactică, fără o creștere concomitentă a sintezei acidului lactic. Aproape toate cazurile publicate implică subiecți cu factori de risc asociați care ar fi contraindicat utilizarea sa (insuficiență renală, hepatică sau cardiorespiratorie, alcoolism, vârstă înaintată). Insuficiența renală acută apare rar la anumite persoane cărora li se administrează substanțe de contrast radiografice. Prin urmare, tratamentul cu metformin trebuie întrerupt temporar în ziua studiului și timp de două zile după injectarea substanței de contrast radiografice pentru a evita o posibilă acidoză lactică în caz de insuficiență renală.

B. TIAZOLIDINDIONE. Medicamentele din această clasă de agenți antihiperglicemianți cresc sensibilitatea țesuturilor periferice la insulină. Acestea se leagă de un receptor nuclear numit receptor gamma activat de proliferatorul peroxizomilor (PPARγ) și afectează expresia mai multor gene. Efectele observate ale tiazolidindionelor includ creșterea expresiei transportorilor de glucoză (GLUT1 și GLUT4), scăderea concentrațiilor de acizi grași liberi, scăderea producției de glucoză hepatică, creșterea eliberării de adiponectină și scăderea eliberării de rezistină din adipocite și creșterea diferențierii preadipocitelor în adipocite. De asemenea, s-a demonstrat că acestea reduc concentrațiile de inhibitor al activatorului plasminogenului-1, metaloproteinază matriceală 9, proteină C reactivă și interleukină-6. La fel ca biguanidele, această clasă de medicamente nu provoacă hipoglicemie.

Două medicamente din această clasă, rosiglitazona și pioglitazona, sunt disponibile pentru uz clinic. Ambele sunt eficiente ca agenți singulari și în combinație cu sulfoniluree, metformin sau insulină. Administrate singure, acestea reduc HbA1c cu unu sau două puncte procentuale. Utilizate în combinație cu insulină, acestea pot reduce doza de insulină cu 30 până la 50%, iar unii pacienți întrerup

complet administrarea de insulină. Doza de rosiglitazonă este de 4 până la 8 mg zilnic, iar cea de pioglitazonă este de 15 până la 45 mg zilnic; aceste medicamente nu trebuie administrate cu alimente. Rosiglitazona este metabolizată în principal de izoenzima CYP2C8, iar pioglitazona de izoenzimele CYP2C8 și CYP3A4.

Combinația dintre o tiazolidindionă și metformină are avantajul de a nu provoca hipoglicemie. Persoanele care nu ating obiectivele terapeutice cu sulfoniluree răspund bine la o combinație de sulfoniluree și rosiglitazonă sau pioglitazonă. În studiile clinice, aproape 25% dintre pacienți nu răspund la aceste medicamente, probabil pentru că au un deficit marcat de insulină.

Aceste medicamente exercită și alte efecte pe lângă reducerea glicemiei. Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu creșteri ale colesterolului total, colesterolului LDL (15%) și colesterolului HDL (10%). Se observă o scădere a acizilor grași liberi de aproximativ 8 până la 15%. În general, modificările trigliceridelor nu au fost diferite de cele din grupul placebo. În studiile clinice, s-a constatat că pioglitazona reduce trigliceridele (9%) și crește colesterolul HDL (15%), dar nu a produs o modificare consistentă a concentrațiilor de colesterol total și colesterol LDL. O comparație prospectivă, randomizată, a efectelor metabolice ale pioglitazonei și rosiglitazonei la pacienții care luaseră anterior troglitazonă (acum retrasă de pe piața americană) a arătat efecte similare asupra HbA1c și a creșterii în greutate. Cu toate acestea, persoanele tratate cu pioglitazonă au avut concentrații mai mici de colesterol total, colesterol LDL și trigliceride comparativ cu cele tratate cu rosiglitazonă. În plus, studii prospective de mici dimensiuni indică faptul că tratamentul cu aceste medicamente induce îmbunătățiri ale caracteristicilor biochimice și histologice ale steatozei steatoase non-alcoolice. Tiazolidindionele pot, de asemenea, limita proliferarea mușchilor netezi vasculari după leziuni și există rapoarte conform cărora troglitazona și pioglitazona (retrase de pe piața americană) reduc proliferarea neointimală după plasarea unui stent coronarian. În cele din urmă, un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, a arătat că rosiglitazona este asociată cu o scădere a ratelor de excreție urinară de albumină și creatinină.

Au existat unele preocupări legate de siguranță și efecte secundare problematice legate de această clasă de medicamente care ar putea limita utilizarea lor.

O meta-analiză a 42 de studii clinice randomizate cu rosiglitazonă a sugerat că acest medicament crește riscul de angină pectorală sau infarct miocardic. Deși studiile ulterioare pot pune la îndoială această constatare, FDA a instruit producătorul să includă pe eticheta medicamentului un avertisment încadrat cu privire la riscul potențial de infarct miocardic. O meta-analiză a studiilor clinice cu pioglitazonă nu a arătat o constatare similară. Din cauza acestor date, mulți medici au încetat să prescrie rosiglitazonă și o utilizează în schimb atunci când este indicat.

Dintre pacienții tratați doar cu rosiglitazonă sau pioglitazonă, 3 până la 4% dezvoltă edem; acesta este mai frecvent (10 până la 15%) la pacienții care primesc terapie concomitentă cu insulină și poate provoca insuficiență cardiacă congestivă. Aceste medicamente sunt contraindicate la diabeticii cu *boli cardiace de clasa III sau IV conform clasificării New York Heart Association.* Există, de asemenea, rapoarte conform cărora tiazolidindionele sunt asociate cu dezvoltarea edemului macular sau cu agravarea edemului existent. Acesta pare a fi un efect secundar rar, iar majoritatea acestor pacienți au prezentat și edem periferic. Edemul macular s-a remis sau s-a ameliorat la întreruperea administrării medicamentului.

În studiile pe animale, rosiglitazona stimulează adipogeneza în măduva osoasă în detrimentul producției de osteoblaste, ducând la scăderea densității osoase. Există raportări ale unui risc crescut de fracturi la femei (dar nu la bărbați) atât în cazul rosiglitazonei, cât și al pioglitazonei. Acest risc este de aproximativ 1,9 la 100 de pacienți-ani pentru tiazolidindionă, comparativ cu 1,1 la 100 de pacienți-ani în cazul tratamentului comparator. În cel puțin un studiu cu rosiglitazonă, riscul de fracturi a fost crescut atât la femeile premenopauzale, cât și la cele postmenopauzale.

Alte reacții adverse includ anemia, observată la 4% dintre pacienții tratați cu aceste medicamente; aceasta se poate datora efectului de diluție cauzat de creșterea volumului plasmatic, mai degrabă decât unei scăderi a masei globulelor roșii. Se observă o creștere în greutate, în special atunci când medicamentul este combinat cu o sulfoniluree sau insulină. O parte din creșterea în greutate se datorează retenției de lichide, dar și masa totală de grăsime crește.

Troglitazona, primul medicament din această clasă care a atins o utilizare clinică pe scară largă, a fost retrasă din cauza asocierii sale cu insuficiență hepatică fatală. Până în prezent, cei doi agenți disponibili, rosiglitazona și pioglitazona, nu au cauzat toxicitate hepatică. Cu toate acestea, FDA recomandă ca pacienții să nu înceapă tratamentul cu aceste medicamente dacă există dovezi clinice de boală hepatică activă sau o creștere pre-terapeutică a alanin aminotransferazei (ALT) de 2,5 ori limita superioară a normalului. În mod evident, trebuie procedat cu prudență la inițierea tratamentului la persoanele cu creșteri chiar ușoare ale ALT. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

3. Medicamente care afectează absorbția glucozei. Inhibitorii de glucozidază inhibă competitiv enzimele glucozidaze din intestin care digeră amidonul alimentar și zaharoza. Două dintre aceste medicamente, acarboza și miglitolul, sunt disponibile pentru uz clinic în Statele Unite. Vogliboza, un alt inhibitor de glucozidază, este disponibil în Japonia, Coreea și India. Acarboza și miglitolul sunt inhibitori potenți ai glucoamilazei, amilazei și zaharazei, dar au un efect mai mic asupra izomaltazei și un efect minim asupra trehalazei și lactazei. Acarboza se leagă de o mie de ori mai avid de dizaharidazele intestinale decât de produsele digestiei carbohidraților sau de zaharoză. O diferență cheie între acarboză și miglitol constă în absorbția lor. Primul are masa moleculară și caracteristicile structurale ale unui tetrasacharid.

A. ACARBOZĂ. Acest compus este disponibil sub formă de comprimate de 50 mg și 100 mg. Doza inițială recomandată este de 50 mg de două ori pe zi, crescând treptat până la 100 mg de trei ori pe zi. Pentru un beneficiu maxim în hiperglicemia postprandială, trebuie administrat odată cu prima îmbucătură. La pacienții diabetici, reduce hiperglicemia postprandială cu 30 până la 50%, iar efectul său global este o scădere cu 0,5 până la 1% a $_{HbA1c}$.

Principalul efect secundar, care apare la 20 până la 30% dintre pacienți, este flatulența, care rezultă din faptul că carbohidrații nedigerați ajung în intestinul distal, unde bacteriile intestinale produc gaze. Diareea problematică se observă în 3% din cazuri. Acest disconfort gastrointestinal tinde să descurajeze aportul excesiv de carbohidrați și promovează o mai bună respectare a recomandărilor dietetice în rândul persoanelor cu diabet zaharat de tip 2. Atunci când acarboza este administrată singură, nu există risc de hipoglicemie. Cu toate acestea, combinarea acesteia cu insulină sau sulfoniluree crește riscul de hipoglicemie cauzată de acești agenți. O ușoară creștere a aminotransferazelor hepatice a fost

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

observată în studiile clinice cu acarboză (5% comparativ cu 2% în grupul de control placebo, în special la doze mai mari de 300 mg pe zi). Aceste niveluri se normalizează aproape întotdeauna la întreruperea administrării medicamentului.

În studiul UKPDS, aproape 2.000 de pacienți care urmau dietă, urmau tratament cu sulfoniluree, metformin sau insulină au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie acarboză, fie placebo. După trei ani, 60% dintre aceștia întrerupseseră medicația, în principal din cauza simptomelor gastrointestinale . Dacă s-ar lua în considerare doar cei 40% care au continuat medicația, aceștia aveau o concentrație de HbA1c cu 0,5% mai mică decât grupul placebo.

B. MIGLITOL. Acest medicament este similar cu acarboza din punct de vedere al efectelor clinice. Este indicat pacienților cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu dietă sau sulfoniluree; tratamentul se inițiază la cea mai mică doză eficientă de 25 mg de trei ori pe zi. Doza obișnuită de întreținere este de 50 mg de trei ori pe zi, deși unii pacienți beneficiază de o creștere la 100 mg de trei ori pe zi. Medicamentul are efecte secundare gastrointestinale similare cu cele ale acarbozei. Nu este metabolizat și este excretat nemodificat prin rinichi. În teorie, inhibitorii de glucozidază absorbabili ar putea induce un deficit al uneia sau mai multor glucozidaze implicate în metabolismul celular al glicogenului și biosinteza glicoproteinelor. În practică, acest lucru nu se întâmplă deoarece, spre deosebire de mucoasa intestinală unde este concentrat medicamentul, concentrațiile din sânge sunt de 200 până la 1.000 de ori mai mici decât cele necesare pentru a inhiba glucozidazele intracelulare. Miglitolul nu trebuie utilizat în cazuri de insuficiență renală deoarece eliminarea sa ar fi anormală.

4. Increatine. Glucoza orală induce un răspuns la insulină de trei până la patru ori mai mare decât o doză echivalentă administrată intravenos. Acest lucru se datorează faptului că administrarea orală determină eliberarea de hormoni intestinali, în principal peptida-1 asemănătoare glicogenului (GLP-1) și polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză (GIP1), care amplifică eliberarea de insulină indusă de glucoză. Acest „efect asemănător incretinelor" este diminuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. La acești pacienți, secreția de GLP-1 este anormală (dar nu și secreția de GIP1), iar atunci când GLP-1 este administrat intravenos, secreția de insulină este stimulată, iar nivelurile de glucoză din sânge scad. Spre deosebire de sulfoniluree, GLP-1 are doar un ușor efect de stimulare a insulinei atunci când glicemia este normală. Aceasta înseamnă că GLP-1 are un risc mai mic de a provoca hipoglicemie decât sulfonilureele.

Pe lângă efectul său de stimulare a insulinei, GLP-1 are și alte câteva acțiuni, atât în interiorul, cât și în afara pancreasului. Acesta suprimă secreția de glucagon, reducând astfel creșterea concentrației sanguine a acestui hormon observată la diabetici și îmbunătățind hiperglicemia postprandială. GLP-1 păstrează integritatea insulelor și reduce apoptoza celulară în insulele umane cultivate. La șoareci, acesta scade semnificativ apoptoza indusă de streptozotocină prin administrarea concomitentă de exendin-4 sau exenatidă, un agonist al receptorului GLP-1. În stomac, GLP-1 încetinește golirea gastrică; importanța acestui efect în scăderea glucozei este ilustrată de faptul că antagonizarea decelerării golirii gastrice diminuează considerabil efectul hipoglicemic al GLP-1. Receptorii GLP-1 sunt localizați în sistemul nervos central, iar administrarea acestei peptide în ventriculele cerebrale ale șoarecilor de tip sălbatic fără blocarea genelor inhibă hrănirea, ceea ce nu se întâmplă la șoarecii cu deleția receptorului GLP-1. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care primesc această peptidă experimentează o reducere a foamei; Nu este clar dacă acest lucru se datorează în principal golirii gastrice încetinite sau și unui efect asupra sistemului nervos central.

A. AGONIȘTI AI RECEPTORILOR GLP- 1 . GLP-1 suferă o proteoliză rapidă sub acțiunea dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) și a altor enzime, cum ar fi endopeptidaza 24.11; de asemenea, este eliminat rapid prin rinichi. Drept urmare, timpul de înjumătățire plasmatică al GLP-1 este de numai 1 până la 2 minute. Prin urmare, peptida nativă nu poate fi utilizată ca tratament; strategia s-a concentrat pe dezvoltarea de analogi sau derivați GLP-1 cu stabilitate metabolică, care nu sunt supuși aceleiași degradări enzimatice sau eliminări renale. În prezent, doi agoniști ai receptorilor GLP-1 sunt disponibili pentru utilizare clinică: exenatidă și liraglutidă.

Exenatida este un agonist al receptorilor GLP-1 izolat din saliva monstrului Gila (**o** șopârlă veninoasă), care este mai rezistent la acțiunea DPP-4 și se elimină renal. Timpul său de înjumătățire este de 2,4 ore, iar efectul său hipoglicemiant durează aproximativ 6 ore. Administrat la diabetici de tip 2 prin injecție subcutanată de două ori pe zi, acest medicament scade glicemia și nivelurile de HbA1c . Exenatida pare să aibă aceleași efecte ca și receptorii GLP-1 în suprimarea glucagonului și a golirii gastrice. În studiile clinice, adăugarea exenatidei la regimul de tratament al persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 care luau deja metformin, o sulfoniluree sau ambele, a redus și mai mult nivelurile de HbA1c cu 0,4 până la 0,6% pe o perioadă de 30 de săptămâni. Acești pacienți au pierdut, de asemenea, în greutate între 1,5 și 3 kg. Într-un studiu extins deschis, cu durata de până la 80 de săptămâni, scăderea HbA1c a fost menținută și s-a înregistrat o pierdere în greutate mai mare (până la o scădere totală de aproximativ 4,5 kg). La 40% dintre pacienți, principalul efect secundar observat a fost greața dependentă de doză. Riscul de hipoglicemie a scăzut în timp. Riscul de hipoglicemie a fost mai mare la persoanele care au luat sulfoniluree. După - autorizarea de comercializare, FDA a primit 30 de raportări de pancreatită acută la pacienții care au luat exenatidă. Pancreatita a fost severă (hemoragică sau necrozantă) în șase cazuri; doi dintre acești pacienți au decedat. Mulți dintre acești pacienți au avut alți factori de risc pentru pancreatită, dar există posibilitatea ca medicamentul să fi cauzat unele cazuri. Pacienții care iau exenatidă trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă dureri abdominale severe, persistente și inexplicabile. FDA a publicat, de asemenea, 16 cazuri de leziuni renale și 62 de cazuri de leziuni renale acute la pacienții care au luat exenatidă. Unii dintre acești pacienți aveau boli renale preexistente; alții aveau unul sau mai mulți factori de risc pentru boli renale. Mai mulți pacienți au raportat greață, vărsături și diaree; aceste reacții adverse pot provoca depleție de volum și pot contribui la dezvoltarea insuficienței renale. Golirea gastrică întârziată poate afecta absorbția altor medicamente; prin urmare, antibioticele și contraceptivele orale trebuie administrate cu 1 oră înainte de doza de exenatidă. Mai mult de o treime dintre pacienți (38%) dezvoltă titruri scăzute de anticorpi împotriva exenatidei, dar efectele clinice ale acesteia nu sunt diminuate. Un subgrup de pacienți (6%) prezintă concentrații ridicate de anticorpi, iar în aproape jumătate din aceste cazuri se observă o scădere a răspunsului glicemic.

Exenatida este disponibilă în două stilouri injectoare cu doză fixă (5 și 10 mcg). Se injectează cu 60 de minute înainte de micul dejun și înainte de prânz. Stiloul injector cu 5 mcg este prescris pentru prima lună și, dacă este tolerat, doza poate fi crescută la 10 mcg de două ori pe zi. Acest medicament nu este recomandat pacienților cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mică de 30 ml/min.

Liraglutida este un acid gras acetilat solubil, **un** analog al GLP-

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

1 (cu arginina înlocuită cu lizină la poziția 34 și un lanț acil C16 atașat la lizină la poziția 26). Acidul gras GLP-1 își păstrează afinitatea pentru receptorii GLP-1, dar adăugarea lanțului acil C16 permite legarea necovalentă la albumină, împiedicând accesul DPP-4 la moleculă și contribuind la un timp de înjumătățire prelungit și la un efect de lungă durată. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 12 ore, permițând injectarea medicamentului o dată pe zi.

În studiile clinice cu durata de 26 până la 52 de săptămâni, adăugarea liraglutidei la schema terapeutică (metformin, sulfoniluree, tiazolidindionă) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a redus și mai mult nivelurile de HbA1c . În funcție de doză și de designul studiului, reducerea HbA1c a variat între 0,6% și 1,5%. Pacienții au pierdut în greutate între 500 și 3.000 g, valoare care s-a menținut.

Ca și în cazul exenatidei, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața (28%) și vărsăturile (10%). Incidența diareei a fost, de asemenea, crescută. Între 2% și 5% dintre participanți s-au retras din studii din cauza simptomelor gastrointestinale. În studiile clinice, au existat șapte cazuri de pancreatită în grupul tratat cu liraglutidă, comparativ cu un caz în grupul comparator (2,2 vs. 0,6 cazuri la 1.000 de pacienți-ani). Liraglutida stimulează neoplazia celulelor C și provoacă carcinom medular tiroidian la șobolani. Celulele C umane exprimă foarte puțini receptori GLP-1, iar relevanța pentru tratamentul la om este neclară. Cu toate acestea, pe baza datelor obținute pe animale, medicamentul nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente personale sau familiale de carcinom medular tiroidian sau neoplazie endocrină multiplă (MEN) de tip 2.

Administrarea începe cu 0,6 mg zilnic, crescând la 1,2 mg zilnic după o săptămână. Dacă este necesar, se recomandă o creștere suplimentară a dozei la 1,8 mg pentru un control glicemic optim. Stabilirea treptată a dozei se bazează, de asemenea, pe tolerabilitate. Există experiență limitată cu medicamentul în insuficiența renală, dar nu se recomandă ajustarea dozei.

INHIBITORI ai DPP- 4 . O strategie alternativă la utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 este inhibarea enzimei DPP-4 și prelungirea activității GLP-1 și GIP endogene. În Statele Unite, există doi inhibitori orali ai DPP-4 pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2: sitagliptina și saxagliptina. Un alt inhibitor DPP-4, vildagliptina, este disponibil în Europa.

Studiile clinice au arătat că **sitagliptina** este eficientă în scăderea nivelului de glucoză atunci când este administrată singură și în combinație cu metformin și pioglitazonă. În mai multe studii clinice, îmbunătățirile HbA1c au variat de la 0,5% la 1,4%. Doza obișnuită de sitagliptină este de 100 mg o dată pe zi, dar aceasta este redusă la 50 mg dacă clearance-ul estimat al creatininei este de 30 până la 50 ml/min și la 25 mg dacă este mai mic de 30 ml/min. Spre deosebire de exenatidă, sitagliptina nu provoacă greață sau vărsături. De asemenea, nu induce pierdere în greutate. Principalul efect advers aparent este predispoziția la rinofaringită sau infecții ale tractului respirator superior. De asemenea, a fost observată o mică creștere a numărului de neutrofile la aproximativ 200 celule/μL. De la aprobarea FDA și utilizarea clinică, au apărut raportări de reacții alergice severe la sitagliptină, inclusiv anafilaxie, angioedem și afecțiuni exfoliative ale pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. Există, de asemenea, raportări de pancreatită (88 de cazuri, inclusiv 2 de pancreatită hemoragică sau necrozantă). Frecvența acestor evenimente este neclară. Mai multe neuropeptide, factori de creștere, citokine și chemokine sunt potențiale substraturi ale DPP-4; inhibitorii acestei enzime prelungesc acțiunile neuropeptidei Y și ale substanței P. Nu se știe dacă efectele inhibitorilor DPP-4 asupra activității neuropeptidei Y și a substanței P au consecințe adverse pe termen lung.

Când **saxagliptina** este adăugată la schema terapeutică (metformin, sulfoniluree, tiazolidindionă) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, aceasta reduce suplimentar valoarea HbA1c cu aproximativ 0,7 până la 0,9%. Doza este de 2,5 sau 5 mg o dată pe zi. Doza de 2,5 mg trebuie utilizată la pacienții cu un clearance al creatininei calculat <50 ml/min. Această doză a redus HbA1c cu aproximativ 0,6% atunci când a fost adăugată la metformin, gliburidă sau o tiazolidindionă în mai multe studii clinice de 24 de săptămâni. Principalele reacții adverse au fost infecția tractului respirator superior, rinofaringita, cefaleea și infecția tractului urinar. Există, de asemenea, o reducere reversibilă, dependentă de doză, a numărului absolut de limfocite, deși numărul rămâne în intervalul normal. Reacțiile de hipersensibilitate, cum ar fi urticaria și edemul facial, au fost observate la 1,5% dintre subiecții care au luat medicamentul, comparativ cu 0,4% dintre cei care au luat placebo. Saxagliptina este metabolizată de CYP3A4/5; prin urmare, inhibitorii sau inductorii puternici ai acestei izoenzime afectează farmacocinetica saxagliptinei și a metabolitului său activ.

Ca și alți inhibitori competitivi ai DPP-4, **vildagliptina** reduce HbA1c cu aproximativ 0,5 până la 1% atunci când este adăugată la schema terapeutică a pacienților cu diabet zaharat de tip 2. Doza este de 50 mg o dată sau de două ori pe zi . Reacțiile adverse includ infecții respiratorii, rinofaringită, amețeli și

5. Altele. Pramlintida este un analog sintetic al polipeptidei amiloide insulare (IAPP sau amilină). Administrată subcutanat, întârzie golirea gastrică, suprimă secreția de glucagon și scade pofta de mâncare. Este aprobată pentru utilizare în diabetul de tip 1 și în diabetul de tip 2 tratat cu insulină. În studiile clinice de șase luni la pacienți cu ambele tipuri de diabet tratați cu insulină, cei care au primit medicamentul au prezentat o reducere de aproximativ 0,4% a HbA1c **și** o pierdere în greutate de aproximativ 1,7 kg comparativ cu placebo . Reducerea HbA1c a fost menținută timp de doi ani, dar s-a recâștigat o parte din greutate. Medicamentul se administrează prin injectare chiar înainte de masă. Poate apărea hipoglicemie și se recomandă reducerea dozei de insulină cu acțiune scurtă sau premixată cu 50% la inițierea tratamentului cu medicamentul. Deoarece medicamentul încetinește golirea gastrică, recuperarea după hipoglicemie poate fi problematică din cauza absorbției întârziate a carbohidraților cu acțiune rapidă. Un alt efect secundar semnificativ a fost greața, care a apărut la 30 până la 50% dintre subiecți, dar aceasta s-a ameliorat în timp. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, doza inițială de pramlintidă este de 15 mcg înainte de mese, care se crește treptat în trepte de 15 mcg până la o doză de întreținere de 30 sau 60 mcg înainte de fiecare masă. La persoanele cu diabet zaharat de tip 2, doza inițială este de 60 mcg înainte de mese și se crește la 120 mcg pe parcursul a trei până la șapte zile dacă nu există greață semnificativă.

6. Combinații de medicamente. Sunt disponibile mai multe - combinații de medicamente cu doze diferite. Unele dintre acestea sunt gliburidă și metformină; glipizidă și metformină; repaglinidă și metformină; rosiglitazonă și metformină; pioglitazonă și metformină; rosiglitazonă și glimepiridă; pioglitazonă și glimepiridă; și sitagliptină și metformină. Cu toate acestea, aceste combinații de medicamente limitează capacitatea medicului de a ajusta în mod optim doza medicamentelor individuale și, prin urmare, nu sunt recomandate.

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

C. Insulină

Insulina este indicată în diabetul zaharat de tip 1 și pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insulinopenie a căror hiperglicemie nu răspunde la tratamentul cu dietă singură sau în combinație cu alte medicamente hipoglicemiante.

Odată cu dezvoltarea preparatelor de insulină umană înalt purificată, imunogenitatea a fost redusă considerabil, reducând incidența complicațiilor terapeutice, cum ar fi alergia la insulină, rezistența la insulină și atrofia localizată a grăsimilor la locul injectării. Cu toate acestea, problema obținerii unei administrări optime de insulină rămâne nerezolvată cu tehnologia actuală. Nu este încă posibilă reproducerea tiparelor fiziologice ale secreției naturale de insulină cu injecții subcutanate de insulină cu acțiune scurtă sau lungă. Chiar și așa, cu modificări adecvate ale dietei, exerciții fizice și monitorizarea atentă a glicemiei capilare la domiciliu, se poate obține adesea un control glicemic acceptabil folosind diverse amestecuri de insulină.

Tabelul 27-9. Rezumatul caracteristicilor de biodisponibilitate ale insulinelor.

Preparate de insulină	Începutul acțiunii	Acțiune maximă	Durata efectivă
Insuline lispro, aspart, glulizină	5-15 minute	1-1,5 ore	3-4 ore
Om obișnuit	30-60 de minute	2 ore	6-8 ore
NPH uman	2-4 ore	6-7 ore	10-20 ore
Insulină glargin	1,5 ore	Constant	~24 ore
Insulină Detemir	1 oră	Constant	17:00

injecții pe termen scurt și lung, administrate de cel puțin două ori pe zi, sau cu pompe portabile pentru acest hormon.

1. Caracteristicile preparatelor de insulină disponibile . Preparatele de insulină comerciale diferă în funcție de momentul debutului și durata activității lor biologice (Tabelul 27-9).

A. Specii de insulină. Insulina umană este produsă prin tehnici de ADN recombinant (insulină umană biosintetică), cum ar fi cele fabricate de unele laboratoare. Este disponibilă în formulări obișnuite (R) sau NPH (N). FDA a aprobat cinci analogi de insulină umană pentru uz clinic: trei cu acțiune rapidă (insulina lispro, insulina aspart, insulina glulizină) și doi cu acțiune prelungită (insulina glargin și insulina detemir) (vezi mai jos) (Tabelul 27-10). Insulinele animale nu mai sunt disponibile în Statele Unite.

Tabelul 27-10. Preparate de insulină disponibile în Statele Unite.[68]

Analogi de insulină umană cu acțiune rapidă
Insulină lispro
Insulină aspart
Insulină glulisină
Insulină regulată cu acțiune scurtă
Insulină regulată
Insulină cu acțiune intermediară
Insulină NPH
Insuline preamestecate
70% NPH/30% normal
70% NPL/25% insulină lispro
50% NPL/50% insulină lispro
70% insulină aspart protamină/30% insulină aspart
Analogi de insulină umană cu acțiune prelungită
Insulină glargin
Insulină Detemir

[68]Toate insulinele disponibile în Statele Unite sunt insuline umane recombinante sau analogi de insulină umană. Toate insulinele sunt disponibile în concentrație U100. Există, de asemenea, o preparare de insulină obișnuită U500. NPH, protamină neutră Hagedorn.
Notă: Aceste tipuri de insulină sunt disponibile sub diferite denumiri comerciale.

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

B. Puritatea insulinei. Reglementările FDA definesc insulina „purificată" ca având un nivel de puritate în care contaminarea cu proinsulină este mai mică de 10 părți per milion. Toate insulinele disponibile astăzi conțin mai puțin de această cantitate de proinsulină și sunt etichetate ca „purificate". Se pare că își păstrează destul de bine potența, așa că se recomandă refrigerarea, dar nu este esențială. Prin urmare, în timpul călătoriilor, rezervele de insulină pot fi transportate timp de săptămâni întregi fără pierderea potenței, dacă sunt protejate de căldură sau frig extrem.

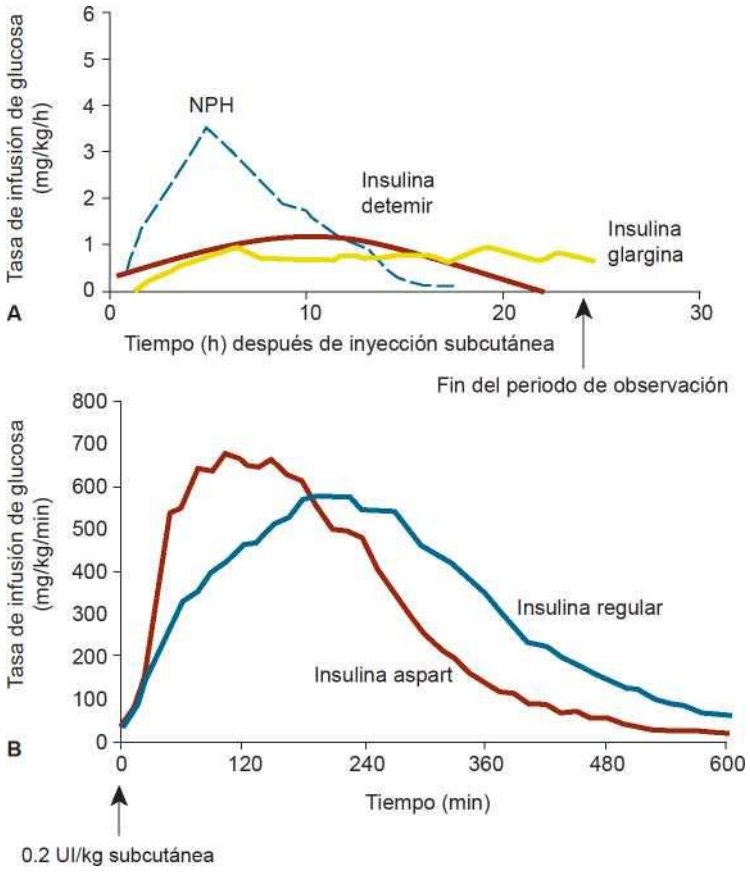
C. Concentrația de insulină. În prezent, în Statele Unite, insulinele sunt disponibile într-o concentrație de 100 unități/ml (U100) și vin în flacoane de 10 ml. Datorită utilizării pe scară largă a seringilor de insulină de unică folosință „cu doză mică" (0,5 sau 0,3 ml), insulina U100 poate fi măsurată cu o precizie acceptabilă în doze de până la 1 până la 2 unități. Pentru cazurile rare de rezistență severă la insulină, în care sunt necesare cantități mari de hormon, unele laboratoare oferă insulină umană obișnuită U500.

2. Preparate de insulină. Insulinele sunt clasificate în preparate cu acțiune scurtă și cu acțiune prelungită. Preparatele cu acțiune scurtă includ insulina obișnuită și analogii de insulină cu acțiune rapidă (Fig. 27-3). Acestea se prezintă sub formă de soluții limpezi, cu pH neutru, și conțin cantități mici de zinc pentru a le îmbunătăți stabilitatea și durata de valabilitate. Preparatele cu acțiune prelungită includ insulina NPH și analogii de insulină cu acțiune prelungită. Insulina NPH se prezintă sub formă de suspensie tulbure, cu pH neutru, de protamină în tampon fosfat. Analogii de insulină cu acțiune prelungită sunt, de asemenea, prezentați sub formă de soluții limpezi; insulina glargin este acidă, iar insulina detemir este neutră. Analogii de insulină cu acțiune rapidă și insulinele cu acțiune prelungită sunt concepute pentru administrare subcutanată, în timp ce insulina obișnuită se administrează și intravenos. Deși insulina aspart este aprobată pentru administrare intravenoasă (de exemplu, în urgențe hiperglicemice), nu există niciun avantaj în utilizarea acesteia în locul insulinei obișnuite pe această cale.

A. Preparate de insulină cu acțiune scurtă

(1) Insulină regulată. Insulina regulată este un preparat de insulină cristalină de zinc, solubilă, cu acțiune scurtă, al cărui efect apare în decurs de 30 de minute de la injecția subcutanată și durează 5 până la 7 ore atunci când se administrează cantitățile obișnuite. Adminsitrarea intravenoasă a acestei formulări este foarte utilă pentru tratarea cetoacidozei diabetice și în timpul tratamentului perioperator al pacienților diabetici care necesită acest hormon. Insulina regulată este indicată atunci când necesarul de insulină subcutanată se modifică rapid, cum ar fi după intervenții chirurgicale sau în infecții acute, deși în astfel de cazuri

Pentru persoanele cu rezistență marcată la insulină care altfel ar necesita volume mari de soluție de insulină , este disponibilă o insulină umană regulată în doze U500. Deoarece nu există o seringă U500 pentru măsurarea dozelor, se utilizează o seringă de insulină



▲ **Figura 27-3.** Magnitud y duración de la actividad de varios tipos de insulina, control normoglucémico hiperinsulinémico en voluntarios sanos. **A:** Insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) intermedia y análogos de insulina de acción prolongada. **B:** Insulina regular y análogos de insulina de acción rápida.

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

U100 sau o seringă de tuberculină. Medicul trebuie să înregistreze dozele, atât în unități, cât și în volum, pentru a preveni supradozajul.

(2) Analogi de insulină cu acțiune rapidă. Insulina lispro este un analog produs prin tehnologie recombinantă în care doi aminoacizi din apropierea capătului carboxil al lanțului B sunt inversați: prolina din poziția B28 este mutată în B29, iar lizina din B29 în B28. Insulina aspart are o singură substituție a acidului aspartic cu prolină în poziția B28. Insulina glulizină diferă de insulina umană prin faptul că aminoacidul asparagină din poziția B3 este înlocuit cu lizină, iar lizina din poziția B29 este înlocuită cu acid glutamic. Aceste modificări fac ca acești trei analogi să fie mai puțin predispuși la formarea de hexameri decât insulina umană. Când sunt injectați subcutanat, acești analogi se disociază rapid în monomeri și sunt absorbiți rapid, atingând concentrații serice maxime în doar 1 oră, comparativ cu insulina umană obișnuită, ai cărei hexameri au nevoie de mult mai mult timp pentru a se disocia și a fi absorbiți. Modificările aminoacizilor din acești analogi nu interferează cu legarea lor de receptorul de insulină, cu timpul de înjumătățire circulant sau cu imunogenitatea lor, care sunt identice cu cele ale insulinei umane regulate.

Studiile clinice au arătat că momentele optime pentru injectarea subcutanată preprandială a unor doze comparabile de analogi de insulină cu acțiune rapidă și insulină umană regulată sunt cu 20, respectiv 60 de minute înainte de masă. Deși acest debut al acțiunii este convenabil pentru pacienții diabetici care anterior trebuiau să aștepte până la 60 de minute după injectarea insulinei umane regulate înainte de a începe o masă, pacienții trebuie instruiți să consume o cantitate adecvată de carbohidrați absorbabili la începutul mesei pentru a evita hipoglicemia în timpul mesei. O altă caracteristică dezirabilă a analogilor de insulină cu acțiune rapidă este că efectul lor durează aproape 4 ore, indiferent de doză. Acest lucru contrastează cu insulina regulată, a cărei durată de acțiune este prelungită la doze mai mari.

Analogii de insulină cu acțiune rapidă sunt, de asemenea, - utilizați frecvent în pompele de insulină. Într-un studiu crossover dublu-orb care a comparat lispro și insulina obișnuită în pompele de insulină, persoanele care au utilizat lispro au avut niveluri mai scăzute de HbA1c $_{și}$ un control postprandial mai bun al glicemiei, cu aceeași frecvență de hipoglicemie. Rămâne îngrijorarea că, dacă pompa nu funcționează, utilizatorii de analogi cu acțiune rapidă - experimentează hiperglicemie și cetoză mai rapid.

B. PREPARATE DE INSULINĂ CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ

(1) Insulină cu acțiune intermediară (NPH) cu izofan Hagedorn neutru cu protamină. Aceasta este o insulină cu acțiune intermediară al cărei debut al acțiunii este întârziat de combinarea a două părți de insulină de zinc cristalină solubilă cu o parte de insulină de zinc cu protamină, care produce cantități echivalente de insulină și protamină, motiv pentru care niciuna dintre acestea nu se găsește sub formă liberă, adică nu în complex („izofan”).

Debutul acțiunii sale este întârziat cu 2 până la 4 ore, iar răspunsul maxim este aproape întotdeauna atins în decurs de 8 până la 10 ore. Deoarece durata efectului său este adesea mai mică de 24 de ore (cu un interval de 10 până la 20 de ore), majoritatea pacienților necesită cel puțin două injecții zilnic pentru a menține un efect susținut al insulinei. Unele flacoane de insulină NPH tind să dezvolte aglomerări neobișnuite în conținut sau „îngheț” pe flacon, cu o pierdere considerabilă a activității biologice. O astfel de instabilitate este rară și apare mai puțin frecvent dacă insulina NPH umană este refrigerată atunci când nu este utilizată și dacă flacoanele sunt aruncate după o lună de utilizare.

(2) Insulina glargin este un analog de insulină în care asparagina din poziția 21 a lanțului A al moleculei de insulină umană este înlocuită cu glicină, iar două molecule de arginină sunt adăugate la capătul carboxil al lanțului B. Aceste adăugiri ridică punctul izoelectric al moleculei, apropiind-o de punct neutru, ceea ce o face mai solubilă într-un mediu acid. În schimb , insulina umană are un punct izoelectric de pH 5,4. Insulina glargin este o soluție limpede care, atunci când este injectată în mediul cu pH neutru al țesutului subcutanat, formează microprecipitate care eliberează lent insulină în fluxul sanguin. Durează aproximativ 24 de ore fără vârfuri pronunțate și se administrează o dată pe zi pentru a asigura o acoperire bazală. Această insulină nu poate fi amestecată cu alte insuline umane datorită pH-ului său acid. Când această insulină a fost administrată pacienților cu diabet zaharat de tip 1 ca o singură injecție la culcare, a controlat mai bine hiperglicemia à jeun în comparație cu insulina NPH administrată în același timp. Studiile clinice sugerează, de asemenea, că poate exista o hipoglicemie nocturnă mai mică cu această insulină în comparație cu insulina NPH.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, insulina glargin a fost asociată cu o rată ușor mai mare de progresie a retinopatiei decât insulina NPH. Rata a fost de 7,5% cu analogul și de 2,7% cu NPH. Cu toate acestea, această observație nu a fost confirmată într-un studiu prospectiv, deschis, cu durata de cinci ani, efectuat pe 1.024 de pacienți repartizați aleatoriu să primească fie NPH, fie insulină glargin. Glargin are o afinitate de șase ori mai mare pentru receptorul IGF-1 decât insulina umană. Există, de asemenea, un raport conform căruia insulina glargin are un efect mitogen mai mare decât insulina umană în linia celulară de osteosarcom uman. Semnificația acestor constatări nu este încă pe deplin înțeleasă. Un studiu observațional din Germania, efectuat pe 127.031 de pacienți expuși la insulină regulată, analogi de insulină cu acțiune scurtă și insulină glargin, a raportat o asociere puternică între doza mare de insulină și riscul de cancer. În plus, în funcție de doză, insulina glargin pare să prezinte un risc de cancer mai mare decât insulina regulată. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma sau a infirma această constatare. Din cauza lipsei datelor privind siguranța, utilizarea insulinei glargin în timpul sarcinii nu este recomandată.

(3) Insulină detemir. Acest agent este un analog de insulină în care tirozina a fost îndepărtată din poziția 30 a lanțului P și un lanț de acid gras cu 14 atomi de carbon (acid tetradecanoic) a fost atașat la lizină în poziția 29 prin acilare. Lanțul de acid gras face molecula mai lipofilă decât insulina naturală, iar adăugarea de zinc stabilizează molecula și duce la formarea de hexameri. După injectare, interacțiunea moleculei cu locul injectării și legarea acesteia de albumină în fluxul sanguin prin intermediul lanțului lateral de acid gras au ca rezultat o distribuție mai lentă către țesuturile țintă periferice și o durată mai lungă a efectului. Afinitatea insulinei detemir este de patru până la cinci ori mai mică decât cea a insulinei umane solubile; prin urmare, formularea U100 a insulinei detemir are o concentrație de 2.400 nmol/ml, comparativ cu 600 nmol/ml pentru insulina NPH. Durata efectului său este de aproximativ 17 ore la doze terapeutice relevante. Se recomandă injectarea insulinei o dată sau de două ori pe zi pentru a obține o acoperire bazală stabilă. Există rapoarte care arată că această insulină prezintă o variabilitate farmacodinamică mai mică între subiecți decât insulina NPH și insulina glargin. Studiile *in vitro* nu sugerează interacțiuni clinic relevante de legare a albuminei între insulina detemir și acizii grași sau medicamentele legate de proteine.

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

Deoarece există un exces imens (~400.000) de situsuri de legare a albuminei disponibile în plasmă pentru fiecare moleculă de insulină detemir, este puțin probabil ca stările patologice cu hipoalbuminemie să afecteze proporția de insulină detemir liberă legată.

C. Amestecuri de insulină. Deoarece insulina cu acțiune intermediară necesită câteva ore pentru a atinge concentrații terapeutice adecvate , utilizarea sa la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 necesită suplimentarea cu analogi de insulină cu acțiune regulată sau rapidă înainte de mese. Pentru comoditate, analogii de insulină cu acțiune regulată sau rapidă și insulina NPH pot fi combinați în aceeași seringă și injectați subcutanat în doze divizate înainte de micul dejun și prânz. Se recomandă să se extragă mai întâi analogul de insulină cu acțiune regulată sau rapidă din flacon, apoi insulina NPH și să se administreze injecția imediat. Sunt disponibile insuline preamestecate stabile (70% NPH și 30% regulată) și sunt convenabile pentru pacienții care au dificultăți în amestecarea insulinei din cauza deficiențelor de vedere sau a dexterității manuale afectate. Preparatele preamestecate de insuline NPH și lispro sunt instabile din cauza schimbului de lispro cu insulina umană în complexul protaminic. În consecință, în timp, componenta solubilă devine un amestec de insulină regulată și lispro în proporții variabile. În încercarea de a remedia această problemă, a fost dezvoltată o insulină cu acțiune intermediară, compusă din complexe de izofan protaminal cu insulină lispro, numită NPL (lispro protamina neutră), cu aceeași durată de acțiune ca insulina NPH. Au fost testate combinații preamestecate de NPL și insulină lispro. Amestecuri de 75% NPL și 25% insulină lispro și 50% NPL și 50% insulină lispro sunt disponibile pentru utilizare clinică. Este disponibil și un amestec de 70% insulină aspart protaminal și 30% insulină aspart. Principalele avantaje ale acestor amestecuri sunt posibilitatea administrării lor cu 15 minute înainte de începerea mesei și un control mai bun al creșterii glicemiei postprandiale după o masă bogată în carbohidrați. Aceste beneficii nu s-au tradus în îmbunătățiri ale concentrațiilor de HbA1c în comparație cu amestecul obișnuit de 70% NPH și 30% insulină obișnuită.

Analogii de insulină cu acțiune prelungită nu pot fi amestecați cu insulina obișnuită sau cu analogi de insulină cu acțiune rapidă.

3. Metode de administrare a insulinei

A. Seringi și ace pentru insulină. Seringile din plastic de unică folosință sunt disponibile în dimensiuni de 1,0, 0,5 și 0,3 ml. Seringile „cu doză mică" de 0,3 ml au devenit din ce în ce mai populare deoarece mulți diabetici nu au nevoie de mai mult de 30 de unități de insulină într-o singură injecție, cu excepția cazurilor rare de rezistență extremă la insulină. Acele sunt disponibile în două lungimi: scurte (8 mm) și lungi (12,7 mm). Acele mai lungi sunt preferabile pentru pacienții obezi pentru a reduce variabilitatea absorbției de insulină. Acele ultrafine (calibre 31) reduc durerea la injecție. Seringile „de unică folosință" pot fi reutilizate până când Avantajul perfuziei subcutanate continue de insulină (CSII) este că permite stabilirea unui profil inițial adaptat pacientului. Prin urmare, individul poate mânca mai puțin frecvent, deoarece perfuzia bazală de insulină menține nivelurile de glucoză din sânge între mese. În plus, posibilitatea de a ajusta perfuzia bazală de insulină facilitează gestionarea de către pacient a fluctuațiilor glicemice care apar în timpul exercițiilor fizice. Pompele au, de asemenea, un software care ajută diabeticul să calculeze bolusurile pe baza valorilor glicemice și a aportului de carbohidrați. Acestea urmăresc timpul scurs de la ultimul bolus de insulină și îi reamintesc pacientului atunci când acul devine tocit (de obicei după trei până la cinci injecții). Sterilitatea adecvată pentru a preveni infecția la utilizarea repetată este aparent menținută dacă seringile sunt reașezate între utilizări. Curățarea acului cu alcool nu este recomandată, deoarece acesta poate dizolva învelișul de silicon și poate crește durerea la injecție.

Injecția poate fi administrată în orice zonă a corpului acoperită cu piele flască, cum ar fi abdomenul, coapsele, brațele, flancurile și partea superioară a feselor. Preparatul cu alcool nu mai este necesar, cu condiția ca pielea să fie curată. Se recomandă în continuare rotirea locurilor de injectare pentru a evita absorbția întârziată atunci când apare fibroză sau hipertrofie adipoasă din cauza utilizării repetate a unui singur loc. Cu toate acestea, variabilitatea considerabilă a ratei de absorbție din diferite locuri, în special în timpul exercițiilor fizice, contribuie la instabilitatea controlului glicemic la anumite tipuri de diabetici de tip 1 dacă locurile de injectare sunt rotite prea frecvent în diferite zone ale corpului. Prin urmare, este mai bine să se limiteze locurile de injectare la o singură regiune a corpului și să se rotească în cadrul acelei zone. Pentru injecțiile subcutanate, se recomandă abdomenul, deoarece s-a demonstrat că insulina obișnuită este absorbită mai rapid acolo decât în alte locuri subcutanate. Efectul regiunilor anatomice pare a fi mult mai puțin pronunțat în cazul analogilor de insulină.

B. Stilouri injectabile cu insulină. Stilourile injectabile cu insulină elimină necesitatea de a transporta flacoane și seringi de insulină. Sunt disponibile cartușe cu insulină lispro, aspart și glargin pentru stilourile injectabile reutilizabile. Stilourile injectabile preumplute sunt disponibile și în variantele lispro, aspart, glulisină, determină, glargin, NPH, insulină regulată 70% NPH/30%, insulină lispro 75% NPL/25%, insulină lispro 50% NPL/50% și insulină aspart 70% protamină/30%. Acele de calibru 31 (5, 6 și 8 mm lungime) utilizate cu aceste stilouri injectabile fac injecțiile practic nedureroase.

C. Pompe de insulină. În Statele Unite, sunt disponibile mai multe pompe de perfuzie subcutanată de insulină ; acestea sunt mici (similare ca dimensiuni cu un pager) și foarte ușor de programat. Au multe caracteristici, inclusiv capacitatea de a seta rate bazale multiple pe parcursul a 24 de ore și de a ajusta momentul administrării dozelor rapide. De asemenea, detectează creșterile de presiune dacă cateterul este îndoit. În plus, seturile de perfuzie intravenoasă au fost îmbunătățite. Cateterul care conectează rezervorul de insulină la canula subcutanată poate fi deconectat, permițând pacientului să renunțe la utilizarea pompei pentru o perioadă de timp (de exemplu, pentru a face duș). Omnipod (Insulet Corporation) este un sistem de perfuzie de insulină în care rezervorul de insulină și setul de perfuzie sunt integrate într-o singură unitate *(pod,* pod), eliminând necesitatea unui cateter. Pod-ul, plasat sub piele, administrează insulină subcutanată, bazală și în bolus, conform instrucțiunilor transmise wireless de la un asistent digital personal. Principalul avantaj al perfuziei...

încearcă să administreze un bolus de corecție suplimentar înainte ca efectul bolusului anterior să dispară (o caracteristică cunoscută sub numele de „insulină la bord"). Această caracteristică reduce riscul de supracorecție și hipoglicemie rezultată.

Tratamentul CSII este potrivit pentru persoanele motivate, metodice, care sunt educate cu privire la boală (dietă, acțiunea insulinei și tratamentul hipoglicemiei și hiperglicemiei) și dispuse să își monitorizeze glicemia de patru până la șase ori pe zi. Complicațiile cunoscute ale CSII includ cetoacidoza, care poate apărea la întreruperea administrării insulinei, și infecțiile pielii.

Dezavantajele includ costul și timpul necesar medicilor și personalului pentru a iniția tratamentul.

D. Insulină inhalatorie. Exubera, primul preparat de insulină inhalatorie aprobat de FDA, nu mai este disponibil; producătorul a întrerupt comercializarea sa din cauza lipsei de cerere. În studiile clinice, Exubera s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca insulina subcutanată obișnuită în controlul creșterilor postprandiale ale glicemiei.

Medicii au fost reticenți în a prescrie insulină inhalatorie din mai multe motive, inclusiv lipsa datelor de siguranță pe termen lung privind funcția pulmonară, disponibilitatea altor sisteme de administrare a insulinei, costul, lipsa asigurării și schemele de dozare imprecise. De asemenea, producătorul a raportat ulterior șase cazuri de cancer pulmonar la pacienți care utilizează insulină inhalatorie și un caz în grupul de tratament comparator. Toți pacienții care au dezvoltat cancer pulmonar aveau antecedente de fumat.

D. Transplant

Transplantul pancreatic este din ce în ce mai acceptat ca o procedură ulterioară transplantului renal. Pacienții supuși acestei proceduri simultane de transplant de pancreas și rinichi au o rată de supraviețuire de 85% pentru grefa pancreatică și o rată de supraviețuire de 92% pentru grefa renală după un an. Transplantul pancreatic, în absența necesității unui transplant renal, trebuie luat în considerare numai la pacienții care nu răspund la alte terapii cu insulină și care prezintă hipoglicemie severă frecventă sau complicații care pun viața în pericol, legate de un control metabolic deficitar.

Transplantul de celule insulare este o procedură minim invazivă, iar cercetătorii din Edmonton, Canada, au raportat independența inițială de insulină la un număr mic de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 care au fost supuși acestei proceduri. Folosind imunosupresie fără corticosteroizi, transplantul de insule de la donatori multipli în vena portă prin abordare transhepatică percutanată a fost realizat la peste 20 de subiecți. Deși întreaga cohortă inițială a obținut independența de insulină după transplant (unii timp de mai mult de doi ani de urmărire), în timp a apărut o scădere a secreției de insulină, iar subiecții au necesitat din nou insulină suplimentară. Toți pacienții au prezentat o rezoluție completă a reacțiilor hipoglicemice severe, rezultând o îmbunătățire semnificativă a calității vieții. În prezent, se desfășoară studii privind transplantul de celule insulare utilizând diferite tipuri și combinații de medicamente imunosupresoare. Chiar dacă se demonstrează independența de insulină pe termen lung, aplicarea pe scară largă a acestei proceduri pentru diabetul zaharat de tip 1 este limitată de dependența de donatori multipli și de necesitatea unei imunoterapii puternice pe termen lung.

► Etapele tratamentului pacientului diabetic

A. Studii diagnostice

Este esențial să se identifice orice manifestări clinice care sugerează insensibilitate a organelor țintă la insulină, cum ar fi obezitatea viscerală. Istoricul familial ar trebui să documenteze nu numai incidența diabetului la alți membri ai familiei, ci și vârsta de debut, dacă a fost însoțit de obezitate și dacă a fost necesară insulină. Ar trebui să se încerce clasificarea diabetului în tip 1 sau tip 2 pe baza manifestărilor clinice și a prezenței sau absenței cetonuriei, împreună cu glucozuria. Pentru pacientul ocazional, măsurarea anticorpilor ICA, GAD65, IAA și ICA 512 ajută la distingerea între cele două tipuri de diabet. Mulți pacienți diagnosticați recent cu diabet zaharat de tip 1 au încă o producție endogenă semnificativă de insulină, iar nivelurile de peptide C pot să nu distingă în mod fiabil tipul de boală. Alți factori care cresc riscul cardiac, cum ar fi antecedentele de fumat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie sau utilizarea de contraceptive orale, ar trebui înregistrați.

Diagnosticul de laborator trebuie să documenteze concentrații de glucoză à jeun mai mari de 126 mg/dl sau valori postprandiale peste 200 mg/dl, precum și cetonurie însoțită de glucozurie. Măsurarea hemoglobinei glicate ajută la evaluarea eficacității tratamentului viitor. Este oportun să se mențină o oarecare flexibilitate în judecata clinică atunci când se diagnostichează diabetul la pacienții vârstnici cu hiperglicemie la limită.

Evaluările inițiale includ trigliceridele plasmatice à jeun, colesterolul total, HDL, electrocardiografia, testele funcției renale, pulsul periferic, precum și evaluări neurologice, podiatrice și oftalmologice, ca ghid pentru studiile viitoare.

B. Educația pacientului (instruirea pacientului pentru autotratament)

Deoarece diabetul este o afecțiune pe tot parcursul vieții, educarea pacientului și a familiei sale este probabil cea mai importantă responsabilitate a medicului care oferă îngrijirea inițială. Cele mai potrivite persoane pentru a gestiona o boală care este afectată semnificativ de fluctuațiile zilnice ale stresului din mediu, exercițiilor fizice, dietei și infecțiilor sunt pacienții înșiși și familiile lor. Programul educațional ar trebui să includă explicații din partea medicului sau a personalului medical despre natura diabetului; potențialele pericole acute și cronice; și cum acestea pot fi recunoscute din timp, prevenite și tratate. Accentul trebuie pus pe automonitorizarea glicemiei, în special pentru diabeticii care necesită insulină; în plus, ar trebui oferite instrucțiuni privind testarea adecvată și înregistrarea datelor.

Pacienții care utilizează insulină ar trebui învățați cum să își ajusteze doza de insulină în funcție de conținutul de carbohidrați al unei mese. Exercițiile fizice intense pot provoca hipoglicemie, așa că diabeticii ar trebui învățați să își reducă doza de insulină dacă anticipează o activitate intensă sau să consume carbohidrați suplimentari. Injectarea insulinei într-un loc departe de mușchii cei mai activi în timpul exercițiilor fizice ajută la diminuarea hipoglicemiei induse de exerciții fizice, deoarece insulina injectată în apropierea unui mușchi activ poate fi mobilizată mai rapid. Antrenamentul sportiv crește, de asemenea, eficacitatea insulinei, iar dozele ar trebui ajustate în consecință.

Țintele glicemiei ar trebui crescute în mod corespunzător la adulții în vârstă, deoarece aceștia prezintă un risc mai mare de hipoglicemie și obțin beneficii pe termen lung mai mici de pe urma unui control glicemic mai strict. Se oferă consiliere privind igiena personală, inclusiv instrucțiuni detaliate privind îngrijirea picioarelor și a dentară. Toate infecțiile (în special infecțiile piogene) induc eliberarea de concentrații mari de antagoniști ai insulinei, cum ar fi catecolaminele sau glucagonul, crescând astfel semnificativ necesarul de insulină. Pacienții care utilizează medicamente orale se pot decompensa și pot necesita insulină pentru o perioadă de timp. Pacienții ar trebui informați despre agențiile comunitare, cum ar fi filialele Asociației de Diabet , care pot servi drept sursă continuă de educație.

În cele din urmă, se depun eforturi susținute pentru a încuraja pacienții cu diabet zaharat recent să renunțe la fumat, deoarece - vasculopatia periferică a vaselor mari și retinopatia debilitantă sunt

mai puțin frecvente la diabeticii nefumători.

C. Tratament

Tratamentul este individualizat în funcție de tipul de diabet și de nevoile specifice ale fiecărui pacient. Cu toate acestea, anumite principii pot fi conturate pentru diferite tipuri de stări hiperglicemice.

1. Diabetul de tip 1. Schemele tradiționale de insulină administrată o dată sau de două ori pe zi sunt în general ineficiente la diabeticii de tip 1 fără insulină endogenă reziduală. Acești pacienți trebuie să primească informații și consiliere pe baza constatărilor DCCT (vezi mai sus) cu privire la beneficiile injecțiilor zilnice multiple de insulină, împreună cu automonitorizarea glicemiei. Dacă scopul este de a aduce nivelurile de glucoză din sânge aproape de normal, sunt necesare cel puțin patru măsurători ale glicemiei capilare și trei sau patru injecții cu insulină.

O combinație de analogi de insulină cu acțiune rapidă cu analogi de insulină cu acțiune prelungită permite o înlocuire mai fiziologică a acestui hormon. Primele au fost sugerate ca o alternativă mai sigură și mai convenabilă la insulina umană regulată pentru utilizare preprandială. Într-un studiu care a comparat insulina regulată cu insulina lispro, dozele zilnice ale acestui hormon

Tabelul 27-11. Exemple de scheme terapeutice intensive cu insulină, analogi de insulină cu acțiune rapidă (insuline lispro, aspart sau glulisină) și insulină detemir sau insulină glargin la un bărbat de 70 kg cu diabet zaharat de tip 1. [1-3]

	Înainte de micul dejun	Înainte de masă	Înainte de cină	Când te duci la culcare
Analog de insulină cu acțiune rapidă	5 unități	4 unități	6 unități	–
Insulină Detemir	6-7 unități			8-9 unități
SAU				
Analog de insulină cu acțiune rapidă	5 unități	4 unități	6 unități	–
Insulină glargin	–	–	–	15-16 unități - desenate

[1] Se presupune că pacientul consumă aproximativ 75 g de carbohidrați la micul dejun, 60 g la prânz și 90 g la cină, în conformitate cu obiceiul american de a face din cină masa cea mai mare a zilei. În cazul altor țări în care masa cea mai mare se ia la prânz , coloanele sunt inversate.

[crescută] cu 1 sau 2 unități dacă se ingerează carbohidrați suplimentari (15 până la 30 g) sau dacă glicemia preprandială este > 170 mg/100 ml.

[3] Insulina glargin sau insulina detemir trebuie administrată într-o injecție separată.

Concentrațiile hormonale și ale hemoglobinei A_{1c} au fost similare , dar insulina lispro a îmbunătățit controlul postprandial, a redus episoadele hipoglicemice și a sporit confortul pacientului în comparație cu insulina obișnuită. Cu toate acestea, datorită duratei sale relativ scurte (nu mai mult de 3 până la 4 ore), analogii de insulină cu acțiune rapidă trebuie combinați cu cei cu acțiune mai lungă pentru a asigura o acoperire bazală și a preveni hiperglicemia înainte de următoarea masă. Pe lângă conținutul de carbohidrați al alimentelor, efectul aportului simultan de grăsimi trebuie luat în considerare ca un factor în determinarea dozei de analog de insulină cu acțiune rapidă necesară pentru a controla creșterea glicemiei în timpul și imediat după o masă. În cazul unui aport scăzut de carbohidrați și ridicat de grăsimi, există un risc mai mare de hipoglicemie cu insulina lispro în cele 2 ore următoare unei mese.

Tabelul 27-11 ilustrează câteva scheme de tratament cu un analog de insulină cu acțiune rapidă și insulină detemir sau insulină glargin care ar putea fi potrivite pentru o persoană de 70 kg cu diabet zaharat de tip 1, ale cărei mese oferă o cantitate standard de carbohidrați cu un conținut moderat până la scăzut de grăsimi.

Insulina glargin se administrează de obicei o dată seara pentru a asigura o acoperire de 24 de ore; *nu poate fi amestecată* cu niciuna dintre celelalte insuline și trebuie administrată ca injecție separată. Ocazional, insulina glargin nu pare să dureze 24 de ore; în astfel de cazuri, trebuie administrată de două ori pe zi. Uneori, insulina detemir se administrează și de două ori pe zi pentru a asigura o acoperire bazală adecvată pe 24 de ore. Doze mici de NPH (aproximativ 3 până la 4 unități) pot fi administrate la fiecare masă pentru a asigura o acoperire bazală pe parcursul zilei, o doză mai mare administrându-se seara. Spre deosebire de analogii de insulină cu acțiune prelungită, NPH poate fi amestecat în aceeași seringă cu insulina lispro, insulina aspart și insulina glulizină.

În prezent, perfuzia subcutanată continuă de insulină (CSII) cu dispozitive cu buclă deschisă, alimentate cu baterii, oferă cea mai flexibilă metodă de dozare. Aceasta permite ajustarea diferitelor rate bazale pe parcursul zilei și permite pacienților să amâne sau să sară peste mese, precum și să varieze dimensiunea și compoziția acestora. Dozajul se bazează aproape întotdeauna pe administrarea a 50% din doza estimată de insulină ca doză de bază și restul sub formă de bolusuri intermitente înainte de mese. De exemplu, un bărbat de 70 kg care are nevoie de 35 de unități de insulină pe zi ar putea necesita 0,7 unități pe oră timp de 24 de ore, cu excepția perioadei cuprinse între orele 3:00 și 8:00, când 0,8 unități pe oră ar fi potrivite (pentru fenomenul zorilor). Bolusul alimentar depinde de conținutul de carbohidrați și de nivelul glicemiei preprandiale. Un regim de început obișnuit constă în administrarea a 1 unitate la 15 g de carbohidrați plus 1 unitate la 50 mg/100 ml de glucoză peste o concentrație predeterminată (de exemplu, 120 mg/100 ml). Ajustările ulterioare ale dozelor bazale și bolus depind de rezultatele monitorizării glicemiei. Majoritatea pacienților utilizează analogi de insulină cu acțiune rapidă în pompe. Una dintre cele mai dificile probleme terapeutice în gestionarea pacienților cu diabet zaharat de tip 1 este ajustarea dozei de insulină atunci când nivelurile de glucoză din sânge sunt ridicate înainte de micul dejun. Uneori, hiperglicemia dinaintea micului dejun se datorează efectului Somogyi, în care hipoglicemia nocturnă declanșează o creștere a hormonilor contrareglatori pentru a produce niveluri ridicate de glucoză din sânge în jurul orei 7:00 dimineața. Cu toate acestea, o cauză mai frecventă a hiperglicemiei dinaintea micului dejun este scăderea nivelului de insulină circulantă dimineața. În plus, între orele 5:00 și 8:00 dimineața, până la 75% dintre diabeticii de tip 1 prezintă „fenomenul zorilor" (sensibilitate mai mică a țesuturilor la insulină), iar acest lucru poate agrava hiperglicemia.

Tabelul 27-12 arată că diagnosticarea cauzei hiperglicemiei înainte de micul dejun poate fi facilitată prin automonitorizarea glicemiei la ora 3:00 a.m., pe lângă măsurătorile obișnuite de la culcare și de la ora 7:00 a.m. Acest lucru este necesar doar în anumite nopți; atunci când un anumit model este recunoscut prin monitorizarea glicemiei nocturne, se pot lua măsuri terapeutice adecvate. Efectul Somogyi poate fi tratat prin eliminarea dozei intermediare de insulină de la cină și administrarea unei doze mai mici la culcare sau prin consumul mai multor alimente la culcare. Când cauza este scăderea concentrațiilor de insulină, doza nocturnă este crescută sau momentul administrării dozei este schimbat de la cină la culcare (sau administrat în ambele momente). O doză de insulină glargin sau insulină detemir la culcare produce concentrații hormonale peste noapte mai susținute decât insulina NPH umană și poate fi eficientă în hiperglicemia înainte de micul dejun rezistentă la tratament. Dacă acest lucru eșuează, poate fi necesară terapia cu pompă de insulină. Când apare doar fenomenul zorilor, doza intermediară de insulină poate fi împărțită între cină și culcare; când se utilizează pompe de insulină, rata bazală de administrare poate fi crescută (de exemplu, de la 0,8 unități/oră la 0,9 unități/oră de la 6:00 dimineața până la micul dejun).

2. Diabet zaharat de tip 2. Recomandările terapeutice se bazează pe contribuțiile relative ale insuficienței celulelor P și rezistenței la insulină la pacienții individuali. Posibilitatea ca un anumit pacient să aibă o cauză specifică pentru diabet trebuie întotdeauna luată în considerare, în special atunci când nu există antecedente familiale de diabet zaharat de tip 2 sau când nu există dovezi de obezitate centrală sau rezistență la insulină. Aceste persoane trebuie evaluate pentru alte tipuri de diabet, cum ar fi diabet zaharat cu LADA sau diabet zaharat cu MODY. Pacienților cu diabet zaharat cu LADA trebuie să li se prescrie insulină la momentul diagnosticării și să fie tratați ca diabetici de tip 1. De asemenea, este important de reținut că mulți pacienți cu diabet zaharat de tip 2 prezintă o pierdere progresivă a funcției celulelor P și vor necesita intervenții terapeutice suplimentare în timp.

A. Reducerea în greutate. Pentru pacienții cu obezitate de tip 2, tratamentul se concentrează pe pierderea în greutate; o dietă prescrisă este singura modalitate de a realiza acest lucru. Modificarea comportamentală este, de asemenea, necesară pentru a asigura respectarea dietei, pe lângă creșterea activității fizice pentru a stimula cheltuielile energetice. O vindecare este posibilă dacă rezervele de grăsime sunt reduse, cu restabilirea ulterioară a sensibilității țesuturilor la insulină, dar pierderea în greutate este dificil de realizat și chiar mai dificil de menținut cu tratamentele actuale. Prezența diabetului, cu factorii săi de risc suplimentari, poate motiva pacienții diabetici obezi să depună eforturi și mai mari pentru a pierde în greutate.

La unele persoane, ar trebui luate în considerare opțiunile de pierdere în greutate prin metode medicamentoase sau chirurgicale (Capitolul 29). Sibutramina este un inhibitor combinat al recaptării serotoninei-norepinefrinei, care este însoțit de o suprimare moderată a apetitului. Aceasta produce o pierdere în greutate de 3 până la 5 kg în șase până la 12 luni. Printre efectele sale secundare se numără uscăciunea gurii, anorexia, insomnia , amețelile și hipertensiunea arterială. Nu este recomandată pacienților cu boli de inimă sau accident vascular cerebral. În studiile clinice efectuate pe pacienți obezi cu diabet zaharat de tip 2, pacienții care au pierdut în greutate cu sibutramină au prezentat, de asemenea, reduceri ale nivelurilor de HbA1c .

Orlistatul este un inhibitor reversibil al lipazelor gastrice și pancreatice; previne hidroliza și absorbția trigliceridelor alimentare. În studiile cu durata de un an efectuate pe subiecți obezi cu diabet zaharat de tip 2, cei care au luat orlistat au slăbit mai mult, au avut niveluri mai scăzute de HbA1c și au prezentat profiluri lipidice îmbunătățite. Principalele reacții adverse sunt gastrointestinale,

Cuadro 27-12. Hiperglucemia anterior al desayuno: clasificación con base en la glucosa sanguínea y concentraciones de insulina.

	Glucosa sanguínea (mg/100 ml)			Insulina inmunorreactiva libre (mU/ml)		
	10:00 p.m.	3:00 a.m.	7:00 a.m.	10:00 p.m.	3:00 a.m.	7:00 a.m.
Efecto Somogyi	90	40	200	Alta	Un poco alta	Normal
Fenómeno del amanecer	110	110	150	Normal	Normal	Normal
Desvanecimiento de la dosis de insulina más fenómeno del amanecer	110	190	220	Normal	Baja	Baja
Desvanecimiento de la dosis de insulina más fenómeno del amanecer más efecto Somogyi	110	40	380	Alta	Normal	Baja

inclusiv pete uleioase, scaune uleioase, flatulență și scaune urgente și frecvente. De asemenea, provoacă malabsorbție a vitaminelor liposolubile, iar pacienții trebuie să ia o formulă multivitaminică care conține vitamine liposolubile cu cel puțin 2 ore înainte sau 2 ore după administrarea orlistatului.

Chirurgia bariatrică (procedura Roux-en-Y sau inel gastric) duce aproape întotdeauna la o pierdere substanțială în greutate; urmărirea pe termen lung a arătat că mulți pacienți cu diabet zaharat care se supun acestor proceduri au remisiuni susținute.

Pacienții non-obezi cu diabet zaharat de tip 2 au adesea adipozitate viscerală crescută, cunoscuți sub numele de pacienți obezi metabolici cu greutate normală. Se pune accent pe pierderea în greutate, dar exercițiile fizice rămân un aspect important al tratamentului.

B. Medicamente hipoglicemiante. Recomandarea actuală este de a iniția tratamentul cu metformin în momentul diagnosticării și de a nu aștepta să se vadă dacă pacientul poate obține controlul glicemic prin pierderea în greutate și exerciții fizice. **Metforminul** are avantaje deoarece, pe lângă scăderea glucozei fără riscul de hipoglicemie, reduce și trigliceridele serice și promovează o pierdere modestă în greutate. În studiul UKPDS, utilizarea metforminului la participanții obezi a fost asociată cu o scădere a riscului de evenimente cardiovasculare. Cu toate acestea, medicamentul nu poate fi utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, iar uneori apar reacții adverse gastrointestinale, chiar și la cele mai mici doze. În aceste circumstanțe, alegerea medicamentului inițial depinde de mai mulți factori, inclusiv boli concomitente, reacții adverse la medicamente, capacitatea pacientului de a monitoriza hipoglicemia, costul medicamentului și preferințele atât ale pacientului, cât și ale medicului. **Tiazolidindionele** îmbunătățesc rezistența periferică la insulină și scad glicemia fără a provoca hipoglicemie. Cu toate acestea, cele două tiazolidindione disponibile provoacă retenție de lichide și sunt contraindicate la persoanele cu insuficiență cardiacă. De asemenea, acestea provoacă frecvent creștere în greutate, ceea ce pacienții consideră supărător și afectează aderența. Medicamentul crește riscul de fracturi la femei, limitându-i și mai mult utilizarea. Pioglitazona este alegerea preferată din cauza îngrijorărilor legate de rosiglitazonă și de riscul de cardiopatie ischemică. Ambele medicamente sunt contraindicate la pacienții cu boală hepatică activă și la subiecții cu enzime hepatice de 2,5 ori limita superioară a normalului. Sulfonilureele **sunt** disponibile de mulți ani, iar utilizarea lor în combinație cu metformin este bine stabilită. Cu toate acestea, acestea tind să provoace hipoglicemie și creștere în greutate. **Inhibitorii glucozidazei** au un efect modest de scădere a glicemiei și sunt însoțiți de efecte secundare gastrointestinale. **Agoniștii receptorilor GLP-1 (exenatidă și liraglutidă)** prezintă un risc mai mic de hipoglicemie decât sulfonilureele și promovează pierderea în greutate. Cu toate acestea, aceștia trebuie administrați prin injectare, provoacă greață, pot duce la pancreatită și sunt contraindicați la pacienții cu gastroparează. **Inhibitorii DPP-4 (sitagliptină și saxagliptină**) prezintă, de asemenea, un risc mai mic de hipoglicemie și nu provoacă greață sau vărsături. Aceștia pot fi utilizați și la pacienții cu leziuni renale. Cu toate acestea, există raportări de reacții alergice severe, inclusiv anafilaxie, angioedem și sindrom Stevens-Johnson. Există, de asemenea, îngrijorarea că sitagliptina , la fel ca agoniștii receptorilor GLP-1, poate provoca pancreatită.

Când diabetul nu este bine controlat cu tratamentul inițial (aproape întotdeauna cu metformin), trebuie adăugat un al doilea medicament. La pacienții cu hiperglicemie după o masă bogată în carbohidrați (cum ar fi masa principală a zilei), un secretagog cu acțiune scurtă administrat înainte de mese poate fi suficient pentru a atinge concentrații de glucoză în intervalul țintă. Pacienții cu rezistență severă la insulină pot fi eligibili pentru pioglitazonă. Cei care sunt foarte îngrijorați de creșterea în greutate pot beneficia de un studiu clinic cu un agonist al receptorilor GLP-1 sau un inhibitor al DPP-4. Dacă două medicamente sunt insuficiente, se adaugă un al treilea, deși datele privind eficacitatea acestei combinații sunt limitate.

Când combinațiile de medicamente orale (și agoniști GLP-1 injectabili) nu reușesc să obțină euglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, trebuie inițiată terapia cu insulină. Mai multe scheme de tratament cu insulină pot fi eficiente. O abordare propusă este de a continua terapia orală combinată și apoi de a adăuga doar o doză de NPH sau un analog de insulină cu acțiune prelungită la culcare (insulină glargin sau insulină detemir) pentru a reduce producția excesivă de glucoză hepatică nocturnă și a îmbunătăți nivelurile de glucoză à jeun. Dacă pacientul nu atinge nivelul dorit de glucoză în timpul zilei, se poate iniția terapia cu insulină în timpul zilei. Un regim de tratament cu insulină util în astfel de circumstanțe este o doză divizată dintr-un amestec 70/30 NPH/amestec obișnuit (sau Humalog Mix 75/25 sau NovoLogMix 70/30) înainte de micul dejun și înainte de prânz. Dacă acest regim nu atinge niveluri satisfăcătoare de glucoză din sânge sau este însoțit de o frecvență inacceptabilă de episoade hipoglicemice, se poate institui un regim mai intensiv cu injecții multiple de insulină, ca la diabeticii de tip 1. Metforminul reduce în principal producția de glucoză hepatică și este rezonabil să se continue acest medicament atunci când se inițiază tratamentul cu insulină. Tiazolidindionele, care îmbunătățesc sensibilitatea periferică la insulină, pot fi utilizate împreună cu insulina, dar această combinație este asociată cu o creștere în greutate mai mare și cu edeme periferice. Sulfonilureele își păstrează, de asemenea, beneficiile. Există informații limitate despre beneficiile continuării tratamentului cu agoniști ai receptorilor GLP-1 sau inhibitori ai DPP-4 odată ce tratamentul cu insulină este inițiat. Măsurile de pierdere în greutate trebuie continuate chiar și după inițierea tratamentului cu insulină; acestea pot permite simplificarea schemei de tratament viitoare.

► Concentrații acceptabile de control glicemic

Un obiectiv rezonabil al tratamentului este de a corecta hiperglicemia fără a provoca hipoglicemii severe sau frecvente. Ceea ce este considerat un control „acceptabil” include concentrații de glucoză din sânge între 90 și 130 mg/100 ml înainte de mese și după postul peste noapte și concentrații care nu depășesc 180 mg/100 ml și 150 mg/100 ml la 1 și, respectiv, 2 ore după mese. Hemoglobina glicată serică nu trebuie să fie cu mai mult de 1% peste limita superioară a valorilor normale pentru orice laborator anume. Trebuie subliniat faptul că valoarea controlului...

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

Complicații ale tratamentului cu insulină A. Hipoglicemie

Reacțiile hipoglicemice sunt cele mai frecvente complicații la diabeticii tratați cu insulină. Hipoglicemia poate apărea din cauza aportului alimentar întârziat sau a efortului fizic neobișnuit, fără aport caloric suplimentar sau o reducere adecvată a dozei de insulină. Hipoglicemia poate apărea și la pacienții care iau sulfoniluree, repaglinidă și nateglinidă, în special la pacienții vârstnici, cei cu boli de rinichi, boli hepatice sau cei care iau anumite medicamente care modifică metabolismul sulfonilureei (de exemplu, fenilbutazonă, sulfonamide sau warfarină). Apare mai frecvent în cazul sulfonilureelor cu acțiune lungă decât în cazul celor cu acțiune scurtă.

Semnele și simptomele hipoglicemiei pot fi împărțite în cele cauzate de stimularea sistemului nervos autonom și cele rezultate din neuroglicopenie (glucoză insuficientă pentru funcționarea normală a sistemului nervos central). Când glicemia scade la aproximativ 54 mg/100 ml, pacientul începe să prezinte simptome ale sistemului nervos simpatic (tahicardie, palpitații, transpirații, tremor) și parasimpatic (greață, foame). Dacă aceste simptome autonome sunt ignorate și nivelul glucozei scade în continuare (până la aproximativ 50 mg/100 ml), apar simptome glicopenice neurologice, inclusiv iritabilitate, confuzie, vedere încețoșată, oboseală, cefalee și vorbire neclară. O scădere suplimentară a glicemiei duce la pierderea conștienței sau chiar la convulsii. În cazul episoadelor repetate de hipoglicemie, pacientul se adaptează, iar simptomele autonome apar doar atunci când concentrațiile de glucoză din sânge sunt mult mai mici; prin urmare, simptomele inițiale sunt adesea datorate glicopeniei neurologice. Această tulburare este cunoscută sub numele de „lipsa de conștiență a hipoglicemiei". S-a demonstrat că lipsa de conștiență a hipoglicemiei poate fi inversată dacă nivelurile ridicate de glucoză sunt menținute timp de câteva săptămâni. Cu excepția diaforezei, majoritatea simptomelor simpatice ale hipoglicemiei sunt atenuate la pacienții care primesc blocante P pentru angină pectorală sau hipertensiune arterială. Deși nu există o contraindicație absolută, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție la diabeticii care necesită insulină, fiind preferate blocantele P selective .

Hipoglicemia la diabeticii tratați cu insulină este o consecință a trei factori: aspecte comportamentale, alterarea sistemelor contrareglatoare și complicațiile diabetului.

Factorii comportamentali includ injectarea unei doze excesive de insulină față de carbohidrații consumați. Consumul excesiv de alcool, în special pe stomacul gol, poate provoca, de asemenea, hipoglicemie. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, hipoglicemia poate apărea în timpul exercițiilor fizice, chiar și la câteva ore după aceea, așa că este necesar să se monitorizeze nivelurile de glucoză din sânge și să se facă ajustări ale alimentației și insulinei. Unor persoane nu le place să aibă niveluri ridicate de glucoză și tratează agresiv orice nivel ridicat de zahăr din sânge. Astfel de persoane, care „stochează" insulină - adică administrează o altă doză de hormon înainte ca prima injecție să-și facă efectul complet - pot prezenta hipoglicemie.

Factorii contrareglatori care cauzează hipoglicemia includ răspunsul deficitar al glucagonului, reacțiile simpatice suprarenale și deficitul de cortizol. Persoanele cu diabet zaharat de mai mult de cinci ani pierd răspunsul glucagonului la hipoglicemie. Drept urmare, acestea au un dezavantaj semnificativ în a se proteja împotriva scăderii nivelului de glucoză. Odată ce răspunsul glucagonului este pierdut, răspunsurile simpatice suprarenale devin mai importante. Din păcate, îmbătrânirea, neuropatia autonomă sau lipsa de conștientizare a hipoglicemiei din cauza citirilor repetate de glucoză scăzută diminuează și mai mult răspunsurile simpatice suprarenale. Uneori, persoanele cu diabet zaharat de tip 1 dezvoltă boala Addison; când se întâmplă acest lucru, necesarul de insulină scade semnificativ și, dacă doza de insulină nu este redusă, apar episoade recurente de hipoglicemie.

Complicațiile **diabetului** care cresc riscul de hipoglicemie includ neuropatia autonomă, gastropareza și insuficiența renală. Sistemul nervos simpatic este o resursă importantă care alertează organismul cu privire la o scădere a nivelului de glucoză din sânge prin declanșarea unor simptome precum tahicardia, palpitațiile, transpirația și tremorul. Eșecul răspunsului simpatic subrenal crește riscul de hipoglicemie. În plus, atunci când insulina este administrată înainte de masă pacienților cu gastropareză, acțiunea maximă a acestui hormon poate apărea înainte ca alimentele să fie absorbite, reducând astfel concentrațiile de glucoză. În cele din urmă, în insuficiența renală, hipoglicemia apare probabil din cauza scăderii clearance-ului insulinei, precum și a pierderii contribuției renale la gluconeogeneză în starea postabsorbtivă.

hipoglicemia indusă de insulină , diabeticii ar trebui să aibă asupra lor în permanență comprimate de glucoză sau suc. În majoritatea episoadelor, ingerarea a 15 g de carbohidrați este suficientă pentru a inversa hipoglicemia. Pacienții trebuie instruiți să își verifice glicemia după 15 minute și să repete tratamentul dacă concentrația este încă scăzută. Tuturor diabeticilor care primesc insulină trebuie să li se ofere un kit de urgență care conține glucagon parenteral (1 mg). Membrii familiei sau prietenii trebuie instruiți cu privire la modul de administrare a injecției intramusculare sau subcutanate în fesă, braț sau coapsă, dacă pacientul este inconștient sau refuză mâncarea. Acest medicament provoacă uneori vărsături, iar pacienții inconștienți trebuie plasați în decubit lateral pentru a proteja căile respiratorii. Glucagonul mobilizează glicogenul hepatic și crește glicemia la aproximativ 36 mg/100 ml în aproximativ 15 minute. Odată ce pacientul își recapătă cunoștința, se administrează mai mulți carbohidrați pe cale orală. Toți diabeticii care primesc tratament cu un medicament hipoglicemiant trebuie să poarte o brățară sau un colier de identificare Medical Alert sau să aibă un card în portofel. Numărul de telefon din Statele Unite pentru *MedicAlert Foundation International* din Turlock, California, este 1-800-ID-ALERT, iar adresa site-ului web este www.medicalert.org .

Personalul medical care corectează hipoglicemia severă poate administra 50 ml de soluție de glucoză 50% prin perfuzie intravenoasă rapidă. Când calea intravenoasă nu este o opțiune, poate injecta 1 mg de glucagon intramuscular.

B. Imunopatologia tratamentului cu insulină

În timpul tratamentului cu insulină în diabet, se produc cel puțin cinci clase moleculare de anticorpi împotriva insulinei: IgA, IgD, IgE, IgG și IgM. Odată cu creșterea utilizării terapeutice a insulinei porcine purificate, și în special a insulinei umane, diverse sindroame imunopatologice, cum ar fi alergia, rezistența imună la acest hormon și lipoatrofia, au devenit foarte rare, deoarece concentrațiile și aviditatea acestor anticorpi induși sunt destul de scăzute.

1. Alergie la insulină. Alergia la insulină, sau hipersensibilitatea de tip imediat, este o afecțiune rară caracterizată prin urticarie locală sau sistemică cauzată de eliberarea de histamină din mastocitele tisulare sensibilizate prin aderența anticorpilor IgE împotriva insulinei. În cazurile severe, apare anafilaxia. Când s-a utilizat doar insulină umană de la începutul tratamentului, alergia la acest hormon este extrem de rară. Antihistaminicele, corticosteroizii și chiar desensibilizarea sunt probabil necesare, în special atunci când se observă hipersensibilitate sistemică. Există raportări de cazuri de utilizare cu succes a insulinei lispro la pacienți rari cu alergie generalizată la insulina umană sau rezistență la acest hormon din cauza unei concentrații mari de anticorpi împotriva acesteia.

2. Rezistență imună la insulină. Majoritatea pacienților tratați cu insulină dezvoltă o concentrație scăzută de anticorpi IgG împotriva acestui hormon, care neutralizează o mică parte din activitatea sa. În cazul insulinelor animale mai vechi, s-au dezvoltat uneori concentrații mari de anticorpi circulanți, rezultând un necesar foarte mare de insulină, depășind adesea 200 de unități pe zi. Acest lucru este acum rar observat din cauza trecerii la insuline porcine sau umane înalt purificate și nu există raportări despre apariția acestuia în cazul analogilor de insulină.

C. Lipodistrofie la locurile de injectare

În cazuri rare, apare atrofia țesutului adipos subcutanat, provocând excavații desfigurante și zone deprimate la locul injectării. Această complicație este rezultatul unei reacții imune și a devenit mai puțin frecventă odată cu dezvoltarea preparatelor de insulină umană pură. Pe de altă parte, hipertrofia adipoasă rezultă din efectele farmacologice ale insulinei care se depune în mod repetat în același loc. Acest lucru se poate întâmpla și în cazul insulinelor purificate. Rotarea locurilor de injectare previne lipodistrofia. Există un raport de caz al unui pacient cu lipohipertrofie refractară tratat cu insulină umană, care nu a mai prezentat problema după trecerea la insulină lispro.

Complicațiile cronice ale diabetului

Manifestările clinice tardive ale diabetului includ diverse modificări patologice care afectează vasele de sânge mici și mari, nervii periferici și cranieni, pielea și cristalinul. Astfel de leziuni pot duce la hipertensiune arterială, insuficiență renală, orbire, neuropatie autonomă și periferică, amputări ale membrelor inferioare, infarct miocardic și accident vascular cerebral. Aceste manifestări tardive sunt legate de durata diabetului după debutul pubertății. În diabetul de tip 1, până la 40% dintre pacienți dezvoltă boală renală în stadiu terminal, comparativ cu mai puțin de 20% dintre diabeticii de tip 2. În ceea ce privește retinopatia proliferativă, aceasta se dezvoltă în cele din urmă la ambele tipuri, dar are o prevalență ușor mai mare la persoanele cu diabet de tip 1 (25% după 15 ani de progresie a bolii). În acest din urmă grup, complicațiile bolii renale în stadiu terminal reprezintă o cauză majoră de deces, în timp ce cei cu diabet de tip 2 sunt mai predispuși la dezvoltarea unor boli macrovasculare care duc la infarct miocardic și accident vascular cerebral ca principale cauze de deces. Fumatul crește semnificativ riscul de complicații microvasculare și macrovasculare la diabetici.

A. Complicații oculare

1. Cataractă diabetică. Pacienții diabetici dezvoltă cataractă prematură, care pare a fi legată de durata bolii și de severitatea hiperglicemiei cronice. Glicozilarea neenzimatică a proteinei cristalinului este de două ori mai mare la diabetici decât la non-diabetici de vârstă similară , ceea ce contribuie la formarea prematură a cataractei.

2. Retinopatia diabetică. După 10 până la 15 ani, 25 până la 50% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 prezintă unele semne de retinopatie. După 15 ani, prevalența ajunge la 75 până la 95%, iar după 30 de ani, prevalența se apropie de 100%. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, prevalența retinopatiei neproliferative este de 60% după 16 ani.

Există două categorii principale de retinopatie diabetică: neproliferativă și proliferativă. Edemul macular diabetic poate apărea în orice stadiu. **Retinopatia neproliferativă („de fond")** reprezintă cel mai timpuriu stadiu al afectării retinei diabetice și se caracterizează prin modificări precum microanevrisme, hemoragii punctuale, exudate și edem retinian. În această etapă, capilarele retiniene permit proteinelor, lipidelor sau globulelor roșii să pătrundă în retină. Când acest proces are loc în mușchi (edem macular semnificativ clinic), zona cu cea mai mare concentrație de celule vizuale, acuitatea vizuală este afectată; aceasta este cea mai frecventă cauză de afectare a vederii la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. **Retinopatia proliferativă** implică creșterea de noi capilare și țesut fibros în retină și camera vitroasă. Aceasta rezultă din ocluzia vaselor mici, ceea ce provoacă hipoxie retiniană; aceasta, la rândul său, stimulează creșterea de noi vase. Noi vase de sânge se pot forma în discul optic sau în altă regiune a retinei. Retinopatia proliferativă poate apărea în ambele tipuri de diabet, dar este mai frecventă în tipul 1. Se dezvoltă la șapte până la zece ani de la debutul simptomelor, cu o prevalență de 25% după vârsta de 15 ani. Înainte de proliferarea de noi capilare, există adesea o fază pre-proliferativă în care ischemia arteriolară se manifestă sub formă de pete de vată (mici zone infarctate ale retinei). Vederea este de obicei normală până când apare hemoragia vitroasă sau dezlipirea de retină.

În Statele Unite, retinopatia proliferativă este principala cauză a orbirii, în principal pentru că crește riscul de dezlipire de retină. Retinopatia care amenință vederea este rar întâlnită la diabeticii de tip 1 în primii trei până la cinci ani de progresie a bolii sau înainte de pubertate. Această afecțiune este observată la până la 20% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 la momentul diagnosticării. Examinările oftalmologice anuale efectuate de un oftalmolog sunt recomandate pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 1 care au boala mai mult de trei până la cinci ani și pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2, deoarece este posibil să fi avut afecțiunea cu mult înainte de diagnostic. Pacienții cu edem macular, retinopatie neproliferativă severă sau orice retinopatie proliferativă necesită monitorizare atentă.

3. Glaucom. Glaucomul apare la aproximativ 6% dintre diabetici . Acesta răspunde la tratamentul obișnuit pentru glaucomul cu unghi deschis. Neovascularizația irisului la diabetici îi predispune la glaucom cu unghi închis, dar este relativ neobișnuită, cu excepția cazului în care se extrage cataracta, când se știe că creșterea vaselor noi progresează rapid, afectând unghiul irisului și obstrucționând drenajul.

B. Nefropatie diabetică

În Statele Unite, până la 4.000 de cazuri de boală renală în stadiu terminal apar în fiecare an la pacienții diabetici. Aceasta reprezintă aproximativ o treime din totalul pacienților tratați pentru acest tip de boală renală și reprezintă o cheltuială considerabilă pentru asistența medicală.

Incidența cumulativă a nefropatiei diferă între cele două tipuri

de către oftalmolog. Fotocoagularea extinsă „împrăștiată" cu xenon sau argon și tratamentul focal al vaselor noi reduc pierderea severă a vederii în cazurile de retinopatie proliferativă legată de hemoragie vitroasă recentă sau când vasele noi sunt situate la nivelul sau în apropierea discului optic. Edemul macular, care este mai frecvent decât retinopatia proliferativă la diabeticii de tip 2 (prevalența este de până la 20%), are un prognostic rezervat, dar răspunde și la fotocoagularea răspândită, cu o îmbunătățire a acuității vizuale dacă este detectată precoce. Injectarea de bevacizumab, un factor de creștere endotelial vascular (anti-VEGF), în ochi s-a dovedit a opri creșterea vaselor de sânge noi în retinopatia diabetică. Renunțarea la fumat și corectarea hipertensiunii arteriale asociate sunt măsuri terapeutice importante în retinopatia diabetică. Nu există nicio contraindicație pentru utilizarea acidului acetilsalicilic la pacienții cu retinopatie proliferativă.

principale de diabet. În diabetul de tip 1, există o probabilitate de 30 până la 40% de a dezvolta nefropatie după 20 de ani, comparativ cu frecvența mult mai mică observată în cazul diabetului de tip 2, în care doar 15 până la 20% dezvoltă nefropatie clinică. Cu toate acestea, deoarece mai multe persoane din Statele Unite și din restul lumii sunt afectate de diabetul de tip 2, boala renală în stadiu terminal este mult mai frecventă în acest grup. Dezvoltarea acestei tulburări la pacienții diabetici poate fi redusă printr-un control glicemic mai bun și prin măsuri terapeutice mai eficiente pentru corectarea hipertensiunii arteriale (și prin efectele benefice ale inhibitorilor ECA).

Inițial, nefropatia diabetică se manifestă ca proteinurie ; ulterior, pe măsură ce funcția renală se deteriorează, ureea și creatinina se acumulează în sânge.

1. Microalbuminurie. Metodele de radioimunoanaliză sensibile pentru identificarea unor cantități mici de albumină urinară permit detectarea concentrațiilor de micrograme, spre deosebire de benzile reactive mai puțin sensibile, a căror limită minimă de detecție este de 0,3 până la 0,5%. Colectările convenționale de urină pe 24 de ore, pe lângă faptul că provoacă disconfort pacientului, prezintă și o variabilitate largă a excreției de albumină, deoarece mai mulți factori, cum ar fi postura verticală prelungită, proteinele alimentare și exercițiile fizice, tind să crească ratele de eliminare a albuminei. Din aceste motive, se preferă calcularea raportului albumină-creatinină într-o probă de urină de dimineață recoltată devreme, la trezire. În urina de dimineață devreme, un raport albumină (pg/L)/creatinină (mg/L) mai mic de 30 pg/mg creatinină este considerat normal, iar un raport de 30 până la 300 pg/mg creatinină sugerează microalbuminurie anormală. Cel puțin două din trei probe de urină de dimineață sau de dimineață trebuie să fie anormale pe o perioadă de trei până la șase luni înainte de a fi justificat un diagnostic de microalbuminurie.

Ulterior, insuficiența renală poate fi prezisă prin rate persistente de excreție urinară de albumină mai mari de 30 pg/min. Controlul glicemic și o dietă hipoproteică (0,8 g/kg/zi) scad hiperfiltrarea și creșterea microalbuminuriei în stadiile incipiente ale diabetului și la pacienții cu nefropatie diabetică incipientă. Tratamentul antihipertensiv reduce, de asemenea, microalbuminuria. Dovezile - din unele studii, dar nu din UKPDS, susțin un rol specific al inhibitorilor ECA în reducerea presiunii intraglomerulare, pe lângă efectul lor antihipertensiv. La diabeticii normotensivi, un inhibitor ECA (captopril, 50 mg de două ori pe zi) previne progresia spre proteinurie și previne creșterea ratei de excreție a albuminei. Deoarece s-a demonstrat deja că microalbuminuria este asociată cu creșteri *nocturne* ale tensiunii arteriale sistolice, este posibil ca pacienții diabetici normotensivi cu microalbuminurie să prezinte o ușoară creștere a tensiunii arteriale în timpul somnului, care este redusă prin tratamentul antihipertensiv. Acest efect ar putea contribui la eficacitatea raportată a inhibitorilor ECA în reducerea microalbuminuriei la pacienții normotensivi.

2. Nefropatie diabetică progresivă. Această afecțiune constă în proteinurie de severitate variabilă, care uneori progresează spre sindrom nefrotic cu hipoalbuminemie, edem și creșterea LDL circulant, precum și azotemie progresivă. Spre deosebire de toate celelalte afecțiuni renale, proteinuria legată de nefropatia diabetică nu scade odată cu insuficiența renală progresivă (pacienții mențin o excreție de 10 până la 11 g pe zi pe măsură ce clearance-ul creatininei scade). Pe măsură ce insuficiența renală progresează, pragul renal la care apare glucozuria crește.

În cazurile de afectare renală progresivă, se dezvoltă hipertensiune arterială, iar ateroscleroza coronariană și cerebrală pare să se accelereze. Aproximativ două treimi dintre adulții cu diabet zaharat au hipertensiune arterială. Odată ce nefropatia diabetică progresează până la stadiul de hipertensiune arterială , proteinurie sau insuficiență renală precoce, controlul glicemic nu mai este benefic. În astfel de circumstanțe, se recomandă medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ai ECA, și restricția proteică alimentară la 0,8 g/kg greutate corporală pe zi. S-a demonstrat că inhibitorii ECA protejează funcția renală de deteriorare la diabeticii de tip 1 cu nefropatie clinică. Acest efect benefic pare să se datoreze îmbunătățirilor parametrilor hemodinamici glomerulari, care nu pot fi explicate exclusiv prin acțiunea antihipertensivă a acestor medicamente. Captoprilul (25 mg de trei ori pe zi) reduce riscul de criterii de evaluare combinate de deces, dializă și transplant cu 50% la diabeticii de tip 1 cu nefropatie diabetică și proteinurie clinică. În timpul inițierii terapiei cu inhibitori ai ECA, indicațiile pentru întreruperea tratamentului includ o creștere a creatininei serice mai mare de 2 mg/100 ml din cauza unei scăderi rapide a presiunii intraglomerulare sau apariția hiperkaliemiei persistente (mai mare de 6 mEq/l) secundară hipoaldosteronismului hiporeninemic.

Dializa are o utilizare limitată în tratamentul pe termen lung al insuficienței renale cauzate de nefropatia diabetică. În prezent, există mai multe perspective promițătoare în utilizarea trans-

C. Neuropatia diabetică

Aceasta este cea mai frecventă complicație a diabetului și afectează până la 50% dintre pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2.

1. Neuropatie periferică

A. Polineuropatie distală simetrică. Aceasta este cea mai frecventă formă de neuropatie diabetică periferică, în care pierderea funcțională apare sub formă de șosete sau mănuși și se datorează unui proces neuropatic axonal. Nervii lungi sunt cei mai vulnerabili, de unde și efectul asupra picioarelor. În nervii periferici, conducerea nervoasă motorie și senzorială este întârziată; uneori nu există reflexul tendonului lui Ahile.

Implicarea senzorială apare de obicei prima, de obicei bilaterală și simetrică, și este însoțită de o sensibilitate scăzută la vibrații, durere și temperatură. Durerea variază de la un disconfort ușor la simptome severe, invalidante (vezi mai jos). Deficitele senzoriale pot fi suficiente pentru a împiedica pacienții să simtă durere. Prin urmare, pacienții cu neuropatie senzorială trebuie examinați cu un filament Semmes-Weinstein; cei care nu percep filamentul trebuie considerați a fi expuși riscului de leziuni neuropatice nerecunoscute.

Denervarea mușchilor mici ai piciorului provoacă deformarea degetelor în gheară și deplasarea anterioară a pernuțelor de grăsime metatarsiene. Aceste modificări, împreună cu modificările articulare și ale țesutului conjunctiv, alterează biomecanica piciorului și cresc presiunile plantare. Această combinație între un prag al durerii modificat, presiuni mai mari decât în mod normal asupra piciorului și încărcarea repetată (cum ar fi în timpul mersului) poate duce la bătături și ulcerații în zonele cu presiune ridicată, de exemplu, deasupra capetelor metatarsiene (Fig. 27-4). Neuropatia periferică, neuropatia autonomă și traumatismele predispun, de asemenea, la dezvoltarea artropatiei Charcot. Un caz acut de artropatie Charcot la picior se prezintă cu durere și inflamație; dacă nu este tratat, are ca rezultat deformarea piciorului cu fundul balansoar și ulcerații. Modificările radiografice precoce arată subluxație articulară și fracturi periarticulare. Pe măsură ce procesul progresează, apare o distrugere osteoclastică evidentă, provocând tulburări articulare și instabilitate, în special în zona mediană a piciorului. Nu este surprinzător faptul că cheia vindecării ulcerelor neuropatice la un picior cu o bună vascularizație este redistribuirea sarcinii mecanice. În plus, orice infecție trebuie tratată cu debridare și antibiotice adecvate; timpul de vindecare obișnuit este de opt până la zece

săptămâni. Ocazional, când vindecarea pare să fie blocată, trebuie luată în considerare utilizarea locală a **factorului de creştere derivat din trombocite** . Un studiu epidemiologic de supraveghere post-marketing a arătat că decesele cauzate de cancer au crescut la pacienții care au utilizat trei sau mai multe tuburi de becaplermin pentru ulcere la nivelul gambei sau labei piciorului, astfel încât acest medicament are acum o avertizare pe etichetă. Odată ce ulcerele s-au vindecat, încălțămintea adecvată este esențială pentru a preveni recurența. Încălțămintea personalizată este rezervată pacienților cu deformități severe ale piciorului. Alți pacienți cu neuropatie au nevoie de branțuri care distribuie sarcina pe o suprafață cât mai largă posibil. Persoanele cu deformități

▲ **Figura 27-4.** Ulcer neuropatic sub capul celui de-al treilea metatarsian la piciorul unui pacient diabetic. (Prin amabilitatea lui Javier LaFontaine, DPM; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Durerea de picioare și pierderea sensibilității cauzate de durere trebuie monitorizate periodic de către un podiatru. Pacienții trebuie educați cu privire la încălțămintea adecvată, iar cei cu o pierdere a pragului de protecție a durerii trebuie instruiți să își inspecteze - picioarele pentru a depista zone înroșite, vezicule, abraziuni sau lacerații.

B. Neuropatie periferică izolată. Afectarea unei singure distribuții nervoase („mononeuropatie") sau a mai multor nervi („mononeuropatie multiplă") se caracterizează prin debut brusc, cu recuperarea ulterioară a întregii sau majorității funcțiilor. Această neuropatie este atribuită ischemiei vasculare sau leziunilor traumatice. Nervii cranieni și femurali sunt adesea afectați, cu tulburări predominant motorii. Pacientul cu leziuni ale nervilor cranieni prezintă aproape întotdeauna diplopie și slăbiciune individuală a celui de-al treilea, al patrulea sau al șaselea nerv cranian la examenul fizic, dar pupila rămâne normală. Funcția se recuperează complet în șase până la 12 săptămâni. Amiotrofia diabetică se prezintă cu debut brusc al durerii severe în partea anterioară a coapsei. La câteva zile sau săptămâni după debutul durerii, apar slăbiciune și atrofierea cvadricepsului. Pe măsură ce slăbiciunea se dezvoltă, durerea tinde să dispară. Tratamentul include analgezice și controlul strict al diabetului. Simptomele se ameliorează în șase până la 18 luni.

C. Neuropatie diabetică dureroasă. Hipersensibilitatea la atingeri ușoare și uneori la durerea intensă „arzătoare", în special noaptea, poate provoca dizabilități fizice și emoționale. Pentru durerea asociată cu neuropatia diabetică, se recomandă amitriptilina, în doze de 25 până la 75 mg la culcare. O ușurare semnificativă se obține adesea în 48 până la 72 de ore. Acest răspuns rapid contrastează cu cele două până la trei săptămâni necesare pentru a obține efectul antidepresiv. Pacienții atribuie adesea beneficiul posibilității de a dormi toată noaptea. Somnolența matinală ușoară până la moderată este un efect secundar care aproape întotdeauna se ameliorează în timp sau poate fi redus prin administrarea medicamentului cu câteva ore înainte de culcare. Acest medicament nu trebuie continuat dacă nu se observă nicio ameliorare după cinci zile de tratament. Dacă efectele anticolinergice ale amitriptilinei sunt prea supărătoare, se poate utiliza nortriptilina. Desipramină în doze de 25 până la 150 mg zilnic pare a fi la fel de eficientă ca amitriptilina. Două studii au arătat că antidepresivele triciclice combinate cu o fenotiazină (o flufenazină) sunt eficiente pentru neuropatia dureroasă, cu beneficii care nu au legătură cu ameliorarea depresiei. Gabapentina (900 până la 1.800 mg zilnic în trei doze divizate) s-a dovedit a fi, de asemenea, eficientă în tratarea neuropatiei dureroase și ar trebui încercată atunci când antidepresivele triciclice sunt ineficiente. Un studiu de opt săptămâni a arătat că pregabalina, un congener al gabapentinei, este mai eficientă decât placebo în tratarea neuropatiei periferice diabetice dureroase. Cu toate acestea, acest medicament nu a fost comparat cu un grup de control activ. În plus, datorită potențialului său de abuz, este clasificat în substanțele controlate din Lista V. Duloxetina este un inhibitor al recaptării serotoninei-norepinefrinei aprobat pentru tratamentul neuropatiei diabetice dureroase. În studiile clinice, acest medicament a redus sensibilitatea la durere cu 40 până la 50%. Capsaicina, un iritant topic, s-a dovedit a fi eficientă în reducerea durerii neuropatice locale. Este disponibil sub formă de creme în concentrații de 0,025% și 0,075% pentru aplicare pe zona dureroasă de două până la patru ori pe zi. Trebuie purtate mănuși, deoarece contaminarea mâinilor poate provoca disconfort dacă crema intră în contact cu ochii sau cu zonele sensibile, cum ar fi organele genitale.

Cașexia neuropatică diabetică este un sindrom caracterizat prin neuropatie periferică simetrică, însoțită de o pierdere marcată în greutate (până la 60% din greutatea corporală totală) și parestezii dureroase care afectează extremitățile inferioare proximale, mâinile sau partea inferioară a trunchiului. Tratamentul implică aproape întotdeauna insulină și analgezice. Prognosticul este în general bun, iar pacienții își recapătă de obicei greutatea inițială, cu rezoluția simptomelor senzoriale dureroase în decurs de un an.

2. Neuropatie autonomă. Această tulburare este caracterizată prin hipotensiune posturală, răspuns cardiovascular scăzut la manevra Valsalva, gastropareză, diaree intermitentă (în special nocturnă) și constipație, incontinență vezică și impotență. Gastropareza trebuie luată în considerare la diabeticii de tip 1 cu fluctuații și variabilitate

neașteptate ale nivelului de glucoză din sânge după mese. Impotența cauzată de neuropatie diferă de impotența psihogenă prin faptul că aceasta din urmă poate fi intermitentă (erecțiile apar în circumstanțe speciale), în timp ce impotența diabetică este aproape întotdeauna persistentă; boala ocluzivă aortoiliacă contribuie la această problemă.

A. Tratamentul neuropatiei autonome. Nu există un tratament complet eficient pentru neuropatia autonomă diabetică. Metoclopramida are o oarecare utilitate în tratarea gastroparezei diabetice pe termen scurt. Este un antagonist al dopaminei cu efecte antiemetice centrale, precum și cu acțiune colinergică ce facilitează golirea gastrică. Se administrează oral în doză de 10 mg de trei sau patru ori pe zi, cu 30 de minute înainte de mese și la culcare. Reacțiile adverse frecvente includ somnolență, neliniște, oboseală și letargie. Pot apărea diskinezie tardivă și efecte extrapiramidale, în special atunci când este utilizat mai mult de trei luni, iar FDA recomandă utilizarea prelungită a metoclopramidei. Eritromicina pare să se lege de receptorii de paramotilină din stomac și s-a observat că îmbunătățește golirea gastrică pe termen scurt cu doze de 250 mg de trei ori pe zi, dar eficacitatea sa pare să scadă în timp. FDA a retras tegaserodul, un agonist parțial 5-HT4, de pe piața americană, astfel încât nu mai este utilizat pentru această indicație. La unii pacienți, injectarea de toxină botulinică în pilor scade rezistența sfincterului piloric și îmbunătățește golirea gastrică. Există rapoarte care arată că electrostimularea gastrică îmbunătățește simptomele și indicii calității vieții la pacienții cu gastropareză rezistentă la medicamente. Diareea legată de neuropatia autonomă răspunde uneori la tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, deși adesea se rezolvă spontan. Diareea diabetică rezistentă este adesea asociată cu controlul afectat al sfincterului și incontinență fecală. Ameliorarea poate fi obținută cu loperamidă, 4 până la 8 mg zilnic, sau difenoxilat cu atropină, două comprimate de Activitate sexuală. Efectul maxim se obține în 1,5 până la 2 ore, cu o oarecare persistență a efectului de până la 4 ore. Pacienții diabetici care utilizează sildenafil au raportat o îmbunătățire a funcției erectile cu 50 până la 60%. Doza maximă recomandată este de 100 mg. Doza recomandată de vardenafil și tadalafil este de 10 mg. Dozele pot fi crescute la 20 mg sau scăzute la 5 mg, în funcție de eficacitate și efectele secundare. S-a demonstrat că tadalafilul îmbunătățește funcția erectilă timp de până la 36 de ore după administrare. În studiile clinice, au fost raportate doar câteva reacții adverse, cum ar fi dureri de cap ușoare, tranzitorii, înroșirea feței, dispepsie și o oarecare modificare a vederii culorilor. Priapismul poate apărea în cazul administrării acestor medicamente, iar pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă erecția persistă mai mult de 4 ore. Inhibitorii PDE5 potențează efectele hipotensive ale nitraților și sunt contraindicați la pacienții care utilizează nitrați organici sub orice formă. Se recomandă prudență la bărbații care au suferit un infarct miocardic, un accident vascular cerebral sau o aritmie care le-a pus viața în pericol în ultimele șase luni; la bărbații cu hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială în repaus; și la cei cu antecedente de insuficiență cardiacă sau angină pectorală instabilă. Există raportări rare de scădere a vederii sau pierdere permanentă a vederii în urma utilizării acestor medicamente.

Injectarea de medicamente vasoactive în corpii cavernoși provoacă angorjare și erecție peniană. Cele mai frecvent utilizate medicamente includ papaverina singură, papaverina cu fentolamină și alprostadilul (prostaglandina E1). Injecțiile cu alprostadil sunt relativ nedureroase, dar este esențială o instruire atentă pentru a preveni traumatismele locale, priapismul și fibroza. Granulele până la patru ori pe zi. În cazuri mai severe, tinctura de paregoric sau codeina (comprimate de 60 mg) sunt uneori necesare pentru a reduce frecvența diareei și a îmbunătăți consistența scaunului. Se raportează că clonidina scade diareea diabetică; cu toate acestea, utilitatea sa este limitată de tendința sa de a scădea tensiunea arterială la acești pacienți care au deja neuropatie autonomă, provocând hipotensiune ortostatică. Constipația răspunde de obicei la laxative stimulante, cum ar fi senozidele. Betanecolul, în doze de 10 până la 50 mg de trei ori pe zi, îmbunătățește uneori golirea vezicii atonice. Se raportează că decompresia prin cateter a vezicii urinare destinse îmbunătățește funcția acesteia și se raportează beneficii considerabile după incizia chirurgicală a sfincterului vezical intern. Terapia mineralocorticoidă cu fludrocortizon, 0,2 până la 0,3 mg zilnic, și ciorapi elastici sau îmbrăcăminte compresivă sunt de un anumit ajutor la pacienții cu hipotensiune ortostatică secundară pierderii reflexelor posturale. Cu toate acestea, terapia cu fludrocortizon poate provoca hipertensiune arterială în decubit dorsal și hipokaliemie. Se poate utiliza și midodrina (10 mg de trei ori pe zi), un alfa-agonist.

B. Tratamentul disfuncției erectile. Există tratamente medicale, mecanice și chirurgicale pentru disfuncția erectilă. Erecția peniană depinde de relaxarea mușchilor netezi din arterele corpora cavernosa și este mediată de formarea indusă de oxidul nitric a 3',5'-guanozin monofosfatului ciclic (cGMP). Inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) specifice cGMP afectează degradarea cGMP și îmbunătățesc capacitatea de a obține și menține o erecție. Studiile clinice controlate cu placebo au arătat că sildenafilul, vardenafilul și tadalafilul disponibile comercial îmbunătățesc erecțiile ca răspuns la stimularea sexuală. La majoritatea pacienților, doza recomandată de sildenafil este de un comprimat de 50 mg administrat cu aproximativ 1 oră înainte de actul sexual.

intrauretrale de alprostadil evită problema injectării.

Terapia externă cu vacuum este o procedură non-chirurgicală care utilizează o cameră de aspirație acționată de o pompă manuală pentru a crea un vid în jurul penisului. Aceasta atrage sânge în penis pentru a produce o erecție, care este menținută cu un inel de tensiune special conceput, introdus în jurul bazei penisului și ținut în poziție timp de 20 până la 30 de minute. Deși această metodă este aproape întotdeauna eficientă, natura sa inconfortabilă îi limitează confortul.

Având în vedere dezvoltarea recentă a măsurilor nechirurgicale pentru tratarea disfuncției erectile, implanturile de proteze peniene sunt utilizate mai puțin frecvent.

D. Complicații cardiovasculare

1. Boli de inimă. Microangiopatia există la nivelul inimii, ceea ce explică cauza cardiomiopatiei congestive la diabetici fără boală coronariană demonstrabilă. Cu toate acestea, bolile de inimă la diabetici se datorează cel mai adesea aterosclerozei coronariene. Infarctul miocardic este de trei până la cinci ori mai frecvent la diabetici și este principala cauză de deces la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Riscul de boli cardiovasculare crește, de asemenea, la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, deși riscul absolut este mai mic decât la cei cu diabet zaharat de tip 2. Femeile premenopauzale, care de obicei au rate mai mici de boală coronariană, pierd această protecție odată ce se dezvoltă diabetul. Riscul crescut la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 reflectă combinația de hiperglicemie, hiperlipidemie, anomalii de aderență plachetară, factori de coagulare, hipertensiune arterială, stres oxidativ și inflamație. Nu

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

există studii de intervenție ample pentru reducerea factorilor de risc în diabet, dar este rezonabil să presupunem că scăderea acestor factori ar avea un efect benefic. Scăderea colesterolului LDL reduce primele evenimente la pacienții fără boală coronariană cunoscută și scade evenimentele secundare la cei cu această afecțiune. Astfel de studii de intervenție au inclus câțiva pacienți cu diabet zaharat, iar beneficiile reducerii LDL au fost evidente în acest grup. Ghidurile de practică clinică ale *Programului Național de Educație privind Colesterolul* au desemnat diabetul zaharat ca echivalent de risc coronarian și au recomandat ca diabeticii să mențină nivelurile de colesterol LDL sub 100 mg/dl. Scăderea colesterolului LDL la 70 mg/dl poate avea un beneficiu suplimentar și este o țintă rezonabilă pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 care au factori de risc multipli pentru boli cardiovasculare.

ADA recomandă, de asemenea, scăderea tensiunii arteriale la 130/80 mmHg sau mai puțin. Studiul *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) a repartizat aleatoriu 9.297 de pacienți cu risc crescut, cu dovezi de boli vasculare sau diabet, plus un alt factor de risc cardiovascular, pentru a primi ramipril sau placebo timp de o medie de cinci ani. Tratamentul cu acest medicament a dus la o reducere cu 25% a riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces din cauza bolilor cardiovasculare. Diferența medie dintre grupurile placebo și ramipril a fost de 2,2 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și de 1,4 mmHg pentru tensiunea arterială diastolică. Reducerea indicelui evenimentelor cardiovasculare a rămas semnificativă după ajustarea pentru această mică diferență a tensiunii arteriale. Mecanismul care stă la baza acestui efect protector al ramiprilului este necunoscut. Prin urmare, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au deja boli cardiovasculare sau microalbuminurie ar trebui luați în considerare pentru tratamentul cu un inhibitor al ECA. Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a determina dacă diabeticii de tip 2 fără boli cardiovasculare sau microalbuminurie ar obține un beneficiu specific de pe urma administrării inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei.

Acidul acetilsalicilic, în doze de 81 până la 325 mg zilnic, s-a dovedit a inhiba eficient sinteza tromboxanului în trombocite și a reduce riscul de aterotromboză diabetică fără a crește riscul de sângerare gastrointestinală. Aspirina enterică în doze mici este recomandată diabeticilor adulți cu vasculopatie evidentă sau celor cu factori de risc cardiovascular crescuți sau care au peste 30 de ani. Contraindicațiile pentru tratamentul cu acest medicament includ alergia la acesta, tendința la sângerare, sângerarea gastrointestinală recentă sau boala hepatică activă. *Studiul privind tratamentul precoce al retinopatiei diabetice* (ETDRS) a arătat că aspirina nu influențează progresia retinopatiei proliferative. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește severitatea hemoragiilor vitroase sau preretiniene sau în rata de rezoluție între grupurile cu aspirină și placebo. Prin urmare, nu pare să existe nicio contraindicație pentru utilizarea acestui medicament pentru a obține un beneficiu cardiovascular la diabeticii cu retinopatie proliferativă.

2. Boala vasculară periferică. Ateroscleroza se accelerează foarte mult în arterele mari. Este adesea difuză, cu intensificare localizată în anumite zone cu flux sanguin turbulent, cum ar fi bifurcația aortică sau alte vase mari.

Incidența **gangrenei piciorului** la diabetici este de 30 de ori mai mare decât la grupul de control de aceeași vârstă. Pe lângă boala vasculară periferică, factorii care contribuie la dezvoltarea acesteia includ boala vaselor mici, neuropatia periferică cu pierderea senzației de durere și răspunsuri inflamatorii neurogene și infecția secundară. La două treimi dintre pacienții cu gangrenă ischemică, pulsul piciorului nu este palpabil. În treimea rămasă cu puls palpabil, scăderea fluxului sanguin poate fi demonstrată prin pletismografie sau ecografie Doppler. Prevenirea leziunilor piciorului este imperativă. Agenții care reduc fluxul sanguin periferic, cum ar fi tutunul și propranololul, trebuie evitați. Controlul altor factori de risc, cum ar fi hipertensiunea arterială, este esențial. Medicamentele hipocolesterolemiante sunt adjuvante utile atunci când sunt detectate semne precoce de ischemie și în prezența dislipidemiei. Pacienților li se recomandă să solicite imediat asistență medicală dacă se dezvoltă un ulcer la piciorul diabetic. La unii pacienți, este posibilă îmbunătățirea fluxului sanguin periferic prin endarterectomie și operații de revascularizare.

E. Complicații cutanate și mucoase

Infecțiile cutanate piogene cronice pot apărea, în special la pacienții diabetici slab controlați. O posibilă cauză a xantoamelor eruptive este hipertrigliceridemia legată de controlul glicemic deficitar. **Necrobioza lipoidică diabetică** este o leziune neobișnuită care este de obicei localizată pe suprafața anterioară a picioarelor sau pe suprafața dorsală a gleznelor; se prezintă sub formă de plăci ovale sau de formă neregulată, cu margini bine definite și o suprafață galben strălucitor și apare de două până la patru ori mai des la femei decât la bărbați.

„Petele comedonice" nu sunt neobișnuite la diabeticii adulți. Sunt leziuni atrofice, maronii, rotunjite și nedureroase pe pielea zonei pretibiale. Candidoza provoacă eritem și edem al zonelor intertriginoase de sub sâni, la axile și între degete. La majoritatea femeilor cu diabet zaharat cronic necontrolat, aceasta provoacă vulvovaginită cu glucozurie persistentă și este o cauză frecventă de prurit.

Deși cremele antifungice care conțin miconazol sau clotrimazol oferă ameliorare imediată a vulvovaginitei, recurența este frecventă, cu excepția cazului în care glicozuria este redusă.

F. Situații speciale

1. Gestionarea diabetului în spital. Majoritatea diabeticilor sunt spitalizați din alte motive decât diabetul. De fapt, până la 10 până la 15% dintre toți pacienții spitalizați au diabet. Rapoartele sugerează că până la 30% dintre acești pacienți spitalizați au o gestionare inadecvată a diabetului, cu erori precum utilizarea metforminei atunci când este contraindicată, inacțiunea atunci când glicemia este ridicată, omiterea medicației antidiabetice, neînregistrarea complicațiilor diabetice și gestionarea inadecvată a insulinei sau monitorizarea glicemiei. Este dificil să se utilizeze medicamente orale sau scheme de insulină ambulatorie în spital, deoarece pacienții nu mănâncă ca de obicei; adesea postesc pentru proceduri; evenimentele clinice cresc reacțiile adverse legate de medicamentele antidiabetice, cum ar fi tiazolidindionele, care provoacă retenție de lichide și agravarea insuficienței cardiace; iar metformina nu trebuie utilizată la pacienții cu boli renale sau hepatice semnificative. Tratamentul cu insulină subcutanată sau intravenoasă este adesea înlocuit cu alte medicamente pentru diabet, deoarece doza de insulină poate fi ajustată pentru a satisface nevoile în schimbare ale pacientului, iar insulina este sigură de utilizat la persoanele cu boli de inimă, rinichi și ficat.

Intervenția chirurgicală reprezintă o situație stresantă în timpul căreia sunt mobilizați majoritatea antagoniștilor insulinei (de exemplu, catecolaminele, hormonul de creștere și corticosteroizii). La pacienții diabetici, acest lucru poate duce la agravarea hiperglicemiei și poate chiar la cetoacidoză. Scopul tratamentului - **medical** la diabetici în perioada perioperatorie este de a minimiza

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

aceste modificări induse de stres. Recomandările terapeutice depind de regimul obișnuit al pacientului diabetic și de tipul de intervenție chirurgicală (majoară sau minoră) care urmează a fi efectuată (vezi și Capitolul 3).

Pentru persoanele al căror diabet este controlat doar prin dietă, nu sunt necesare precauții speciale, cu excepția cazului în care procedura le modifică semnificativ controlul diabetului. Dacă se întâmplă acest lucru, hiperglicemia este corectată cu doze mici de insulină, după cum este necesar.

Pacienții care iau medicamente orale nu trebuie să le ia în ziua intervenției chirurgicale. Dacă este prezentă hiperglicemie semnificativă, trebuie administrate doze mici de insulină cu acțiune scurtă, după cum este necesar. Dacă această strategie nu asigură un control adecvat, trebuie inițiată o perfuzie cu insulină așa cum este descris mai jos. Medicația orală poate fi reluată odată ce pacientul mănâncă normal după intervenția chirurgicală. Este important să se măsoare nivelurile serice de creatinină după intervenția chirurgicală pentru a asigura funcția renală normală înainte de a relua tratamentul cu metformin.

Pacienții care utilizează insulină prezintă singura provocare terapeutică serioasă atunci când necesită intervenție chirurgicală. Cu toate acestea, cu o atenție deosebită la modificările tabloului clinic și la datele de laborator, este posibilă menținerea cu succes a controlului glicemiei. Protocolul utilizat pentru acest control depinde de tipul de diabet (1 sau 2); de dacă intervenția chirurgicală este minoră (timp <2 ore și pacientul mănâncă ulterior) sau majoră (timp >2 ore, implicând invazia unei cavități corporale și pacientul nu mănâncă ulterior); și de regimul de insulină preoperator (bolus bazal sau insulină premixată de două ori pe zi, sau doar bolus preprandial, sau insulină regulată înainte de mese și NPH la culcare). Diabetul zaharat de tip 1 trebuie să primească o cantitate de insulină pentru a preveni cetoacidoza diabetică. Mulți pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care utilizează insulină se simt bine înainte de intervenția chirurgicală fără insulină timp de câteva ore. În mod ideal, diabeticii ar trebui să fie supuși unei intervenții chirurgicale dimineața devreme. Tabelul 27-13 rezumă strategiile pentru acești pacienți.

O metodă de perfuzare a insulinei implică adăugarea a 10 unități de insulină obișnuită la 1 litru de soluție de glucoză 5% în soluție salină 0,45%, perfuzată cu o rată de 100 până la 180 ml/oră. Aceasta eliberează 1 până la 1,8 unități de insulină pe oră, ceea ce, cu excepția celor mai severe cazuri, menține aproape întotdeauna glicemia în intervalul 100 până la 250 mg/100 ml (5,5 până la 13,9 mmol/l). Perfuzia poate fi continuată timp de câteva zile, dacă este necesar. În perioada perioperatorie, glicemia sau plasma trebuie măsurată la fiecare 2 până la 4 ore pentru a confirma controlul metabolic.

cetoacidosis, avanza la deshidratación y los mecanismos compensatorios se vuelven inadecuados para mantener la osmolalidad sérica por debajo de 320 a 330 mosm/L. En estas circunstancias puede haber estupor o incluso coma. El aliento afrutado de la acetona sugiere además el diagnóstico de cetoacidosis diabética.

Cuadro 27-13. Recomendaciones para el manejo de la diabetes tratada con insulina durante la intervención quirúrgica.

Tipo de diabetes	Procedimientos quirúrgicos menores (<2 h, come al terminar)	Procedimientos quirúrgicos mayores (>2 h, invasión de cavidad corporal, no come justo después de la recuperación)
Tipo 2: los pacientes usan un régimen con bolo de insulina basal; insulina premezclada 2 veces al día	Sin insulina el día de la operación. Iniciar infusión de glucosa al 5%; vigilar glucosa en sangre capilar y aplicar insulina subcutánea de acción corta cada 4 o 6 h	El mismo régimen que para un procedimiento menor. Si el control no es satisfactorio, usar infusión de insulina intravenosa
Tipo 1: pacientes con régimen de bolo basal de insulina o con bomba de insulina	Los sujetos que usan bomba deben suspender el uso la noche previa, reciben insulina basal para 24 h. El día de la operación, iniciar glucosa al 5%, vigilar glucemia y aplicar insulina subcutánea de acción corta cada 4 o 6 h	Iniciar infusión de insulina la mañana de la operación y cambiar al régimen usual cuando se reinicie alimentación

fi adecvat. Dacă nu, se pot face ajustări ale raportului insulină-glucoză.

O metodă alternativă din ce în ce mai populară implică perfuzii separate de insulină și glucoză administrate prin pompe, permițând ajustarea independentă a ratei de perfuzie pe baza fluctuațiilor orare ale nivelului de glucoză din sânge. Există mai mulți algoritmi diferiți pentru perfuziile de insulină.

După intervenția chirurgicală, odată ce pacientul reia aportul oral adecvat, administrarea subcutanată de insulină poate fi reluată; administrarea intravenoasă de insulină și glucoză se întrerupe la 30 de minute după prima doză subcutanată. Necesarul de insulină este probabil să fluctueze în primele zile după procedură din cauza stresului postoperator persistent și a aportului caloric variabil. Într-o astfel de situație, dozele multiple de insulină cu acțiune scurtă, plus o cantitate de insulină bazală cu acțiune prelungită, ghidate de măsurătorile glicemiei, permit menținerea unui control metabolic acceptabil.

În **unitățile de terapie intensivă** (ATI), nivelurile de glucoză sunt de obicei controlate cu perfuzii de insulină. Insulina poate fi adăugată în punga de nutriție parenterală totală (NPT) la pacienții care primesc NPT. NPT standard conține 25% dextroză, astfel încât o perfuzie cu o rată de 50 ml/oră eliberează 12,5 g de glucoză pe oră.

În **departamentele de chirurgie și medicină generală** , majoritatea pacienților sunt tratați cu scheme de administrare subcutanată de insulină. Studii transversale și prospective limitate sugerează că cel mai bun control al glicemiei se obține cu un regim combinat de insulină bazală și în bolus, 50% din necesarul zilnic de insulină fiind satisfăcut de insuline cu acțiune intermediară sau prelungită. Seturile de indicații standardizate îi ajută pe medici să scrie indicații fiziologice pentru insulină; acestea pot reduce erorile; și includ adesea algoritmi pentru recunoașterea și tratarea hipoglicemiei.

Morbiditatea și mortalitatea în rândul pacienților diabetici sunt de două ori mai mari decât în rândul pacienților non-diabetici. Cei cu hiperglicemie diagnosticată recent (adică cei fără un diagnostic anterior de diabet) au o rată a mortalității și mai mare, de aproape opt ori mai mare decât pacienții non-diabetici, într-un studiu. Aceste observații au condus la întrebarea dacă controlul strict al glicemiei în spital îmbunătățește rezultatele.

Un studiu prospectiv efectuat pe pacienți internați la ATI (studiul Leuven 1) a raportat că tratamentul agresiv al hiperglicemiei - (glicemie >110 mg/100 ml) a redus mortalitatea și morbiditatea. Doar un număr mic de persoane din acest studiu (204 din 1.548) au avut un diagnostic preoperator de diabet, ceea ce sugerează că controlul exclusiv al hiperglicemiei (independent de diagnosticul de diabet) a fost benefic. Cu toate acestea, beneficiile au fost observate în principal la pacienții cu șederi la ATI mai lungi de cinci zile și nu este clar dacă aceste beneficii se aplică și majorității pacienților chirurgicali care rămân la ATI doar una sau două zile.

Aceiași cercetători au efectuat un studiu prospectiv similar pe 1.200 de pacienți internați la ATI (studiul Leuven 2) și au raportat că tratamentul agresiv al hiperglicemiei a redus morbiditatea (mai puține leziuni renale dobândite și o creștere a întărcării precoce de la ventilația mecanică), dar nu și mortalitatea. Din nou, la fel ca în studiul pacienților chirurgicali internați la ATI, doar un număr mic de persoane (16,9%) au avut un diagnostic de diabet la internare. Unul dintre criteriile de includere pentru studiu a fost ca pacienții să fie internați numai dacă era probabil să rămână la ATI timp de trei zile sau mai mult. Unii pacienți au rămas la ATI mai puțin de trei zile, iar în acest subgrup, tratamentul intensiv cu insulină a fost asociat cu o mortalitate *crescută* . Pe de altă parte, pacienții care au rămas la ATI timp de trei zile sau mai mult au prezentat o *scădere a* mortalității (și a morbidității).

Cu toate acestea, rezultatele studiilor de la Leuven nu au fost confirmate în alte studii prospective. Două studii efectuate în secția de terapie intensivă (Glucontrol și VISEP) care au încercat să confirme aceste constatări nu au reușit, deși ambele studii au fost oprite prematur. Studiul Glucontrol a fost oprit deoarece o analiză intermediară a sugerat (în mod fals) o creștere a mortalității în grupul testat; studiul VISEP a fost oprit din cauza unei creșteri de șapte ori a episoadelor hipoglicemice în grupul de tratament intensiv. Un studiu amplu, multicentric, multinațional (NICE-SUGAR) a inclus 6.104 pacienți cu hiperglicemie (20% aveau diabet) aflați în secția de terapie intensivă, incluși în medicină și chirurgie, și i-a randomizat pentru a fi supuși fie unui control strict (glicemie 81 până la 108 mg/dl), fie unui control mai puțin strict.

S-a utilizat controlul glicemic strict (glicemie <180 mg/100 ml). Grupul cu tratament intensiv a atins concentrații de glucoză de 115 ± 18 mg/100 ml, iar grupul convențional, 144 ± 23 mg/100 ml. Au existat mai multe decese (829 vs. 751) în grupul cu control glicemic strict decât în grupul cu control mai puțin strict ($P = 0,02$). Decesele în exces din grupul intensiv s-au datorat evenimentelor cardiovasculare. Grupul cu tratament intensiv a inclus, de asemenea, mai multe cazuri de hipoglicemie severă (206 vs. 15 cazuri).

Un studiu privind controlul strict intraoperator al glicemiei în timpul intervențiilor chirurgicale cardiace nu a demonstrat niciun beneficiu; dimpotrivă, grupul care a primit tratament intensiv a prezentat mai multe evenimente. *Studiul privind glucoza și insulina în cazul accidentului vascular cerebral din Regatul Unit* (GIST-UK) nu a arătat niciun efect benefic al controlului strict al glicemiei la pacienții cu accident vascular cerebral. Cu toate acestea, cercetătorii au recunoscut că, din cauza numărului redus de participanți, studiul a avut o putere numerică insuficientă.

Prin urmare, pe baza dovezilor disponibile până în prezent, pacienții din ATI cu concentrații de glucoză din sânge mai mari de 180 mg/100 ml (diabet zaharat nou apărut și hiperglicemie) ar trebui tratați cu insulină pentru a menține nivelurile de glucoză din sânge între 140 mg/100 ml și 180 mg/100 ml. În ATI, vizarea unor concentrații de glucoză din sânge apropiate de 100 mg/100 ml nu este benefică și poate fi chiar dăunătoare. La externarea pacienților din ATI, nivelurile de glucoză din sânge între 100 și 180 mg/100 ml pot fi adecvate, deși această strategie se bazează pe observații clinice mai degrabă decât pe dovezi concludente.

2. Sarcina și pacienta diabetică. În această perioadă , controlul strict al glicemiei, cu niveluri normale de HbA1c, este de o importanță capitală . La începutul sarcinii, un control deficitar crește riscul de avort spontan și malformații congenitale; în stadiile ulterioare, poate provoca polihidramnios, travaliu prematur, naștere de făt mort și macrosomie fetală cu problemele asociate. Complicațiile diabetului afectează atât sănătatea maternă, cât și pe cea fetală. Retinopatia diabetică se poate dezvolta în timpul sarcinii sau retinopatia existentă se poate agrava. Microalbuminuria la femeile diabetice se poate agrava în această perioadă; astfel de paciente prezintă un risc mai mare de preeclampsie. Femeile diabetice cu insuficiență renală preexistentă (clearance-ul creatininei înainte de sarcină mai mic de 80 ml/min) prezintă un risc ridicat de deteriorare ulterioară a funcției renale în timpul sarcinii, care nu este reversibilă după naștere. Gastropareza diabetică poate exacerba greața și vărsăturile din sarcină; unele paciente necesită suport nutrițional și fluidic.

Deși există dovezi că gliburida este sigură în timpul sarcinii, practica actuală este de a gestiona diabetul cu insulină. Trebuie depuse toate eforturile, prin injecții multiple sau perfuzie continuă cu pompă de insulină, pentru a menține niveluri aproape normale ale glicemiei à jeun și preprandiale, evitând în același timp hipoglicemia. Se pot utiliza analogi de insulină cu acțiune rapidă, insulina aspart și insulina lispro, dar există date limitate privind utilizarea analogilor cu acțiune prelungită. Un studiu de mici dimensiuni privind insulina glargin la 32 de femei însărcinate nu a relevat probleme. Nu există date privind utilizarea insulinei detemir în timpul sarcinii. În prezent, insulina NPH este insulina cu acțiune intermediară preferată pentru acoperirea bazală în timpul sarcinii.

Dacă nu există complicații fetale sau materne, femeile cu diabet zaharat ar trebui să își poată duce sarcinile la termen, cu naștere între 38 și 41 de săptămâni. Inducerea travaliului înainte de 39 de săptămâni poate fi luată în considerare dacă există îngrijorări cu privire la creșterea în greutate a fătului. Pentru mai multe detalii, consultați Capitolul 19.

► Prognoză

Studiul DCCT a arătat că prognosticul, anterior slab la până la 40% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1, s-a îmbunătățit considerabil cu îngrijire optimă. În general, participanții la DCCT au fost tineri și foarte motivați și au fost consultați în centre academice de către educatori în diabet și endocrinologi instruiți să ofere îngrijire și servicii mai cuprinzătoare decât de obicei. O instruire îmbunătățită pentru medicii de familie ar putea fi benefică.

Pentru diabetul de tip 2, UKPDS a documentat o reducere a bolilor microvasculare odată cu controlul glicemic, deși acest lucru nu a fost evident în subgrupul obez. Rezultatele cardiovasculare nu s-au îmbunătățit odată cu controlul glicemic, deși tratamentul antihipertensiv a fost benefic în reducerea numărului de complicații cardiovasculare și a apariției bolilor microvasculare la pacienții hipertensivi. La pacienții cu obezitate viscerală, gestionarea cu succes a diabetului de tip 2 rămâne o provocare majoră în încercarea de a obține un control adecvat al hiperglicemiei, hipertensiunii arteriale și dislipidemiei. Odată ce vor fi dezvoltate metode sigure și eficiente pentru prevenirea sau tratarea obezității, prognosticul pentru diabetul de tip 2 și riscurile cardiovasculare asociate ar trebui să se îmbunătățească considerabil.

Pe lângă factorii genetici puțin înțeleși, legați de diferențele în susceptibilitatea individuală de a dezvolta complicații hiperglicemice pe termen lung, este clar că în ambele tipuri de diabet, inteligența, motivația și cunoștințele pacientului despre potențialele complicații ale bolii contribuie semnificativ la prognosticul final.

Grupul de colaborare ADVANCE; Patel A și colab. Controlul intensiv al glicemiei și rezultatele vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med. 12 iunie 2008;358(24):2560-72. [PMID: 18539916]

Asociația Americană a Educatorilor în Diabet http://www.aadenet.org/ Asociația Americană a Diabetului http://www.diabetes.org/home Asociația Americană a Diabetului. Standarde de îngrijire medicală în diabet -

2010. Diabetes Care. Ianuarie 2010;33(Supliment 1):S11-61. [PMID: 20042772] Asociația Americană de Dietetică http://www.eatright.org

Grupul de studiu ACCORD; Gerstein HC și colab. Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2. N Engl J Med. 12 iunie 2008; 358(24):2545-59. [PMID: 18539917]

Brunkhorst FM și colab. Rețeaua Germană de Competențe Sepsis (SepNet). Terapie intensivă cu insulină și resuscitare cu pentastarch în sepsisul sever. N Engl J Med. 10 ianuarie 2008;358(2):125-39. [PMID: 18184958]

Cryer PE și colab. Hipoglicemia în diabet. Diabetes Care. Iunie 2003; 26(6):1902-12. [PMID: 12766131]

Daneman D. Diabet de tip 1. Lancet. 2006 Mar 11;367(9513): 847-58. [PMID: 16530579]

DeFronzo RA și colab. Efectele exenatidei (exendin-4) asupra controlului glicemic și a greutății corporale pe o perioadă de 30 de săptămâni la pacienții tratați cu metformin cu diabet zaharat de tip 2. Diabetes Care. Mai 2005; 28(5): 1092-100. [PMID: 15855572]

Dey J și colab. Evaluarea și tratamentul disfuncției erectile la bărbații cu diabet zaharat. Mayo Clin Proc. 2002 Mar; 77(3): 276-82. [PMID: 11888032]

Studiu privind prevenirea diabetului - Grupul de studiu privind diabetul zaharat de tip 1. Efectele insulinei la rudele pacienților cu diabet zaharat de tip 1. N Engl J Med. 30 mai 2002;346(22):1685-91. [PMID: 12037147]

Drucker DJ și colab. Terapii pe bază de incretine pentru tratamentul diabetului de tip 2: evaluarea riscurilor și beneficiilor. Diabetes Care. 2010 Feb;33(2):428-33. [PMID: 20103558]

Duckworth W și colab. Cercetătorii VADT. Controlul glicemiei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med. 8 ianuarie

2009;360(2):129-39. [PMID: 19092145]
Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformin asupra complicațiilor la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). Grupul de Studiu Prospectiv privind Diabetul din Marea Britanie (UKPDS). Lancet. 12 septembrie 1998;352(9131):854-65. [PMID: 9742977]
Eficacitatea atenololului și captoprilului în reducerea riscului de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 39. Grupul de studiu prospectiv privind diabetul din Marea Britanie. BMJ. 12 septembrie 1998;317(7160):713-20. [PMID: 9732338]
Gaede P și colab. Intervenție multifactorială și boli cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med. 30 ianuarie 2003;348(5):383-93. [PMID: 12556541]
Gandhi GY și colab. Terapie intensivă intraoperatorie cu insulină versus - gestionarea convențională a glicemiei în timpul chirurgiei cardiace: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 20 februarie 2007;146(4):233-43. [PMID: 17310047]
Genuth S și colab. Comitetul de experți pentru diagnosticul și clasificarea diabetului zaharat. Raport de urmărire privind diagnosticul diabetului zaharat. Diabetes Care. 2003 noiembrie;26(11): 3160-7. [PMID: 14578255]
Gilliam LK și colab. Aspecte practice ale monitorizării continue a glicemiei în timp real . Diabetes Technol Ther. 2009 iunie; 11 (Supliment 1): S75-82. [PMID: 19469681]
Gray CS și colab. Perfuzii cu glucoză-potasiu-insulină în gestionarea hiperglicemiei post-accident vascular cerebral: studiul britanic privind glucoza-insulină în accidentele vasculare cerebrale (GIST-UK). Lancet Neurol. Mai 2007;6 (5):397-406. [PMID: 17434094]
Grundy SM. Sindromul metabolic: un factor de risc cardiovascular multiplex. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb;92(2):399-404. [PMID: 17284640]
Holman RR și colab. Urmărire pe 10 ani a controlului intensiv al glicemiei la diabetul de tip 2. N Engl J Med. 9 octombrie 2008;359(15):1577-89. [PMID: 18784090]
Controlul intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină comparativ cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Grupul de studiu prospectiv privind diabetul din Marea Britanie (UKPDS). Lancet. 12 septembrie 1998;352(9131):837-53. [PMID: 9742976]
Jeitler K și colab. Perfuzie subcutanată continuă de insulină versus injecții zilnice multiple de insulină la pacienții cu diabet zaharat: revizuire sistematică și meta-analiză. Diabetologia. Iunie 2008;51(6):941-51. [PMID: 18351320]
Fundația pentru Diabet Juvenil http://www.jdf.org/index.html
Kahn SE și colab. Mecanisme care leagă obezitatea de rezistența la insulină și diabetul de tip 2. Nature. 14 decembrie 2006;444(7121):840-6. [PMID: 17167471]
Karra E și colab. Mecanisme care facilitează pierderea în greutate și rezolvarea diabetului de tip 2 după chirurgia bariatrică. Trends Endocrinol Metab. 2 februarie 2010. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20133150]
Knowler WC și colab. Grupul de Cercetare al Programului de Prevenire a Diabetului. Reducerea incidenței diabetului de tip 2 prin intervenție asupra stilului de viață sau metformin. N Engl J Med. 2002 7 februarie;346(6):393-403. [PMID: 11832527]
Marso SP și colab. Boala arterială periferică la pacienții cu diabet. J Am Coll Cardiol. 2006 7 martie;47(5):921-9. [PMID: 16516072]
Mayfield JA și colab.; Asociația Americană de Diabet. Îngrijirea preventivă a piciorului în diabet. Diabetes Care. 2004 ian;27(Supliment 1): S63-4. [PMID: 14693928]
McGill JB. Îmbunătățirea rezultatelor microvasculare la pacienții cu diabet zaharat prin gestionarea hipertensiunii arteriale. Postgrad Med. 2009 Mar;121(2): 89-101. [PMID: 19332966]
Mohamed Q și colab. Managementul retinopatiei diabetice: o analiză sistematică. JAMA. 22 august 2007;298(8):902-16. [PMID: 17712074]
Molitch ME și colab. Asociația Americană de Diabet. Nefropatia în diabet . Diabetes Care. 2004 ian;27(Supliment 1):S79-83. [PMID: 14693934]
Mooradian AD și colab. Recenzie narativă: o abordare rațională pentru inițierea terapiei cu insulină. Ann Intern Med. 18 iulie 2006;145(2): 125-34. [PMID: 16847295]
Murphy HR și colab. Eficacitatea monitorizării continue a glicemiei la femeile însărcinate cu diabet zaharat: studiu clinic randomizat. BMJ. 25 septembrie 2008;337:a1680. [PMID: 18818254]
Nathan DM și colab. Managementul medical al hiperglicemiei la diabetul de tip 2 : un algoritm de consens pentru inițierea și ajustarea terapiei: o declarație de consens a Asociației Americane de Diabet și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului. Diabetes Care. Ianuarie 2009;32(1):193-203. [PMID: 18945920]
Nathan DM și colab. Grupul de studiu privind glucoza medie derivată din A_{1c}. Traducerea testului A_{1c} în valori medii estimate ale glucozei. Diabetes Care. 2008 august; 31(8): 1473-8. [PMID: 18540046]
Ohkubo Y și colab. Terapia intensivă cu insulină previne progresia complicațiilor microvasculare diabetice la pacienții japonezi cu diabet zaharat non-insulinodependent: un studiu prospectiv randomizat, cu durata de 6 ani. Diabetes Res Clin Pract. Mai 1995;28(2):103-17. [PMID: 7587918]
Robertson RP și colab. Asociația Americană de Diabet. Transplant de pancreas și insule în diabetul de tip 1. Diabetes Care. 2006 Apr;29(4):935. [PMID: 16567844]
Schwartz SG și colab. Farmacoterapia retinopatiei diabetice. Expert Opin Pharmacother. Mai 2009;10(7):1123-31. [PMID: 19405788]
Screeningul pentru diabetul zaharat de tip 2 la adulți: Declarație de recomandare a Grupului de lucru pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med. 2008 3 iunie;148(11):846-54. [PMID: 18519930]
Skyler JS. Grupul de studiu TrialNet pentru diabetul de tip 1. Actualizare privind eforturile la nivel mondial de prevenire a diabetului de tip 1. Ann NY Acad Sci. Decembrie 2008;1150: 190-6. [PMID: 19120293]
Tahrani AA și colab. Controlul glicemic în diabetul de tip 2: Ținte și noi terapii. Pharmacol Ther. 2010 Feb;125(2):328-61. [PMID: 19931305]
Tamborlane WV și colab. Grupul de studiu privind monitorizarea continuă a glucozei, Fundația de Cercetare a Diabetului Juvenil. Monitorizarea continuă a glucozei și tratamentul intensiv al diabetului de tip 1. N Engl J Med. 2008 Oct 2;359(14):1464-76. [PMID: 18779236]
Controlul strict al tensiunii arteriale și riscul complicațiilor macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. Grupul de studiu prospectiv privind diabetul din Marea Britanie. BMJ. 12 septembrie 1998;317 (7160):703-13. [PMID: 9732337]
Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Sarcina și diabetul. JAMA. 4 iunie 2008;299(21):2590. [PMID: 18523228]
Van den Berghe G și colab. Terapie intensivă cu insulină la pacientul în stare critică. N Engl J Med. 8 noiembrie 2001;345(19):1359-67. [PMID: 11794168]
Van den Berghe G et al. Terapia intensivă cu insulină în UTI medical. N Engl J Med. 2006 februarie;354(5):449-61. [PMID: 16452557]
Vardi M și colab. Inhibitori ai fosfodiesterazei pentru disfuncția erectilă la pacienții cu diabet zaharat. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD002187. [PMID: 17253475]
Vijan S și colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale la diabetul zaharat de tip 2: obiective privind tensiunea arterială, alegerea agenților și stabilirea priorităților în îngrijirea diabetului. Ann Intern Med. 2003 1 aprilie;138 (7):593-602. [PMID: 12667032]
Wajchenberg BL. Țesutul adipos subcutanat și visceral: relația lor cu sindromul metabolic. Endocr Rev. Decembrie 2000;21 (6):697-738. [PMID: 11133069]
White SA și colab. Transplant de pancreas. Lancet. 23 mai 2009; 373(9677): 1808-17. [PMID: 19465236]
Yki-Jarvinen H. Tiazolidindione. N Engl J Med. 9 septembrie 2004;351(11): 1106-18. [PMID: 15356308]
Yusuf S și colab. Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii rezultatelor cardiace. N Engl J Med. 20 ianuarie 2000;342(3):145-53. [PMID: 10639539]
Zinman B și colab. Asociația Americană de Diabet. Activitatea fizică/exercițiile fizice și diabetul. Diabetes Care. Ianuarie 2004;27(Supliment 1): S58-62. [PMID: 14693927]

COMĂ DIABETICĂ

Coma poate rezulta din diverși factori care nu au legătură cu diabetul. Există anumite cauze asociate cu această boală care trebuie diferențiate: 1) comă hipoglicemică datorată unor doze excesive de insulină sau agenți hipoglicemianți orali; 2) comă hiperglicemică legată de deficit sever de insulină (cetoacidoză diabetică) sau de deficit ușor până la moderat de insulină (stare hiperglicemică hiperosmolară); și 3) acidoză lactică legată de diabet, în special la diabeticii cu infecții severe sau colaps cardiovascular.

CETOACIDOZĂ DIABETICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Hiperglicemie > 250 mg/100 ml.
- Acidoză cu pH sanguin < 7,3.
- Bicarbonat seric < 15 meq/L.
- Ser pozitiv pentru cetone.

► Informații generale

Cetoacidoza diabetică (CAD) poate fi prima manifestare a diabetului de tip 1 sau poate rezulta din creșterea necesarului de insulină la pacienții cu această boală în timpul infecției, traumei, infarctului miocardic sau intervenției chirurgicale. Este o urgență medicală care pune viața în pericol, cu o rată a mortalității puțin sub 5% la persoanele sub 40 de ani, dar cu un prognostic mai grav la vârstnici, la care ratele mortalității depășesc 20%. *Grupul Național de Date* raportează o incidență anuală de cinci până la opt episoade de CAD la 1.000 de diabetici. La persoanele cu diabet zaharat de tip 2, CAD se poate dezvolta atunci când acestea sunt supuse unui stres sever, cum ar fi sepsisul sau traumatismul. CAD a fost observată ca fiind una dintre cele mai grave complicații ale terapiei cu pompă de insulină, apărând la aproape unul din 80 de luni-pacienți de tratament. Mulți pacienți care își monitorizează în mod regulat nivelurile de glucoză din sângele capilar trec cu vederea măsurătorile cetonelor urinare, ceea ce ar putea indica o potențială scurgere de insulină sau defecțiune a pompei înainte de a se dezvolta o afecțiune gravă. Una dintre cele mai frecvente cauze ale cetoacidozei diabetice este aderența slabă la tratament, în special atunci când episoadele sunt recurente.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

De obicei, debutul comei cauzate de cetoacidoza diabetică este precedat de o zi sau mai multe de poliurie și polidipsie, însoțite de oboseală marcată, greață și vărsături; în cele din urmă, se dezvoltă stupoarea, care poate progresa spre comă. Somnolența este destul de frecventă, dar coma francă apare doar la aproximativ 10% dintre pacienți. La examenul fizic, diagnosticul este sugerat de dovezile de deshidratare la un pacient stuporos, cu respirație rapidă și profundă și un miros fructat în respirație din cauza cetonelor. Hipotensiunea și tahicardia indică un dezechilibru sever de fluide și electroliți, iar hipotermia ușoară este aproape întotdeauna prezentă. Durerea abdominală, inclusiv sensibilitate la palpare, poate fi prezentă în absența bolii abdominale. În schimb, colecistita sau pancreatita pot fi prezente cu semne și simptome minime.

B. Date de laborator

(Tabelul 27-14.) De obicei, pacientul cu cetoacidoză diabetică moderat severă prezintă concentrații ale glicemiei de 350 până la 900 mg/100 ml (19,4 până la 50 mmol/l), cetone serice la o diluție de 1:8 sau mai mare, hiperkaliemie (concentrație serică de potasiu de 5 până la 8 mEq/l), hiponatremie ușoară (sodiu seric de aproximativ 130 mEq/l), hiperfosfatemie (fosfat seric de 6 până la 7 mg/100 ml) și valori crescute ale ureei sanguine și ale creatininei serice. Acidoza poate fi severă (pH între 6,9 și 7,2, bicarbonat seric de 5 până la 15 mEq/l); PCO_2 este scăzută (15 până la 20 mmHg) în raport cu hiperventilația. Deficitul de lichide este marcat, aproape întotdeauna aproape de 100 ml/kg.

Cuadro 27-14. Datos diagnósticos de laboratorio en caso de coma en pacientes diabéticos.

	Glucosa en orina	Acetona	Glucosa en plasma	Bicarbonato	Acetona
Relacionado con la diabetes					
Hipoglucemia	0[1]	0 o +	Baja	Normal	0
Cetoacidosis diabética	++++	++++	Alta	Bajo	++++
Coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico	++++	0	Alta	Normal o un poco bajo	0
Acidosis láctica	0 o +	0 o +	Normal o baja o alta	Bajo	0 o +
No relacionado con la diabetes					
Alcohol u otros fármacos tóxicos	0 o +	0 o +	Puede ser baja	Normal o bajo[2]	0 o +
Apoplejía o traumatismo craneoencefálico	+ o 0	0	A menudo alta	Normal	0
Uremia	0 o +	0	Alta o normal	Bajo	0 o +

[1]La orina residual en la vejiga aún podría contener glucosa de la hiperglucemia previa.
[2]El alcohol puede elevar el lactato plasmático, así como los cetoácidos para disminuir el pH.

Hiperkaliemia apare în ciuda deficitului total de potasiu din organism, din cauza deplasării potasiului din spațiul intracelular în cel extracelular, care are loc în acidoza sistemică. Deficitul mediu total de potasiu din organism, cauzat de diureza osmotică, de vărsături, pierderi gastrointestinale, este de aproximativ 3 până la 5 mEq/kg greutate corporală. În mod similar, în ciuda nivelului crescut de fosfat seric, fosfatul total din organism este aproape întotdeauna insuficient. Sodiul seric este de obicei scăzut din cauza pierderii de ioni de sodiu (7 până la 10 mEq/kg) din poliurie și vărsături, precum și pentru că hiperglicemia severă deplasează apa intracelulară în compartimentul interstițial. (Pentru fiecare 100 mg/100 mL de glucoză plasmatică peste nivelul normal, sodiul seric scade cu 1,6 mEq/L.) Osmolalitatea serică poate fi măsurată direct folosind teste standard de depresie a punctului de îngheț sau poate fi calculată pe baza molarității sodiului, clorurii și glucozei din ser. O metodă convenabilă pentru calcularea osmolalității serice eficiente este următoarea (concentrațiile normale la om sunt de 280 până la 300 mosm/kg):

$$\text{Glucoză (mg/100 ml) mosm/kg} = 2[Na^+] \quad \text{---------- (mg/100 ml)}$$

Rezultatul calculat în acest mod este aproape întotdeauna cu 10 până la 20 mosm/kg mai mic decât valorile măsurate cu tehnici crioscopice . Depresia sistemului nervos central sau coma apare atunci când osmolalitatea serică efectivă este mai mare de 320 până la 330 mosm/L. Coma la un pacient diabetic cu o osmolalitate mai mică decât aceasta necesită căutarea unei alte cauze decât hiperosmolalitatea (Capitolul 21).

Azotul ureic din sânge și creatinina serică sunt întotdeauna crescute în caz de deshidratare. Unele teste automate de creatinină produc un rezultat fals ridicat al creatininei serice din cauza naturii cromogene nespecifice a cetoacizilor și glucozei. Cu toate acestea, majoritatea laboratoarelor elimină acum această interferență ca măsură standard.

Cetoacidemia reprezintă efectul deficitului de insulină la nivelul mai multor situsuri enzimatice. Deficitul de insulină, asociat cu concentrații crescute de hormon de creștere, catecolamine și glucagon, contribuie la creșterea lipolizei în țesutul adipos și la cetogeneză. În plus, cetoliza redusă în țesuturile periferice cu deficit de insulină contribuie la cetoacidemie. Singurul acid „ceto" adevărat este acidul acetoacetic, care, împreună cu produsul său intermediar acetona, este măsurat cu reactivi nitroprusiatici. Cu toate acestea, sensibilitatea pentru acetonă este scăzută și necesită concentrații mai mari de 10 mmol/L, care sunt rareori atinse în plasma pacienților cu cetoacidoză, deși această concentrație detectabilă este ușor de atins în urină. Prin urmare, în plasma pacienților cu cetoză, doar acetoacetatul este măsurat cu astfel de reactivi. Acidul P-hidroxibutiric, mai abundent, nu are o grupare cetonică și, prin urmare, nu este detectat prin testele convenționale cu nitroprusiatici. Acest lucru este deosebit de important în prezența colapsului circulator în timpul cetoacidozei diabetice, unde creșterea acidului lactic poate schimba starea redox, crescând concentrația de P-hidroxibutirat în detrimentul acidului acetoacetic, ușor detectabil. Reactivii de diagnostic care pot fi utilizați la punctul de îngrijire devin apoi nesiguri, sugerând absența cetonemiei în cazurile în care P-hidroxibutiratul este un factor semnificativ care contribuie la acidoză. Un contor combinat de glucoză și cetonă este deja disponibil pentru cuantificarea concentrației de P-hidroxibutirat în sângele capilar. Multe laboratoare clinice oferă, de asemenea, măsurarea directă a P-hidroxibutiratului.

Amilaza serică crescută este frecventă, dar adesea reprezintă amilaza salivară pe lângă amilaza pancreatică. Prin urmare, în aceste circumstanțe, amilaza serică crescută nu este specifică pentru pancreatita acută. Lipaza serică poate fi utilă dacă se ia în considerare cu seriozitate diagnosticul de pancreatită acută. Poate fi prezentă leucocitoza de până la 25.000/µL cu deplasare la stânga, cu sau fără infecție asociată. Prezența unei temperaturi crescute sau chiar normale sugerează o infecție, deoarece pacienții cu cetoacidoză diabetică au aproape întotdeauna hipotermie dacă nu [illegible]

► Tratament

Pacienții cu cetoacidoză diabetică ușoară sunt alerți și au un pH între 7,25 și 7,30; cei cu cetoacidoză moderată au un pH între 7,0 și 7,24 și sunt alerți sau oarecum somnolenți ; iar cei cu cetoacidoză severă sunt stupori, cu un pH <7,0. Pacienții cu cetoacidoză ușoară pot fi tratați în departamentul de urgență, dar cei cu cetoacidoză moderată sau severă trebuie internați la ATI sau în unitatea de terapie intensivă. Obiectivele terapeutice sunt de a restabili volumul plasmatic și perfuzia tisulară, de a reduce glicemia și osmolalitatea la niveluri normale, de a corecta acidoza, de a înlocui pierderile de electroliți și de a identifica și corecta factorii precipitanți. Intubația gastrică este recomandată la pacienții comatoși pentru a preveni vărsăturile și aspirația care pot apărea ca urmare a atoniei gastrice, o complicație frecventă a cetoacidozei diabetice. De asemenea, este probabil să fie necesar un cateter permanent. La pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală preexistentă sau la cei cu colaps cardiovascular sever, trebuie plasat un cateter de presiune venoasă centrală sau un cateter Swan-Ganz pentru a evalua gradul de hipovolemie și a monitoriza administrarea ulterioară de fluide.

Medicul responsabil de îngrijirea pacientului trebuie să țină evidențe clinice meticuloase care să includă semnele vitale, datele de laborator seriate și intervențiile terapeutice (de exemplu, fluide, insulină). Glicemia trebuie măsurată orar; electroliții și pH-ul cel puțin la fiecare 2 până la 3 ore în timpul perioadei inițiale de tratament. Pentru titrarea terapiei cu insulină trebuie utilizate glucometre portabile. Pacientul nu trebuie să primească sedative sau opioide.

A. Înlocuirea fluidelor

La majoritatea pacienților, deficitul de lichide este de 4 până la 5 l. Inițial, cea mai bună opțiune pentru reextinderea volumului vascular contractat este soluția salină 0,9%, care trebuie inițiată în departamentul de urgență imediat ce este stabilit diagnosticul . Se administrează rapid pentru a furniza 1 l/oră în primele 1 până la 2 ore. După primii 2 l de soluție, administrarea intravenoasă se menține la o rată de 300 până la 400 ml/oră. Prima opțiune este soluția salină 0,9% („normală"), cu excepția cazului în care sodiul seric este mai mare de 150 mEq/l, caz în care trebuie utilizată soluție salină 0,45% („normală medie"). Starea volumului trebuie monitorizată cu atenție. Eșecul de a înlocui adecvat volumul (cel puțin 3 până la 4 l în 8 ore) pentru a restabili perfuzia normală este o deficiență frecventă.

Intervenții terapeutice care afectează succesul recuperării. - Înlocuirea excesivă de lichide (mai mult de 5 l în 8 ore) poate contribui la sindromul de detresă respiratorie acută sau la edem cerebral. Când glicemia scade la aproximativ 250 mg/100 ml, trebuie utilizată o soluție de dextroză 5% pentru a menține glicemia între 250 și 300 mg/100 ml. Acest lucru previne dezvoltarea hipoglicemiei și reduce, de asemenea, probabilitatea edemului cerebral, care poate rezulta dintr-o scădere rapidă a glicemiei.

B. Înlocuirea insulinei

Imediat după inițierea înlocuirii fluidelor, insulina obișnuită trebuie administrată intravenos sub formă de bolus de încărcare de 0,15 unități/kg pentru a stimula receptorii de insulină din țesuturi. După bolusul inițial, se continuă administrarea unor doze foarte mici de insulină, doar 0,1 unități/kg/oră, fie sub formă de perfuzie continuă, fie sub formă de injecție intramusculară la fiecare oră; la majoritatea pacienților, acest lucru este suficient pentru a înlocui deficitul de insulină. Această înlocuire ajută la corectarea acidozei prin reducerea fluxului de acizi grași către ficat, scăderea producției de cetone în ficat și îmbunătățirea eliminării cetonelor din sânge. Insulina reduce hiperosmolalitatea prin scăderea hiperglicemiei, care se realizează prin creșterea clearance-ului glucozei prin utilizarea periferică și scăderea sintezei hepatice de glucoză. Acest ultim efect este însoțit de inhibarea directă a gluconeogenezei și glicogenolizei, precum și de reducerea fluxului de aminoacizi din mușchi către ficat și de scăderea concentrațiilor de glucagon din sânge.

Doza de insulină trebuie conectată în Y la linia intravenoasă pentru a modifica rata de înlocuire a fluidelor fără a altera rata de administrare a insulinei. Dacă concentrațiile plasmatice de glucoză nu scad cu cel puțin 10% în prima oră, se recomandă repetarea dozei de încărcare. Disponibilitatea glucometrelor portabile și a instrumentelor de laborator pentru analiza rapidă și precisă a glucozei (disponibile de la diverse mărci) a contribuit în mare măsură la obținerea unei înlocuiri optime a insulinei. Rareori, un pacient cu rezistență imună la insulină poate necesita doze duble la fiecare 2 până la 4 ore dacă hiperglicemia nu se ameliorează după primele două doze.

C. Potasiu

Pierderea totală de potasiu din organism din cauza poliuriei și vărsăturilor poate ajunge până la 200 mEq. Cu toate acestea, din cauza deplasării potasiului din celule în spațiul extracelular ca o consecință a acidozei, nivelurile serice de potasiu sunt aproape întotdeauna normale până la ușor crescute înainte de începerea tratamentului. Pe măsură ce acidoza se corectează, potasiul se revarsă în celule, iar dacă potasiul nu este înlocuit, se poate dezvolta hipokaliemie. Când pacientul nu are uremie și debitul urinar este adecvat, clorura de potasiu trebuie perfuzată cu o rată de 10 până la 30 mEq/oră în timpul celei de-a doua și a treia ore după începerea tratamentului, imediat ce acidoza începe să se rezolve. Înlocuirea începe mai devreme dacă nivelurile inițiale de potasiu seric sunt normale sau scăzute și este amânată dacă acestea nu răspund la tratamentul inițial și rămân peste 5 mEq/L, ca în cazurile de insuficiență renală. O electrocardiogramă ajută la monitorizarea nivelurilor de potasiu: undele T aplatizate sunt un semn de hiperkaliemie, în timp ce undele T aplatizate cu unde U sugerează hipokaliemie. Odată ce pacientul și-a revenit suficient, trebuie prescrise alimente bogate în potasiu. Sucul de roșii conține 14 mEq de potasiu în 240 ml, iar o banană medie conține aproximativ 10 mEq.

D. Bicarbonat de sodiu

Utilizarea bicarbonatului de sodiu în tratamentul cetoacidozei diabetice a fost pusă sub semnul întrebării deoarece un studiu prospectiv randomizat nu a reușit să demonstreze beneficii clinice și din cauza următoarelor consecințe potențial dăunătoare: 1) dezvoltarea hipokaliemiei din cauza transferului rapid de potasiu în celule dacă acidoza este supracorectată; 2) anoxia tisulară din cauza scăderii disocierii oxigenului din hemoglobină atunci când acidoza este inversată prea rapid (deplasarea spre stânga a curbei de disociere a oxigenului); și 3) acidoza cerebrală din cauza scăderii pH-ului lichidului cefalorahidian. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că aceste considerații sunt mai puțin importante în cazurile de acidoză severă. Prin urmare, administrarea de bicarbonat este recomandată diabeticilor cu cetoacidoză dacă pH-ul sângelui arterial este de 7,0 sau mai mic, cu monitorizare atentă pentru a evita supracorecția. Una sau două fiole de bicarbonat de sodiu (o fiolă conține 44 mEq/50 mL) trebuie adăugate la 1 L de soluție salină 0,45%. (**Notă:** Adăugarea de bicarbonat de sodiu la o soluție salină 0,9% produce o soluție extrem de hipertonică, care poate agrava starea hiperosmolară existentă.) Această soluție trebuie administrată rapid (în prima oră). Poate fi repetată până când pH-ul arterial atinge 7,1, dar *nu trebuie administrată dacă pH-ul este de 7,1 sau mai mare,* deoarece bicarbonatul suplimentar crește riscul de alcaloză metabolică de rebound pe măsură ce cetonele sunt metabolizate. Alcaloza deplasează potasiul din ser în celule, ceea ce poate declanșa o aritmie cardiacă care poate pune viața în pericol.

E. Fosfat

este rareori necesară în tratamentul cetoacidozei diabetice. Cu toate acestea, dacă în timpul terapiei cu insulină apare hipofosfatemie severă (<1 mg/100 ml, <0,32 mmol/l), o cantitate mică de fosfat poate fi înlocuită la fiecare oră sub formă de sare de potasiu. Corectarea hipofosfatemiei ajută la restabilirea capacității de tamponare a plasmaticii, facilitând excreția renală de hidrogen. De asemenea, corectează disocierea anormală a hemoglobinei și oxigenului prin regenerarea 2,3-difosfogliceratului. Cu toate acestea, în trei studii clinice randomizate controlate în care fosfatul a fost înlocuit, doar jumătate dintre pacienții cu cetoacidoză diabetică nu au prezentat niciun beneficiu clinic aparent în urma administrării acestei sări. În plus, încercările de a utiliza fosfatul de potasiu ca unic mijloc de înlocuire a potasiului au dus la mai multe raportări de cazuri de hipocalcemie severă cu tetanie. Pentru a reduce riscul de tetanie cauzat de înlocuirea prea rapidă a fosfatului, deficitul mediu de 40 până la 50 mmol din această sare trebuie înlocuit intravenos cu o rată de *maximum 3 până la 4 mmol/h la* o persoană cu greutatea cuprinsă între 60 și 70 kg. Soluțiile disponibile comercial oferă un amestec de 1,12 g de KH_2PO_4 și 1,18 g de K_2HPO_4 într-o fiolă unidoză de 5 ml (echivalent cu 22 mmol de potasiu și 15 mmol de fosfat). Jumătate din această fiolă (2,5 ml) se adaugă la 1 l de soluție salină 0,45% sau soluție de glucoză 5% în apă. Cu 2 l din această soluție, perfuzați cu o rată de 400 ml/h, deficitul de fosfat este corectat la o rată optimă de 3 mmol/h, furnizând în același timp 4,4 mEq de potasiu pe oră. (Trebuie administrat potasiu suplimentar sub formă de clorură de potasiu pentru a furniza un total de 10 până la 30 mEq de potasiu pe

oră, așa cum s-a indicat mai sus.) Dacă fosfatul seric rămâne sub 2,5 mg/100 ml după perfuzie, aceasta poate fi repetată timp de 5 ore.

F. Acidoză hipercloremică în timpul tratamentului

Din cauza pierderii considerabile de cetoacizi din urină în timpul fazei inițiale a tratamentului, substratul pentru regenerarea ulterioară a bicarbonatului se pierde, împiedicând corectarea deficitului general de bicarbonat. O parte din deficitul de bicarbonat este înlocuit de ionii de clorură administrați în cantități mari în soluția salină pentru a corecta deshidratarea. La majoritatea pacienților, pe măsură ce cetoacidoza se rezolvă în timpul înlocuirii cu insulină, se dezvoltă un model de hipercloremie cu bicarbonat scăzut și un deficit anionic normal. Aceasta este o afecțiune relativ benignă care se rezolvă spontan în 12 până la 24 de ore după întreruperea administrării soluției saline.

G. Tratamentul infecțiilor asociate

Antibioticele sunt prescrise după cum este indicat. Colecistita și pielonefrita pot fi foarte grave la acești pacienți.

► Prognoză

Perfuzia cu doze mici de insulină și înlocuirea electroliților , combinate cu monitorizarea atentă a răspunsului clinic și de laborator al pacientului, au redus dramatic ratele mortalității cauzate de cetoacidoza diabetică la mai puțin de 5%. Cu toate acestea, această complicație rămâne un risc considerabil la vârstnici, cu rate ale mortalității care depășesc 20%, și la pacienții aflați în comă profundă la care tratamentul a fost amânat. Infarctul miocardic acut și infarctul intestinal după hipotensiunea prelungită agravează prognosticul. Boala renală în stadiu terminal este un semn de prognostic rezervat, iar disfuncția renală preexistentă agravează semnificativ prognosticul, deoarece rinichii joacă un rol cheie în compensarea dezechilibrelor masive ale pH-ului și electroliților. Edemul cerebral simptomatic apare în principal la populația pediatrică. Factorii de risc pentru dezvoltarea sa includ acidoza inițială severă, corectarea rapidă a hiperglicemiei și administrarea unui volum excesiv în primele 4 ore. Apariția durerii de cap sau deteriorarea stării mentale în timpul tratamentului justifică luarea în considerare a acestei complicații. Pilonul principal al tratamentului este manitolul intravenos la o doză de 1 până la 2 g/kg administrată pe parcursul a 15 minute. Perfuzia excesivă de cristaloizi poate declanșa edem pulmonar. Sindromul de detresă respiratorie acută este o complicație rară a tratamentului cetoacidozei diabetice.

După recuperare și stabilizare, pacienții trebuie instruiți să recunoască semnele și simptomele precoce ale cetoacidozei. Cetonele urinare și P-hidroxibutiratul din urină sau sângele capilar trebuie măsurate la pacienții cu semne de infecție, precum și la pacienții care utilizează pompe de insulină atunci când glicemia capilară rămâne neașteptat de mare. Când cetonuria și glucozuria abundente persistă la mai multe teste succesive, trebuie administrată insulină regulată suplimentară și alimente lichide, cum ar fi suc de roșii cu puțină sare și bulion, pentru a înlocui fluidele și electroliții. Pacienții trebuie instruiți să contacteze medicul dacă cetonuria persistă, în special dacă apar vărsături și incapacitatea de a reține fluidele. Episoadele recurente de cetoacidoză indică adesea o aderență slabă la regimul de insulină; acești pacienți necesită consiliere intensivă.

Kitabchi AE și colab. Este necesară o doză de amorsare de insulină într-un protocol de insulină cu doze mici pentru tratamentul cetoacidozei diabetice? Îngrijirea diabetului. 2008 noiembrie;31(11):2081-5. [PMID: 18694978]

Kitabchi AE și colab. Managementul crizelor hiperglicemice la pacienții cu diabet. Diabetes Care. Ianuarie 2001;24(1):131-53. [PMID: 11194218] Mazer M și colab. Este administrarea subcutanată a insulinei cu acțiune rapidă la fel de eficientă ca insulina intravenoasă pentru tratarea cetoacidozei diabetice? Ann Emerg Med. Februarie 2009;53(2):259-63. [PMID: 19177639]

Umpierrez GE și colab. Analogi de insulină versus insulina umană în tratamentul pacienților cu cetoacidoză diabetică: un studiu controlat randomizat. Diabetes Care. Iulie 2009;32(7):1164-9. [PMID: 19366972]

Weber C și colab. Prevenirea cetoacidozei diabetice și automonitorizarea corpilor cetonici: o prezentare generală. Curr Med Res Opin. 2009 mai;25(5):1197-207. [PMID: 19327102]

STAREA HIPEROSMOLARĂ HIPERGLICEMICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Hiperglicemie > 600 mg/100 ml.
- Osmolalitate serică > 310 mosm/kg.
- Absența acidozei; pH-ul sanguin peste 7,3.
- Bicarbonat seric > 15 meq/L.
- Dezechilibru anionic normal (< 14 meq/L).

► Informații generale

Această a doua formă ca frecvență de comă hiperglicemică este caracterizată prin hiperglicemie severă în absența cetozei semnificative, cu hiperosmolalitate și deshidratare. Apare la pacienții cu diabet zaharat ușor sau ocult, majoritatea fiind de vârstă mijlocie până la vârstnici. Deși nu sunt disponibile cifre precise privind incidența sa reală, datele privind externarea din spital indică faptul că este mai rară decât cetoacidoza diabetică, chiar și la grupele de vârstă mai înaintată. Letargia și confuzia se dezvoltă pe măsură ce osmolalitatea serică depășește 310 mOsm/kg, iar coma apare dacă aceasta depășește 320 până la 330 mOsm/kg. Insuficiența renală subiacentă sau insuficiența cardiacă congestivă sunt frecvente, iar prezența oricăreia dintre acestea agravează prognosticul. Un eveniment precipitant, cum ar fi infecția, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral sau o intervenție chirurgicală recentă, este frecvent prezent. Anumite medicamente precum fenitoina, diazoxidul, corticosteroizii și diureticele au fost menționate în fiziopatologie, precum și proceduri legate de încărcarea cu glucoză, cum ar fi dializa peritoneală.

Patogenie

Deficitul parțial sau relativ de insulină poate iniția sindromul prin reducerea utilizării glucozei de către mușchi, țesut adipos și ficat, inducând simultan niveluri crescute de glucagon din sânge și o producție crescută de glucoză hepatică. Glicozuria masivă duce la pierderi obligatorii de apă. Dacă pacientul nu este capabil să mențină un aport adecvat de lichide din cauza unei boli acute sau cronice subiacente sau a suferit o pierdere excesivă de lichide, rezultă o deshidratare semnificativă. Pe măsură ce volumul plasmatic scade, se dezvoltă insuficiență renală, iar limitarea rezultată a pierderii renale de glucoză duce la concentrații progresiv mai mari de glucoză din sânge. Se dezvoltă hiperosmolalitate severă, provocând confuzie

mentală și, în cele din urmă, comă. Nu este clar de ce cetoza este absentă în aceste condiții de insuficiență de insulină, deși concentrațiile scăzute de hormon de creștere, împreună cu concentrații suficiente de insulină în vena portă, sunt probabil un factor care contribuie la limitarea ketogenezei.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul poate fi insidios, apărând în decurs de zile sau săptămâni, cu slăbiciune, poliurie și polidipsie. Ocazional, absența semnelor de cetoacidoză poate întârzia identificarea sindromului și tratamentul până când deshidratarea devine mai severă decât în cetoacidoză. Un istoric de aport insuficient de lichide din cauza lipsei inadecvate de sete, greață sau acces limitat la fluide nu este neobișnuit la pacienții vârstnici și imobilizați la pat. Se dezvoltă letargie și confuzie, progresând spre convulsii și comă profundă. Examenul fizic confirmă prezența deshidratării profunde la un pacient letargic sau comatos, fără respirație Kussmaul.

B. Date de laborator

(Tabelul 27-14.) Este prezentă hiperglicemie severă, cu concentrații de glucoză din sânge între 600 mg/100 ml și 2.400 mg/100 ml. În cazurile ușoare, când deshidratarea este mai puțin severă, hiponatremia dilucțională și pierderile urinare de sodiu pot reduce concentrațiile serice de sodiu la valori între 120 și 125 mEq/l, oferind o oarecare protecție împotriva hiperosmolalității extreme. Cu toate acestea, pe măsură ce deshidratarea progresează, sodiul seric poate depăși 140 mEq/l, rezultând valori ale osmolalității serice de 330 până la 440 mOsm/kg. Cetoza și acidoza sunt de obicei ușoare sau absente. Azotemia prerenală este aproape întotdeauna prezentă, cu concentrații tipice de azot ureic din sânge mai mari de 100 mg/100 ml.

► Tratament

A. Înlocuirea fluidelor

Înlocuirea fluidelor este crucială în tratamentul comei hiperglicemice noncetotice. Debutul hiperosmolarității este mai insidios la pacienții vârstnici fără cetoză decât la persoanele mai tinere cu niveluri ridicate de cetone serice, oferind indicatori mai timpurii ai unei boli severe (vărsături, respirație rapidă și profundă, miros de acetonă etc.). În consecință, diagnosticul și tratamentul sunt adesea amânate până când deficitul de lichide atinge 6 până la 10 l.

Dacă este prezentă hipovolemia, demonstrată prin hipotensiune arterială și oligurie, înlocuirea fluidelor se inițiază cu soluție salină 0,9%. În toate celelalte cazuri, soluția salină 0,45% pare preferabilă pentru înlocuirea inițială, deoarece fluidele corporale ale acestor pacienți sunt semnificativ hiperosmolare. Pot fi necesari până la 4 până la 6 litri de lichide în primele 8 până la 10 ore. Este necesară o monitorizare atentă pentru a asigura o înlocuire adecvată a sodiului și apei. Odată ce glicemia atinge 250 mg/dl, înlocuirea fluidelor trebuie să includă glucoză 5% în apă, soluție salină 0,45% sau soluție salină 0,9%. Rata de administrare a glucozei trebuie ajustată pentru a menține concentrațiile de glucoză din sânge între 250 și 300 mg/dl pentru a reduce riscul de edem cerebral. Un criteriu important de evaluare a terapiei cu fluide este restabilirea debitului urinar la 50 ml/oră sau mai mult.

B. Insulină

La pacienții fără cetoză, poate fi necesară o doză mai mică de insulină pentru a reduce hiperglicemia decât la cei aflați în comă din cauza cetoacidozei diabetice. De fapt, înlocuirea fluidelor singură poate reduce considerabil hiperglicemia prin corectarea - hipovolemiei, care crește filtrarea glomerulară și excreția renală de glucoză. După o doză inițială de 0,15 unități/kg, se administrează o perfuzie intravenoasă de insulină de 0,1 unități/kg/oră, care este ajustată pentru a reduce glicemia.
50 la 70 mg/100 ml pe oră.

C. Potasiu

În absența acidozei, hiperkaliemia inițială poate să nu apară decât dacă este prezentă și insuficiența renală. Aceasta are ca rezultat un deficit de potasiu mai puțin sever decât în cetoacidoza diabetică, necesitând astfel o înlocuire mai mică a potasiului. Cu toate acestea, deoarece potasiul seric inițial crește rareori și scade rapid din cauza efectului insulinei asupra transferului ionului în celule, înlocuirea cu potasiu este recomandată mai devreme decât la pacienții cu cetoză, cu condiția să nu existe insuficiență renală sau oligurie. Clorură de potasiu (10 mEq/L) poate fi adăugată la soluția inițială dacă concentrația serică de potasiu nu este crescută.

D. Fosfat

51 Dacă în timpul terapiei cu insulină apare hipofosfatemie severă (fosfat seric <1 mg/100 ml [<0,32 mmol/l]), se poate iniția substituția cu fosfat așa cum este descris pentru cetoacidoză (cu o rată de 3 mmol/oră).

► Prognoză

Coma hiperosmolară hiperglicemică noncetotică are o rată a mortalității de 10 ori mai mare decât cetoacidoza diabetică, în special datorită incidenței sale mai mari la pacienții vârstnici, care sunt mai predispuși la compromisuri cardiovasculare sau alte boli grave asociate și la care deshidratarea este adesea excesivă din cauza întârzierilor în diagnostic și tratament. (Când pacienții au vârste similare, prognosticurile pentru aceste două urgențe hiperglicemice sunt destul de comparabile.) Dacă tratamentul este inițiat prompt, mortalitatea poate fi redusă de la aproape 50% la cea asociată cu tulburările coexistente.

După stabilizarea pacientului, trebuie instituit tratamentul adecvat pe termen lung al diabetului. Terapia cu insulină trebuie continuată timp de câteva săptămâni, dar pacientul recuperează aproape întotdeauna suficientă secreție endogenă de insulină pentru a justifica încercarea unei diete sau a unei diete plus medicație orală. Când episodul apare la o persoană cu diabet zaharat cunoscut, trebuie implementată educația pacientului și a îngrijitorului. Aceștia trebuie învățați cum să recunoască situațiile (greață, vărsături, infecție) care predispun la dezvoltarea unei stări hiperglicemice hiperosmolare, precum și să li se ofere informații detaliate despre cum să prevină deshidratarea progresivă care culminează cu comă hiperosmolară (înghițituri mici de lichide fără zahăr, creșterea tratamentului hipoglicemic obișnuit sau contactarea timpurie a unui medic).

Asociația Americană de Diabet. Crize hiperglicemice la pacienții cu diabet zaharat. Diabetes Care. Ianuarie 2001;24(1):154-61. [PMID: 11221603]
Kearney T și colab. Urgențe diabetice și endocrine. Postgrad Med J. 2007

Feb;83(976):79-86. [PMID: 17308209]

ACIDOZĂ LACTICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Acidoză severă cu hiperventilație.
- pH-ul sângelui sub 7,30.
- Bicarbonat seric < 15 meq/L.
- Dezechilibru anionic > 15 meq/L.
- Absența cetonelor serice.
- Lactat seric > 5 mmol/l.

► Informații generale

Acidoza lactică este caracterizată prin acumularea unui exces de acid lactic în sânge. În condiții normale, principalele surse ale acestui compus sunt eritrocitele (cărora le lipsesc enzimele pentru oxidarea aerobă), mușchii scheletici, pielea și creierul. Principalele căi de eliminare a acidului lactic sunt conversia în glucoză și oxidarea acestuia, în special în ficat, deși și în rinichi. Producția excesivă a acestui acid (hipoxie tisulară), eliminarea afectată (insuficiență hepatică) sau ambele (colaps circulator) cauzează acumularea sa. Acidoza lactică nu este neobișnuită la niciun pacient în stare critică care suferă de decompensare cardiacă, insuficiență respiratorie sau hepatică, sepsis sau infarct intestinal sau al membrelor. În Statele Unite, acidoza lactică a devenit mai puțin frecventă la pacienții diabetici la care se întrerupe administrarea de fenformin, dar apare uneori la pacienții tratați cu metformin (vezi mai sus) și ar trebui totuși luată în considerare la pacienții diabetici cu acidoză, în special dacă aceștia au o afecțiune preexistentă gravă. Majoritatea cazurilor de acidoză lactică asociată cu metformin apar la pacienții cu contraindicații pentru utilizarea metforminului, în special insuficiență renală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hiperventilația marcată este principala caracteristică clinică a acidozei lactice. Când acidoza lactică este secundară hipoxiei tisulare sau colapsului vascular, tabloul clinic este variabil, aproape întotdeauna cel al bolii severe subiacente. Cu toate acestea, în varietatea idiopatică sau spontană, debutul este rapid (de obicei în câteva ore), tensiunea arterială este normală, circulația periferică este bună și nu există cianoză.

B. Date de laborator

Bicarbonatul plasmatic și pH-ul sanguin sunt destul de scăzute, indicând prezența unei acidoze metabolice severe. Cetonele sunt de obicei absente din plasmă și urină sau cel puțin nu sunt sesizabile. Primul indiciu poate fi un dezechilibru anionic crescut (rezultatul sodiului seric minus suma anionilor de clorură și bicarbonat [în mEq/L] nu trebuie să fie >15). O valoare mare indică un compartiment anionic anormal. Dacă nu există o explicație clinică pentru situație prin exces de cetoacizi (diabet), acizi anorganici (uremie) sau anioni proveniți din supradozajul medicamentos (salicilați, metanol, etilen glicol), diagnosticul corect este probabil acidoza lactică. (Vezi și Capitolul 21.) În absența hiperazotemiei, hiperfosfatemia poate indica acidoza lactică din motive care nu sunt complet clare. Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea unei concentrații plasmatice de acid lactic de 5 mmol/L sau mai mare (au fost raportate valori de până la 30 mmol/L) într-o probă de sânge răcită și separată rapid. Valoarea plasmatică normală medie este de 1 mmol/L, cu un raport normal lactat/piruvat de 10:1. Acest raport crește semnificativ în acidoza lactică.**********

► Tratament

Corectarea agresivă a cauzei subiacente a acidozei lactice este piatra de temelie a tratamentului, alături de asigurarea unei oxigenări și perfuzii tisulare adecvate. Tratamentul antibiotic empiric pentru sepsis trebuie inițiat după obținerea probelor de cultură la orice pacient fără o cauză aparentă de acidoză lactică.

Unii autori recomandă alcalinizarea intravenoasă cu bicarbonat de sodiu pentru a menține pH-ul peste 7,2 în tratamentul de urgență al acidozei lactice; s-au utilizat doze de până la 2.000 mEq în 24 de ore. Cu toate acestea, nu există dovezi că rata mortalității se îmbunătățește odată cu administrarea de bicarbonat, iar utilizarea acestuia rămâne controversată. Hemodializa poate fi utilă la pacienții care nu tolerează încărcături mari de sodiu.

► Prognoză

Rata mortalității în acidoza lactică spontană este ridicată. În majoritatea cazurilor, prognosticul este cel al afecțiunii subiacente care a cauzat acidoza lactică.

Fitzgerald E și colab. Acidoza lactică asociată cu metformin. BMJ. 16 septembrie 2009;339:b3660. [PMID: 19759079]
Forsythe SM și colab. Bicarbonat de sodiu pentru tratamentul acidozei lactice. Chest. Ianuarie 2000;117(1):260-7. [PMID: 10631227]
Goergen SK și colab. Revizuire sistematică a ghidurilor actuale și a bazei lor de dovezi privind riscul de acidoză lactică după administrarea de substanță de contrast la pacienții care primesc metformin. Radiology. Ianuarie 2010;254(1): 261-9. [PMID: 20032157]
Jansen TC și colab. Monitorizarea lactatului sanguin la pacienții în stare critică: o evaluare sistematică a tehnologiilor medicale. Crit Care Med. Octombrie 2009;37(10):2827-39. [PMID: 19707124]
Salpeter SR și colab. Riscul de acidoză lactică fatală și non-fatală cu utilizarea metforminei în diabetul zaharat de tip 2. Cochrane Database Syst Rev. 2010 ian. 20;(1):CD002967. [PMID: 20091535]

Stări hipoglicemice

La adulți, hipoglicemia spontană este de două tipuri principale : à jeun și postprandială. Simptomele încep cu concentrații plasmatice de glucoză în jur de 60 mg/100 ml, iar funcția cerebrală este afectată când glicemia atinge 50 mg/100 ml. Hipoglicemia à jeun este adesea subacută sau cronică și aproape întotdeauna se prezintă cu neuroglicopenie ca manifestare principală; hipoglicemia postprandială este relativ acută și este de obicei precedată de simptome de descărcare neurogenă autonomă (diaforeză, palpitații,

**********La recoltarea probelor, este esențială răcirea și separarea rapidă a sângelui pentru a îndepărta eritrocitele, a căror glicoliză continuă la temperatura camerei este o sursă frecventă de eroare în rapoartele cu concentrații mari de lactat. Plasma congelată rămâne stabilă pentru testul ulterior .

anxietate, tremor).

Diagnostic diferențial (tabelul 27-15)

Hipoglicemia à jeun poate apărea în anumite tulburări endocrine, cum ar fi hipopituitarismul, boala Addison sau mixedemul; în tulburări legate de disfuncția hepatică, cum ar fi alcoolismul acut sau insuficiența hepatică; și în cazuri de insuficiență renală, în special la pacienții care necesită dializă . Aceste tulburări sunt aproape întotdeauna evidente, dar hipoglicemia este doar o caracteristică secundară. Atunci când hipoglicemia à jeun este o manifestare primară care apare la adulți fără tulburări endocrine aparente sau boli metabolice din copilărie, principalele posibilități de diagnostic includ: 1) hiperinsulinismul datorat tumorilor celulelor beta pancreatice, hiperplaziei insulare sau administrării surreptice de insulină (sau sulfoniluree) și 2) hipoglicemia datorată tumorilor extrapancreatice neproducătoare de insulină.

Hipoglicemia postprandială (reactivă) poate apărea după intervenții chirurgicale gastrointestinale și este asociată în principal cu sindromul de golire gastrică după gastrectomie și bypass gastric Roux-en-Y. În unele cazuri, este funcțională și poate reprezenta o activitate excesivă a sistemului nervos parasimpatic mediată de nervul vag. Foarte rar, diabetul ocult se manifestă prin hipoglicemie postprandială. Rareori, apare cu hiperplazie a celulelor insulare, o afecțiune cunoscută sub numele de sindrom de hipoglicemie pancreatică fără insulinom.

Hipoglicemia legată de alcool rezultă din depleția de glicogen hepatic combinată cu inhibarea gluconeogenezei mediată de alcool. Este cel mai frecventă la alcoolicii malnutriți, dar poate apărea la oricine nu poate mânca după un episod alcoolic acut, urmat de gastrită și vărsături.

Hipoglicemia imunopatologică este o afecțiune foarte rară în care anticorpii împotriva insulinei sau împotriva receptorilor de insulină se dezvoltă spontan. În primul caz, mecanismul pare a fi legat de disocierea crescută a hormonului de proteine. Atunci când sunt prezenți anticorpi împotriva receptorilor de insulină, majoritatea pacienților nu prezintă hipoglicemie, ci mai degrabă diabet zaharat sever rezistent la insulină și acanthosis nigricans. Cu toate acestea, în cursul bolii, la acești pacienți se pot dezvolta anumiți anticorpi împotriva receptorilor de insulină cu activitate agonistă ce imită cea a hormonului, provocând hipoglicemie severă.

Hipoglicemia simulată este cea pe care subiectul și-o provoacă prin administrarea pe ascuns de insulină sau sulfoniluree.

Tabelul 27-15. Cauze frecvente ale hipoglicemiei la adulți.[70]

Hipoglicemie à jeun
Tumoră pancreatică cu celule B
administrarea surprinsă de insulină sau sulfoniluree
Tumori extrapancreatice
Hipoglicemie postprandială
Mâncare
Sindromul hipoglicemic de origine pancreatică fără insulinom
Funcțional
diabet zaharat ascuns
Hipoglicemia legată de alcool
Hipoglicemie imunopatologică
Formarea idiopatică de anticorpi împotriva insulinei (care eliberează insulina legată)
Anticorpi împotriva receptorilor de insulină (care acționează ca agoniști)
Hipoglicemie indusă de medicamente

Hipoglicemia cauzată de tumorile celulelor B pancreatice

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Simptome de hipoglicemie, adesea datorate glicopeniei neurologice (confuzie, vedere încețoșată, diplopie, anxietate , convulsii).
- Recuperare imediată prin administrarea de glucoză .
- Glicemie < 40 mg/100 ml cu concentrații serice de insulină de 6 pU /ml sau mai mult.

Informații generale

Hipoglicemia à jeun la un adult sănătos și bine hrănit este rară; de obicei, se datorează unui adenom insular Langerhans. În 90% din cazuri, aceste tumori sunt solitare și benigne, dar pot apărea adenoame multiple, precum și tumori ale insulelor Langerhans.

[70] În absența unor tulburări endocrine, renale sau hepatice evidente, exclusive diabetului, tratate cu agenți hipoglicemianti.

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cea mai importantă cerință pentru diagnosticarea insulinomului este simpla luare în considerare a acestuia, în special la persoanele aparent sănătoase cu hipoglicemie à jeun însoțită de un anumit grad de disfuncție a sistemului nervos central, cum ar fi confuzie sau comportament anormal. Diagnosticul întârziat poate duce la tratament inutil pentru epilepsia psihomotorie sau tulburări psihiatrice și poate provoca leziuni cerebrale ireversibile. În cazurile de lungă durată, obezitatea poate rezulta din consumul excesiv de alimente pentru ameliorarea simptomelor.

Triada Whipple este caracteristică hipoglicemiei , indiferent de cauză. Aceasta constă în: 1) antecedente de simptome hipoglicemice; 2) o glicemie à jeun de 40 mg/dl sau mai puțin; și 3) recuperare imediată prin administrarea de glucoză. Simptomele hipoglicemice ale insulinomului se dezvoltă adesea dimineața devreme sau după omiterea unei mese. Uneori apar după exerciții fizice. Aproape întotdeauna încep cu dovezi ale deficitului de glucoză în sistemul nervos central și includ vedere încețoșată sau vedere dublă, cefalee, senzație de detașare, vorbire neclară și slăbiciune. Modificările mentale și de personalitate sunt variabile, de la anxietate la comportament psihotic, iar deteriorarea neurologică poate progresa până la convulsii sau comă. Pot fi prezente și diaforeză și palpitații.

Lipsa **conștientizării hipoglicemiei** este foarte frecventă la pacienții cu insulinom. Aceștia se adaptează la hipoglicemia cronică prin creșterea eficienței transportului glucozei prin bariera hematoencefalică, ceea ce maschează percepția că glucoza din sânge se apropie de concentrații critic scăzute. Prin urmare, răspunsurile hormonale contrareglatoare și simptomele neurogene, cum ar fi tremorul, diaforeza și palpitațiile, sunt suprimate în timpul hipoglicemiei. Dacă absența acestor simptome de avertizare împiedică identificarea nevoii de a mânca pentru a corecta problema, pacienții pot cădea într-o comă hipoglicemică severă. Cu toate acestea, s-a demonstrat că simptomele normale și răspunsurile hormonale în timpul hipoglicemiei experimentale induse de insulină sunt restabilite după îndepărtarea chirurgicală cu succes a insulinomului. Se așteaptă ca, odată cu restabilirea euglicemiei, efectele adaptive asupra transportului glucozei către creier să fie corectate; în consecință, pragurile pentru răspunsurile contrareglatoare și simptomele autonome neurogene se vor normaliza.

B. Date de laborator

Adenoamele cu celule B nu reduc secreția de insulină în prezența hipoglicemiei, iar testul diagnostic critic este de a demonstra - concentrații serice de insulină crescute inadecvat în prezența hipoglicemiei. Concentrațiile serice de insulină (radioimunotest) fiabile de 6 µU/mL sau mai mari în prezența unei glucoze serice mai mici de 40 mg/dL sunt diagnostice pentru hiperinsulinism inadecvat. Testele imunochemiluminiscente (ICMA) sunt sensibile la concentrații mai mici de 1 µU/mL; cu acest tip de test, pragul pentru insulinoame este reprezentat de concentrații de insulină de 3 µU/mL sau mai mari. Alte cauze ale hipoglicemiei hiperinsulinemice, inclusiv administrarea ascunsă de insulină sau sulfoniluree, trebuie luate în considerare. Utilizarea ascunsă a acestui hormon induce suprimarea secreției sale endogene și concentrații scăzute de peptid C. Creșterea proinsulina circulantă în prezența hipoglicemiei à jeun este caracteristică majorității adenoamelor cu celule B și nu se observă în hiperinsulinismul simulat. Prin urmare, concentrațiile de peptidă C >200 pmol/L și concentrațiile de proinsulină (prin ICMA) >5 pmol/L sunt caracteristice insulinoamelor.

La pacienții cu disconfort epigastric, antecedente de pietre la rinichi sau disfuncție menstruală sau erectilă, concentrațiile serice de calciu, gastrină sau prolactină pot ajuta în detectarea MEN 1 asociată cu insulinomul.

C. Teste de diagnostic

1. Post prelungit. Postul prelungit sub supraveghere spitalicească până la documentarea hipoglicemiei este probabil cel mai fiabil mijloc de stabilire a diagnosticului, în special la bărbați. La 30% dintre pacienții cu insulinom, concentrațiile de glucoză din sânge scad adesea sub 40 mg/100 ml după un post peste noapte, dar unii pacienți au nevoie de până la 72 de ore pentru a dezvolta hipoglicemie simptomatică. Cu toate acestea, termenul „post de 72 de ore" este de fapt înșelător în majoritatea cazurilor, deoarece postul trebuie întrerupt imediat la apariția simptomelor și confirmarea de laborator a hipoglicemiei. La bărbații sănătoși, glicemia nu scade sub 55 până la 60 mg/100 ml în timpul unui post de trei zile. În schimb, la femeile premenopauzale care au postit doar 24 de ore, este normal ca glicemia să scadă într-o asemenea măsură încât să poată atinge concentrații de până la 35 mg/100 ml. Cu toate acestea, în aceste cazuri, femeile sunt asimptomatice, probabil din cauza dezvoltării unei cetonemii suficiente pentru a satisface nevoile energetice ale creierului. Pe de altă parte, pacienții cu insulinom prezintă simptome atunci când glucoza plasmatică scade sub concentrațiile normale, deoarece secreția inadecvată de insulină restricționează formarea cetonelor. În plus, absența supresiei insulinei serice cu niveluri >6 µU/mL măsurate prin radioimunotest (>3 µU/mL cu test ICMA) în prezența hipoglicemiei sugerează un diagnostic de insulinom. Dacă un bărbat nu dezvoltă hipoglicemie după un post de până la 72 de ore, în special atunci când postul prelungit este încheiat cu o perioadă de exerciții moderate, insulinomul este un diagnostic puțin probabil. Un protocol sugerat pentru postul supravegheat este prezentat în Tabelul 27-16.

2. Teste de stimulare. Testele de stimulare cu secretagogi ai celulelor beta pancreatice, cum ar fi tolbutamida, glucagonul sau leucina, nu sunt în general necesare în majoritatea cazurilor dacă insulina bazală nu este suprimată și, prin urmare, este prea mare în timpul hipoglicemiei à jeun.

Glucagonul intravenos (1 mg în 1 minut) poate fi util la pacienții cu hiperinsulinism à jeun „la limită" inadecvat . O creștere a insulinei serice peste valoarea inițială de 200 µU/ml sau mai mult la 5 și 10 minute este puternic sugestivă pentru insulinom, deși tumorile slab diferențiate pot, de asemenea, să nu răspundă. Glucagonul are avantajul față de tolbutamid de a corecta, mai degrabă decât de a provoca hipoglicemie în timpul testului de stimulare, iar rezultatul este diagnostic în 60-70% din cazuri.

Tabelul 27-16. Protocol spitalicesc sugerat pentru postul supravegheat în diagnosticul insulinomului.

1) Se obțin concentrațiile inițiale de glucoză, insulină, proinsulină și peptidă C la începutul postului și se introduce o canulă intravenoasă.
2) Permiteți doar lichide fără calorii și fără cofeină și încurajați activitățile fizice supravegheate cu strictețe (cum ar fi mersul pe jos).
3) Măsurați cetonele în urină, inițial, la fiecare 12 ore și la sfârșitul postului.
4) Măsurați glucoza capilară cu un reflectometru la fiecare 4 ore până când se obțin concentrații sub 60 mg/100 ml. Apoi, creșteți frecvența măsurării glicemiei capilare la o dată la o oră; când concentrația glucozei capilare este < 49 mg/100 ml, trimiteți o probă de sânge venos la laborator pentru măsurarea glucozei serice, a insulinei, a proinsulina și a peptidului C. Căutați frecvent semne de glicopenie neurologică.
5) Dacă sunt prezente simptome de hipoglicemie, rezultatele de laborator indică un nivel al glucozei serice < 45 mg/100 ml sau dacă au trecut 72 de ore, postul se întrerupe cu o recoltare finală de sânge venos pentru a măsura glucoza, insulina, proinsulina, peptidul C, 0- hidroxibutiratul sau acetona și sulfonilureea. Se

administrează apoi carbohidrați orali cu acțiune rapidă, urmați de o masă. Dacă pacientul este confuz sau nu poate lua agenți orali, se administrează intravenos 50 ml de soluție de glucoză 50% pe parcursul a 3 până la 5 minute. Postul nu trebuie întrerupt exclusiv pe baza unei măsurători a glicemiei capilare (așteptați rezultatele glicemiei de laborator), cu excepția cazului în care pacientul prezintă simptome marcate, iar așteptarea ar fi periculoasă.

pacienților cu insulinom. Pot apărea rezultate fals negative dacă tumora este slab diferențiată și agranulară.

D. Localizarea preoperatorie a tumorilor cu celule B

După stabilirea fără echivoc a unui diagnostic de insulinom pe baza datelor clinice și a rezultatelor de laborator, ar trebui să înceapă studiile pentru localizarea tumorii. Pancreasul ar trebui să fie în centrul atenției, deoarece de acolo provin toate insulinoamele.

Datorită dimensiunilor reduse ale acestor tumori (1,5 cm în diametru în medie într-o serie mare), studiile imagistice nu le identifică întotdeauna pe toate. O tomografie computerizată pancreatică helicoidală în două faze, cu secțiuni subțiri, poate identifica 82% până la 94% din leziuni. RMN-ul cu gadoliniu ajută la detectarea tumorii în 85% din cazuri. Un raport de caz sugerează că RMN-ul ponderat în difuzie poate fi util pentru detectarea și localizarea insulinoamelor mici, în special a celor fără un model vascular accentuat. Tehnicile imagistice utilizate depind de disponibilitatea locală și de abilitățile radiologice. Dacă studiul imagistic este normal, trebuie efectuată ecografia endoscopică. În mâini experimentate, 80% până la 90% din tumori pot fi detectate cu această procedură. Se poate încerca aspirația cu ac fin a leziunii pentru a confirma prezența unei tumori neuroendocrine. Dacă neoplasmul nu este identificat sau rezultatul este neconcludent, pacientul trebuie să fie supus unei angiografii selective cu stimulare cu calciu, despre care se raportează că localizează tumora într-o anumită regiune a pancreasului în aproape 90% din cazuri. În cadrul acestei proceduri, angiografia este combinată cu injecții de gluconat de calciu în arterele gastroduodenală, splenică și mezenterică superioară, iar concentrațiile de insulină sunt măsurate în efluentul venei hepatice. O soluție de gluconat de calciu 10% diluată la un volum de 5 ml cu soluție salină 0,95% este injectată în bolus în artera selectată, la o doză de 0,0125 mmol calciu/kg (0,005 mmol calciu/kg la pacienții obezi). Se prelevează probe mici de sânge din efluentul venei hepatice chiar înainte și la 20, 40 și 60 de secunde după injecție. Concentrațiile de glucoză din sângele capilar sunt măsurate la intervale regulate, iar o perfuzie de glucoză este menținută pe tot parcursul procedurii pentru a preveni hipoglicemia. Calciul stimulează eliberarea de insulină din insulinoame, dar nu și din insulele normale. Prin urmare, creșterea concentrațiilor de insulină de la măsurarea inițială și la măsurătorile de la 20, 40 și 60 de secunde (dublare sau mai mult) permit localizarea sursei hiperinsulinismului: la nivelul capului pancreasului cu perfuzie de calciu prin artera gastroduodenală, la nivelul regiunii hamate cu artera mezenterică superioară și la nivelul corpului și coada pancreasului cu artera splenică. În cazul unui insulinom unic, răspunsul se obține cu o singură arteră, cu excepția cazului în care tumora este localizată într-o zonă irigată de două artere; în caz contrar, sunt prezente insulinoame multiple (de exemplu, în MEN 1). Pacienții cu hiperplazie difuză a insulelor (sindrom hipoglicemic de origine pancreatică fără insulinom) au răspunsuri pozitive în mai multe artere. Deoarece diazoxidul poate interfera cu acest test, acesta trebuie întrerupt cu cel puțin 48 până la 72 de ore înainte de efectuarea acestuia. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în timpul procedurii pentru a evita hipoglicemia (precum și hiperglicemia, care ar putea afecta gradienții de insulină). Astfel de studii, combinate cu o ecografie intraoperatorie atentă și palparea efectuată de un chirurg cu experiență în chirurgia insulinomului, permit identificarea a 98% dintre tumori.

► Tratament

A. Măsuri chirurgicale

Este esențial ca chirurgul să fie convins că diagnosticul de insulinom a fost stabilit fără echivoc pe baza informațiilor clinice și de laborator. Abia atunci se ia în considerare intervenția chirurgicală, deoarece nu există nicio justificare pentru o procedură exploratorie sau pentru utilizarea tehnicilor actuale de localizare ca instrument de diagnostic preoperator. Tratamentul de elecție este rezecția efectuată de un chirurg cu experiență în îndepărtarea tumorilor pancreatice cu celule B. Dintre pacienții cu un singur adenom benign, 90 până la 95% obțin o vindecare la prima încercare chirurgicală atunci când un chirurg calificat utilizează ecografia intraoperatorie. Nivelurile de glucoză din sânge trebuie monitorizate pe tot parcursul operației, iar glucoză 10% în apă se administrează prin perfuzie continuă, la o rată de 100 ml/oră. În cazurile în care s-a stabilit un diagnostic, dar un adenom nu a fost localizat după palparea atentă și ecografia intraoperatorie, excizia oarbă a corpului și cozii pancreasului nu mai este recomandată, deoarece o tumoră neidentificată prin ecografie este cel mai probabil localizată în capul cărnos al pancreasului și lăsată intactă cu rezecție subtotală. Majoritatea chirurgilor preferă să închidă incizia și să programeze un test selectiv de stimulare arterială cu calciu și prelevare de probe venoase hepatice pentru a localiza locul tumorii înainte de a repeta operația. Laparoscopia ghidată cu ultrasunete și enuclearea au avut succes în cazurile cu o singură tumoră în corpul sau coada pancreasului, dar chirurgia deschisă este încă necesară pentru tumorile din capul pancreasului.

B. Dietă și tratament medical

La pacienții cu carcinom insular funcțional, dar inoperabil, și în aproximativ 5 până la 10% din cazurile de MEN 1 când rezecția pancreatică subtotală nu a fost curativă, este necesară hrănirea frecventă. Deoarece majoritatea tumorilor nu răspund la glucoză, aportul de carbohidrați la fiecare 2 până la 3 ore este aproape întotdeauna eficient în prevenirea hipoglicemiei, deși obezitatea poate deveni o problemă. Tratamentul de elecție este diazoxidul, 300 până la 600 mg (sau 3 până la 8 mg/kg; suspensie orală cu 50 mg/ml) zilnic, administrat oral în două sau trei doze divizate. De asemenea, trebuie prescrisă hidroclorotiazidă, 25 până la 50 mg zilnic, pentru a contracara retenția de sodiu și edemul cauzate de diazoxid, deoarece aceasta potențează efectul său hiperglicemiant. Dacă pacienții nu pot tolera diazoxidul din cauza disconfortului gastrointestinal, hirsutismului sau edemului, blocantul canalelor de calciu verapamil poate fi benefic datorită efectului său inhibitor asupra eliberării de insulină din celulele insulinomului. Octreotida, un analog octapeptidic sintetic cu acțiune îndelungată al somatostatinei, a fost utilizată pentru a inhiba eliberarea de hormoni în diverse tumori endocrine. Injecția subcutanată a unei doze de 50 pg de octreotidă de două ori pe zi a fost încercată în cazurile în care sursa hiperinsulinismului nu a putut fi eliminată chirurgical. Cu toate acestea, eficacitatea sa este limitată deoarece afinitatea sa pentru receptorii de somatostatină de pe celulele B pancreatice este mult mai mică decât cea pentru celulele somatotrofe ale hipofizei anterioare, pentru care a fost inițial concepută ca tratament pentru acromegalie. Când hipoglicemia persistă în ciuda încercării de îndepărtare chirurgicală a insulinomului și dacă diazoxidul sau verapamilul nu sunt tolerate sau sunt ineficienți, singura soluție poate fi consumul frecvent de alimente până când devin disponibili agoniști ai receptorilor de somatostatină mai selectivi. Streptozocina

scade secreția de insulină în carcinoamele cu celule insulare, iar doze eficiente au fost administrate printr-un cateter arterial selectiv pentru a reduce problema toxicității renale care a caracterizat experiențele timpurii.

► Prognoză

Când un insulinom este diagnosticat rapid și îndepărtat chirurgical, pacientul are șanse mari să se recupereze complet, deși leziunile cerebrale cauzate de hipoglicemia severă prelungită sunt ireversibile. La pacienții cu carcinom cu celule insulare tratați cu streptozocină, s-a demonstrat o creștere semnificativă a ratei de supraviețuire, cu o scădere atât a masei tumorale, cât și a hiperinsulinismului.

Cryer PE și colab. Evaluarea și gestionarea tulburărilor hipoglicemice la adulți : un ghid de practică clinică al Societății Endocrine. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar;94(3):709-28. [PMID: 19088155]
Kapoor R.R. și colab. Progrese în diagnosticul și gestionarea hipoglicemiei hiperinsulinemice. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2009 Feb;5(2):101-12. [PMID: 19165222]
Tucker ON și colab. Managementul insulinomului. Br J Surg. 2006 Mar; 93(3):264-75. [PMID: 16498592]

HIPOGLICEMIE DACĂTUITĂ DE TUMORI EXTRAPANCREATIC

Aceste cauze rare de hipoglicemie includ tumorile mezenchimale, cum ar fi sarcoamele retroperitoneale, carcinoamele hepatocitare, carcinoamele adrenocorticale și diverse tumori epiteliale. Tumorile sunt adesea mari și ușor palpabile sau vizualizabile la CT sau RMN.

Expresia și eliberarea factorului de creștere asemănător insulinei 2 (IGF-2 *) , incomplet procesat* , oferă cea mai bună explicație pentru manifestările clinice ale hipoglicemiei în aceste cazuri. Se eliberează o formă mai mare, imatură, a moleculei de IGF-2, care se leagă de o proteină purtătoare, dar nu și de o componentă acid-labilă a serului, care dezactivează IGF-2 normal. Prin urmare, acest complex imatur de IGF-2 rămâne activ și se leagă de receptorii de insulină din mușchi pentru a promova transportul glucozei și de receptorii de insulină din ficat și rinichi pentru a reduce producția de glucoză. De asemenea, se leagă de receptorii de IGF-1 de pe celulele beta pancreatice, unde inhibă secreția de insulină. Concentrațiile serice de IGF-2 sunt probabil ridicate, dar adesea „normale" ca cantitate, în ciuda prezenței formei mai mari, imature, de IGF-2, care poate fi detectată doar cu tehnici speciale de laborator. Diagnosticul de laborator depinde de documentarea hipoglicemiei à jeun, legată de concentrații serice de insulină nedetectabile.

Prognosticul pentru aceste tumori este aproape întotdeauna slab, deși trebuie încercată îndepărtarea chirurgicală ori de câte ori este posibil. Controlul alimentar al hipoglicemiei este piatra de temelie a tratamentului medical, deoarece diazoxidul este de obicei ineficient.

Escobar GA și colab. Hipoglicemie paraneoplazică severă la un pacient cu o tumoră stromală gastrointestinală cu o mutație a exonului 9: raport de caz. BMC Cancer. 17 ianuarie 2007;7:13. [PMID: 17229322]
Le Roith D. Hipoglicemie indusă de tumori. N Engl J Med. 2 septembrie 1999; 341(10):757-8. [PMID: 10471466]

HIPOGLICEMIE POSTPRANDIALĂ

1. Hipoglicemie alimentară post-gastrectomie

Hipoglicemia reactivă după gastrectomie este rezultatul - hiperinsulinismului cauzat de golirea gastrică rapidă a alimentelor ingerate. Simptomele se datorează hiperactivității adrenergice ca răspuns la hipoglicemie. Tratamentul constă în mese mai frecvente, cu porții mai mici de carbohidrați cu digestie mai lentă, combinați cu grăsimi și proteine cu absorbție lentă. Există raportări de cazuri de hipoglicemie la pacienții care au suferit proceduri de bypass gastric Roux-en-Y pentru tratamentul obezității. Hipoglicemia apare după mese și poate fi severă. Există raportări de cazuri conform cărora unii pacienți cu hipoglicemie legată de bypass-ul Roux-en-Y prezintă hiperplazie insulară, dar acest lucru este probabil mai puțin frecvent; alte studii raportează constatări histopatologice normale ale insulelor.

2. Sindromul hipoglicemic de origine pancreatică fără insulinom (hiperplazie a celulelor insulare)

La un număr foarte mic de pacienți cu hiperinsulinism organic, este prezentă hiperplazia celulelor insulare în loc de adenom. Această tulburare este cunoscută sub numele de sindrom de hiperglicemie pancreatică fără insulinom. De obicei, astfel de indivizi au documentat hipoglicemie hiperinsulinemică după mese, dar nu după post de până la 72 de ore. Aceștia au un răspuns pozitiv la angiografia stimulată cu calciu . Pancreatectomia parțială ghidată cu gradient realizează remisia clinică, iar examinarea patologică a pancreasului arată dovezi de hiperplazie a celulelor insulare și nesidioblastoză. Acești pacienți nu prezintă mutații în genele pentru rectificatorul intern al conductei de potasiu sensibil la ATP *(Kir 6.2)* al celulelor P insulare pancreatice sau în gena receptorului 1 al sulfonilureei *(SURI),* care au fost raportate la copiii cu hipoglicemie hiperinsulinemică familială.

3. Hipoglicemie alimentară funcțională

Pacienții prezintă simptome care sugerează o activitate simpatică crescută, inclusiv anxietate, slăbiciune, tremor, transpirații sau palpitații, după mese. Examenul fizic și testele de laborator sunt normale. Anterior, mulți dintre acești indivizi au fost supuși unui test oral de toleranță la glucoză cu durata de 5 ore, iar un nivel al glicemiei de 50 până la 60 mg/100 ml a fost considerat cauza simptomelor; modificarea dietei a fost tratamentul recomandat. Acum se recunoaște că cel puțin 10% dintre indivizii normali, asimptomatici, ating concentrații minime de glucoză <50 mg/100 ml în timpul unui test oral de toleranță la glucoză cu durata de 4 până la 6 ore. Într-un studiu care a comparat răspunsurile la testul oral de toleranță la glucoză cu un test cu mese mixte, niciunul dintre subiecții cu glucoză plasmatică <50 mg/100 ml la testul oral de glucoză nu a avut niveluri scăzute de glucoză în sânge la testul cu mese mixte. Prin urmare, testarea prelungită a toleranței la glucoză orală nu este recomandată persoanelor cu simptome care sugerează o activitate simpatică crescută. În schimb, pacienților trebuie să li se furnizeze monitoare de glucoză din sânge la domiciliu (cu memorie) și instrucțiuni pentru a monitoriza glicemia capilară în momentul apariției simptomelor. Doar pacienții cu simptome la valorile scăzute ale glicemiei capilare (<50 mg/100 ml) și care prezintă o rezoluție a simptomelor atunci când glicemia este crescută prin ingerarea de carbohidrați cu eliberare rapidă necesită o evaluare suplimentară. Cei fără dovezi de hipoglicemie la momentul debutului simptomelor sunt aproape întotdeauna liniștiți de aceste constatări. Consilierea și sprijinul ar trebui să fie piatra de temelie a tratamentului; manipularea dietei este doar un adjuvant.

4. Diabetul ascuns

Această tulburare este caracterizată prin eliberarea întârziată a insulinei din celulele beta pancreatice, rezultând un răspuns hiperglicemic inițial în timpul unui test de toleranță la glucoză. Ca răspuns la această hiperglicemie, o eliberare excesivă de insulină

provoacă hipoglicemie întârziată la 4 până la 5 ore după ingestia de glucoză. Acești pacienți sunt adesea obezi și au frecvent antecedente familiale de diabet zaharat.

La pacienții obezi, tratamentul se concentrează pe pierderea în greutate pentru a atinge greutatea ideală. De asemenea, este probabil ca aceștia să răspundă la un aport redus de carbohidrați, cu mese multiple, mici, spațiate. Aceștia ar trebui considerați potențiali diabetici și li se recomandă să se supună evaluărilor medicale regulate.

HIPOGLICEMIA LEGATĂ DE ALCOOL

1. Hipoglicemie à jeun după etanol

În timpul consumului de alcool, glicemia plasmatică normală este menținută prin producția hepatică de glucoză derivată din glicogenoliză și gluconeogeneză. În caz de inaniție prelungită, rezervele de glicogen se epuizează în 18 până la 24 de ore, iar producția hepatică de glucoză devine în întregime dependentă de gluconeogeneză. În aceste circumstanțe, o concentrație de etanol în sânge de până la 45 mg/100 ml poate induce hipoglicemie profundă, deoarece blochează gluconeogeneza. Glicopenia neurologică la un pacient cu respirație alcoolică poate fi confundată cu stupoarea alcoolică. Prevenirea constă într-un aport alimentar adecvat în timpul consumului de etanol. Tratamentul implică administrarea de glucoză pentru a reface rezervele de glicogen până la reluarea gluconeogenezei.

2. Hipoglicemie reactivă după administrarea de etanol

Când se folosesc băuturi zaharoase pentru a amesteca sau dilua alcoolul în băuturi (gin cu apă tonică, rom și cola), se pare că există o eliberare mai mare de insulină comparativ cu momentul în care băutura zaharoasă este consumată singură și o tendință spre un răspuns hipoglicemic reactiv mai mare 3-4 ore mai târziu. Prevenirea implică evitarea băuturilor zaharoase în timpul consumului de alcool și asigurarea unui aport alimentar adecvat pentru a menține o absorbție susținută.

van de Wiel A. Diabet zaharat si alcool. Diabetes Metab Res Rev. 2004 Jul-Aug;20(4):263-7. [PMID: 15250029]

HIPOGLICEMIE SIMULATĂ

Hipoglicemia fictivă poate fi dificil de documentat. Suspiciunea - acestei tulburări autoinduse este susținută atunci când pacientul are antecedente medicale sau acces la insulină sau sulfoniluree utilizate de o rudă diabetică. Triada hipoglicemiei, nivelurilor crescute de insulină în testele imunoreactive și supresia imunoreactivității plasmatice a peptidului C este patognomonică pentru administrarea de insulină exogenă. Demonstrarea anticorpilor circulanți împotriva insulinei susține diagnosticul în cazurile suspectate. Când sulfonilureele, repaglinida și nateglinida sunt considerate cauze ale hipoglicemiei fictive, uneori este necesară măsurarea concentrației plasmatice a acestor medicamente pentru a identifica prezența lor și a distinge constatările de laborator de cele cauzate de un insulinom.

Charlton R și colab. Sindromul Munchausen care se manifestă ca hipoglicemie fictivă. Diabetologia. Iunie 2001;44(6):784-5. [PMID: 11440375]
Hirshberg B și colab. Hipoglicemie fictivă indusă de repaglinidă. J Clin Endocrinol Metab. 2001 februarie;86(2):475-7. [PMID: 11157993]
Trench T și colab. Prevalența hipoglicemiei fictive asociate cu medicamentele sulfonilureice în Franța în anul 2000. Br J Clin Pharmacol. 2002 noiembrie;54(5):548. [PMID: 12445037]

HIPOGLICEMIE IMUNOPATOLOGICĂ

Această cauză rară de hipoglicemie, documentată în rapoarte de cazuri izolate, se poate prezenta în două forme distincte: una legată de dezvoltarea spontană a anticorpilor circulanți împotriva insulinei și o alta legată de anticorpii împotriva receptorilor de insulină, în care anticorpii par să aibă activitate agonistă. Cea din urmă este extrem de rară, documentată în nu mai mult de cinci cazuri. Cu toate acestea, dezvoltarea de anticorpi împotriva insulinei a fost raportată la peste 200 de pacienți, majoritatea primind tratament cu metimazol pentru tireotoxicoză. Douăzeci și trei de cazuri au fost publicate în țările occidentale, inclusiv pacienți cu sindrom asemănător lupusului sau cu diverse paraproteinemii. Hipoglicemia apare la 3 până la 4 ore după mese, în urma unei faze hiperglicemice postprandiale inițiale, din cauza interferenței anticorpilor cu eliberarea insulinei din plasmă în țesuturile țintă. Ulterior, după ce cea mai mare parte a mesei a fost absorbită, cantități excesive de insulină se disociază din acest compartiment legat de anticorpi, rezultând hipoglicemie. Concentrații de insulină mai mari de 1000 pmol/L sunt observate în momentul hipoglicemiei la persoanele care au titruri ridicate de anticorpi împotriva insulinei.

Kim CH și colab. Hipoglicemie autoimună la un pacient cu diabet zaharat de tip 2 cu anticorpi anti-insulină și anticorpi anti-receptor de insulină. Diabetes Care. Ianuarie 2004;27(1):288-9. [PMID: 14694017]
Lupsa BC și colab. Forme autoimune de hipoglicemie. Medicine (Baltimore). Mai 2009; 88(3): 141-53. [PMID: 19440117]
Yaturu S și colab. Hipoglicemie autoimună severă cu anticorpi anti-insulină care necesită plasmafereză. Endocr Pract. 2004 ian.-feb.; 10(1):49-54. [PMID: 15251622]

HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Unele medicamente, pe lângă sulfoniluree, pot provoca hipoglicemie, în special atunci când sunt ingerate în cantități mari . Acești compuși includ chinina, chinidina, disopiramida și salicilații. Atunci când inhibitorii ECA sunt administrați împreună cu agenți antidiabetici, aceștia pot provoca hipoglicemie, probabil pentru că îmbunătățesc sensibilitatea la insulină. Recent, s-a raportat că, la pacienții diabetici, gatifloxacina (un antibiotic care nu mai este disponibil în Statele Unite) este asociată cu reacții hipoglicemice și hiperglicemice severe.

la 10 până la 20% dintre pacienții care primesc pentamidină pentru pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci* , în special atunci când medicamentul este administrat intravenos. Acest lucru pare să se datoreze distrugerii litice a celulelor beta pancreatice, provocând hiperinsulinemie acută și hipoglicemie. Apoi apar insulinopenia și hiperglicemia, uneori persistent. Deoarece alte medicamente s-au dovedit a fi la fel de eficiente în tratarea pneumoniei cu Pneumocystis , administrarea pentamidinei și a sechelelor hipoglicemice asociate devin din ce în ce mai puțin frecvente .

Studiul VADT. Studiul privind diabetul realizat de Administrația *Veteranilor* (VADT) a repartizat aleatoriu 1.791 de pacienți cu vârste cuprinse între 50 și 69 de ani cu diabet zaharat de tip 2 pentru a primi fie tratament standard, fie control intensiv al glicemiei. În total, 97% dintre participanți au fost bărbați. Criteriile de evaluare primare au inclus criterii compozite: infarct miocardic, deces cardiovascular, insuficiență cardiacă congestivă, intervenții chirurgicale vasculare, boală coronariană inoperabilă și amputație gangrenoasă. Tensiunea arterială și nivelurile lipidelor au fost optimizate la toți pacienții. După o perioadă medie de urmărire de 5,6 ani, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește criteriile de evaluare primare în grupul cu tratament intensiv (HbA1c $_{6,9}$ %) comparativ cu grupul cu tratament standard (HbA1c

8,4 %). Acest studiu amplu a evaluat, de asemenea, impactul tratamentului intensiv la pacienții subclasificați ca risc scăzut, moderat sau ridicat la scintigrafia cardiacă sau la tomografia computerizată. Pacienții cu scoruri scăzute la scintigrafia cardiacă au prezentat mai puține evenimente cardiovasculare în cadrul tratamentului intensiv.

Trastornos de las mamas

Armando E. Giuliano, MD
Sara A. Hurvitz, MD

28 de ani

La pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute (prevenție secundară), scăderea colesterolului reduce constant mortalitatea din orice cauză și evenimentele cardiovasculare recurente atât la bărbați, cât și la femei, la pacienții de vârstă mijlocie și vârstnici. În rândul subiecților fără boli cardiovasculare (prevenție primară), datele sunt mai puțin concludente, cu rate variabile de evenimente cardiovasculare și mortalitate atât din cauza bolilor de inimă, cât și din cauza tuturor cauzelor, în cadrul studiilor. Cu toate acestea, au fost dezvoltați algoritmi de tratament pentru a ajuta medicii să selecteze pacienții pentru terapia de scădere a colesterolului pe baza nivelului lipidelor și a riscului general de boli cardiovasculare.

LIPOPROTEINE ȘI ATEROGENEZĂ

Plăcile din pereții arteriali ai persoanelor cu ateroscleroză conțin cantități mari de colesterol. Cu cât sunt mai mari concentrațiile de lipoproteine cu densitate mică (LDL), cu atât este mai mare riscul de cardiopatie aterosclerotică; invers, cu cât sunt mai mari - concentrațiile serice de lipoproteine cu densitate mare (HDL), cu atât este mai mic riscul de boală coronariană (CHD). Acest lucru este valabil la bărbați și femei, în diferite grupuri rasiale și etnice și la toate vârstele până la 75 de ani. Deoarece cea mai mare parte a colesterolului seric se găsește în particulele LDL, concentrațiile mari de colesterol total sunt, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de boală coronariană. Bărbații de vârstă mijlocie al căror colesterol seric se află în cvintila superioară pentru vârsta lor (peste 230 mg/100 ml) au un risc de deces coronarian înainte de vârsta de 65 de ani de aproximativ 10%. Bărbații din cvintila inferioară (mai puțin de 170 mg/100 ml) au un risc de 3%. La femei, mortalitatea prin CHD înainte de vârsta de 65 de ani este mai puțin frecventă, cu un risc echivalent cu o treime cel al bărbaților. La bărbați, fiecare creștere cu 10 mg/100 ml a colesterolului (sau a colesterolului LDL) crește riscul de boli coronariene cu aproximativ 10%; fiecare creștere cu 5 mg/100 ml a HDL scade riscul cu aproximativ 10%. La femei, efectul HDL este mai mare, în timp ce efectele colesterolului total și ale LDL sunt mai puțin semnificative.

Mai multe tulburări genetice ne permit să explorăm fiziopatologia bolilor legate de lipide. **Hipercolesterolemia familială** , rară în starea homozigotă (aproximativ una la un milion), este o tulburare în care receptorii de suprafață celulară pentru moleculele LDL sunt fie absenți, fie defecți. Pacienții cu două gene anormale (homozigoți) au concentrații foarte mari, de până la opt ori mai mari decât în mod normal, și dezvoltă boală aterosclerotică în copilărie. Homozigoții necesită uneori transplant de ficat pentru a corecta anomaliile lipidice severe. Cei cu o genă defectă (heterozigoți) au concentrații de LDL de două ori mai mari decât în mod normal; persoanele cu această tulburare pot dezvolta boală coronariană (CHD) între vârstele de 30 și 50 de ani.

O altă afecțiune rară rezultă din anomalii ale lipoproteinlipazei, enzima care permite țesuturilor periferice să preia trigliceridele din chilomicroni și *particule* de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL). Pacienții cu această afecțiune, o cauză a **hiperchilomicronemiei familiale** , au hipertrigliceridemie marcată cu pancreatită recurentă și hepatosplenomegalie în copilărie.

Multe alte tulburări genetice ale metabolismului lipidic sunt denumite după anomalia observată la electroforeza serică (de exemplu, disbetalipoproteinemia) sau după combinații de anomalii lipidice în familii (de exemplu, hiperlipidemia combinată familială). Prin urmare, rudele persoanelor cu tulburări lipidice severe ar trebui să fie supuse unei evaluări adecvate. Alte persoane prezintă anomalii în producția de apolipoproteine, cum ar fi creșterea apolipoproteinei B și a lipoproteinelor derivate ale acesteia, LDL și VLDL; scăderea apolipoproteinei AII și a particulelor derivate ale acesteia; sau exces de lipoproteină(a). Există, de asemenea, mutații în lipoproteinlipază și în gena care codifică proteina ce reglează producția de colesterol.

► Când să se facă referire

- Tulburări lipidice genetice cunoscute.
- Antecedente familiale notabile de hiperlipidemie sau ateroscleroză prematură.
- Concentrație serică extrem de mare de colesterol sau trigliceride din lipoproteine cu densitate mică sau concentrație serică extrem de mică de colesterol din lipoproteine cu densitate mare.

Amarenco P și colab. Colesterolul lipoproteinelor cu densitate mare și riscul de accident vascular cerebral și ateroscleroză carotidiană: o analiză sistematică. Ateroscleroză. 2008 Feb;196(2):489-96. [PMID: 17923134]

Brener SJ și colab. Relația dintre extinderea bolii coronariene măsurată prin angiografie coronariană cantitativă și modificările profilului lipidic: perspective din studiile privind regresia aterosclerozei. J Invasive Cardiol. 2008 iunie;20(6):261-5. [PMID: 18523316]
Kathiresan S și colab. Polimorfisme asociate cu colesterolul și riscul de evenimente cardiovasculare. N Engl J Med. 2008 Mar 20;358(12):1240-9. [PMID: 18354102]
Pencina MJ și colab. Prezicerea riscului de boli cardiovasculare pe 30 de ani: Studiul Framingham Heart. Circulation. 23 iunie 2009;119(24):3078-84. [PMID: 19506114]

FRACȚIUNI LIPIDE ȘI RISCUL DE BOLI CORONARIENE

În serul obținut după repaus alimentar, colesterolul este transportat în principal în trei lipoproteine diferite: molecule VLDL, LDL și HDL. Colesterolul total este suma acestor trei componente:

Colesterol total = HDL + VLDL + LDL

Majoritatea laboratoarelor clinice măsoară colesterolul total, trigliceridele totale și cantitatea de colesterol din fracțiunea HDL, care este ușor precipitată din ser. Aproape toate trigliceridele se găsesc în particulele VLDL, care conțin de cinci ori mai multe trigliceride decât colesterol, greutate pentru greutate. Cantitatea de colesterol din fracțiunea VLDL poate fi calculată prin împărțirea trigliceridelor totale la cinci:

$$\text{Colesterol VLDL} = \frac{\text{Trigliceride}}{5}$$

Întrucât concentrațiile de trigliceride sunt utilizate ca indicator indirect pentru nivelurile VLDL, această formulă funcționează numai pentru probele à jeun și când trigliceridele serice sunt mai mici de 400 mg/100 ml. Dacă concentrațiile de trigliceride sunt mai mari, LDL și VLDL serice pot fi măsurate după ultracentrifugare sau prin măsurare chimică directă.

Colesterolul total are o stabilitate rezonabilă în timp; cu toate acestea, măsurătorile HDL, și în special măsurătorile trigliceridelor, variază foarte mult din cauza erorilor analitice de laborator și a variației biologice a concentrațiilor lipidice ale pacientului.

Prin urmare, LDL-ul seric trebuie calculat întotdeauna ca medie a cel puțin două măsurători; dacă cele două estimări diferă cu mai mult de 10%, se obține un al treilea profil, care se calculează după cum urmează:

$$\text{Colesterol LDL (mg/100 ml)} = \text{Colesterol total (mg/100 ml)} - \text{HDL (mg/100 ml)} - \frac{\text{Trigliceride (mg/100 ml)}}{5}$$

Când se utilizează unități SI, formula este:

$$\text{Colesterol LDL (mmol/L)} = \text{Colesterol total (mmol/L)} - \text{HDL (mmol/L)} - \frac{\text{Triglicéridos (mmol/L)}}{2.2}$$

Cunoașterea relațiilor dintre diferitele fracții lipidice oferă o înțelegere mai precisă a riscului coronarian asociat lipidelor unui pacient decât simpla bază pe colesterolul total. Două persoane cu același colesterol total de 275 mg/100 ml pot avea profiluri lipidice foarte diferite. Una ar putea avea un HDL de 110 mg/100 ml, cu 150 mg/100 ml de trigliceride, rezultând o concentrație estimată de LDL de 135 mg/100 ml; cealaltă ar putea avea un HDL de 25 mg/100 ml cu 200 mg/100 ml de trigliceride și un LDL seric de 210 mg/100 ml. A doua persoană ar avea un risc de peste 10 ori mai mare de boală coronariană decât prima, presupunând că nu există alți factori care diferă. Din cauza HDL-ului seric ridicat la femei, multe persoane cu concentrații aparent ridicate de colesterol total au profiluri lipidice favorabile. Prin urmare, este esențial să se evalueze fracțiile lipidice înainte de începerea tratamentului.

Unii autori utilizează raportul colesterol total/HDL ca indicator al riscului coronarian legat de lipide: cu cât raportul este mai mic, cu atât mai bine. (În exemplul anterior, raporturile pentru primul și al doilea individ ar fi 275 + 110 = 2,5 și respectiv 275 + 25 = 11; acesta din urmă fiind mult mai puțin favorabil.) Deși în populațiile de pacienți, raporturile sunt predictori utili, acestea pot masca - informații importante la pacienții individuali. (Un colesterol total de 300 mg/100 ml și HDL de 60 mg/100 ml produc același raport de 5 ca un colesterol total de 150 mg/100 ml cu HDL de 30 mg/100 ml.) În plus, raportul colesterol total/colesterol HDL amplifică importanța variațiilor măsurătorilor lipoproteinelor cu densitate mare.

Nu există limite „normale” pentru lipidele serice. În populațiile occidentale, spre deosebire de populațiile asiatice, concentrațiile de colesterol sunt cu aproape 20% mai mari, iar la aproape 5% dintre adulți depășesc 300 mg/100 ml. Aproximativ 10% dintre adulți au concentrații de colesterol mai mari de 200 mg/100 ml. Colesterolul total și LDL-ul seric tind să crească odată cu vârsta la persoanele altfel sănătoase.

În bolile acute, concentrațiile de lipide scad, așa că în aceste circumstanțe, testele de laborator au o valoare redusă, cu excepția nivelurilor serice de trigliceride la o persoană cu pancreatită. Colesterolul seric (chiar și atunci când este exprimat ca un clasament percentil ajustat în funcție de vârstă, cum ar fi primii 20%) nu rămâne constant în timp, în special din copilărie până la adolescență și la începutul maturității. Copiii și adulții tineri cu niveluri relativ ridicate de colesterol pot avea concentrații mai mici după câțiva ani, în timp ce cei cu niveluri scăzute de colesterol pot experimenta creșteri.

EFECTE TERAPEUTICE DIN REDUCEREA COLESTEROLULUI

Scăderea nivelului de colesterol la bărbații de vârstă mijlocie fără boală coronariană (prevenție primară) reduce riscul acestora proporțional cu scăderea LDL și creșterea HDL. Subiecții tratați prezintă reduceri semnificative statistic și clinic ale ratelor de infarct miocardic, ale cazurilor noi de angină pectorală și ale necesității bypass-ului coronarian. *Studiul West of Scotland* a arătat o reducere cu 31% a infarctelor miocardice la bărbații de vârstă mijlocie tratați cu pravastatină comparativ cu placebo. *Studiul Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS) a arătat rezultate similare cu lovastatină. Ca în cazul oricărei - intervenții de prevenție primară, un număr mare de subiecți sănătoși trebuie tratați pentru a preveni un singur eveniment. Numărul necesar de tratat (NNT) pentru a preveni un infarct miocardic non-fatal sau un deces cauzat de boală coronariană în aceste două studii a fost de 46, respectiv 50. Studiul *anglo-scandinav privind rezultatele cardiace* (ASCOT) privind atorvastatina la subiecții cu hipertensiune arterială și alți factori de risc, dar fără boală coronariană, a demonstrat, de asemenea, o reducere convingătoare de 36% a evenimentelor de boală coronariană. Studiul JUPITER (Justificarea utilizării statinelor în prevenție: un studiu de intervenție care evaluează rosuvastatina) a demonstrat o reducere *cu* 44% a

criteriului de evaluare compozit format din infarct miocardic, accident vascular cerebral, revascularizare, spitalizare pentru angină instabilă sau deces din cauze cardiovasculare. NNT (Numărul netratat de toxicitate) la un an pentru prevenirea unui eveniment a fost de 169.

Studiile de prevenție primară au arătat un efect mai puțin consistent asupra mortalității din orice cauză. *Studiul West of Scotland* a observat o reducere cu 20% a mortalității din orice cauză, cu o tendință spre semnificație statistică. Studiul AFCAPS/TexCAPS cu lovastatină nu a arătat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea din orice cauză. Studiul privind *tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord* (ALLHAT-LLT) nu a arătat, de asemenea, nicio reducere a mortalității din orice cauză sau a evenimentelor de boală coronariană (CHD) atunci când pravastatina a fost comparată cu tratamentul obișnuit. Subiecții tratați cu atorvastatină în studiul ASCOT au avut o reducere cu 13% a mortalității, dar acest rezultat nu a fost semnificativ statistic. Cu toate acestea, acest studiu a fost întrerupt la scurt timp după aceea din cauza scăderii marcate a evenimentelor de boală coronariană. Studiul JUPITER a demonstrat o reducere semnificativă statistic de 20% a mortalității din orice cauză. Numărul de pacienți necesar a fi tratați (NNT) timp de un an a fost de 400.

La pacienții cu boală coronariană (CHD), beneficiile reducerii colesterolului sunt mai evidente. Studiile ample cu statine au demonstrat reduceri semnificative ale evenimentelor cardiovasculare și ale deceselor, precum și o reducere a mortalității din orice cauză la bărbații și femeile cu boală coronariană . Numărul necesar de pacienți a căror tratament este necesar (NNT) pentru a preveni un infarct miocardic non-fatal sau un deces cauzat de boală coronariană în aceste trei studii a variat de la 12 la 34. Reducerea agresivă a colesterolului cu aceste medicamente determină regresia plăcilor aterosclerotice la unii indivizi, reduce progresia aterosclerozei în grefele de vena safenă și poate diminua sau inversa ateroscleroza carotidiană. Meta-analiza sugerează că acest ultim efect are ca rezultat o reducere foarte semnificativă a accidentelor vasculare cerebrale. Rezultatele cu alte clase de medicamente sunt mai puțin consistente. De exemplu, subiecții tratați cu gemfibrozil au avut mai puține evenimente cardiovasculare, dar nu a existat niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea din orice cauză în comparație cu placebo.

Discrepanțele dintre rezultatele studiilor de prevenție primară și cele secundare subliniază câteva aspecte importante. Beneficiile și efectele adverse ale scăderii colesterolului pot fi specifice fiecărui tip de medicament; medicii nu pot presupune că efectele se vor generaliza la alte clase de medicamente. În al doilea rând, beneficiile nete ale reducerii colesterolului depind de riscul subiacent de boli coronariene și alte boli. La persoanele cu ateroscleroză, ratele morbidității și mortalității legate de bolile coronariene sunt ridicate, iar măsurile de scădere a colesterolului sunt mai susceptibile de a fi benefice, chiar dacă nu au niciun efect (sau chiar au doar efecte adverse ușoare) asupra altor boli.

Barter P și colab. Colesterolul HDL, nivelurile foarte scăzute de colesterol LDL și evenimentele cardiovasculare. N Engl J Med. 27 septembrie 2007:357(13):1301-1310. [PMID: 17898099]
Brugts JJ și colab. Beneficiile statinelor la persoanele fără boli cardiovasculare stabilite, dar cu factori de risc cardiovascular: meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. BMJ. 2009;338:b2376. [PMID: 19567909]
Cui Y și colab. Efectele creșterii colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare și scăderii colesterolului lipoproteinelor cu densitate mică asupra incidenței primelor evenimente coronariene acute (din Studiul de prevenire a aterosclerozei coronariene realizat de Forțele Aeriene/Texas). Am J Cardiol. 15 septembrie 2009;104(6): 829-34. [PMID: 19733719]
Colaboratorii studiului clinic privind tratamentul colesterolului (CTT); Kearney PM și colab. Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18.686 de persoane cu diabet zaharat în 14 studii randomizate privind statinele: o meta-analiză. Lancet. 12 ianuarie 2008;371(9607):117-25. [PMID: 18191683]
Ford ES și colab. Explicația scăderii numărului de decese cauzate de boli coronariene în SUA, 1980-2000. N Engl J Med. 2007 iunie 7;356(23):2388-98. [PMID: 17554120]
Ford I și colab. Urmărire pe termen lung a Studiului de Prevenire a Bolilor Coronariene din Vestul Scoției. N Engl J Med. 11 octombrie 2007;357(15):1477-86. [PMID: 17928595]
Grundy SM. Factori de risc cardiovascular și metabolic: cum putem îmbunătăți rezultatele la pacientul cu risc crescut? Am J Med. 2007 sept.;120(9 Suppl 1):S3-8. [PMID: 17720359]
Ingelsson E și colab. Utilitatea clinică a diferitelor măsurători ale lipidelor pentru prezicerea bolilor coronariene la bărbați și femei. JAMA. 15 august 2007;298(7):776-85. [PMID: 17699011]
Pletcher MJ și colab. Compararea impactului și a raportului cost-eficacitate al strategiilor de prevenție primară pentru scăderea lipidelor. Ann Intern Med. 17 februarie 2009;150(4):243-54. [PMID: 19221376]
Ridker PM și colab. Dezvoltarea și validarea unor algoritmi îmbunătățiți pentru evaluarea riscului cardiovascular global la femei: scorul de risc Reynolds. JAMA. 14 februarie 2007;297(6):611-9. [PMID: 17299196]
Ridker PM și colab. Grupul de studiu JUPITER. Rosuvastatină pentru prevenirea evenimentelor vasculare la bărbații și femeile cu proteine C reactive crescute. N Engl J Med. 20 noiembrie 2008;359(21):2195-207. [PMID: 18997196]

TRASTORNOS SECUNDARIOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Mai mulți factori, inclusiv unele medicamente, pot influența lipidele serice (Tabelul 28-1). Acești factori sunt importanți din două motive principale. Concentrațiile anormale de lipide (sau modificările acestora) pot fi semnul de prezentare al unora dintre aceste afecțiuni, iar corectarea tulburării de bază poate elimina necesitatea tratamentului pentru o tulburare lipidică aparentă. În special, diabetul și consumul de alcool sunt adesea asociate cu concentrații ridicate de trigliceride care scad atunci când glicemia este mai bine controlată sau când consumul de alcool este redus. Prin urmare, cauzele creșterii secundare a lipidelor trebuie luate în considerare la fiecare pacient cu tulburări lipidice înainte de inițierea tratamentului pentru scăderea concentrațiilor de lipide. Un test special nu este aproape niciodată necesar; un istoric medical și un examen fizic sunt suficiente. Cu toate acestea, screening-ul pentru hipotiroidism la pacienții cu hiperlipidemie justifică costul.

TABLOUL CLINIC

Majoritatea pacienților cu niveluri ridicate de colesterol nu prezintă semne sau simptome specifice. Aproape toate persoanele cu anomalii lipidice sunt detectate prin teste de laborator, fie ca parte a unei evaluări a pacientului pentru o afecțiune preexistentă.

Tabelul 28-1. Cauze secundare ale tulburărilor lipidice.

Cauza	Alterări lipidice asociate
Obezitatea	Creșterea trigliceridelor, scăderea HDL
Stil de viață sedentar	HDL scăzut
Diabetul zaharat	Creșterea trigliceridelor, creșterea colesterolului total
Consumul de alcool	Creșterea trigliceridelor, creșterea HDL
Hipotiroidism	Colesterol total crescut
Hipertiroidism	Scăderea colesterolului total
Sindromul nefrotic	Colesterol total crescut

Insuficiență renală cronică	Colesterol total crescut, trigliceride crescute
Boală hepatică (ciroză)	Scăderea colesterolului total
Boala hepatică obstructivă	Colesterol total crescut
Neoplasm malign	Scăderea colesterolului total
Boala Cushing (sau utilizarea corticosteroizilor)	Colesterol total crescut
Contraceptive orale	Creșterea trigliceridelor, creșterea colesterolului total
Diuretice [1]	Colesterol total crescut, trigliceride crescute
Blocanți 0 [1,2]	Colesterol total crescut, HDL scăzut

[1.] Doar efecte pe termen scurt.

[2.] Beta -blocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă, cum ar fi pindololul și acebutololul, nu afectează concentrațiile lipidice.

Boli cardiovasculare sau ca parte a unei strategii de screening preventiv. Concentrațiile extrem de mari de chilomicroni sau VLDL (trigliceride serice mai mari de 1.000 mg/100 mL) induc formarea de **xantoame eruptive** (Fig. 28-1) (papule roșu-gălbui, în special pe fese). Concentrațiile mari de LDL provoacă **xantoame tendinoase** în anumite tendoane (Achile, patela, dosul mâinii). Aceste xantoame indică aproape întotdeauna o hiperlipidemie genetică. **Lipemia - retiniană** (vasele de sânge de culoare crem în fundul de ochi) se observă în prezența unor concentrații foarte mari de trigliceride (mai mari de 2.000 mg/100 mL).

DETECTAREA COLESTEROLULUI SANGIC RIDICAT

Toți pacienții cu boală coronariană sau echivalente de risc de boală coronariană (alte forme clinice de ateroscleroză, cum ar fi boala arterială periferică, anevrismul aortic abdominal sau boala arterei carotide simptomatică; persoanele cu diabet zaharat; și subiecții cu factori de risc multipli care conferă un risc mai mare de 20% de a dezvolta boală coronariană pe 10 ani) ar trebui testați pentru niveluri crescute de

▲ **Figura 28-1.** Xantom eruptiv pe brațul unui bărbat cu hiperlipidemie netratată și diabet zaharat. (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Lipide. Singurele excepții sunt persoanele pentru care reducerea lipidelor nu este indicată sau dezirabilă din alte motive. Persoanele cu dovezi preexistente de ateroscleroză prezintă cel mai mare risc de a dezvolta alte manifestări pe termen scurt și, prin urmare, beneficiază cel mai mult de reducerea lipidelor serice. Măsurile complementare pentru reducerea riscului de ateroscleroză sunt descrise în Capitolul 10; reducerea lipidelor ar trebui să fie doar o parte a unui program cuprinzător de încetinire a progresiei și de atenuare a efectelor bolii.

La pacienții cu boli cardiovasculare, după un post alimentar peste noapte, ca test de screening, trebuie obținut un profil lipidic complet (colesterol total, HDL și trigliceride). La cei cu niveluri estimate ridicate de LDL, măsurarea trebuie repetată cel puțin o dată. Tratamentul specific pentru persoanele cu niveluri ridicate de LDL este descris mai târziu; obiectivul este de a reduce nivelurile de LDL la mai puțin de 100 mg/100 ml, ideal sub 70 mg/100 ml. Dovezile indică faptul că terapia cu statine este eficientă, chiar și atunci când nivelurile inițiale de LDL sunt mai mici de 100 mg/100 ml. Aceste date sugerează că majoritatea pacienților cu boli coronariene sau echivalente de risc de boli coronariene ar trebui să primească terapie cu statine.

Cea mai bună strategie de screening și tratament pentru adulții fără boală cardiovasculară aterosclerotică este mai puțin clară. Au fost dezvoltați mai mulți algoritmi pentru a ghida medicii în deciziile de tratament, dar aceștia sunt individualizați în funcție de riscul pacientului.

Deși *Programul Național de Educație privind Colesterolul* (NCEP) recomandă screening-ul tuturor adulților cu vârsta de 20 de ani și peste pentru a identifica nivelurile ridicate de colesterol, *Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din Statele Unite* (USPSTF) sugerează începerea testului de la vârsta de 35 de ani pentru bărbați și de 45 de ani pentru femei, cu excepția cazului în care sunt prezenți alți factori de risc pentru boala coronariană (CHD). Cu toate acestea, pentru bărbații și femeile cu risc crescut de boală coronariană, screening-ul ar trebui să înceapă la vârsta de 20 de ani. Deși nu există un interval stabilit

pentru screening, testele pot fi repetate la fiecare cinci ani pentru cei cu risc mediu sau scăzut și mai frecvent atunci când nivelurile de colesterol se apropie de pragurile terapeutice. Scopul acestei strategii este de a măsura colesterolul la cei cu risc crescut de boală coronariană și de a crește eficiența din punct de vedere al costurilor screening-ului.

Persoanele fără boli cardiovasculare pot fi clasificate în funcție de factorii de risc, așa cum sunt definiți de NCEP. Cei cu doi sau mai mulți dintre acești factori sunt considerați a avea un risc intermediar de boală coronariană, iar cei cu mai puțin de doi prezintă un risc scăzut. Acești factori includ vârsta și sexul (bărbați de 45 de ani sau peste, femei de 55 de ani sau peste), antecedente familiale de boală coronariană prematură (infarct miocardic sau moarte cardiacă subită înainte de vârsta de 55 de ani la o rudă de gradul întâi de sex masculin sau înainte de vârsta de 65 de ani la o rudă de gradul întâi de sex feminin), hipertensiune arterială (tratată sau netratată), fumatul curent (10 sau mai multe țigări pe zi) și niveluri scăzute de colesterol HDL (<40 mg/100 ml). Deoarece colesterolul HDL are un efect protector împotriva bolii coronariene, se scade un factor de risc dacă nivelurile de colesterol HDL sunt mai mari de 60 mg/100 ml. Pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc sunt clasificați prin evaluarea riscului lor pe 10 ani de a dezvolta boli coronariene, conform proiecțiilor de risc pe 10 ani ale lui Framingham (Tabelul 28-2). Deoarece factorii de risc în sine reprezintă o măsură imprecisă a predispoziției la boli coronariene, este recomandabil să se estimeze riscul pe 10 ani utilizând datele Framingham, chiar și la persoanele cu unul sau fără factori de risc.

Mulți alți factori de risc au fost studiați în încercarea de a prezice mai bine viitoarele incidente de boli coronariene. Aceștia includ proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP), tomografia computerizată cu fascicul de electroni (EBCT), cuantificarea homocisteinei, fibrinogenului, lipoproteinei(a), subfracțiilor LDL, indicele gleznă-braț și alții. Mai multe dintre aceste instrumente, în special hs-CRP și EBCT, ar putea crește acuratețea prognostică după luarea în considerare a factorilor de risc obișnuiți, dar încă nu există studii clinice.

Tabelul 28-2. Proiecții Framingham privind riscul de boală coronariană pe 10 ani. Se calculează numărul de puncte pentru fiecare factor de risc. Se însumează scorul total de risc și se estimează riscul pe 10 ani.

	Puntos				
Colesterol total	Edad 20 a 39	Edad 40 a 49	Edad 50 a 59	Edad 60 a 69	Edad 70 a 79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
>280	11	8	5	3	1

	Puntos				
Colesterol total	Edad 20 a 39	Edad 40 a 49	Edad 50 a 59	Edad 60 a 69	Edad 70 a 79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
>280	13	10	7	4	2

	Puntos				
Edad	20 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 69	70 a 79
No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	8	5	3	1	1

BĂRBAȚI

	Puntos				
Edad	20 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 69	70 a 79
No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	9	7	4	2	1

FEMEI

Vârstă	Puncte	Vârstă	Puncte
20-34	- 9	20-34	- 7
35-39	- 4	35-39	- 3
40-44	0	40-44	0
45-49	3	45-49	3
50-54	6	50-54	6
55-59	8	55-59	8
60-64	10	60-64	10
65-69	11	65-69	12
70-74	12	70-74	14
75-79	13	75-79	16

(Continuare)

Tabelul 28-2. Proiecții Framingham privind riscul de boală coronariană pe 10 ani. Se calculează numărul de puncte pentru fiecare factor de risc. Se însumează scorul total de risc și se estimează riscul pe 10 ani. *(Continuare)*

HDL (mg/100 ml)	Puntos
>60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

HDL (mg/100 ml)	Puntos
>60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Presión arterial sistólica (mmHg)	Puntos si no está tratada	Puntos si está tratada
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
>160	2	3

Presión arterial sistólica (mmHg)	Puntos si no está tratada	Puntos si está tratada
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
>160	4	6

VARONES

Total de puntos	% de riesgo a 10 años
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
>17	>30

% de riesgo a 10 años

%

MUJERES

Total de puntos	% de riesgo a 10 años
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
>25	>30

% de riesgo a 10 años

%

Reprodus cu permisiunea Rezumatului executiv al celui de-al treilea raport al Grupului de experți privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului ridicat la adulți (Adult Treatment Panel III) al Programului Național de Educație privind Colesterolul (NCEP). JAMA. 16 mai 2001;285(19):2486-97. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm .

studii care examinează efectul acestora asupra rezultatelor în materie de sănătate. Ghidurile clinice sugerează limitarea utilizării factorilor de risc suplimentari, cum ar fi hs-CRP, la pacienții cu risc intermediar (conform proiecțiilor Framingham) dacă este probabil ca datele suplimentare să modifice o decizie de tratament.

Au fost propuse mai multe strategii pentru obținerea unor măsurători inițiale ale colesterolului, cum ar fi: 1) măsurarea doar a colesterolului total; 2) măsurarea colesterolului total și a HDL; sau 3) măsurarea LDL și HDL. Toate sunt acceptabile, dar deciziile privind tratamentul se bazează pe concentrațiile de LDL și HDL. Măsurarea exclusivă a colesterolului total este strategia cea mai puțin costisitoare și este potrivită pentru persoanele cu risc scăzut; cei cu colesterol total mai mare de 200 mg/dl ar trebui apoi reevaluați cu măsurători ale LDL și HDL à jeun. Măsurarea

colesterolului total și a HDL permite o mai bună definire a profilului de risc, dar justifică și reevaluarea dacă colesterolul total este mai mare de 200 mg/dl, așa cum recomandă USPSTF. Măsurătorile inițiale ale LDL și HDL sunt mai puțin susceptibile de a duce la dezinformare și clasificare greșită a pacientului, iar aceasta este strategia recomandată de NCEP.

Deciziile privind tratamentul depind de nivelurile de LDL, profilul factorilor de risc ai pacientului (inclusiv HDL) și riscul estimat pe 10 ani. Pacienții din grupul cu risc intermediar (doi sau mai mulți factori de risc) sunt eligibili pentru tratament dietetic (modificări terapeutice ale stilului de viață) dacă nivelurile serice de LDL depășesc 130 mg/100 ml. Dacă riscul de boală coronariană (CHD) pe 10 ani este mai mic de 10%, se recomandă farmacoterapia atunci când nivelurile serice de LDL sunt >160 mg/100 ml; dacă acest risc este între 10% și 20%, se preferă tratamentul farmacologic atunci când nivelurile serice de LDL sunt >130 mg/100 ml. Persoanele cu risc scăzut, cu unul sau fără factori de risc și un risc estimat de CHD pe 10 ani mai mic de 10% sunt selectate pentru tratament dietetic dacă LDL este >160 mg/100 ml și pentru farmacoterapie dacă este >190 mg/100 ml (Tabelul 28-3).

► Detectare la femei

Ghidurile anterioare de screening și tratament, bazate în principal pe nivelurile de colesterol LDL, au fost concepute atât pentru bărbați, cât și pentru femei. Cu toate acestea, mai multe studii observaționale sugerează că nivelurile scăzute de colesterol HDL reprezintă un factor de risc mai semnificativ pentru boala coronariană (CHD) la femei decât nivelurile ridicate de colesterol LDL. Cu toate acestea, meta-analizele care au implicat femei cu boli cardiace cunoscute au arătat că medicamentele care scad în principal nivelurile de colesterol LDL previn, de asemenea, infarctele miocardice recurente. Nu există date suficiente pentru a confirma un efect similar al terapiei de scădere a LDL la femeile fără date despre CHD. Deși majoritatea experților recomandă aplicarea acelorași ghiduri de prevenție primară atât pentru femei, cât și pentru bărbați, medicii ar trebui să fie conștienți de incertitudinea din acest domeniu. Estimările riscului de CHD pe zece ani pot fi foarte utile la femei, deoarece un procent ridicat dintre ele, spre deosebire de bărbați, vor avea riscuri estimate de CHD pe 10 ani mai mici de 10% pe an, astfel încât este mai puțin probabil să beneficieze de tratament, cu excepția cazului în care concentrațiile serice de LDL sunt foarte mari (mai mult de 190 mg/100 ml).

Tabelul 28-3. Ținte LDL și limite de tratament: recomandările NCEP Adult Treatment Panel III.

Categorie de risc	Țintă LDL (mg/100 ml)	Concentrațiile de LDL la care se inițiază modificările stilului de viață (mg/100 ml)	Concentrațiile de LDL la care se ia în considerare tratamentul medicamentos[71] (mg/100 ml)
Risc ridicat: **cardiopatie coronariană[72] sau echivalente de risc de boli coronariene[73] (risc pe 10 ani > 20%)**	**< 100 (țintă opțională: < 70 mg/100 ml)[74 75]**	**> 100** 5	**> 100 (< 100: luați în considerare opțiunile farmacologice)[76]**
Risc moderat ridicat : **2+ factori de risc[77] (risc pe 10 ani 10 până la 20%)[78 79]**	**< 130** 9	**> 130** 5	**> 130 (100-129; luați în considerare opțiunile farmacologice)[80]**
Risc moderat: **2 + factori de risc** [7] **(risc pe 10 ani < 10%)** [8]	**< 130**	**> 130**	**> 160**
Risc scăzut: **factor de risc de la 0 la 1**[81]	**< 160**	**> 160**	**> 190 (160-189: medicament opțional pentru reducerea LDL)**

[71]Când se administrează un medicament pentru reducerea LDL, se recomandă ca intensitatea tratamentului să fie suficientă pentru a obține o scădere de cel puțin 30 până la 40% a concentrațiilor de LDL.

2 Boala coronariană include antecedente de infarct miocardic, angină instabilă, proceduri la nivelul arterelor coronare (angioplastie sau revascularizare) sau dovezi clinic semnificative de ischemie miocardică.

[73]Echivalenții de risc de boală coronariană includ manifestările clinice ale formelor non-coronariane de boală aterosclerotică (boală arterială periferică , anevrism aortic abdominal și boală carotidiană [atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral de origine carotidiană cu obstrucție > 50% a arterei carotide]), diabet zaharat și > 2 factori de risc cu un risc de boală coronariană pe 10 ani > 20%.

[74]Riscul foarte ridicat favorizează obiectivul opțional de LDL < 70 mg/100 ml sau, la pacienții cu trigliceride ridicate, colesterol (HDL) altul decât cel lipoproteic cu densitate mare (HDL) < 100 mg/100 ml.

[75]Oricine prezintă un risc crescut sau moderat-crescut care are factori de risc legați de stilul de viață (de exemplu, obezitate, inactivitate fizică, trigliceride crescute, colesterol HDL scăzut sau sindrom metabolic) este eligibil pentru modificări terapeutice ale stilului de viață pentru a modifica aceste riscuri, indiferent de nivelurile de LDL.

[76]Dacă nivelurile inițiale de LDL sunt < 100 mg/100 ml, inițierea unui medicament hipolipemiant este o opțiune bazată pe rezultatele studiilor clinice disponibile. Dacă o persoană cu risc crescut are trigliceride ridicate sau niveluri scăzute de HDL, se poate lua în considerare combinarea unui fibrat sau a unui acid nicotinic cu un medicament hipolipemiant.

[77]Factorii de risc includ fumatul, hipertensiunea arterială (tensiune arterială > 140/90 mmHg sau administrarea de medicație antihipertensivă), HDL scăzut (< 40 mg/100 ml), antecedentele familiale de cardiopatie congenitală prematură (cardiopatie congenitală la rudele de gradul întâi de sex masculin < 55 de ani; cardiopatie congenitală la rudele de gradul întâi de sex feminin < 65 de ani) și vârsta (bărbați > 45 de ani; femei > 55 de ani).

[78]Calculatoarele electronice de risc pe 10 ani sunt disponibile la www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol .

[79]Obiectiv opțional pentru LDL < 100 mg/100 ml.

[80]La persoanele cu risc moderat-crescut, când concentrațiile de LDL sunt între 100 și 129 mg/100 ml la momentul inițial sau în urma modificărilor stilului de viață, o opțiune terapeutică este inițierea unui medicament hipolipemiant pentru a atinge concentrații < 100 mg/100 ml, pe baza rezultatelor disponibile din studiile clinice.

[81]Aproape toate persoanele fără sau fără unul dintre factorii de risc au un risc de boli coronariene pe 10 ani mai mic de 10%, așadar evaluarea riscului pe 10 ani nu este necesară pentru

aceste persoane.

LDL, lipoproteine cu densitate mică; NCEP, Programul Național de Educație privind Colesterolul; CHD, boală coronariană.

Reprodus cu permisiunea lui Grundy SM și colab. Implicațiile studiilor clinice recente pentru ghidurile Panelului de tratament pentru adulți III ale Programului Național de Educație privind Colesterolul. Circulation. 13 iulie 2004;110(2):227-39.

sobre todo en frutas y verduras (cap. 29). Los estudios sugieren que cuando todos estos elementos se combinan en un solo régimen alimentario, el impacto de la dieta en las LDL puede aproximarse al de las estatinas, que disminuyen las LDL en cerca del 30%.

► Detectarea la vârstnici

Meta-analiza datelor privind colesterolul și bolile coronariene (BCC) la vârstnici sugerează că acesta nu este un factor de risc pentru BC la persoanele cu vârsta peste 75 de ani. Studiile clinice au inclus rareori această populație. O excepție este Studiul *prospectiv privind pravastatina la vârstnicii cu risc* (PROSPER). În acest studiu, adulții în vârstă cu boli cardiovasculare (prevenție secundară) au beneficiat de terapia cu statine, dar cei fără boli cardiovasculare (prevenție primară) nu. Deși NCEP recomandă - continuarea tratamentului la vârstnici, mulți medici preferă să întrerupă screening-ul și tratamentul la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste, care nu au BC. La persoanele de această vârstă sau peste, care au BC, terapia de scădere a LDL poate fi continuată conform recomandărilor pentru pacienții mai tineri cu boala. Deciziile de întrerupere a tratamentului trebuie să se bazeze pe starea funcțională generală și speranța de viață, comorbidități și preferințe ale pacientului și trebuie luate în contextul obiectivelor terapeutice generale și al deciziilor de sfârșit de viață.

Bonow RO. Practică clinică. Ar trebui utilizat screeningul pentru calciu coronarian în strategiile de prevenție cardiovasculară? N Engl J Med. 2009 3 septembrie;361(10):990-7. [PMID: 19726773]
Greenland P și colab. Document de consens clinic al experților ACCF/AHA 2007 privind scorarea calciului în arterele coronare prin tomografie computerizată în evaluarea riscului cardiovascular global și în evaluarea pacienților cu dureri toracice: un raport al Grupului de lucru pentru consens clinic al experților ACCF. J Am Coll Cardiol. 23 ianuarie 2007;49(3):378-402. [PMID: 17239724]
McCrindle BW și colab. Terapia medicamentoasă a anomaliilor lipidice cu risc ridicat la copii și adolescenți: o declarație științifică a Comitetului pentru Ateroscleroză, Hipertensiune și Obezitate la Tineret al Asociației Americane a Inimii, a Consiliului pentru Boli Cardiovasculare la Tineri, împreună cu Consiliul pentru Asistență Medicală Cardiovasculară. Circulation. 10 aprilie 2007;115(14):1948-67. [PMID: 17377073]
Mora S și colab. Lipidele și apolipoproteinele în condiții de repaus alimentar comparativ cu cele în condiții de repaus alimentar pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare incidente. Circulation. 2 septembrie 2008;118(10):993-1001. [PMID: 18711012]
Mosca L și colab. Ghiduri bazate pe dovezi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei: actualizare 2007. J Am Coll Cardiol. 20 martie 2007; 49(11):1230-50. [PMID: 17367675]
Wald DS și colab. Screening copil-părinte pentru hipercolesterolemia familială: strategie de screening bazată pe o meta-analiză. BMJ. 22 septembrie 2007; 335(7620):599. [PMID: 17855284]

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CONCENTRACIONES SÉRICAS ALTAS DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD

Scăderea colesterolului LDL este doar o parte a unui program de reducere a riscului de boli cardiovasculare. Alte măsuri, cum ar fi renunțarea la fumat, controlul tensiunii arteriale și utilizarea aspirinei, sunt, de asemenea, foarte importante. Creșterea nivelului de colesterol HDL a fost mai puțin studiată, dar are o valoare potențială. Renunțarea la fumat reduce efectul altor factori de risc cardiovascular (cum ar fi nivelurile ridicate de colesterol) și poate, de asemenea, crește nivelurile HDL. Exercițiile fizice (și pierderea în greutate) pot reduce colesterolul LDL și pot crește colesterolul HDL. Consumul moderat de alcool (30 până la 60 ml pe zi) crește, de asemenea, colesterolul HDL seric și pare să aibă un efect benefic asupra indicilor bolilor cardiovasculare.

Mai multe clase de medicamente sunt în curs de investigare activă pentru creșterea nivelului de HDL. Un astfel de medicament , inhibitorii proteinei de transfer a esterilor de colesterol, crește nivelurile de HDL. Cu toate acestea, studiile cu un medicament din această clasă, torcetrapib, au arătat până în prezent efecte adverse asupra rezultatelor cardiovasculare. Efectele perfuziilor reconstituite de HDL au fost, de asemenea, studiate, dar acestea arată doar efecte modeste asupra măsurătorilor indirecte ale aterosclerozei.

► Tratament dietetic

Studiile efectuate pe adulți nespitalizați indică faptul că tratamentul alimentar are doar un efect ușor asupra reducerii colesterolului, de obicei o scădere de 5-10% a colesterolului LDL, care este chiar mai mică pe termen lung. Cu toate acestea, efectul acestui tratament variază considerabil în rândul pacienților, unii experimentând reduceri impresionante de până la 25-30% ale colesterolului LDL, în timp ce alții au observat creșteri semnificative clinic. Prin urmare, rezultatele acestui tratament ar trebui evaluate la patru săptămâni de la inițierea sa.

Dietele hipocolesterolemiante au, de asemenea, efecte variabile asupra fracțiilor lipidice. Dietele foarte sărace în grăsimi sau bogate în grăsimi saturate pot reduce HDL la fel de mult ca LDL. Nu se știe dacă aceste modificări induse de dietă influențează riscul coronarian.

Există mai multe strategii nutriționale pentru tratamentul dietetic . În prezent, majoritatea americanilor consumă peste 35% din calorii din grăsimi, dintre care 15% sunt saturate. Aportul mediu de colesterol din alimentație este de 400 mg pe zi. O dietă hipocolesterolemiantă recomandă reducerea grăsimilor totale la 25 până la 30% și a grăsimilor saturate la mai puțin de 7% din totalul caloriilor. Colesterolul alimentar ar trebui limitat la mai puțin de 200 mg pe zi. Aceste diete înlocuiesc grăsimile, în special grăsimile saturate, cu carbohidrați. În majoritatea cazurilor, o astfel de strategie reduce, de asemenea, aportul total de calorii și facilitează pierderea în greutate la persoanele supraponderale. Alte regimuri alimentare, cum ar fi dieta Dean Ornish, dieta Pritikin și aproape toate dietele vegetariene, restricționează și mai mult aportul de grăsimi. Cu toate acestea, dietele sărace în grăsimi și bogate în carbohidrați pot reduce colesterolul HDL.

O alternativă este dieta mediteraneană, care menține grăsimile totale la 35 până la 40% din totalul caloriilor, dar înlocuiește grăsimile saturate cu grăsimi mononesaturate, cum ar fi cele găsite în uleiul de canola, măsline, arahide, avocado și uleiul de avocado. Această dietă este la fel de eficientă în scăderea colesterolului LDL, dar este mai puțin probabil să reducă colesterolul HDL. Studii recente au arătat că această strategie este, de asemenea, asociată cu reduceri ale disfuncției endoteliale, ale rezistenței la insulină și ale markerilor inflamației vasculare și este mai eficientă în rezolvarea sindromului metabolic decât dietele tradiționale de scădere a colesterolului.

Alte ajustări ale dietei pot induce, de asemenea, modificări benefice ale concentrațiilor lipidelor serice. Fibrele solubile, cum ar fi cele găsite în tărâțele de ovăz sau psyllium, scad LDL cu 5 până la 10%. Usturoiul, proteinele din soia, vitamina C, nucile și sterolii vegetali scad, de asemenea, aceste lipoproteine. Deoarece oxidarea LDL este un fenomen care poate iniția aterogeneza, dietele bogate în vitamine antioxidante, care se găsesc în diverse alimente, pot fi utile.

Cooodley GO și colab. Scăderea colesterolului LDL la adulți: o inițiativă prospectivă, bazată pe practică comunitară. Am J Med. Iulie 2008;121(7):604-10. [PMID: 18538295]
Estruch R și colab. Efectele unei diete mediteraneene asupra factorilor de risc cardiovascular: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 2006 Jul 4;145(1):1-11. [PMID: 16818923]
Ferdowsian HR și colab. Efectele dietelor pe bază de plante asupra lipidelor

sobre todo en frutas y verduras (cap. 29). Los estudios sugieren que cuando todos estos elementos se combinan en un solo régimen alimentario, el impacto de la dieta en las LDL puede aproximarse al de las estatinas, que disminuyen las LDL en cerca del 30%.

plasmatice. Am J Cardiol. 1 octombrie 2009;104(7):947-56. [PMID: 19766762]

Jenkins DJ și colab. Efectul sterolilor vegetali în combinație cu alte alimente care scad colesterolul. Metabolism. Ianuarie 2008;57(1):130-139. [PMID: 18078870]

Rumawas ME și colab. Model alimentar mediteranean, risc redus de apariție a trăsăturilor sindromului metabolic și incidență în cohorta Framingham Offspring. Am J Clin Nutr. Decembrie 2009; 90(6):1608-14. [PMID: 19828705]

AR înalt. Inhibitori CETP pentru creșterea nivelului de colesterol HDL.

N Engl J Med. 29 martie 2007;356(13):1364-6. [PMID: 17387130]

Walker C și colab. Diete pentru prevenirea bolilor cardiovasculare: care sunt dovezile? Am Fam Physician. 1 aprilie 2009;79(7):5718. [PMID: 19378874]

► Tratament farmacologic

La toate persoanele al căror risc de boală coronariană (CHD) este considerat suficient de mare pentru a justifica tratamentul farmacologic al nivelurilor crescute de colesterol LDL, trebuie administrată aspirină profilactică (81 mg zilnic), cu excepția cazului în care există contraindicații, cum ar fi hipersensibilitatea la medicament, tulburările de sângerare sau ulcerul peptic activ. Beneficiul acestui medicament în reducerea riscului de CHD este echivalent cu cel al reducerii colesterolului. Alți factori de risc pentru CHD, cum ar fi hipertensiunea arterială și fumatul, trebuie, de asemenea, gestionați.

Dacă se ia decizia de a trata un pacient cu un medicament hipolipemiant, se stabilește un obiectiv terapeutic. Panelul de tratament pentru adulți III (NCEP ATP III) din cadrul Programului Național de Educație privind Colesterolul a publicat ținte mai intensive pentru tratamentul LDL în 2004, iar aceste ghiduri rămân baza practicii clinice. Pentru pacienții cu boli coronariene sau echivalente de risc de boli coronariene, obiectivul este LDL <100 mg/100 ml, dar pentru pacienții cu risc foarte ridicat, o opțiune terapeutică este stabilirea unei ținte de LDL <70 mg/100 ml (Tabelul 28-3). Această țintă poate fi potrivită și pentru pacienții cu risc foarte ridicat care au un LDL inițial <100 mg/100 ml. La pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc și un risc de boli coronariene pe 10 ani de 10% până la 20%, este disponibilă ținta recomandată de LDL <130 mg/100 ml, dar <100 mg/100 ml este o opțiune. Pentru persoanele cu doi sau mai mulți factori de risc și un risc de boli coronariene (CHD) pe 10 ani <10%, ținta este <130 mg/100 ml. Pentru cei cu zero sau un factor de risc, ținta LDL este <160 mg/100 ml (Tabelul 28-3). În majoritatea cazurilor, intensitatea tratamentului ar trebui să fie suficientă pentru a obține o reducere de 30% până la 40% a LDL. Uneori, sunt necesare combinații de medicamente. Odată ce ținta este atinsă, profilul lipidic este monitorizat periodic (la fiecare șase până la 12 luni) și trebuie luată în considerare reducerea periodică a dozei de medicament. Aproape toate medicamentele hipolipemiante sunt scumpe și uneori trebuie administrate timp de decenii. Prin urmare, eficiența lor din punct de vedere al costurilor este scăzută la unele grupuri de pacienți, în special pentru prevenția primară.

A. Acid nicotinic (niacină)

Acidul nicotinic a fost primul medicament asociat cu o reducere a mortalității din orice cauză. În cadrul urmăririi pe termen lung a unui studiu de prevenție secundară la bărbați de vârstă mijlocie cu infarct miocardic anterior, s-a observat că aproximativ jumătate dintre cei care primiseră anterior tratament cu acid nicotinic au decedat, comparativ cu aproape 60% în grupul placebo. Acest efect favorabil asupra mortalității nu a fost observat în timpul studiului în sine, deși a existat o reducere a incidenței evenimentelor coronariene recurente.

Acidul nicotinic scade producția de particule VLDL, cu o scădere secundară a LDL și o creștere a HDL. Efectul mediu al tratamentului cu doze complete de acid nicotinic, 3 până la 4,5 g zilnic, este o scădere cu 15 până la 25% a LDL și o creștere cu 25 până la 35% a HDL. Sunt necesare doze complete pentru a obține efectul asupra LDL, dar efectul asupra HDL se observă și cu doze mai mici, de exemplu, 1 g zilnic. Acidul nicotinic reduce, de asemenea, trigliceridele la jumătate și scade concentrațiile de lipoproteină(a) (Lp[a]), pe lângă creșterea nivelului plasmatic de homocisteină. Prin urmare, efectul său asupra lipidelor din sânge și asupra riscului de boală coronariană (CHD) este aproape optim. Intoleranța la acidul nicotinic este frecventă; doar 50 până la 60% dintre pacienți pot tolera doze complete. Acest medicament provoacă înroșirea feței mediată de prostaglandine, pe care pacienții o descriu ca „bufeuri” sau mâncărime. Această înroșire a feței este redusă de aspirină (81 până la 325 mg zilnic) sau de alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene administrate în aceeași zi. Înroșirea feței este, de asemenea, redusă dacă tratamentul este inițiat cu o doză foarte mică de acid nicotinic, de exemplu, 100 mg la masa de seară. Doza poate fi dublată săptămânal până când se tolerează 1,5 g zilnic. După reevaluarea lipidelor din sânge, doza este divizată și crescută până la ținta de 3 până la 4,5 g zilnic (de exemplu, 1 g la fiecare masă). Acidul nicotinic cu eliberare prelungită este, de asemenea, disponibil și este mai bine tolerat de majoritatea pacienților. Nu se știe dacă monitorizarea de rutină a enzimelor hepatice permite detectarea la timp a acestui efect secundar și, prin urmare, o reducere a severității acestuia. Acest medicament poate, de asemenea, exacerba guta și ulcerul peptic. Deși acidul nicotinic poate crește glicemia la unii pacienți, studiile clinice arată că poate fi utilizat în siguranță la persoanele diabetice.

B. Rășini care leagă acizii biliari

Rășinile care leagă acizii biliari includ colestiramină, colesevelam și colestipol. Tratamentul cu aceste medicamente reduce incidența evenimentelor coronariene la bărbații de vârstă mijlocie cu aproximativ 20%, fără a afecta mortalitatea generală. Rășinile funcționează prin legarea de acizii biliari din intestin. Scăderea rezultată a circulației enterohepatice determină ficatul să își crească producția de acizi biliari prin utilizarea colesterolului hepatic. Aceasta crește activitatea receptorului hepatic pentru LDL și scade concentrațiile plasmatice de LDL. Trigliceridele serice tind să crească ușor la unii pacienți tratați cu sechestranți ai acizilor biliari; aceștia trebuie utilizați cu precauție la persoanele cu trigliceride crescute și probabil nu ar trebui administrați deloc celor cu concentrații de trigliceride mai mari de 500 mg/100 ml. Medicul se poate aștepta la o scădere de 15 până la 25% a concentrațiilor de LDL, cu efecte neglijabile asupra concentrației de HDL.

Doza uzuală de colestiramină este de 12 până la 36 g de rășină pe zi, împărțită în doze și administrată în timpul meselor, amestecată cu apă sau suc pentru a îmbunătăți gustul. Dozele de colestipol sunt cu 20% mai mari (fiecare plic conține 5 g de rășină). Doza de colesevelam este de 625 mg, șase până la șapte comprimate pe zi.

Aceste medicamente provoacă adesea simptome digestive, cum ar fi constipația și flatulența. Ele pot interfera cu absorbția vitaminelor liposolubile (complicând tratamentul pentru pacienții - care primesc warfarină) și se pot lega de alte medicamente în intestin. Utilizarea concomitentă de psyllium reduce aceste efecte secundare digestive.

sobre todo en frutas y verduras (cap. 29). Los estudios sugieren que cuando todos estos elementos se combinan en un solo régimen alimentario, el impacto de la dieta en las LDL puede aproximarse al de las estatinas, que disminuyen las LDL en cerca del 30%.

C. Inhibitori ai hidroximetilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) reductazei (statine)

Inhibitorii HMG-CoA reductazei includ atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina și simvastatina. Aceste medicamente acționează prin inhibarea enzimei limitatoare de viteză în sinteza colesterolului. Acestea reduc infarctul miocardic și mortalitatea din orice cauză ca parte a prevenției secundare, precum și la bărbații de vârstă mijlocie fără boală coronariană (CHD). O meta-analiză a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de accident vascular cerebral. Sinteza colesterolului hepatic scade, cu o creștere compensatorie a receptorilor hepatici LDL (poate pentru ca ficatul să poată prelua mai mult din colesterolul de care are nevoie din sânge) și o scădere a concentrațiilor circulante de LDL de până la 35%. De asemenea, apar creșteri ușoare ale HDL seric și scăderi ale concentrațiilor de trigliceride.

Dozele orale sunt următoarele: atorvastatină, 10 până la 80 mg/zi; fluvastatină, 20 până la 40 mg/zi; lovastatină, 10 până la 80 mg/zi; pravastatină, 5 până la 40 mg/zi. Nu există o superioritate clară a unui inhibitor al HMG-CoA reductazei față de altele. Aceste medicamente se administrează o dată pe zi. Cele mai frecvente reacții adverse sunt durerile musculare, care apar la până la 10% dintre pacienți, și efectele gastrointestinale ușoare. Reacțiile adverse mai grave, dar foarte rare, includ insuficiența hepatică și bolile musculare cu miozită și rabdomioliză. Bolile hepatice sunt mai frecvente la pacienții care iau fibrați sau niacină. Bolile musculare sunt, de asemenea, mai frecvente în cazul fibraților și niacinei, precum și în cazul eritromicinei, medicamentelor antifungice, nefazodonei și ciclosporinei. Producătorii de inhibitori ai HMG-CoA reductazei recomandă monitorizarea regulată a enzimelor hepatice și musculare.

D. Derivați ai acidului fibros

Fibrații sunt agoniști ai receptorilor alfa activați de proliferatorii peroxizomilor (PPAR-α) care produc scăderi marcate ***ale*** trigliceridelor plasmatice și cresc colesterolul HDL. Aceștia reduc concentrațiile de LDL cu aproximativ 10 până la 15%, deși rezultatul este foarte variabil; scad concentrațiile de trigliceride cu aproape 40% și cresc concentrațiile de HDL cu 15 până la 20%. Derivații acidului fibric, sau fibrații, aprobați pentru utilizare în Statele Unite sunt gemfibrozilul și fenofibratul. Ciprofibratul și bezafibratul sunt, de asemenea, disponibili pentru utilizare în alte țări.

În *Studiul cardiac de la Helsinki,* gemfibrozilul a redus ratele de boală coronariană (CHD) la bărbații de vârstă mijlocie cu hipercolesterolemie, dar fără boală coronariană. Efectul a fost observat doar la cei cu niveluri mai scăzute de colesterol HDL și niveluri mai ridicate de trigliceride. Un studiu VA a demonstrat, de asemenea, că gemfibrozilul reduce evenimentele cardiovasculare la bărbații cu CHD a căror anomalie lipidică principală a fost colesterolul HDL scăzut. Nu a existat niciun efect asupra mortalității din orice cauză.

Doza uzuală de gemfibrozil este de 600 mg o dată sau de două ori pe zi. Reacțiile adverse includ colelitiază, hepatită și miozită. Incidența ultimelor două afecțiuni poate fi mai mare la pacienții care iau și alte medicamente hipolipemiante. În cel mai mare studiu clinic care a utilizat clofibrat, a existat un număr semnificativ mai mare de decese, în principal din cauza cancerului, în grupul de tratament; acesta nu trebuie utilizat.

E. Ezetimib

Ezetimib este un medicament hipolipemiant care inhibă absorbția intestinală a colesterolului alimentar și biliar prin blocarea trecerii acestuia prin peretele intestinal prin inhibarea unui transportor de colesterol. Doza obișnuită de ezetimib este de 10 mg administrată oral, o dată pe zi; acesta reduce concentrațiile serice de LDL cu 15-20% atunci când este utilizat în monoterapie și poate reduce în continuare nivelurile de LDL la pacienții care iau statine și care nu au atins încă ținta terapeutică. Cu toate acestea, efectele ezetimibului asupra bolilor coronariene (CHD) și siguranța sa pe termen lung rămân necunoscute. Rezultatele unui studiu clinic de mici dimensiuni, ENHANCE (care a implicat 720 de persoane cu hipercolesterolemie familială heterozigotă), nu au arătat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește grosimea intima- **medie cu** ezetimib plus un inhibitor de HMG-CoA reductază, comparativ cu inhibitorul de HMG-CoA reductază administrat singur. Există, de asemenea, îngrijorarea că riscul de cancer ar putea fi mai mare cu ezetimib. O meta-analiză a celor trei studii clinice privind ezetimib nu a observat nicio creștere a frecvenței cancerului, dar a observat o creștere nesemnificativă a numărului de decese cauzate de cancer.

► Selecția inițială a medicamentelor

În prezent, nu există ghiduri absolute pentru alegerea celui mai bun medicament hipolipemiant pentru un anumit pacient. Cu toate acestea, studiile clinice oferă unele îndrumări (Tabelul 28-4). Pentru majoritatea pacienților care necesită un medicament modificator al lipidelor, este preferabil un inhibitor al HMG-CoA reductazei. Deși acidul nicotinic are, de asemenea, efecte benefice asupra profilului lipidic al bărbaților și femeilor cu boli coronariene (BC), există mai puține date care demonstrează efectele sale asupra BC și a mortalității din orice cauză. Rășinile sunt singurul medicament modificator al lipidelor considerat sigur în timpul sarcinii.

În unele cazuri, terapia combinată permite atingerea nivelurilor lipidice dorite sau a altor obiective terapeutice . De exemplu, ezetimib plus un inhibitor al HMG-CoA reductază va reduce aproape întotdeauna colesterolul LDL mai mult decât oricare dintre medicamente administrat singur. În mod similar, dozele mici de acid nicotinic (0,5 până la 1 g zilnic) cresc substanțial colesterolul HDL atunci când sunt adăugate la un inhibitor al HMG-CoA reductază. Cu toate acestea, în ciuda profilului lipidic îmbunătățit, există date limitate care arată rezultate clinice mai bune cu terapia combinată în comparație cu inhibitorii HMG-CoA reductază administrați singuri. Uneori, terapia combinată crește riscul de complicații induse de medicamente. Riscul de miopatie este crescut și mai mult odată cu terapia combinată.

combinație de gemfibrozil și un inhibitor al HMG-CoA reductază, administrată singur cu oricare dintre aceste medicamente.

Cuadro 28-4. Efectos de algunos fármacos modificadores de lípidos.

Fármaco	Efectos modificadores de lípidos			Dosis diaria inicial	Dosis diaria máxima
	LDL	HDL	Triglicéridos		
Atorvastatina	-25 a -40%	+5 a 10%	TT	10 mg una vez al día	80 mg una vez al día
Colestiramina	-15 a -25%	+5%	±	4 g dos veces al día	24 g divididos
Colesevelam	-10 a -20%	+10%	±	625 mg, 6 a 7 tabletas una vez al día	625 mg, 6 a 7 tabletas una vez al día
Colestipol	-15 a -25%	+5%	±	5 g dos veces al día	30 g divididos
Ezetimibe	-20%	+5%	±	10 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Fenofibrato	-10 a -15%	+15 a 25%	TT	48 mg una vez al día	145 mg una vez al día
Ácido fenofíbrico	-10 a -15%	+15 a 25%	TT	45 mg una vez al día	135 mg una vez al día
Fluvastatina	-20 a -30%	+5 a 10%	T	20 mg una vez al día	40 mg una vez al día
Gemfibrozilo	-10 a -15%	+15 a 20%	TT	600 mg una vez al día	1 200 mg divididos
Lovastatina	-25 a -40%	+5 a 10%	T	10 mg una vez al día	80 mg divididos
Ácido nicotínico	-15 a -25%	+25 a 35%	TT	100 mg una vez al día	3 a 4.5 g divididos
Pravastatina	-25 a -40%	+5 a 10%	T	20 mg una vez al día	40 mg una vez al día
Rosuvastatina	-40 a -50%	+10 a 15%	TT	10 mg una vez al día	40 mg una vez al día
Simvastatina	-25 a -40%	+5 a 10%	TT	5 mg una vez al día	80 mg una vez al día

LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; ±, variable, si lo hay.

Brown BG și colab. Acid nicotinic, singur și în combinații, pentru reducerea riscului cardiovascular. Am J Cardiol. 17 aprilie 2008;101(8A):58B-62B. [PMID: 18375243]
Karalis DG. Scăderea intensivă a nivelului de colesterol din lipoproteine cu densitate mică pentru prevenirea primară a bolii coronariene. Mayo Clin Proc. 2009 apr;84(4):345-52. [PMID: 19339653]
Karp I și colab. Statinele și riscul de cancer. Am J Med. 2008 Apr; 121(4):302-9. [PMID: 18374689]
Kastelein JJ și colab. Cercetătorii ENHANCE. Simvastatină cu sau fără ezetimib în hipercolesterolemia familială. N Engl J Med. 2008 Apr 3;358(14):1431-43. [PMID: 18376000]
Keating GM și colab. Fenofibrat: o trecere în revistă a utilizării sale în dislipidemia primară, sindromul metabolic și diabetul zaharat de tip 2. Drugs. 2007;67(1):121-53. [PMID: 17209672]
Lewis SJ. Prevenirea și tratamentul aterosclerozei: ghid pentru practicieni pentru 2008. Am J Med. Ianuarie 2009; 122(1 Suppl): S38-50. [PMID: 19110087]
Maroo BP și colab. Eficacitatea și siguranța terapiei intensive cu statine la vârstnici. Am J Geriatr Cardiol. 2008 Mar-Apr;17(2):92-100. [PMID: 18326948]
Peto R și colab. Analize ale datelor privind cancerul din trei studii clinice cu ezetimib. N Engl J Med. 25 septembrie 2008;359(13):1357-66. [PMID: 18765432]

CONCENTRAȚII SERICHE ALTE DE TRIGLICERIDE

Persoanele cu niveluri serice foarte ridicate ale trigliceridelor - (>1.000 mg/100 ml) prezintă risc de a dezvolta pancreatită. Fiziopatologia nu este pe deplin înțeleasă, deoarece această boală nu se dezvoltă niciodată la unii pacienți cu astfel de niveluri. Majoritatea persoanelor cu tulburări congenitale ale metabolismului trigliceridelor prezintă simptome în copilărie; cu toate acestea, pancreatita indusă de hipertrigliceridemie care apare pentru prima dată la adulți se datorează mai des unei tulburări dobândite a metabolismului lipidic.

Deși nu există niveluri specifice de trigliceride care pot prezice dezvoltarea pancreatitei, majoritatea medicilor nu acceptă niveluri peste 500 mg/100 ml în stare de repaus alimentar. Riscul de pancreatită este probabil mai strâns legat de nivelurile de trigliceride după consumul unei mese grase. Deoarece creșterile postprandiale ale acestor molecule sunt inevitabile după consumul de alimente grase, nivelurile de trigliceride à jeun la persoanele predispuse la pancreatită ar trebui menținute mult sub acest nivel.

Pilonul principal al tratamentului pentru nivelurile ridicate de trigliceride este dieta, implicând eliminarea alcoolului, a zaharurilor simple, a amidonului rafinat, *a acizilor grași saturați și trans* și restricția caloriilor totale. De asemenea, este recomandabil să se gestioneze cauzele secundare ale hipertrigliceridemiei (Tabelul 28-1). La persoanele cu niveluri de trigliceride à jeun de 500 mg/100 ml sau mai mari, în ciuda respectării stricte a dietei și în special la cele cu antecedente de pancreatită, este indicat tratamentul cu un medicament hipogliceridic (de exemplu, acid nicotinic, un derivat al acidului fibric sau un inhibitor al HMG-CoA reductazei).

Nu se știe dacă pacienții cu niveluri ridicate de trigliceride (>150 mg/100 ml) ar trebui tratați pentru a preveni boala coronariană. O meta-analiză a 17 studii observaționale sugerează că, după ajustarea pentru alți factori de risc, nivelurile ridicate de trigliceride au crescut riscul de boli coronariene cu 14% la bărbați și cu 37% la femei. Lipoproteinele bogate în trigliceride (VLDL parțial degradate, adesea numite resturi de lipoproteine) au fost găsite în ateroamele umane și, în majoritatea cazurilor, nivelurile ridicate ale acestor molecule sunt asociate cu particule LDL mici și dense. Trigliceridele crescute sunt, de asemenea, o caracteristică majoră a sindromului metabolic, a cărui incidență estimată la americani este de 25%. Acest sindrom este definit prin trei sau mai multe dintre următoarele cinci anomalii: circumferința abdominală mai mare de 102 cm la bărbați și mai mare de 88 cm la femei, concentrații serice de trigliceride de

150 mg/100 ml sau mai mari, HDL seric mai mic de 40 mg/100 ml la bărbați sau mai mic de 50 mg/100 ml la femei, tensiune arterială de cel puțin 130/85 mmHg și glicemie de 110 mg/100 ml sau mai mare. Cu toate acestea, alte date sugerează că măsurarea trigliceridelor nu îmbunătățește diferențierea dintre persoanele cu și fără cardiopatie congenitală și nu există date din studii clinice care să susțină tratamentul de rutină al tuturor pacienților cu niveluri ridicate de trigliceride.

Cu toate acestea, ghidurile NCEP ATP III recomandă o strategie agresivă de gestionare a trigliceridelor. La persoanele cu niveluri limită (150 până la 199 mg/100 ml), accentul se pune pe restricția calorică și exerciții fizice. La persoanele cu niveluri ridicate (>200 mg/100 ml), trebuie măsurat colesterolul non-HDL (colesterol total minus colesterol HDL). Raportul ATP III recomandă ca colesterolul non-HDL să fie tratat cu dietă și medicație pentru a atinge niveluri cu 30 mg/100 ml mai mari decât ținta LDL. Raportul ATP III nu face diferența între prevenția primară și cea secundară. Este rezonabil să se urmeze această strategie la pacienții cu boli coronariene (CHD) și risc echivalent de CHD, dar nu la persoanele cu risc scăzut.

Brunzell JD. Practică clinică. Hipertrigliceridemie. N Engl J Med. 6 septembrie 2007;357(10):1009-17. [PMID: 17804845]

Faergeman O și colab. Comitetele de coordonare ale studiilor IDEAL și TNT. Trigliceridele plasmatice și evenimentele cardiovasculare în studiile privind tratamentul către noi ținte și scăderea incrementală a criteriilor de evaluare prin hipolipemiare agresivă a statinelor la pacienții cu boală coronariană. Am J Cardiol. 15 august 2009;104(4):459-63. [PMID: 19660594]

Oh RC și colab. Managementul hipertrigliceridemiei. Am Fam Physician. 1 mai 2007;75(9):1365-71. [PMID: 17508532]

Yuan G și colab. Hipertrigliceridemia: etiologia, efectele și tratamentul acesteia. CMAJ. 10 aprilie 2007;176(8):1113-20. [PMID: 17420495]

Tulburări de nutriție

Robert B. Baron, MD, MS

29

DESNUTRICIÓN CALÓRICO-PROTEÍNICA

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Scăderea aportului caloric sau de proteine; pierdere crescută de nutrienți sau nevoi nutriționale crescute.

- Pierdere în greutate și lipsa creșterii.
- **Kwashiorkor:** cauzat de deficitul de proteine.
- **Marasmus:** cauzat de un deficit combinat de proteine și calorii.
- În cazurile severe, toate sistemele de organe sunt afectate.
- Pierderea de proteine este legată de pierderea în greutate: o pierdere de 35 până la 40% din greutatea corporală este aproape întotdeauna letală.

► Informații generale

Malnutriția proteino-energetică rezultă dintr-un deficit absolut sau relativ atât de calorii, cât și de proteine. Aceasta poate fi primară , cauzată de un aport alimentar insuficient, sau secundară, rezultată dintr-o altă boală. În majoritatea țărilor în curs de dezvoltare, malnutriția proteino-energetică primară rămâne printre principalele probleme de sănătate. Această tulburare a fost descrisă ca două sindroame distincte. **Kwashior kor** , cauzată de deficitul de proteine în prezența unui aport caloric adecvat, este de obicei observată la sugarii care sunt înțărcați atunci când mama lor are un alt copil, în regiuni în care alimentele bogate în proteine sunt insuficiente. Marasmul **rezultă** dintr-un deficit combinat de proteine și calorii și este mai des observat în locuri în care alimentele suficiente nu sunt disponibile .

În țările industrializate, malnutriția protein-energetică este adesea secundară altor boli. **Malnutriția protein-energetică secundară, similară cu kwashiorkor,** apare în principal în asociere cu boli hipermetabolice acute , cum ar fi traumatismele, arsurile și sepsisul. **Marasma malnutriției protein-energetice secundare este** aproape întotdeauna rezultatul unor afecțiuni cronice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică, insuficiența cardiacă congestivă, cancerul sau SIDA. Se estimează că astfel de sindroame apar la cel puțin 20% dintre pacienții spitalizați. Un număr mult mai mare de pacienți prezintă factori de risc care ar putea duce la aceste sindroame. În ambele situații, malnutriția protein-energetică se datorează scăderii aportului caloric și proteic , creșterii pierderilor de nutrienți sau creșterii nevoilor nutriționale cauzate de boala de bază. De exemplu, scăderea aportului oral poate rezulta din deficiențe dentare sau diverse tulburări digestive. Pierderea de nutrienți apare din cauza malabsorbției și diareei, precum și a glucozuriei. Nevoile nutriționale cresc în cazurile de febră, intervenții chirurgicale, cancer și arsuri.

Fiziopatologie

Malnutriția proteico-energetică afectează toate sistemele de organe. Cele mai evidente rezultate sunt pierderea greutății corporale, a rezervelor de grăsime și a masei musculare scheletice. Pierderile în greutate de 5 până la 10% sunt în general tolerate fără afectarea - funcțiilor fiziologice; o scădere de 35 până la 40% a greutății corporale duce aproape întotdeauna la deces. În general, pierderea de proteine din mușchii scheletici și organele interne este proporțională cu reducerea greutății. Masa proteică se pierde din ficat, tract digestiv, rinichi și inimă.

Pe măsură ce malnutriția proteino-energetică progresează, apare disfuncția organelor. Sinteza hepatică a proteinelor serice scade, iar concentrațiile de proteine circulante sunt scăzute. Debitul cardiac și contractilitatea scad; electrocardiograma este probabil să arate o scădere a voltajului și o deviație a axei la dreapta. Autopsia pacienților care au decedat cu malnutriție severă arată atrofie miofibrilară și edem interstițial la nivelul inimii.

Funcția respiratorie este afectată în principal de slăbiciunea și atrofia mușchilor respiratori. Capacitatea vitală și volumul de ventilație pulmonară scad, cu clearance mucociliar anormal. Sistemul digestiv este afectat de atrofia mucoasei și pierderea vilozităților din intestinul subțire, ceea ce duce la malabsorbție. Există, de asemenea, deficit de dizaharidază intestinală și insuficiență pancreatică ușoară.

Modificările funcției imunitare se numără printre cele mai semnificative consecințe ale malnutriției protein-energetice. - Numărul și activitatea limfocitelor T scad; modificările funcției limfocitelor T sunt mai variabile. Există anomalii ale activității complementului, funcției granulocitelor și barierelor anatomice împotriva infecțiilor; în plus, vindecarea rănilor este afectată.

► Manifestări clinice

Manifestările clinice ale malnutriției protein-energetice sunt variabile, de la o ușoară întârziere a creșterii și pierdere în greutate până la mai multe sindroame clinice distincte. Copiii din țările în curs de dezvoltare suferă de marasmus și kwashiorkor. În malnutriția protein-energetică secundară, cum ar fi cea observată în țările industrializate, manifestările clinice depind de gradul de deficit de proteine și energie, de boala de bază care cauzează tulburarea și de starea nutrițională a pacientului înainte de boală.

În malnutriția proteino-energetică secundară marasmică, majoritatea pacienților prezintă o atrofie progresivă care începe cu

pierderea în greutate și progresează spre o cașexie mai pronunțată. În cea mai severă formă a acestei tulburări, majoritatea rezervelor de grăsime ale organismului sunt epuizate, iar masa musculară scade, cel mai vizibil în mușchii temporali și interosoși. Studiile de laborator pot da rezultate neconcludente; de exemplu, albumina serică poate fi normală sau doar ușor scăzută, dar rareori scade sub 2,8 g/100 ml. În schimb, datorită debutului rapid, malnutriția proteino-energetică secundară asemănătoare kwashiorkorului se poate dezvolta la persoanele cu grăsime subcutanată și masă musculară normale sau, dacă pacientul este obez, la cei cu exces de grăsime și masă musculară. Cu toate acestea, concentrațiile serice de proteine scad, iar albumina este adesea mai mică de 2,8 g/100 ml. Pot fi prezente edeme posturale, ascita sau anasarca. Ca și în malnutriția proteino-energetică primară, uneori apar simultan combinații de sindroame asemănătoare marasmului și kwashiorkor, aproape întotdeauna la persoanele cu o boală cronică progresivă care au și o tulburare acută.

► Tratament

Tratamentul malnutriției protein-energetice severe este un proces lent care necesită o atenție deosebită. Eforturile inițiale ar trebui să se concentreze pe corectarea dezechilibrelor de lichide și electroliți, precum și a infecțiilor. Deficiențele de potasiu, magneziu și calciu, precum și dezechilibrele acido-bazice sunt o preocupare deosebită. A doua fază a tratamentului implică înlocuirea proteinelor, caloriilor și micronutrienților, începând cu cantități similare de proteine și calorii, calculate în funcție de greutatea actuală a pacientului. Adulții primesc 1 g/kg de proteine și 30 kcal/kg greutate corporală. Administrarea concomitentă de vitamine și minerale este obligatorie. Se pot utiliza căi enterale sau parenterale, deși prima este preferată. Inițial se evită administrarea enterală de grăsimi și lactoză. Persoanele cu malnutriție protein-energetică mai puțin severă pot primi calorii și proteine concomitent cu corectarea dezechilibrelor de lichide și electroliți. În tratamentul inițial se recomandă cantități similare de proteine și calorii.

Pacienții tratați pentru malnutriție protein-energetică necesită monitorizare atentă. La adulți, aportul de calorii și proteine este crescut în funcție de toleranță, până la 1,5 g/kg de proteine și 40 kcal/kg pe zi.

Pacienții care sunt realimentați prea rapid pot dezvolta mai multe sechele clinice adverse. În timpul realimentării , potasiul, magneziul, fosforul și glucoza circulante trec în celule, ceea ce poate reduce concentrațiile serice ale acestora. Realimentarea cu apă și sodiu, împreună cu carbohidrații, poate provoca insuficiență cardiacă congestivă la persoanele cu funcție cardiacă afectată. Realimentarea enterală poate provoca malabsorbție și diaree din cauza modificărilor tractului digestiv.

Edemul de rehidratare este o afecțiune benignă care trebuie diferențiată de insuficiența cardiacă congestivă. Reabsorbția renală deficitară a sodiului și integritatea slabă a vaselor de sânge și a pielii permit dezvoltarea edemului postural fără alte semne de boală cardiacă. Tratamentul constă în liniștirea pacientului, ridicarea zonei edematoase și restricționarea moderată a aportului de sodiu. Diureticele sunt aproape întotdeauna ineficiente, pot agrava dezechilibrele electrolitice și nu trebuie utilizate.

Pentru a preveni și detecta malnutriția proteino-energetică din timp la persoanele spitalizate, este esențial să se înțeleagă factorii de risc ai acesteia, precum și semnele și simptomele inițiale. Pacienții cu risc necesită o evaluare nutrițională formală și o monitorizare atentă a aportului alimentar, a greutății corporale și a nevoilor nutriționale pe durata spitalizării.

Bejon P și colab. Fracțiunea totală a internărilor în spital și a deceselor atribuibile malnutriției în rândul copiilor din Kenya rurală. Am J Clin Nutr. 2008 Dec;88(6):1626-31. [PMID: 19064524]

Grover Z și colab. Malnutriție energetică proteică. Pediatr Clin North Am. Octombrie 2009;56(5):1055-68. [PMID: 19931063]

Huhmann MB și colab. Recenzie a Ghidurilor Clinice ale Societății Americane pentru Nutriție Parenterală și Enterală (ASPEN) privind suportul nutrițional la pacienții cu cancer: screening și evaluare nutrițională. Nutr Clin Pract. 2008 aprilie-mai;23(2):182-8. [PMID: 18390787]

Kovesdy CP și colab. Predictibilitatea rezultatului biomarkerilor risipei de energie proteică și ai inflamației în boala renală cronică moderată și avansată. Am J Clin Nutr. 2009 august; 90(2):407-14. [PMID: 19535427]

Meijers JM și colab. Definirea malnutriției: Misiune sau misiune imposibilă?

Nutriție. 30 noiembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19954929] Milne AC și colab. Suplimentarea cu proteine și energie la persoanele în vârstă cu risc de malnutriție. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD003288. [PMID: 19370584]

OBEZITATE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Exces de țesut adipos care produce un indice de masă corporală mai mare de 30.

► Obezitatea la nivelul părții superioare a corpului (abdomen și flancuri) are consecințe mai mari asupra sănătății decât obezitatea la nivelul segmentului inferior al corpului (fesele și coapse).

► Este asociată cu consecințe asupra sănătății, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și hiperlipidemia.

► Informații generale

Obezitatea este una dintre cele mai frecvente și dificil de tratat tulburări în practica medicală. S-au înregistrat puține progrese în prevenirea sau tratarea acesteia, deși au existat progrese semnificative în înțelegerea cauzelor și consecințelor sale asupra sănătății.

► Definiție și măsurare

Obezitatea este definită ca un exces de țesut adipos. Cuantificarea grăsimii necesită tehnici complexe care nu sunt de obicei disponibile în practica clinică. În general, un examen fizic este suficient pentru a detecta excesul de grăsime corporală. O evaluare mai cantitativă este calcularea indicelui de masă corporală (IMC).

IMC-ul este strâns legat de excesul de grăsime corporală. Se calculează împărțind greutatea corporală în kilograme **la** pătratul înălțimii în metri.

Institutele *Naționale de Sănătate* (NIH) definesc un interval normal al IMC ca fiind între 18,5 și 24,9. Supraponderalitatea este definită ca un IMC între 25 și 29,9. Obezitatea de clasa I este definită ca un IMC între 30 și 34,9, clasa II ca 35 și 39,9, iar obezitatea de clasa III (extremă) ca un IMC mai mare de 40. Cu toate acestea, sunt importanți și alți factori decât greutatea totală. Obezitatea părții superioare a corpului (excesul de grăsime în jurul taliei și flancurilor) prezintă un risc mai mare pentru sănătate decât - obezitatea părții inferioare a corpului (grăsime în coapse și fese). Pacienții obezi cu circumferință abdominală crescută (>102 cm la bărbați și 88 cm la femei) sau un raport talie-șold ridicat (>1,0 la bărbați și >0,85 la femei) prezintă un risc mai mare de a dezvolta diabet, accident vascular cerebral, boli coronariene și deces prematur decât persoanele cu obezitate comparabilă, dar cu raporturi talie-șold mai mici. O diferențiere suplimentară în localizarea excesului de grăsime sugerează că grăsimea viscerală din cavitatea abdominală este mai periculoasă pentru sănătate decât grăsimea subcutanată din jurul abdomenului.

Datele sondajelor actuale din Statele Unite arată că 65% dintre americani sunt supraponderali și 30,4% sunt obezi. Femeile din această țară sunt mai predispuse la obezitate decât bărbații, iar femeile de culoare și mexicane sunt mai obeze decât femeile caucaziene. Săracii sunt mai obezi decât bogații, indiferent de rasă.

► Consecințele obezității asupra sănătății

Obezitatea este asociată cu creșteri semnificative ale morbidității și mortalității. Multe tulburări apar mai frecvent la persoanele obeze. Cele mai importante și frecvente sunt hipertensiunea arterială, diabetul de tip 2, hiperlipidemia, boala coronariană, boala articulară degenerativă și dizabilitatea psihosocială. În Statele Unite, aproximativ 60% dintre persoanele cu obezitate au sindrom metabolic (care include trei sau mai mulți dintre următorii factori: creșterea circumferinței taliei, tensiune arterială crescută, creșterea trigliceridelor din sânge și a glicemiei à jeun și scăderea colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare [HDL]). Anumite tipuri de cancer (de colon, ovarian și mamar), tulburările tromboembolice, bolile tractului digestiv (calculi biliari, boala de reflux gastroesofagian) și afecțiunile pielii sunt, de asemenea, mai frecvente la persoanele obeze. Riscurile chirurgicale și obstetricale sunt, de asemenea, mai mari. Aceste persoane prezintă, de asemenea, un risc mai mare de afectare a funcției pulmonare, inclusiv apnee în somn, anomalii endocrine, proteinurie și niveluri crescute de hemoglobină. Pacienții cu obezitate au rate mai mari de depresie majoră și tulburări de alimentație, cum ar fi tulburarea de alimentație compulsivă. Mai multe studii au documentat faptul că persoanele obeze sunt, de asemenea, victime ale diferitelor forme de discriminare socială.

La adulții tineri și de vârstă mijlocie, mortalitatea din orice cauză și cea cardiovasculară cresc proporțional cu gradul de obezitate. Cu toate acestea, riscul relativ asociat cu bolile cardiovasculare scade odată cu vârsta, iar greutatea încetează să mai fie un factor de risc la adulții cu vârsta peste 75 de ani. Analize recente ale datelor din *Sondajul Național privind Sănătatea și Nutriția* (NHANES) au indicat că un grad mai mic de exces ponderal (IMC de 25 până la 29,9) poate să nu fie asociat cu o mortalitate excesivă.

► Cauze

Până de curând, obezitatea era considerată un rezultat direct al unui stil de viață sedentar combinat cu un consum cronic excesiv de calorii. Deși acești factori sunt, fără îndoială, cauza principală în multe cazuri, există acum dovezi ale unei influențe genetice puternice asupra dezvoltării obezității. Copiii adoptați au o corelație strânsă între indicele lor de masă corporală (IMC) și cel al părinților lor biologici. Această corelație nu este observată la părinții lor adoptivi. Studiile pe gemeni au demonstrat, de asemenea, influențe genetice substanțiale asupra IMC, cu o influență redusă din partea mediului din copilărie. Până la 40 până la 70% din cazurile de obezitate ar putea fi explicate prin factori genetici.

Determinanții genetici ai unor tipuri de obezitate au fost stabiliți și au fost identificate cinci gene care afectează controlul apetitului la șoareci. Mutațiile în fiecare dintre aceste gene cauzează obezitate și toate au un omolog uman. O genă codifică o proteină exprimată în țesutul adipos, leptina, iar o alta, receptorul de leptină, în creier. Celelalte trei gene afectează căile cerebrale care urmează receptorul de leptină. Multe alte gene au fost identificate ca având un rol potențial în obezitatea umană. Se crede că doar un procent mic (4 până la 6%) din cazurile de obezitate umană rezultă din mutații ale unei singure gene. Nu există nicio îndoială că majoritatea cazurilor de obezitate rezultă din interacțiunea mai multor gene, factori de mediu și comportament. Creșterea rapidă a obezității în ultimele decenii indică cu siguranță importanța factorilor de mediu în dezvoltarea acesteia.

► Evaluarea medicală a pacientului obez

Trebuie obținute informații privind vârsta de debut, modificările recente ale greutății, antecedentele familiale de obezitate, antecedentele ocupaționale, obiceiurile alimentare și de exerciții fizice, fumatul și consumul de alcool, experiența în pierderea în greutate și factorii psihosociali, cum ar fi evaluarea depresiei și a tulburărilor de alimentație. Trebuie acordată o atenție deosebită utilizării laxativelor, diureticelor, hormonilor, suplimentelor nutritive și medicamentelor eliberate fără prescripție medicală.

Examenul fizic trebuie să evalueze gradul și distribuția grăsimii corporale, starea nutrițională generală și semnele cauzelor secundare ale obezității.

Mai puțin de 1% dintre persoanele obeze au o cauză subiacentă non-psihiatrică a obezității. Hipotiroidismul și sindromul Cushing sunt exemple importante care pot fi aproape întotdeauna diagnosticate prin examen fizic la persoanele cu creștere recentă, inexplicabilă în greutate. Aceste persoane necesită o evaluare endocrină suplimentară, inclusiv măsurarea hormonului stimulator tiroidian (TSH) și un test de supresie a dexametazonei (Capitolul 26).

Toți pacienții obezi ar trebui evaluați pentru consecințele medicale ale obezității prin screening pentru sindromul metabolic. Se măsoară tensiunea arterială, circumferința taliei, glicemia à jeun, lipoproteinele cu densitate mică, lipoproteinele cu densitate mare și trigliceridele.

► Tratament

Cu tehnicile dietetice convenționale, doar 20% dintre pacienți pierd 9 kg și mențin această pierdere mai mult de doi ani; 5% mențin o pierdere de 18 kg. Pierderea medie în greutate este de aproximativ 7% din greutatea inițială. Se pare că un contact continuu și strâns între medic și pacient este mai important pentru succesul

tratamentului decât caracteristicile specifice ale oricărui regim terapeutic. Selecția atentă a pacienților îmbunătățește ratele de succes și reduce frustrarea atât pentru pacienți, cât și pentru terapeuți. Doar persoanele foarte motivate ar trebui înscrise în programe de tratament activ. Încercările specifice de a identifica pacienții motivați, cum ar fi solicitarea de a ține un jurnal alimentar timp de trei zile, sunt adesea utile.

Aproape toate programele de succes utilizează o abordare multidisciplinară a pierderii în greutate, inclusiv diete hipocalorice, modificări ale dietei, exerciții aerobice și sprijin social. Accentul ar trebui pus pe *menținerea* pierderii în greutate.

Ghidurile dietetice pentru majoritatea pacienților încorporează aceleași principii ca și cele pentru persoanele sănătoase fără obezitate. Acest lucru se realizează prin sublinierea importanței consumului unei varietăți largi de alimente integrale, neprocesate. În general, se acordă o atenție specială reducerii alimentelor care oferă cantități mari de calorii fără alți nutrienți, cum ar fi grăsimile, zaharoza și alcoolul. Dietele care restricționează carbohidrații, recomandă un aport relativ mai mare de proteine sau grăsimi sau favorizează consumul unui singur aliment odată nu oferă avantaje fiziologice . Cu toate acestea, dietele sărace în carbohidrați (cum ar fi dietele Atkins și *South Beach)* pot fi eficiente în obținerea unui aport caloric mai mic. Mai multe studii au arătat că dietele sărace în carbohidrați pot fi utilizate în siguranță și eficient pentru pierderea în greutate, fără efecte adverse asupra lipidelor sau a altor parametri metabolici. Dietele de înlocuire a meselor sunt, de asemenea, eficiente și sigure pentru pierderea în greutate.

Schimbările pe termen lung ale obiceiurilor alimentare sunt necesare pentru a menține pierderea în greutate. Deși există programe formale **de modificare a comportamentului** la care pacienții pot fi îndrumați, medicii care tratează persoane obeze le pot învăța câteva tehnici comportamentale utile. Cea mai importantă tehnică este sublinierea nevoii de planificare și păstrare a evidențelor. Pacienții pot fi învățați să își programeze mesele și sesiunile de exerciții fizice și să își înregistreze comportamentul real. Păstrarea evidențelor nu numai că ajută la schimbarea comportamentului, dar permite și practicianului să facă sugestii specifice pentru abordarea problemelor. Oamenii pot fi învățați să recunoască „indicii alimentare" (emoționale, situaționale etc.) și cum să le evite sau să le controleze. Automonitorizarea regulată a greutății este, de asemenea, asociată cu o mai bună menținere a greutății pe termen lung.

Exercițiile fizice oferă mai multe avantaje persoanelor care încearcă să slăbească și să o mențină. Exercițiile aerobice cresc în mod direct consumul zilnic de energie și sunt foarte utile pentru menținerea greutății pe termen lung. Exercițiile fizice mențin, de asemenea, masa musculară slabă și previn parțial scăderea cheltuielilor energetice bazale (CBE **)** *care* apare odată cu reducerea aportului alimentar. Comparativ cu lipsa unui tratament, exercițiile fizice singure induc mici pierderi în greutate. Exercițiile fizice combinate cu dietă duc la o pierdere în greutate mai mare decât dieta singură. O intensitate mai mare a exercițiilor fizice este asociată cu o pierdere în greutate mai mare. Până la o oră de exerciții fizice moderate pe zi sunt asociate cu menținerea greutății pe termen lung la persoanele care au slăbit cu succes. **Sprijinul social** este esențial pentru ca un program de slăbire să aibă succes. Contactul strâns și continuu cu medicii, precum și implicarea familiei și a unui grup de colegi cu aceeași problemă, sunt tehnici care consolidează schimbările stilului de viață și previn izolarea socială.

Pacienții cu obezitate necesită, probabil, scheme terapeutice mai agresive. Dietele foarte hipocalorice (<800 kcal/zi) duc la o pierdere rapidă în greutate și la o ameliorare inițială semnificativă a complicațiilor metabolice legate de obezitate. Pacienții sunt adesea menținuți în aceste programe timp de patru până la șase luni și pierd în medie 900 g pe săptămână. Pierderea medie în greutate este de aproximativ 15% din greutatea inițială. Majoritatea programelor utilizează diete de înlocuire a meselor pentru a obține un aport caloric foarte scăzut. Menținerea greutății pe termen lung este mai puțin previzibilă și necesită modificări comportamentale concomitente, diete hipocalorice prelungite, automonitorizare atentă din partea pacientului și exerciții fizice regulate. Efectele secundare precum oboseala, hipotensiunea ortostatică, intoleranța la frig și tulburările de fluide și electroliți sunt observate proporțional cu gradul de restricție calorică și justifică supravegherea regulată a medicului. Alte complicații mai puțin frecvente includ guta, bolile vezicii biliare și aritmiile cardiace. Deși pierderea în greutate se realizează într-un timp mai scurt cu dietele foarte hipocalorice în comparație cu dietele tradiționale, rezultatele pe termen lung sunt similare.

Există medicamente disponibile pentru tratamentul obezității, unele cu prescripție medicală, iar altele fără. Există multe controverse în jurul utilizării adecvate a medicamentelor pentru obezitate. Recomandările NIH privind obezitatea clinică prevăd că medicamentele pentru obezitate pot fi utilizate ca parte a unui program complet de slăbire la persoanele cu un IMC >30 sau la cele cu un IMC >27 și factori de risc legați de obezitate.

Administrația *pentru Alimente și Medicamente din SUA* (FDA) a aprobat mai multe medicamente pentru tratamentul obezității. Medicamentele catecolaminergice (de exemplu, fentermină, dietilpropionă, mazindol) sunt aprobate pentru utilizare pe termen foarte scurt și au o eficacitate limitată. Alte două medicamente aprobate pentru pierderea în greutate sunt sibutramina și orlistatul. Sibutramina blochează recaptarea serotoninei și norepinefrinei în sistemul nervos central. Orlistatul reduce absorbția grăsimilor în tractul digestiv .

Sibutramina , administrată aproape întotdeauna pe cale orală în **doză** de 10 mg pe zi, determină o pierdere medie în greutate cu 3 până la 5 kg, mai mult decât placebo în studiile cu durata de șase până la doisprezece luni. De asemenea, acest medicament pare să îmbunătățească rezultatele în decurs de un an la pacienții care urmează diete foarte hipocalorice. Reacțiile adverse includ uscăciunea gurii, anorexia, constipația și insuficiența urină.

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

Orlistatul este primul medicament aprobat pentru obezitate care acționează asupra tractului digestiv și nu asupra sistemului nervos central. Prin inhibarea lipazei intestinale, acesta scade absorbția grăsimilor. Așa cum era de așteptat, acest medicament poate provoca diaree, flatulență și crampe abdominale și poate, de asemenea, să scadă absorbția vitaminelor liposolubile . În studiile clinice randomizate controlate cu o perioadă de urmărire de până la doi ani, orlistatul a dus la o pierdere în greutate cu 2 până la 4 kg mai mare decât placebo. Doza recomandată este de 120 mg administrată oral, de trei ori pe zi, cu alimente. O doză de 60 mg este disponibilă în prezent fără prescripție medicală în Statele Unite. În ciuda aprobării FDA pentru sibutramină și orlistat și a recomandărilor NIH care susțin utilizarea lor, nu au fost demonstrate beneficii clinice pe termen lung. Deși aceste medicamente provoacă o ușoară pierdere suplimentară în greutate la sfârșitul studiilor clinice de unu și doi ani și, în unele cazuri, îmbunătățesc parametrii metabolici asociați cu obezitatea, nu a fost stabilit un efect pozitiv al acestor agenți asupra rezultatelor clinice legate de obezitate. O altă clasă de medicamente aflate în curs de investigare sunt antagoniștii selectivi ai receptorilor canabinoizi 1. În studiile cu durata de un an efectuate asupra rimonabantului, un antagonist al receptorului canabinoid 1, o doză de 20 mg a dus la o pierdere în greutate cu 5 kg mai mare decât placebo. Cu toate acestea, rimonabantul a produs mai multe efecte secundare decât placebo, inclusiv simptome la nivelul sistemului nervos, psihiatrice și gastrointestinale; în plus, ratele de abandon la un an au fost apropiate de 40%. Din cauza preocupărilor legate de depresie și tendințe suicidare, FDA nu a aprobat utilizarea rimonabantului în Statele Unite.

Chirurgia bariatrică este o opțiune de tratament din ce în ce mai frecventă pentru pacienții cu obezitate severă. În Statele Unite, chirurgia gastrică este considerată procedura de elecție . Cea mai răspândită procedură este bypass-ul gastric Roux-en-Y (RYGB). În majoritatea centrelor, operația poate fi efectuată laparoscopic. RYGB duce de obicei la o pierdere substanțială în greutate, apropiindu-se de 50% din greutatea corporală inițială în unele studii. Complicațiile apar la până la 40% dintre persoanele care suferă de RYGB și includ peritonită cauzată de dehiscența anastomotică, hernii ale peretelui abdominal, ruptură de linie de capse, calculi biliari, neuropatie, ulcere marginale, stenoză de stomă, infecții ale plăgilor, boală tromboembolică, simptome gastrointestinale și deficiențe nutriționale care cuprind fier, vitamina B12 , folat, calciu și vitamina D. Ratele mortalității chirurgicale la 30 de zile sunt de 0 până la 1% la populațiile cu risc scăzut, dar există rapoarte că acestea sunt mult mai mari la beneficiarii Medicare. Ratele mortalității la un an publicate sunt de până la 7,5% la bărbații înscriși la Medicare. Volumul chirurgical (numărul de cazuri consultate de chirurg sau de spital) este un factor prognostic important dovedit. Recent, inelul gastric a crescut în popularitate ca procedură alternativă. Inelul gastric are ca rezultat o pierdere în greutate mai puțin drastică decât procedura RYGB și mai puține complicații pe termen scurt. Sunt necesare ajustări frecvente pentru a remonta inelul. Urmărirea pe termen lung indică faptul că ambele proceduri sunt asociate cu o creștere semnificativă în greutate. Specialiștii NIH sunt de acord că intervențiile pentru obezitate ar trebui luate în considerare numai pentru persoanele cu un IMC mai mare de 40 sau mai mare de 35 atunci când sunt prezente comorbidități legate de obezitate. Procedura este rentabilă pentru persoanele cu obezitate severă, iar majoritatea companiilor de asigurări o acoperă acum pentru pacienți selectați. Studii prognostice recente sugerează că chirurgia bariatrică este asociată cu o scădere semnificativă a mortalității la o urmărire de 11 ani. Într-un studiu prospectiv, numărul necesar de operații pentru a preveni un deces pe parcursul a 11 ani a fost de 77.

► Când se referă

Pacientes con un BMI mayor de 40 (o mayor de 35 con alguna enfermedad vinculada cu la obesidad) interesados en someterse a una operación bariátrica.

Adams TD și colab. Mortalitate pe termen lung după operația de bypass gastric. N Engl.
J Med. 2007 august 23:357(8):753-761. [PMID: 17715409]

Benotti PN și colab. Pierderea preoperatorie în greutate înainte de chirurgia bariatrică. Arch Surg. Decembrie 2009;144(12):1150-5. [PMID: 20026834]

Bravata DM și colab. Utilizarea pedometrelor pentru creșterea activității fizice și îmbunătățirea sănătății: o analiză sistematică. JAMA. 21 noiembrie 2007;298(19):2296-304. [PMID: 18029834]

Chen L și colab. Reducerea consumului de băuturi îndulcite cu zahăr este asociată cu pierderea în greutate: studiul PREMIER. Am J Clin Nutr. 2009 mai;89(5):1299-306. [PMID: 19339405]

Christakis NA și colab. Răspândirea obezității într-o rețea socială extinsă pe parcursul a 32 de ani. N Engl J Med. 26 iulie 2007;357(4):370-9. [PMID: 17652652]

Corsica JA și colab. Dependența alimentară: adevărat sau fals? Curr Opin Gastroenterol. 29 decembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20042860]

Davis MM și colab. Recomandări pentru prevenirea obezității infantile. Pediatrie. Decembrie 2007;120(Supliment 4):S229-53. [PMID: 18055653]

DeMaria EJ. Chirurgie bariatrică pentru obezitatea morbidă. N Engl J Med. 24 mai 2007;356(21):2176-83. [PMID: 17522401]

Fabricatore AN. Terapia comportamentală și terapia cognitiv-comportamentală a obezității: există o diferență? J Am Diet Assoc. 2007 ian;107(1):92-9. [PMID: 17197276]

Farrell TM și colab. Aplicația clinică a chirurgiei bariatrice laparoscopice: o analiză bazată pe dovezi. Surg Endosc. Mai 2009;23(5):930-49. [PMID: 19125308]

Field BC și colab. Tratamentul obezității: noi ținte periferice. Br J Clin Pharmacol. Decembrie 2009;68(6):830-43. [PMID: 20002077]

Flegal KM și colab. Decese excesive specifice cauzei asociate cu subponderalitatea, supraponderalitatea și obezitatea. JAMA. 2007;298(17): 2028-2037. [PMID: 17986696]

Flegal KM și colab. Prevalența și tendințele obezității în rândul adulților din SUA, 1999-2008 . JAMA. 13 ianuarie 2010. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20071471] Flum DR și colab. Către utilizarea rațională și echitabilă a chirurgiei bariatrice.
JAMA. 26 septembrie 2007;298(12):1442-4. [PMID: 17895461]

Franz MJ și colab. Rezultate privind pierderea în greutate: o analiză sistematică și o meta- analiză a studiilor clinice privind pierderea în greutate cu o perioadă minimă de urmărire de 1 an. J Am Diet Assoc. Octombrie 2007;107(10):1755-67. [PMID: 17904936]

Gardner CD și colab. Comparație între dietele Atkins, Zone, Ornish și LEARN pentru modificarea greutății și factorii de risc asociați la femeile supraponderale aflate în premenopauză: Studiul privind pierderea în greutate de la A la Z: un studiu randomizat. JAMA. 7 martie 2007;297(9):969-77. [PMID: 17341711]

Idelevich E și colab. Concepte farmacoterapeutice actuale pentru tratamentul obezității la adulți. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2009 Feb;3(1):75-90. [PMID: 19144669]

King DE și colab. Respectarea obiceiurilor de viață sănătoase la adulții din SUA, 1988-2006. Am J Med. 2009 iunie;122(6):528-34. [PMID: 19486715]

Consorțiul pentru Evaluarea Longitudinală a Chirurgiei Bariatrice (LABS); Flum DR și colab. Siguranța perioperatorie în evaluarea longitudinală a chirurgiei bariatrice. N Engl J Med. 30 iulie 2009;361(5):445-54. [PMID: 19641201]

Poitou Bernert C și colab. Deficiență nutrițională după bypass gastric: diagnostic , prevenție și tratament. Diabetes Metab. 2007 Feb;33(1):13-24. [PMID: 17258928]

Puhl MR și colab. Stigmatul obezității: o analiză și o actualizare. Obezitatea (Silver Spring). 22 ianuarie 2009. Mai 2009;17(5):941-64. [PMID:

19165161]
Sacks FM și colab. Comparație între dietele de slăbire cu diferite compoziții de grăsimi, proteine și carbohidrați. N Engl J Med. 26 februarie 2009;360(9):859-73. [PMID: 19246357]
Santry HP și colab. Predictori ai selecției pacienților în chirurgia bariatrică. Ann Surg. Ianuarie 2007;245(1):59-67. [PMID: 17197966]
Sargent BJ și colab. Noi ținte centrale pentru tratamentul obezității. Br J Clin Pharmacol. Decembrie 2009;68(6):852-60. [PMID: 20002079]
Sharma B și colab. Sibutramina: statutul actual ca medicament anti-obezitate și perspectivele sale viitoare. ExpertOpinPharmacother. 2008Aug;9(12):2161-73. [PMID: 18671470]
Siebenhofer A și colab. Efectele pe termen lung ale medicamentelor pentru reducerea greutății la pacienții cu hipertensiune arterială. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD007654. [PMID: 19588440]
Sjostrom L și colab. Efectele chirurgiei bariatrice asupra mortalității la subiecții obezi suedezi. N Engl J Med. 23 august 2007;357(8): 741-52. [PMID: 17715408]
Sui X și colab. Aptitudinea cardiorespiratorie și adipozitatea ca predictori ai mortalității la adulții în vârstă. JAMA. 5 decembrie 2007;298(21):2507-16. [PMID: 18056904]
Tice JA și colab. Inel gastric sau bypass? O analiză sistematică care compară cele mai populare două proceduri bariatrice. Am J Med. Octombrie 2008;121(10):885-93. [PMID: 1882386]
Tsai AG și colab. Tratamentul obezității în practica medicală primară din Statele Unite: o analiză sistematică. J Gen Intern Med. 2009 sept.;24(9):1073-9. [PMID: 19562419]

TULBURĂRI DE ALIMENTAȚIE

ANOREXIE NERVOASĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tulburare de imagine corporală și frică intensă de a se îngrășa.
- Pierdere în greutate care duce la o greutate corporală cu 15% mai mică decât cea așteptată.
- La femei, absența a trei cicluri menstruale consecutive .

► Informații generale

Anorexia nervoasă începe de obicei între adolescență și începutul vârstei adulte. Până la 90% dintre persoanele afectate sunt femei, majoritatea provenind din medii socioeconomice medii și superioare. Diagnosticul se bazează pe pierderea în greutate, care duce la o greutate corporală cu 15% mai mică decât cea așteptată, însoțită de distorsiunea imaginii corporale, teama de a se îngrășa sau de a pierde controlul asupra aportului alimentar și, la femei, absența a cel puțin trei cicluri menstruale consecutive. Este esențial să se excludă alte afecțiuni medicale sau psihiatrice care ar putea explica anorexia și pierderea în greutate.

Prevalența anorexiei nervoase este mai mare decât cea raportată anterior. De exemplu, în Rochester, Minnesota, prevalența estimată la 100.000 de locuitori este de 270 pentru femei și 22 pentru bărbați. Multe fete adolescente prezintă simptome ale tulburării fără o pierdere severă în greutate.

Cauza anorexiei nervoase este necunoscută. Deși acești pacienți au anomalii endocrine multiple, majoritatea autorilor consideră că acestea sunt secundare malnutriției și nu tulburărilor primare. Aproape toți experții favorizează o origine psihiatrică primară, dar nicio ipoteză nu explică toate cazurile. De obicei, pacienta provine dintr-o familie crescută cu un accent strict pe atingerea obiectivelor și realizărilor. Relațiile interpersonale sunt probabil inadecvate sau distructive. Părinții sunt de obicei excesiv de controlanți și preocupați de subțire și de condiția fizică, iar o mare parte a conversației se concentrează pe probleme alimentare. O teorie sugerează că reticența pacientei de a mânca este o încercare de a recâștiga controlul asupra corpului său, sfidând controlul parental. Reticența pacientei de a locui într-un „corp adult” poate reprezenta, de asemenea, o respingere a responsabilităților adulte și a implicațiilor relațiilor interpersonale adulte. Adesea, pacienții prezintă un comportament perfecționist și trăsături de personalitate obsesive. Pot exista depresie sau anxietate marcată.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Femeile cu anorexie nervoasă prezintă uneori o emaciare semnificativă și intoleranță la frig sau constipație. Amenoreea este aproape întotdeauna prezentă. Bradicardia, hipotensiunea arterială și hipotermia sunt probabile în cazurile severe. Examenul fizic relevă pierderea de grăsime corporală, piele uscată și descuamată și creșterea crescută a pilozității lanugo. Pot fi prezente și mărirea și edemul glandelor parotide.

B. Date de laborator

Constatările de laborator sunt variabile, dar pot include anemie, leucopenie, dezechilibre electrolitice și niveluri crescute de uree și creatinină din sânge. Colesterolul seric este frecvent crescut. Anomaliile endocrine includ niveluri scăzute de hormon luteinizant (LH) și hormon foliculostimulant (FSH) și răspuns afectat al LH la hormonul de eliberare a hormonului luteinizant.

Diagnostic și diagnostic diferențial

Deoarece diverși factori sociali și culturali comuni stimulează și mențin comportamentul anorexic, diagnosticul poate fi dificil. Acesta depinde de identificarea caracteristicilor comportamentale comune și de excluderea tulburărilor medicale care explică pierderea în greutate.

Caracteristicile comportamentale indispensabile pentru diagnostic sunt frica intensă de a deveni obez, imaginea corporală alterată, pierderea în greutate de cel puțin 15% și reticența de a depăși o greutate minim normală.

Diagnosticul diferențial include tulburări endocrine și metabolice, cum ar fi panipopituitarismul, boala Addison, hipertiroidismul și diabetul; tulburări digestive, cum ar fi boala Crohn și boala celiacă; infecții cronice; și cancer.

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

► Tratament

Scopul terapeutic este de a restabili greutatea corporală normală și de a rezolva dificultățile psihologice. Spitalizarea este uneori necesară. Programele terapeutice conduse de echipe cu experiență au succes în aproximativ două treimi din cazuri, restabilind greutatea normală și menstruația. Jumătate continuă să aibă tulburări de alimentație și probleme psihiatrice. Unele persoane cu anorexie dezvoltă obezitate după tratament. Între 2 și 6% dintre pacienți mor din cauza complicațiilor tulburării sau se sinucid.

Au fost utilizate mai multe metode terapeutice, dar nu există dovezi clare că vreuna este superioară celorlalte. Poate cea mai importantă parte a tratamentului este îngrijirea și sprijinul oferite de medici și personalul medical. Se poate încerca terapia comportamentală structurată, psihoterapia intensivă și terapia familială. În unele cazuri, diverse medicamente, cum ar fi - antidepresivele triciclice, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și carbonatul de litiu, sunt eficiente; cu toate acestea, rezultatele generale ale studiilor clinice sunt descurajante. Pacienții cu malnutriție severă trebuie să fie supuși stabilizării hemodinamice și pot necesita nutriție enterală sau parenterală. Hrănirea forțată trebuie rezervată situațiilor care pun viața în pericol, deoarece scopul tratamentului este de a restabili obiceiurile alimentare normale.

► Când să se facă referire

- Adolescenții și tinerii adulți care pierd în greutate în mod inexplicabil ar trebui evaluați de un psihiatru.
- Pacienții diagnosticați cu anorexie nervoasă trebuie evaluați simultan de un psihiatru.

► Când să se spitalizeze

- Prezența semnelor de hipovolemie, dezechilibre electrolitice severe și malnutriție proteino-energetică profundă.
- Lipsa ameliorării la pacientul cu tratament ambulatoriu.

Asociația Americană de Dietetică. Poziția Asociației Americane de Dietetică: Intervenție nutrițională în tratamentul anorexiei nervoase , bulimiei nervoase și altor tulburări de alimentație. J Am Diet Assoc. 2006 Dec;106(12):2073-82. [PMID: 17186637]

Attia E. Anorexia nervoasă: starea actuală și direcțiile viitoare. Annu Rev Med. 2010;61:425-35. [PMID: 19719398]

Court A și colab. Care sunt dovezile științifice pentru utilizarea medicației antipsihotice în anorexia nervoasă? Eat Disord. 2008 mai-iunie;16(3): 217-23. [PMID: 18443980]

Mayer LE și colab. Procentul de grăsime corporală prezice rezultatul în anorexia nervoasă ? Am J Psychiatry. 2007 iunie;164(6):970-2. [PMID: 17541059]

Taylor CB și colab. Prevenirea tulburărilor de alimentație la femeile de vârstă universitară cu risc ridicat . Arch Gen Psychiatry. 2006 aug.;63(8):881-8. [PMID: 16894064]

Treasure J și colab. Tulburări de alimentație. Lancet. 18 noiembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19931176]

Walsh BT și colab. Fluoxetină după restabilirea greutății în anorexia nervoasă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 14 iunie 2006;295(22):2605-12. [PMID: 16772623]

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Episodios descontrolados de atracones por lo menos dos veces pe săptămână timp de trei luni.

BULIMIE NERVOASĂ

► Compensare recurentă inadecvată pentru a preveni creșterea în greutate prin vărsături autoinduse, laxative , diuretice, post sau exerciții fizice excesive.

► Preocupare exagerată față de greutate și forma corpului.

► Generalități

Bulimia nervoasă este consumul episodic necontrolat de cantități mari de alimente, urmat de comportamente compensatorii inadecvate pentru a preveni creșterea în greutate, cum ar fi vărsăturile autoinduse, utilizarea diureticelor sau catharticelor, dieta strictă sau exercițiile fizice intense.

La fel ca anorexia nervoasă, bulimia este o tulburare care predomină la femeile tinere, caucaziene, din medii sociale de clasă medie și superioară. Este mai dificil de detectat decât anorexia, iar unele studii indică faptul că prevalența poate ajunge până la 19% la femeile de vârstă universitară.

► Manifestări clinice

Pacienții cu bulimie nervoasă consumă aproape întotdeauna - cantități mari de alimente ușor digerabile, bogate în calorii, de obicei în secret. Unii pot avea mai multe episoade pe zi, timp de câteva zile; alții raportează tipare regulate și persistente de a mânca excesiv. Aportul excesiv este aproape întotdeauna urmat de vărsături, cathartice sau diuretice și este de obicei însoțit de sentimente de vinovăție sau depresie. Perioadele de aport excesiv pot fi urmate de perioade de înfometare autoimpusă. Greutatea corporală este probabil să fluctueze, dar este aproape întotdeauna mai mică de 20% din greutatea corporală ideală.

Unele paciente cu bulimie prezintă și o formă ascunsă de anorexie nervoasă, cu pierdere semnificativă în greutate și amenoree. Aspectele familiale și psihologice sunt aproape întotdeauna similare cu cele observate la pacientele cu anorexie nervoasă . Cu toate acestea, pacientele bulimice au o incidență mai mare a obezității cvasi-patologice; o utilizare mai mare a catharticelor și diureticelor; și un comportament mai impulsiv sau antisocial. Menstruația este de obicei menținută.

Complicațiile medicale sunt numeroase. Există raportări de dilatație gastrică și pancreatită în urma apetitului excesiv. Vărsăturile pot provoca probleme dentare, faringită, esofagită, aspirație și dezechilibre electrolitice. Abuzul de cathartice și diuretice duce, de asemenea, la dezechilibre electrolitice sau deshidratare. Constipația și hemoroizii sunt frecvente.

► Tratament

Tratamentul bulimiei nervoase și al bulimarexiei necesită sprijin și psihoterapie. Au fost utilizate terapii individuale, de grup, familiale și comportamentale. Antidepresivele pot fi benefice . Cele mai bune rezultate se obțin cu clorhidrat de fluoxetină și alți inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).

Deși moartea cauzată de bulimie este rară, prognosticul psihiatric pe termen lung pentru bulimia severă este mai rău decât cel pentru anorexia nervoasă.

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

► Când să se facă referire

Fiecare pacient diagnosticat cu bulimie necesită tratament simultan din partea unui psihiatru.

Asociația Americană de Dietetică. Poziția Asociației Americane de Dietetică: Intervenție nutrițională în tratamentul anorexiei nervoase , bulimiei nervoase și altor tulburări de alimentație. J Am Diet Assoc. 2006 Dec;106(12):2073-82. [PMID: 17186637]

Crow SJ și colab. Mortalitate crescută în bulimia nervoasă și alte tulburări de alimentație. Am J Psychiatry. Decembrie 2009;166(12):1342-6. [PMID: 19833789]

Krysanki VL și colab. Recenzie a studiilor clinice controlate de tratament psihoterapeutic pentru tulburarea de alimentație compulsivă. Psychol Rep. 2008 Apr;102(2): 339-68. [PMID: 18567205]

le Grange D și colab. O comparație randomizată controlată între tratamentul bazat pe familie și psihoterapia de susținere pentru bulimia nervoasă adolescentină . Arch Gen Psychiatry. 2007 sept.;64(9): 1049-56. [PMID: 17768270]

Schmidt U și colab. Un studiu controlat randomizat privind autoîngrijirea ghidată de terapia familială și terapia cognitiv-comportamentală pentru adolescenții cu bulimie nervoasă și tulburări înrudite. Am J Psychiatry. 2007 Apr;164(4):591-8. [PMID: 17403972]

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI VITAMINELOR

DEFICIENȚĂ DE TIAMINĂ (B1)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Mai frecventă la persoanele cu alcoolism cronic.

► Simptome precoce de anorexie, crampe musculare, parestezii, iritabilitate.

► Sindroame avansate de insuficiență cardiacă cu debit cardiac ridicat („beriberi umed"), afecțiuni ale nervilor periferici și sindromul Wernicke-Korsakoff („beriberi uscat").

► Generalități

În Statele Unite, deficitul de tiamină se datorează în mare măsură alcoolismului. Pacienții cu alcoolism cronic sunt predispuși la un aport alimentar scăzut de tiamină și la anomalii în absorbția, metabolismul și depozitarea acestei vitamine. Deficitul de tiamină este, de asemenea, asociat cu malabsorbție, dializă și alte cauze de malnutriție proteino-energetică cronică. La pacienții cu status marginal de tiamină, administrarea de soluții intravenoase de glucoză poate declanșa un deficit al acestei vitamine.

► Manifestări clinice

Primele semne ale deficitului de tiamină sunt anorexia, crampele musculare, paresteziile și iritabilitatea. Deficiența avansată afectează în principal sistemul cardiovascular („beriberi umed") sau sistemul nervos („beriberi uscat"). Beriberi-ul umed apare atunci când deficitul de tiamină este însoțit de efort fizic intens și aport ridicat de carbohidrați. Beriberi-ul uscat se manifestă ca o deficiență a acestei vitamine însoțită de inactivitate și aport caloric scăzut.

Beriberi-ul umed este caracterizat prin vasodilatație periferică intensă care produce insuficiență cardiacă cu debit cardiac ridicat, cu dispnee, tahicardie, cardiomegalie, edem pulmonar și edem periferic, cu extremități fierbinți care imită celulita.

Beriberi-ul uscat afectează atât sistemul nervos central, cât și pe cel periferic. Implicarea tipică a nervilor periferici constă în neuropatie motorie și senzorială simetrică, cu durere, parestezii și pierderea reflexelor. Picioarele sunt mai frecvent afectate decât brațele. Implicarea sistemului nervos central provoacă sindromul Wernicke-Korsakoff. Encefalopatia Wernicke constă în nistagmus care progresează spre oftalmoplegie, ataxie truncală și confuzie. Sindromul Korsakoff include amnezie, mitomanie și dificultăți de învățare.

Diagnostic

Există mai multe teste pentru a evalua deficitul de tiamină. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, răspunsul clinic la tratamentul empiric cu această vitamină este utilizat pentru a susține diagnosticul deficitului. Cele mai frecvente și ușor disponibile teste biochimice sunt măsurarea activității transketolazei eritrocitare și a excreției urinare de tiamină. Un coeficient de activitate a transketolazei mai mare de 15-20% sugerează deficit de vitamină.

► Tratament

Deficitul se tratează cu doze parenterale mari de tiamină. Se administrează intravenos zilnic, în primele zile, între cincizeci și o sută de mg, urmate de doze orale zilnice de 5 până la 10 mg. În același timp, toți pacienții trebuie să primească doze terapeutice de alte vitamine hidrosolubile. Deși tratamentul duce la o rezoluție completă în jumătate din cazuri (25% imediat și 25% după câteva zile), cealaltă jumătate ating doar o rezoluție parțială sau deloc.

► Când să se facă referire

Pacienții cu semne de beriberi sau sindrom Wernicke-Korsakoff trebuie îndrumați către un neurolog.

TOXICITATEA TIAMINEI

Nu se cunosc efecte toxice ale tiaminei.

Clements RH și colab. Incidența deficitului de vitamine după bypass gastric laparoscopic Roux-en-Y într-un spital universitar. Am Surg. Decembrie 2006;72(12):1196-202. [PMID: 17216818]

Francini-Pesenti F și colab. Encefalopatia Wernicke în timpul nutriției parenterale. J Parenter Enteral Nutr. 2007 ian.-feb.; 31(1):69-71. [PMID: 17202444]

Harper C. Deficitul de tiamină (vitamina B1) și leziunile cerebrale asociate sunt încă frecvente în întreaga lume, iar prevenirea este simplă și sigură! Eur J Neurol. Octombrie 2006; 13(10):1078-82. [PMID: 16987159]

Malone M. Suplimente nutritive recomandate pentru pacienții supuși chirurgiei bariatrice. Ann Pharmacother. Decembrie 2008;42(12):1851-8. [PMID: 19017827]

DEFICIENCIA DE RIBOFLAVINA (B 2)

► Manifestări clinice

Deficitul de riboflavină apare aproape întotdeauna în combinație cu deficiențe ale altor vitamine. Dieta inadecvată, interacțiunile cu diverse medicamente, alcoolismul și alte cauze ale malnutriției proteico-energetice sunt principalele surse ale deficitului de riboflavină.

Manifestările acestei deficiențe sunt cheiloza, stomatita angulară, glosita, dermatita seboreică, slăbiciune, vascularizația corneană și anemia.

Diagnostic

Deficitul de riboflavină poate fi confirmat prin măsurarea enzimei glutation reductază eritrocitară dependentă de riboflavină. Coeficienții de activitate >1,2 până la 1,3 sugerează un deficit al

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

acestei vitamine. De asemenea, se pot măsura excreția urinară de riboflavină și concentrațiile serice de flavine plasmatice și eritrocitare.

► Tratament

Deficitul de riboflavină este de obicei tratat empiric atunci când se suspectează diagnosticul. Se tratează ușor cu alimente precum carne, pește și produse lactate sau cu preparate orale ale vitaminei. O doză zilnică de 5 până la 15 mg este suficientă până la dispariția manifestărilor clinice; poate fi administrată și parenteral, dar este puțin solubilă în soluții apoase.

TOXICITATEA RIBOFLAVINEI

Riboflavina nu are efecte toxice cunoscute.

Chuang CZ și colab. Efectele suplimentării cu riboflavină și acid folic asupra nivelurilor plasmatice de homocisteină la subiecții sănătoși. Am J Med Sci. 2006 Feb;331(2):65-71. [PMID: 16479177]
Dainty JR și colab. Cuantificarea biodisponibilității riboflavinei din alimente prin utilizarea marcajelor cu izotopi stabili și a modelării cinetice. Am J Clin Nutr. 2007 iunie;85(6):1557-64. [PMID: 17556693]
McNulty H și colab. Aportul și statusul acidului folic și al vitaminelor B înrudite: considerații și provocări în atingerea stării optime. Br J Nutr. 2008 iunie;99(Supliment 3):S48-54. [PMID: 18598588]

DEFICIENȚĂ DE ACID NICOTINIC

► Generalități

Acidul nicotinic este, de asemenea, un termen generic pentru alți derivați cu activitate nutrițională similară. Spre deosebire de majoritatea celorlalte vitamine, acesta poate fi sintetizat din aminoacidul triptofan. Acidul nicotinic este o componentă esențială a coenzimelor nicotinamid adenin dinucleotidă și nicotinamid adenin dinucleotidă fosfat, care participă la numeroase reacții de oxidare-reducere. Principalele surse alimentare de acid nicotinic sunt alimentele bogate în proteine care conțin triptofan, precum și multe cereale, legume și produse lactate.

Acidul nicotinic este utilizat pentru tratarea hipercolesterolemiei și hipertrigliceridemiei. Dozele zilnice de 3 până la 6 g pot determina reduceri semnificative ale concentrațiilor de LDL și VLDL, precum și creșteri ale HDL. Niacinamida (forma de acid nicotinic utilizată în mod obișnuit pentru tratarea deficienței sale) nu are efectele hipolipemiante ale acidului nicotinic. Anterior, deficitul de acid nicotinic apărea atunci când porumbul, deficitar în triptofan și acid nicotinic, era principala sursă de calorii. În prezent, cele mai frecvente cauze ale acestui deficit de vitamine sunt alcoolismul și interacțiunile dintre nutrienți și medicamente. Deficitul de acid nicotinic poate rezulta și din tulburări metabolice congenitale.

► Manifestări clinice

Ca și în cazul altor vitamine B, manifestările timpurii ale deficitului de acid nicotinic sunt nespecifice. Printre afecțiunile frecvente se numără anorexia, slăbiciunea, iritabilitatea, inflamația orală, glosita, stomatita și pierderea în greutate. Deficiența mai avansată produce triada tipică a pelagraei: dermatită, diaree și demență. Dermatita este simetrică și afectează zonele expuse la soare. Leziunile cutanate sunt întunecate, uscate și descuamate. Demența începe cu insomnie, iritabilitate și apatie și progresează spre confuzie, pierderea memoriei, halucinații și psihoză. Diareea poate fi severă și poate provoca malabsorbție din cauza atrofiei vilozităților intestinale. Pelagra avansată poate fi fatală.

Diagnostic

La debutul deficitului, diagnosticul necesită un indice ridicat de suspiciune și confirmarea deficitului de acid nicotinic. Metaboliții acidului nicotinic, în special *N* -metilnicotinamida, pot fi măsurați în urină. Concentrațiile scăzute sugerează deficitul de acid nicotinic, dar pot fi observate și la persoanele cu malnutriție generalizată. Concentrațiile serice și eritrocitare de nicotinamid adenin dinucleotidă și nicotinamid adenin dinucleotidă fosfat sunt, de asemenea, scăzute, dar nespecifice. În cazuri avansate, diagnosticul de pelagra poate fi stabilit pe baza manifestărilor clinice.

► Tratament

Deficitul de vitamine poate fi tratat eficient cu acid nicotinic administrat oral, aproape întotdeauna sub formă de nicotinamidă. Doze cuprinse între 10 și 150 mg zilnic au fost administrate fără dificultate .

Toxicitatea acidului nicotinic

în cazul administrării dozelor mari de acid nicotinic utilizate pentru tratarea hiperlipidemiei. Acestea includ înroșirea pielii (care este parțial prevenită prin administrarea prealabilă de aspirină, 325 mg/zi, și utilizarea de preparate cu eliberare prelungită) și iritația gastrică. Creșterea enzimelor hepatice, hiperglicemia și guta sunt reacții adverse mai puțin frecvente.

Alsheikh-Ali AA și colab. Siguranța lovastatinei/niacinei cu eliberare prelungită în comparație cu lovastatina administrată singură, atorvastatina administrată singură, pravastatina administrată singură și simvastatina administrată singură (din Sistemul de raportare a evenimentelor adverse al Administrației pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite). Am J Cardiol. 1 februarie 2007;99(3): 379-81. [PMID: 17261402]
Guyton JR. Niacina în prevenția cardiovasculară: mecanisme, eficacitate și siguranță. Curr Opin Lipidol. 2007 Aug;18(4):415-20. [PMID: 17620858]
McKenney JM și colab. Efecte comparative asupra nivelurilor lipidice ale terapiei combinate cu o statină și niacină cu eliberare prelungită sau ezetimib versus o statină în monoterapie (studiul COMPELL). Ateroscleroză. Iunie 2007;192(2): 432-7. [PMID: 17239888]
Taylor AJ. Niacină cu eliberare prelungită sau ezetimib și grosimea intimă-medie carotidă. N Engl J Med. 26 noiembrie 2009;361(22): 2113-22. [PMID: 19915217]

DEFICIENȚĂ DE VITAMINĂ B $_6$

Deficitul de vitamina $_{B6}$ apare cel mai adesea ca urmare a interacțiunilor medicamentoase, în special cu izoniazidă, cicloserină, penicilamină și contraceptive orale, sau din cauza alcoolismului . Mai multe tulburări metabolice congenitale și alte sindroame care răspund la piridoxină (în special anemia sensibilă la piridoxină) nu sunt în mod clar cauzate de un deficit al acestei vitamine, dar se ameliorează adesea cu doze mari de aceasta. Ocazional, pacienții cu imunodeficiență variabilă comună au un deficit concomitent de vitamina B6 . Studiile clinice au arătat că suplimentarea cu vitamina $_{B6}$ combinată cu alte vitamine B nu are niciun beneficiu în ceea ce privește rezultatele bolilor cardiovasculare.

Toxicitatea vitaminei $_{B6}$

Unii pacienți care primesc doze mari de vitamina B6 $_{dezvoltă\ neuropatie}$ senzorială , uneori ireversibilă. Deși majoritatea subiecților au luat 200 mg sau mai mult pe zi, există cazuri la persoane care au luat doar 200 mg zilnic.

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

Biewirth J și colab. Asocierea imunodeficienței variabile comune cu deficitul de vitamina B6. Eur J Clin Nutr. 2008 Mar;62(3):332-5. [PMID: 17311052]
Hisano M și colab. Deficitul de vitamina B6 și anemia în timpul sarcinii. Eur J Clin Nutr. 18 noiembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19920848]
Keith ME și colab. Deficit de vitamina B la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. J Am Diet Assoc. 2009 august;109(8):1406-10. [PMID: 19631047]
Kumar N. Neuropatii nutriționale. Neurol Clin. 2007 Feb; 25(1):209-55. [PMID: 17324726]
Peeters AC și colab. Nivel scăzut de vitamina B6 , și nu concentrația plasmatică de homocisteină , ca factor de risc pentru anevrismul aortic abdominal: un studiu retrospectiv de caz-control. J Vasc Surg. 2007 Apr;45(4):701-5. [PMID: 17398378]
Raman G și colab. Heterogenitatea și lipsa studiilor de bună calitate limitează asocierea dintre folat, vitaminele B-6 și B-12 și funcția cognitivă. J Nutr. 2007 Jul;137(7):1789-94. [PMID: 17585032]
Spinneker A și colab. Statusul, deficitul și consecințele vitaminei B6 - o prezentare generală. Nutr Hosp. 2007 ian.-feb.;22(1):7-24. [PMID: 17260529]

► Manifestări clinice

Deficitul de vitamina B6 provoacă un sindrom clinic similar cu cel observat în cazul deficiențelor altor vitamine B, cum ar fi inflamația orală, glosita, cheiloza, slăbiciunea și iritabilitatea. Deficitul sever poate provoca neuropatie periferică, anemie și convulsii. Studii recente sugerează o posibilă legătură între nivelurile scăzute de vitamina B6 și diverse afecțiuni clinice, inclusiv boli cardiovasculare, tulburări inflamatorii și anumite tipuri de cancer.

Diagnostic

Diagnosticul deficitului de vitamina B6 poate fi confirmat prin măsurarea concentrației de fosfat de piridoxal în sânge. - Concentrațiile normale sunt mai mari de 50 ng/ml.

► Tratament

Tratamentul eficient pentru această deficiență include suplimentarea orală a vitaminelor. Dozele de 10 până la 20 mg zilnic sunt de obicei suficiente, deși unii pacienți care iau medicamente care interferează cu metabolismul piridoxinei necesită doze de până la 100 mg zilnic. Tulburările metabolice congenitale și sindroamele care răspund la piridoxină necesită adesea doze de până la 600 mg zilnic.

Vitamina B6 trebuie întotdeauna prescrisă pacienților care primesc medicamente (cum ar fi izoniazida) care interferează cu metabolismul piridoxinei pentru a preveni deficitul de piridoxină. Acest lucru este valabil mai ales pentru persoanele care au o dietă ușor săracă în vitamina B6 , cum ar fi vârstnicii.

VITAMINA B12 ȘI FOLAT

Vitamina B12 (cobalamina) și folatul sunt descrise în capitolul 13.

Deficit de vitamina C (acid ascorbic)

Majoritatea cazurilor de deficit de vitamina C observate în Statele Unite sunt rezultatul unor diete nesănătoase în rândul populației sărace din mediul urban, al persoanelor în vârstă și al alcoolicilor cronici. Persoanele cu boli cronice, cum ar fi cancerul și insuficiența renală, precum și fumătorii de țigări, sunt, de asemenea, expuse riscului.

► Manifestări clinice

Primele manifestări ale acestei deficiențe sunt nespecifice și includ stare generală de rău și slăbiciune. În stadiile mai avansate, apar semnele obișnuite ale scorbutului. Acestea sunt hemoragii perifoliculare, papule hiperkeratotice perifoliculare, peteșii și purpură, hemoragii sub formă de așchii, sângerări gingivale, hemartroză și hemoragii subperiostale. Semnele parodontale nu apar la pacienții edentati. Anemia este frecventă, iar vindecarea rănilor este anormală. Stadiile tardive ale scorbutului sunt caracterizate prin edem, oligurie, neuropatie, hemoragie intracerebrală și deces.

Diagnostic

Diagnosticul scorbutului avansat se formulează pe baza tabloului clinic al leziunilor cutanate în situații clinice.

► Tratament

Scorbutul la adulți poate fi tratat pe cale orală cu 300 până la 1.000 mg de acid ascorbic zilnic. Ameliorarea apare aproape întotdeauna în câteva zile. Studiile clinice arată că suplimentele de vitamina C nu îmbunătățesc prognosticul bolilor cardiovasculare sau al cancerului.

TOXICITATEA VITAMINEI C

Dozele foarte mari de vitamina C pot provoca iritații gastrice , flatulență sau diaree. Pietrele la rinichi cauzate de oxalat reprezintă o problemă teoretică, deoarece acidul ascorbic este metabolizat în oxalat, dar nu există raportări frecvente despre dezvoltarea de pietre.

Vitamina C poate, de asemenea, să interfereze cu testele de diagnostic de rutină, deoarece induce rezultate fals negative pentru sângele ocult în materiile fecale și rezultate fals pozitive și negative la testele de glucoză din urină.

Berger MM. Necesarul de vitamina C în nutriția parenterală. Gastroenterologie . 2009 noiembrie; 137(5 Suppl): S70-8. [PMID: 19874953]
Bjelakovic G și colab. Mortalitatea în studiile randomizate privind suplimentele antioxidante pentru prevenția primară și secundară: revizuire sistematică și meta-analiză. JAMA. 28 februarie 2007;297(8): 842-57. [PMID: 17327526]
Choh CT și colab. Scorbut nerecunoscut. BMJ. 17 septembrie 2009;339:b3580. [PMID: 19762412]
Douglas RM și colab. Vitamina C pentru prevenirea și tratarea răcelii comune. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 iulie;(3):CD000980. [PMID: 17636648]
Hemilă H. Vitamina C pentru răceala comună nu trebuie respinsă pe baza unor articole vechi și eronate. J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;124(4):859. [PMID: 19660806]
Li Y și colab. Noi dezvoltări și perspective terapeutice inovatoare pentru vitamina C. J Nutr. Octombrie 2007;137(10):2171-84. [PMID: 17884994]
Popovich D și colab. Scorbut: uitat, dar cu siguranță nu a dispărut. J Pediatr Health Care. 2009 noiembrie-decembrie;23(6):405-15. [PMID: 19875028]

DEFICIENȚĂ DE VITAMINĂ A

► Manifestări clinice

Deficitul de vitamina A este unul dintre cele mai frecvente - sindroame de deficit de vitamine, în special în țările în curs de dezvoltare. În multe dintre aceste regiuni, este principala cauză de orbire. În Statele Unite, deficitul de vitamina A se datorează aproape întotdeauna sindroamelor de malabsorbție sau utilizării excesive a laxativelor pe bază de ulei mineral; este mai frecvent la vârstnici și la persoanele sărace din mediul urban.

Orbirea nocturnă este primul simptom. Semnele precoce includ uscăciunea conjunctivală (xeroză) și apariția unor mici pete albe pe conjunctivă (pete Bitot). Ulcerația și necroza corneei

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

(keratomalacie), perforația, endoftalmita și orbirea sunt manifestări tardive. În plus, pot apărea xeroză, hiperkeratinizarea pielii și pierderea gustului.

Diagnostic

Dificultatea de adaptare la întuneric este un indicator important al deficitului de vitamina A. Concentrațiile serice sub limita normală de 30 până la 65 mg/100 ml sunt frecvent observate în deficiența avansată.

► Tratament

Orbirea nocturnă, vindecarea deficitară a rănilor și alte semne de deficit precoce se rezolvă cu 30.000 de unități internaționale de vitamina A zilnic, timp de o săptămână . Afecțiunea avansată cu afectare corneană justifică administrarea orală a 20.000 de unități internaționale/kg timp de cel puțin cinci zile.

Efectele antioxidante potențiale ale carotenului P pot fi obținute cu suplimente de 25.000 până la 50.000 de unități internaționale de caroten P.

TOXICITATEA VITAMINEI A

Ingestia excesivă de caroteni (hipercarotenoză) produce o pigmentare galben-portocalie a pielii, dar în rest este benignă.

Modificările cutanate sunt mai intense pe palme și tălpi, în timp ce scleroticele rămân albe, ceea ce distinge ușor hipercarotenoza de icter.

Pe de altă parte, excesul de vitamina A (hipervitaminoza A) poate fi extrem de toxic. Toxicitatea cronică apare aproape întotdeauna după ingerarea unor doze zilnice mai mari de 50.000 de unități internaționale/zi timp de mai mult de trei luni. Manifestările inițiale includ piele uscată și descuamată, căderea părului, ulcerații bucale, hiperostoză dureroasă, anorexie și vărsături. Constatările mai grave includ hipercalcemie, presiune intracraniană crescută cu edem papilar, dureri de cap și deficiențe cognitive, precum și hepatomegalie, care uneori progresează spre ciroză. Mai recent, excesul de vitamina A a fost, de asemenea, asociat cu un risc crescut de fractură de șold. Toxicitatea acută poate rezulta din ingerarea unor doze mari din această vitamină, cum ar fi în cazul supradozelor de medicamente sau al consumului de ficat de urs polar. Manifestările includ greață, vărsături, dureri abdominale, dureri de cap, edem papilar și letargie.

Diagnosticul este confirmat de niveluri serice crescute de vitamina A. Singurul tratament este eliminarea vitaminei A din dietă. Majoritatea semnelor și simptomelor se ameliorează în scurt timp.

Grupul de Cercetare pentru Studiul Bolilor Oculare Legate de Vârstă; SanGiovanni JP și colab. Relația dintre aportul alimentar de carotenoizi și vitamine A, E și C cu degenerescența maculară legată de vârstă într-un studiu caz-control: Raportul AREDS nr. 22. Arch Ophthalmol. 2007 sept.;125(9):1225-32. [PMID: 17846363]

Canter PH și colab. Vitaminele antioxidante A, C, E și seleniul în tratamentul artritei: o analiză sistematică a studiilor clinice randomizate. Rheumatology (Oxford). 2007 aug.;46(8): 1223-33. [PMID: 17522095]

Darlow BA și colab. Suplimentarea cu vitamina A pentru prevenirea mortalității și morbidității pe termen scurt și lung la sugarii cu greutate foarte mică la naștere. Cochrane Database Syst Rev. 17 octombrie 2007;(4): CD000501. [PMID: 17943744]

Olson CR și colab. Semnificația vitaminei A pentru funcția creierului, comportament și învățare. Mol Nutr Food Res. 13 ianuarie 2010. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20077419]

Rogovik AL și colab. Considerații privind siguranța și potențiale interacțiuni ale vitaminelor: ar trebui vitaminele considerate medicamente? Ann Pharmacother. 29 decembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20040703]

Swami HM și colab. Impactul suplimentării în masă cu vitamina A. Indian J Pediatr. 2007 mai;74(5):443-7. [PMID: 17526954]

West KP Jr și colab. Aportul de vitamina A și statusul acesteia în populațiile care se confruntă cu stres economic. J Nutr. 2010 ian;140(1):201S-7S. [PMID: 19939993]

VITAMINA D

Vitamina D este descrisă în capitolul 26. Principala sursă alimentară de vitamina D este laptele fortificat, dar expunerea pielii la lumina soarelui este, de asemenea, o resursă importantă.

DEFICIENȚĂ DE VITAMINĂ E

► Manifestări clinice

Cea mai frecventă cauză a deficitului clinic de vitamina E este malabsorbția severă, tulburarea genetică abetalipoproteinemia sau, la copii, boala hepatică colestatică cronică, atrezia biliară sau fibroza chistică. Manifestările deficitului includ areflexia, tulburările de mers, scăderea kinesteziei și a sensibilității la vibrații și oftalmoplegia.

Diagnostic

Concentrațiile plasmatice de vitamina E pot fi măsurate; intervalul normal este de 0,5 până la 0,7 mg/100 ml sau mai mare. Deoarece vitamina E este transportată în lipoproteine, concentrațiile serice trebuie interpretate în raport cu lipidele circulante.

► Tratament

Doza terapeutică optimă de vitamina E nu a fost clar definită. Dozele mari, adesea administrate parenteral, pot fi utilizate pentru ameliorarea complicațiilor neurologice observate în abetalipoproteinemie și boala hepatică colestatică. Beneficiile antioxidante potențiale ale acestei vitamine pot fi obținute cu suplimente de 100 până la 400 de unități zilnic. Cu toate acestea, studiile clinice privind administrarea suplimentară de vitamina E pentru prevenirea bolilor cardiovasculare nu au demonstrat efecte benefice.

Toxicitatea vitaminei E

Vitamina E este cea mai puțin toxică dintre vitaminele liposolubile. Doze mari, care depășesc cu mult necesarul zilnic , au fost utilizate pentru perioade lungi de timp fără efecte negative evidente, deși există raportări de greață, flatulență și diaree. Cu toate acestea, studiile clinice sugerează o rată crescută a mortalității din orice cauză în cazul suplimentării cu doze mari de vitamina E (>400 UI/zi). Dozele mari de vitamina E pot crește nevoia de vitamina K și pot provoca sângerări la pacienții care iau anticoagulante orale.

Brewer GJ. De ce terapia cu vitamina E eșuează în tratamentul bolii Alzheimer. J Alzheimers Dis. 2010 ian;19(1):27-30. [PMID: 20061623] Cook NR și colab. Un studiu factorial randomizat al vitaminelor C și E și beta-carotenului în prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare la femei: rezultate ale Studiului Cardiovascular Antioxidant la Femei. Arch Intern Med. 2007 13-27 august; 167(15): 1610-8. [PMID: 17698683]

Glynn RJ și colab. Efectele alocării aleatorii pentru suplimentarea cu vitamina E asupra apariției tromboembolismului venos: raport al Studiului privind Sănătatea Femeilor. Circulation. 25 septembrie 2007; 116(13): 1497-503. [PMID: 17846285]

Traber MG și colab. Vitamina E revizuită: validează noile date beneficiile pentru prevenirea bolilor cronice? Curr Opin Lipidol. 2008 Feb;19(1):30-8. [PMID:

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

18196984]

VITAMINA K

La vitamina K se descrie în capitolul 14. Las bacterias intestinali sintetizan esta vitamina.

TRATAMENT DIETETIC

Se pot dezvolta regimuri alimentare specifice pentru a facilita tratamentul medical al celor mai frecvente boli. În majoritatea cazurilor, este necesară consultarea unui nutriționist certificat pentru a pregăti și implementa modificări semnificative ale dietei. Medicii ar trebui să fie familiarizați cu indicațiile dietelor speciale și cu compoziția lor de bază pentru a facilita trimiterile pacienților și a maximiza aderența. Tratamentul dietetic este un proces dificil și nu toți pacienții sunt capabili să coopereze pe deplin. Solicitarea pacientului să își înregistreze aportul alimentar timp de trei până la cinci zile poate oferi o imagine clară a motivației sale, precum și informații despre aportul său actual de nutrienți.

Tratamentele dietetice pot fi împărțite în trei grupe: 1) diete care modifică consistența alimentelor; 2) cele care restricționează sau modifică nutrienții; și 3) cele care completează componentele dietei.

DIETE CARE MODIFICĂ CONSISTENȚA

► Dietă lichidă clară

Această dietă oferă o cantitate adecvată de apă, 500 până la 1.000 kcal sub formă de zaharuri simple și anumiți electroliți. Conține lipsă de fibre și necesită o digestie sau o motilitate intestinală minimă.

O dietă lichidă limpede este potrivită pentru pacienții cu ileus postoperator în rezolvare, gastroenterită acută, obstrucție intestinală parțială și ca pregătire pentru proceduri gastrointestinale diagnostice. Este adesea utilizată ca primă masă pentru persoanele care au ținut post perioade lungi de timp. Este prescrisă doar pentru perioade scurte de timp datorită conținutului său scăzut de calorii și minim de proteine.

► Dietă complet lichidă

O dietă completă cu lichide oferă o cantitate adecvată de apă și poate fi concepută pentru a furniza porția corectă de calorii și proteine. Vitaminele și mineralele, în special acidul folic, fierul și vitamina B6, sunt probabil insuficiente și trebuie administrate sub formă de suplimente. Produsele lactate, supele, ouăle și cerealele moi sunt folosite pentru a suplimenta.

Această dietă are un conținut scăzut de reziduuri și poate înlocui dieta cu lichide limpezi descrisă anterior în multe cazuri, în special la pacienții cu dificultăți de mestecare sau înghițire, obstrucții parțiale sau ca pregătire pentru anumite proceduri de diagnostic. Dietele complet lichide sunt frecvent utilizate după dietele cu lichide limpezi, ca o inovație dietetică la persoanele care au stat fără alimente pentru o perioadă lungă de timp.

► Diete moi

Dietele moi sunt concepute pentru persoanele care nu pot mesteca sau înghiți alimente tari sau aspre. Acestea constau în alimente moi, eliminând majoritatea fructelor și legumelor crude, precum și pâinea tare și cerealele. Aceste diete ajută adesea pacienții să treacă de la diete complet lichide la diete obișnuite, inclusiv cei care au suferit intervenții chirurgicale, cei care sunt prea slabi sau au prea puțini dinți pentru a mesteca o dietă obișnuită, persoanele care au suferit intervenții chirurgicale la nivelul capului și gâtului, persoanele cu stricturi esofagiene și alți pacienți cu dificultăți de mestecat sau înghițit.

O dietă moale poate fi preparată pentru a satisface toate nevoile nutriționale.

DIETE RESTRICTE ÎN NUTRIȚIUNI

Dietele pot fi concepute pentru a restricționa (sau elimina) orice nutrient sau component alimentar. Cele mai frecvente diete restrictive sunt cele care reduc sodiul, grăsimile și proteinele. Alte regimuri restrictive includ limitarea glutenului în boala celiacă, limitarea potasiului și fosforului în boala renală cronică și diverse planuri pentru alergiile alimentare.

► Diete cu conținut scăzut de sodiu

Dietele sărace în sodiu sunt utile în tratamentul hipertensiunii arteriale și al problemelor asociate, cum ar fi retenția de sodiu și edemul, în special insuficiența cardiacă congestivă, boala hepatică cronică și boala renală cronică. Restricția de sodiu este benefică cu sau fără terapie diuretică. Atunci când este utilizată împreună cu diuretice, această restricție permite doze mai mici de medicament și poate preveni efectele secundare. În special, excreția de potasiu este direct legată de livrarea de sodiu la nivelul tubului renal distal, iar restricționarea livrării de sodiu reduce pierderile de potasiu legate de diuretice.

Dietele americane tipice conțin minimum 4 până la 6 g (175 până la 260 mEq) de sodiu pe zi. O dietă fără sare adăugată conține aproximativ 3 g (132 mEq) de sodiu pe zi. O restricție mai mare poate fi obținută cu diete de 2 sau 1 g pe zi. Pacienții nu tolerează bine dietele mai restrictive și acestea sunt rareori utilizate.

Sodiul alimentar include sodiul care se găsește în mod natural în alimente, sodiul adăugat în timpul procesării alimentelor și sodiul adăugat de consumatori în timpul preparării și la masă. Fiecare dintre acești factori contribuie cu aproximativ o treime din sodiul alimentar total. Regimurile alimentare care permit 2.000 mg de sodiu pe zi sunt mai ușor de conceput și de urmat. Aceste diete elimină de obicei sarea adăugată, majoritatea alimentelor procesate și unele alimente cu conținut foarte ridicat de sodiu. Persoanele care urmează aceste diete timp de două până la trei luni își pierd pofta intensă de alimente sărate și pot continua adesea să își reducă aportul de sodiu pe termen nelimitat. Mulți pacienți cu hipertensiune arterială ușoară obțin reduceri semnificative ale tensiunii arteriale (aproximativ 5 mmHg diastolică) cu acest grad de restricție. Alți pacienți necesită o restricție mai strictă a sodiului (aproximativ 1.000 mg pe zi) pentru a obține o scădere a tensiunii arteriale.

Dietele care permit 1.000 mg de sodiu necesită restricții suplimentare asupra alegerilor alimentare obișnuite. Acum sunt disponibile produse speciale „cu conținut scăzut de sodiu” pentru a facilita aceste diete, care sunt dificil de urmat pentru majoritatea oamenilor și sunt aproape întotdeauna rezervate pacienților spitalizați și celor foarte motivați, de obicei cu boli hepatice severe și ascită, și care nu sunt spitalizați.

► Diete cu conținut scăzut de grăsimi

Dietele tradiționale cu restricție de grăsimi sunt utile în tratarea -

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

sindroamelor de malabsorbție; acestea ameliorează simptomele diareei cu steatoree, independent de anomalia fiziologică primară, prin reducerea cantității de acizi grași care ajung în colon. Gradul de restricție a grăsimilor necesar pentru controlul simptomelor trebuie individualizat. Pacienții cu malabsorbție severă pot fi limitați la 40 până la 60 g de grăsimi pe zi. Dietele care conțin 60 până la 80 g de grăsimi pe zi pot fi preparate pentru persoanele cu malabsorbție mai puțin severă.

În general, dietele sărace în grăsimi necesită ca carnea și peștele să fie consumate la grătar, la cuptor sau fierte ; pielea de la pui și pește să fie îndepărtată și aceste alimente să fie consumate ca principală sursă de proteine; consumul de produse lactate degresate; și evitarea deserturilor, sosurilor și dressingurilor.

► Diete sărace în colesterol și grăsimi saturate

Dietele care restricționează în mod specific grăsimile saturate și colesterolul din alimente reprezintă piatra de temelie a tratamentului alimentar pentru hiperlipidemie (Capitolul 28). Regimuri similare sunt recomandate pentru diabet (Capitolul 27) și pentru prevenirea bolilor coronariene (Capitolul 10). Recomandările actuale pentru prevenirea cancerului prin modificări ale dietei includ și restricția de grăsimi. Cu toate acestea, *studiul Women's Health Initiative Dietary Modification* nu a arătat niciun beneficiu semnificativ al unei diete cu conținut scăzut de grăsimi pentru controlul greutății sau prevenirea bolilor cardiovasculare sau a cancerului.

Scopul acestor diete este de a reduce grăsimile la mai puțin de 30% din calorii și de a atinge o greutate corporală normală prin restricție calorică și creșterea activității fizice. Grăsimile saturate sunt limitate la 7% din calorii, iar colesterolul alimentar la 200 mg pe zi. Grăsimile saturate pot fi înlocuite cu carbohidrați complecși sau, dacă bilanțul energetic permite, cu grăsimi mononesaturate. Grăsimile saturate alimentare, grăsimile totale și colesterolul pot fi reduse și mai mult, dar studiile sugerează că restricția extremă oferă puține avantaje pentru modificarea generală a lipidelor serice. Regimuri alimentare pentru

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

► Diete cu restricții proteice

Dietele hipoproteice sunt utilizate în principal la pacienții cu encefalopatie hepatică cauzată de boli hepatice cronice și la persoanele cu boli renale cronice avansate pentru a încetini progresia bolii și a ameliora simptomele uremiei în cazurile severe. Pacienții cu tulburări congenitale ale metabolismului aminoacizilor și alte anomalii care cauzează hiperamonemie necesită, de asemenea, restricționarea anumitor proteine sau aminoacizi.

Scopul restricției proteice este de a reduce sinteza produselor reziduale azotate. Aportul caloric trebuie să fie adecvat pentru a facilita utilizarea eficientă a proteinelor alimentare. Aceste proteine ar trebui să aibă o valoare biologică ridicată și să fie în cantitate suficientă pentru a satisface cerințele minime. Dieta majorității persoanelor ar trebui să conțină cel puțin 0,6 g/kg de proteine pe zi. Pacienții cu encefalopatie care nu răspund la acest grad de restricție sunt puțin probabil să răspundă la o reducere mai severă.

Diete nutritive suplimentare

► Dietă bogată în fibre

Fibrele alimentare sunt alcătuite dintr-un grup de constituenți vegetali care sunt rezistenți la digestie în tractul digestiv. Dietele americane tipice conțin aproximativ 5 până la 10 grame de fibre pe zi. Datele epidemiologice sugerează că populațiile care consumă cantități mai mari de fibre au o incidență mai mică a anumitor boli digestive, cum ar fi diverticulita și cancerul de colon. În prezent, majoritatea autorilor recomandă un aport crescut de fibre pentru menținerea unei sănătăți bune.

Dietele bogate în fibre (20 până la 35 g/zi) sunt, de asemenea, frecvent utilizate în tratamentul diferitelor tulburări digestive, în special al sindromului de intestin iritabil și al diverticulitei recurente. De asemenea, pot fi benefice pentru scăderea nivelului de glucoză din sânge la diabetici și reducerea colesterolului seric la persoanele cu hipercolesterolemie. Astfel de diete includ un consum crescut de fructe și legume proaspete; cereale integrale; leguminoase și semințe; și produse din tărâțe. Unii pacienți preferă să ia semințe de psyllium (două linguriță pe zi) sau tărâțe naturale (jumătate de cană pe zi).

► Diete bogate în potasiu

Dietele cu suplimente de potasiu sunt cel mai adesea utilizate pentru a compensa pierderea de potasiu cauzată de diuretice. Deși astfel de pierderi pot fi parțial prevenite prin doze mai mici din aceste medicamente, restricție concomitentă de sodiu și diuretice care economisesc potasiu, unele persoane au nevoie de potasiu suplimentar pentru a preveni hipokaliemia. Dietele bogate în potasiu au, de asemenea, un efect antihipertensiv direct. Dietele americane tipice conțin aproximativ 3 g (80 mEq) de potasiu pe zi. Dietele bogate în potasiu conțin de obicei 4,5 până la 7 g (120 până la 180 mEq) pe zi.

Majoritatea fructelor, legumelor și sucurilor acestora conțin concentrații mari de potasiu. Suplimentul de potasiu poate fi obținut și cu înlocuitori de sare care conțin acest element (până la 20 mEq într-un sfert de linguriță) sau sub formă de KCl în soluție sau capsule, dar acest lucru este rareori necesar dacă se respectă măsurile menționate pentru prevenirea pierderilor și se administrează suplimente de potasiu.

► Diete cu conținut ridicat de calciu

Recent, s-a recomandat un aport alimentar suplimentar de calciu pentru a preveni și trata hipertensiunea arterială și pentru a preveni osteoporoza și cancerul de colon în postmenopauză. Cu toate acestea, recenta *Inițiativă pentru Sănătatea Femeii* a sugerat că - suplimentele de calciu și vitamina D nu previn fracturile sau cancerul de colon. Cu toate acestea, multe autorități recomandă un aport de 1 g de calciu pe zi pentru majoritatea adulților și de 1,5 g zilnic pentru femeile în postmenopauză. Aportul zilnic mediu în Statele Unite este de 700 mg.

Produsele lactate sunt principalele surse alimentare de calciu în Statele Unite. Pacienții cu intoleranță la lactoză care nu pot consuma produse lactate lichide tolerează uneori produsele lactate nelichide, cum ar fi brânza și iaurtul. Legumele cu frunze verzi și peștele conservat cu oase conțin, de asemenea, concentrații mari de calciu, deși acesta din urmă este bogat în sodiu.

Dansinger ML și colab. Meta-analiză: efectul consilierii dietetice pentru pierderea în greutate. Ann Intern Med. 3 iulie 2007; 147(1):41 -50. [PMID: 17606960]

Delahanty LM și colab. Implicațiile programului de prevenire a diabetului și ale studiilor clinice Look AHEAD pentru intervențiile asupra stilului de viață. J Am Diet Assoc. 2008 Apr;108(4 Suppl 1):S66-72. [PMID: 18358260]

Ebbeling CB și colab. Efectele unei încărcături glicemice scăzute față de dieta cu conținut scăzut de grăsimi la adulții tineri obezi: un studiu randomizat. JAMA. 16 mai 2007;297(19):2092-102. [PMID: 17507345]

Esposito K și colab. Efectele unei diete mediteraneene asupra necesității terapiei medicamentoase antihiperglicemice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 1 septembrie 2009;151(5): 306-14. [PMID: 19721018]

Helsel DL și colab. Compararea tehnicilor de automonitorizare a comportamentelor alimentare și de exerciții fizice asupra pierderii în greutate într-o intervenție bazată pe corespondență . J Am Diet Assoc. Octombrie 2007; 107(10): 1807-10. [PMID: 17904942]

Ho-Pham LT și colab. Efectul dietelor vegetariene asupra densității minerale osoase: o meta-analiză bayesiană. Am J Clin Nutr. Octombrie 2009;90(4):943-50. [PMID: 19571226]

Howard BV și colab. Dietă cu conținut scăzut de grăsimi și modificări ale greutății pe parcursul a 7 ani: Studiul privind modificarea dietei în cadrul Inițiativei pentru Sănătatea Femeilor. JAMA. 4 ianuarie 2006;295(1):39-49. [PMID: 16391215]

Mente A și colab. O analiză sistematică a dovezilor care susțin o legătură cauzală între factorii alimentari și bolile coronariene. Arch Intern Med. 13 aprilie 2009;169(7):659-69. [PMID: 1936499]

Pan Y și colab. Dietă hipoproteică pentru nefropatia diabetică: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Am J Clin Nutr. 2008 sept.;88(3):660-6. [PMID: 18779281]

Pedersen SD și colab. Placă de control al porțiilor pentru pierderea în greutate la pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2: un studiu clinic controlat. Arch Intern Med. 25 iunie 2007;167(12):1277-83. [PMID: 17592101]

Sacks FM și colab. Comparație între dietele de slăbire cu diferite compoziții de grăsimi, proteine și carbohidrați. N Engl J Med. 26 februarie 2009;360(9):859-73. [PMID: 19246357]

Westman EC și colab. Nutriție și metabolism cu conținut scăzut de carbohidrați. Am J Clin Nutr. 2007 Aug;86(2):276-84. [PMID: 17684196]

Zivkovic AM și colab. Revizuire comparativă a dietelor pentru sindromul metabolic : implicații pentru steatohepatită nonalcoolică. Am J Clin Nutr. 2007 Aug;86(2):285-300. [PMID: 17684197]

APOYO NUTRICIONAL

Suportul nutrițional reprezintă furnizarea de nutrienți pacienților care nu își pot satisface nevoile nutriționale printr -o dietă standard. Nutrienții pot fi administrați enteral, prin suplimente nutritive orale, prin sonde de alimentare nazogastrice și nazoduodenale și prin enterostomie; se poate utiliza și administrarea parenterală, cu linii sau catetere plasate în vene periferice sau centrale, respectiv. Tehnicile actuale de suport nutrițional permit un aport adecvat de nutrienți pentru aproape toți pacienții. Cu toate acestea, acest suport ar trebui utilizat numai dacă este probabil să îmbunătățească prognosticul clinic al pacientului. Costurile financiare și riscurile efectelor adverse trebuie evaluate în raport cu beneficiile potențiale ale îmbunătățirii stării nutriționale în fiecare situație clinică.

GHIDURI PENTRU SPRIJIN NUTRIȚIONAL

Indicațiile precise pentru suportul nutrițional sunt încă subiect de dezbatere. Majoritatea autorilor sunt de acord că suportul nutrițional este indicat la cel puțin patru grupuri de pacienți adulți: 1) cei cu sindroame intestinale defectuoase; 2) cei în stări hipercatabolice severe și prelungite (de exemplu, din cauza arsurilor extinse, a traumatismelor multiple, a ventilației mecanice); 3) cei care necesită repaus intestinal terapeutic prelungit; și 4) cei cu malnutriție proteino-energetică severă și o boală tratabilă care a dus la o pierdere în greutate mai mare de 25%.

A fost dificil să se verifice eficacitatea suportului nutrițional în tratamentul majorității celorlalte boli. În astfel de situații, nu a fost posibil să se demonstreze un avantaj clar al tratamentului cu suport nutrițional comparativ cu tratamentul fără acesta.

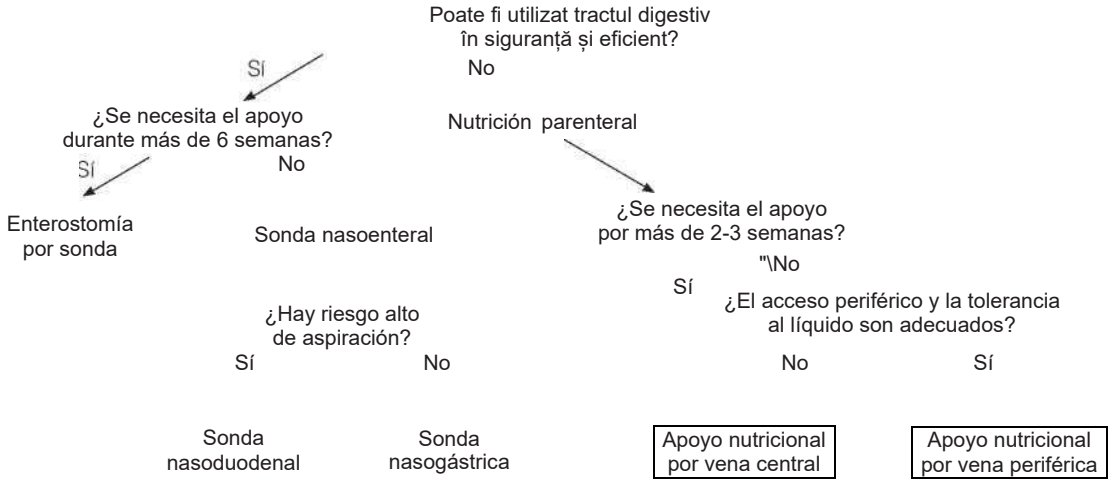
Societatea *Americană pentru Nutriție Parenterală și Enterală* a publicat recomandări pentru utilizarea rațională a suportului nutrițional. Acestea subliniază necesitatea individualizării deciziei de inițiere a suportului nutrițional după evaluarea riscurilor și costurilor în raport cu beneficiile pentru fiecare pacient. De asemenea, ele întăresc necesitatea identificării pacienților malnutriți cu risc crescut prin evaluare nutrițională.

METODE DE SPRIJIN NUTRIȚIONAL

Pentru a selecta cel mai potrivit tip de suport nutrițional, este esențial să se ia în considerare funcția digestivă, durata așteptată a suportului și probabilitatea ca metoda să satisfacă nevoile nutriționale ale fiecărui pacient. Metoda aleasă ar trebui să satisfacă aceste nevoi cu cel mai mic risc și cost posibil. În majoritatea cazurilor, alimentația enterală este mai sigură și mai puțin costisitoare și oferă avantaje fiziologice semnificative. Figura 29-1 prezintă un algoritm pentru selectarea celui mai potrivit suport nutrițional.

Înainte de inițierea suportului nutrițional enteral specializat, trebuie făcute încercări de suplimentare a aportului oral. Luarea în considerare a preferințelor pacientului, a orelor de masă, a procedurilor de diagnostic și a administrării medicamentelor, precum și utilizarea alimentelor aduse la spital de către familie și prieteni, crește adesea aportul oral. Pacienții care nu pot mânca suficient la ore regulate de masă pentru a-și satisface nevoile nutriționale pot primi **suplimente orale** sub formă de gustări sau băuturi hipocalorice . Sunt disponibile suplimente orale cu compoziții nutriționale variate, permițând diete individualizate în funcție de nevoile clinice specifice (vezi mai jos). Conținutul de fibre și lactoză, densitatea calorică, concentrațiile de proteine, profilurile de aminoacizi, vitamina K și calciul pot fi modificate după cum este necesar.

Pacienții care nu pot primi o nutriție orală suficientă , care și-au păstrat funcția digestivă și îndeplinesc criteriile pentru suport nutrițional, sunt eligibili pentru **alimentația prin sondă** . Sondele de alimentare cu diametru mic sunt plasate prin nas în stomac sau duoden. Persoanele care sunt capabile să stea în șezut în pat și să își protejeze căile respiratorii primesc de obicei alimentație gastrică. Pacienții care nu își pot proteja căile respiratorii în acest fel.



▲ **Figura 29-1.** Arborele decizional pentru metoda de suport nutrițional.

Tabelul 29-1. Soluții enterale.

Complet
Amestecat
Proteine integrale, cu lactoză
Proteine integrale, fără lactoză, reziduuri reduse:
1 kcal/ml
1,5 kcal/ml
2 kcal/ml
Bogat în azot: >15% din totalul caloriilor provine din proteine
Proteine integrale, fără lactoză, cu conținut ridicat de reziduuri:
1 kcal/ml
Pe bază de peptide sau aminoacizi definiți prin mijloace chimice
Formule pentru „boli specifice”
Insuficiență renală: cu aminoacizi esențiali
Malabsorbție: cu trigliceride cu lanț mediu
Insuficiență respiratorie: >50% din calorii sub formă de grăsimi
Encefalopatie hepatică: cu cantități mari de aminoacizi cu lanț ramificat
Incomplet (modular)
Proteine
Carbohidrați
Grăsime
Vitamine
Minerale

Notă: Există mai multe mărci comerciale disponibile pentru toate aceste formule .

Pacienții care necesită alimentație adecvată trebuie hrăniți pe cale nazoduodenală, deoarece prezintă un risc mai mare de aspirație. În general, este fezabilă introducerea sondei de alimentare în duoden dacă se lasă o extensie suplimentară a sondei în stomac și pacientul este plasat în decubit lateral drept. Metoclopramida, 10 mg intravenos, poate fi administrată cu 20 de minute înainte de plasare și apoi continuată la fiecare 6 ore pentru a facilita trecerea prin pilor. Unele persoane necesită ghidaj fluoroscopic sau endoscopic pentru a introduce sonda distal de pilor. Plasarea sondelor nazogastrice, în special a sondelor nazoduodenale, trebuie confirmată cu o radiografie înainte de administrarea soluțiilor de hrănire.

Sondele de alimentare pot fi plasate și direct în tractul digestiv folosind **enterostomii cu sondă** . Majoritatea enterostomiilor cu sondă sunt plasate la pacienții care necesită suport nutrițional enteral pe termen lung. Gastrostomia are avantajul de a permite alimentarea în bolus, în timp ce jejunostomia necesită perfuzie continuă. La fel ca alimentația nazogastrică, gastrostomia trebuie utilizată numai la pacienții cu risc scăzut de aspirație. De asemenea, poate fi plasată percutan cu asistență endoscopică. Această sondă este apoi avansată în jejun. Enterostomiile cu sondă pot fi plasate și în timpul unei proceduri chirurgicale.

Persoanele care necesită suport nutrițional, dar nu au funcția digestivă, ar trebui să primească **nutriție parenterală** . Majoritatea pacienților primesc nutriție parenterală printr-o venă centrală, de obicei vena subclaviculară. În unele cazuri, se pot utiliza vene periferice, dar acestea sunt rareori tolerate mai mult de câteva săptămâni din cauza osmolalității ridicate a soluțiilor parenterale.

Suportul nutrițional intravenos periferic este cel mai adesea utilizat la pacienții cu funcție digestivă afectată care necesită suport imediat, dar a căror stare clinică se așteaptă să se îmbunătățească în decurs de una până la două săptămâni, permițând alimentația enterală. Acest tip de suport nutrițional se administrează prin - catetere intravenoase standard. Soluțiile trebuie să includă întotdeauna lipide și glucoză combinate cu aminoacizi pentru a furniza o cantitate adecvată de calorii non-proteice. Reacțiile adverse grave sunt mai puțin frecvente, dar există o incidență crescută a flebitei și infiltrației cateterului intravenos.

Suportul nutrițional venos central se administrează prin - catetere intravenoase introduse percutan, utilizând o tehnică aseptică. Plasarea corectă în vena cavă superioară este documentată printr-o radiografie înainte de administrarea soluției. Cateterele trebuie întreținute cu atenție de către personal medical cu experiență și utilizate doar pentru suport nutrițional, pentru a preveni infecțiile și alte complicații legate de cateter.

NEVOI NUTRIȚIONALE

Nevoile nutriționale ale fiecărui pacient trebuie calculate independent de metoda de suport nutrițional. În aproape toate situațiile, soluțiile cu aceeași valoare nutrițională pot fi preparate pentru administrare enterală și parenterală, dar trebuie luate în considerare diferențele de absorbție. O soluție completă pentru suport nutrițional conține apă, calorii, aminoacizi, electroliți, vitamine, minerale și acizi grași esențiali.

► Apă

La majoritatea oamenilor, necesarul de apă se calculează luând în considerare 1.500 ml pentru primii 20 kg de greutate corporală, plus 20 ml pentru fiecare kilogram suplimentar pentru fiecare 20 kg următori. Pierderile ulterioare trebuie compensate pe măsură ce apar. La pacienții adulți de dimensiuni medii, necesarul de lichide este de 30 până la 35 ml/kg sau aproximativ 1 ml/kcal de energie necesară (vezi mai jos).

► Calorii

Necesarul energetic se calculează folosind una din trei metode: 1) cu ecuații standard pentru a calcula consumul energetic brut (BEE) plus caloriile suplimentare corespunzătoare activității și bolii; 2) printr-un calcul simplu bazat pe calorii per kg de greutate corporală; sau 3) prin măsurarea cheltuielilor energetice folosind calorimetria indirectă.

Cheltuielile energetice (EE) pot fi estimate folosind **ecuația Harris-Benedict** . La bărbați, EE = 666 + (13,7 x greutatea în kilograme) + (5 x înălțimea în centimetri) - (6,8 x vârsta în ani). La femei, EE = 655 + (9,5 x greutatea în kilograme) + (1,8 x înălțimea în centimetri) - (4,7 x vârsta în ani). La pacienții malnutriți, trebuie utilizată greutatea reală; la pacienții obezi, trebuie utilizată greutatea corporală ideală. La majoritatea pacienților, 20 până la 50% din caloriile care depășesc EE sunt administrate sub formă de calorii neproteice pentru a acoperi cheltuielile energetice în timpul activității sau cauzate de boală. Câțiva pacienți au cheltuieli energetice mai mari de 150% din cheltuielile energetice bazale.

Necesarul energetic poate fi calculat și prin înmulțirea greutății reale în kg (la subiecții obezi, greutatea corporală ideală) cu 30 până la 35 kcal.

Aceste două metode oferă estimări imprecise ale cheltuielilor energetice reale, în special la persoanele cu pierderi semnificative în greutate, supraponderalitate considerabilă sau afecțiuni foarte grave. Studiile care utilizează calorimetria indirectă au arătat că până la 30 până la 40% dintre subiecți au măsurat cheltuieli energetice cu 10% mai mari sau mai mici decât valorile calculate. Calorimetria indirectă ar trebui utilizată pentru determinarea precisă a cheltuielilor energetice.

► Proteine

Necesarul de proteine și cel energetic sunt strâns legate. Cu un aport caloric adecvat, majoritatea oamenilor pot obține între 0,8 și 1,2 g de proteine per kg pe zi. Persoanele aflate sub stres moderat până la sever ar trebui să primească până la 1,5 g/kg pe zi. Ca și în cazul necesarului energetic, greutatea reală trebuie utilizată pentru pacienții cu greutate normală și mică, iar greutatea ideală pentru cei cu obezitate semnificativă.

Persoanele care primesc proteine fără aport caloric adecvat le descompun pentru energie în loc să le folosească pentru sinteza proteinelor. Prin urmare, atunci când aportul caloric este scăzut, este necesar un exces de proteine pentru a menține echilibrul azotat. Dacă atât aportul caloric, cât și cel proteic sunt scăzute, energia suplimentară are un efect pozitiv mai semnificativ asupra echilibrului azotat decât proteinele suplimentare.

► Electroliți și minerale

Necesarul de sodiu, potasiu și clorură este foarte variabil. Majoritatea pacienților au nevoie de 45 până la 145 mEq pe zi din fiecare dintre aceste elemente. Nevoile individuale reale depind de starea cardiovasculară, renală, endocrină și digestivă, precum și de concentrațiile serice măsurate.

Persoanele care primesc suport nutrițional enteral ar trebui să ia cantități suficiente de vitamine și minerale conform recomandărilor zilnice. Majoritatea soluțiilor enterale preamestecate oferă cantități adecvate de vitamine și minerale, cu condiția administrării unui număr suficient de calorii.

Pacienții care primesc suport nutrițional parenteral necesită cantități mai mici de minerale: calciu, 10 până la 15 mEq/zi; fosfor, 15 până la 20 mEq la 1.000 de calorii non-proteice; și magneziu, 16 până la 24 mEq pe zi. Majoritatea persoanelor care primesc suport nutrițional nu au nevoie de suplimentare cu fier, deoarece rezervele lor din organism sunt suficiente. Statusul fierului trebuie monitorizat îndeaproape prin verificarea regulată a nivelului de hemoglobină, a volumului corpuscular mediu și a concentrațiilor serice de fier. Administrarea parenterală de fier este asociată cu mai multe efecte adverse și trebuie rezervată persoanelor cu deficit de fier care nu pot administra fier pe cale orală.

Pacienții care primesc nutriție parenterală trebuie să primească oligoelemente precum zinc (aproximativ 5 mg/zi) și cupru (aproximativ 2 mg/zi). Pacienții cu diaree necesită zinc suplimentar pentru a înlocui pierderile fecale. La cei care primesc nutriție parenterală pe termen lung, se administrează oligoelemente suplimentare, în special crom, mangan și seleniu.

Vitaminele parenterale se administrează zilnic. Sunt disponibile soluții standardizate de multivitamine pentru a furniza cantități adecvate de vitamine A, B12 , C, D, E, tiamină, riboflavină , acid nicotinic, acid pantotenic, piridoxină, acid folic și biotină. Vitamina K nu se administrează întotdeauna, ci doar atunci când timpul de protrombină este anormal.

Acizi grași esențiali

Pacienții care primesc suport nutrițional ar trebui să primească 2 până la 4% din totalul caloriilor sub formă de acid linoleic pentru a preveni deficitul acestui acid gras esențial. Aproape toate soluțiile enterale preparate conțin cantități suficiente din acest acid. Pacienților care primesc nutriție parenterală trebuie să li se administreze intravenos cel puțin 250 ml de lipide 20% (ulei emulsionat de soia sau șofrănaș) de două sau trei ori pe săptămână. Lipidele intravenoase pot fi, de asemenea, utilizate ca sursă de energie în loc de glucoză.

SOLUȚII PENTRU SUPORT NUTRIȚIONAL ENTERAL

Aproape toți pacienții care necesită suport nutrițional enteral pot primi soluții enterale disponibile comercial (Tabelul 29-1). Soluțiile complete din punct de vedere nutrițional au fost formulate pentru a furniza cantități adecvate de apă, energie, proteine și micronutrienți. Sunt disponibile și soluții cu caracteristici nutriționale incomplete, care oferă nutrienți specifici (de exemplu, proteine, carbohidrați și grăsimi) pentru a completa soluțiile complete pentru persoanele cu nevoi neobișnuite sau pentru a prepara soluții care nu sunt disponibile comercial.

Soluțiile complete, din punct de vedere al caracteristicilor lor nutriționale, sunt definite prin: 1) osmolalitate (izotonică sau hipertonică); 2) conținutul de lactoză (prezent sau absent); 3) forma moleculară a componentei proteice (proteine intacte, peptide sau aminoacizi); 4) cantitatea de proteine și calorii pe care le furnizează; și 5) conținutul de fibre (prezent sau absent). În majoritatea cazurilor, este de preferat să se utilizeze soluții izotonice fără lactoză sau fibre; acestea conțin, în general, cantități moderate de grăsimi și proteine intacte. Aproape toate soluțiile izotonice disponibile comercial conțin 1.000 kcal și aproximativ 37 până la 45 g de proteine pe litru.

Soluțiile care conțin proteine hidrolizate sau aminoacizi cristalini și cărora le lipsesc cantități semnificative de grăsimi sunt cunoscute sub numele de soluții elementare, deoarece nutrienții sunt furnizați în forma lor cea mai „elementală”. Astfel de soluții au fost concepute pentru pacienții cu malabsorbție, în special cei cu insuficiență pancreatică și absorbție limitată a grăsimilor. Dietele elementare sunt foarte hipertonice și provoacă adesea diaree mai severă. Utilizarea lor ar trebui limitată la persoanele care nu tolerează soluțiile izotonice.

Deși au fost concepute formule pentru situații clinice specifice - soluții care conțin în special aminoacizi esențiali (pentru nefropatia cronică avansată), trigliceride cu lanț mediu (pentru malabsorbția grăsimilor), mai multe grăsimi (pentru insuficiență respiratorie și retenție de CO_2) și mai mulți aminoacizi cu lanț ramificat (pentru encefalopatia hepatică și traumatismele severe) - acestea nu s-au dovedit a fi superioare formulelor tradiționale în majoritatea cazurilor.

Soluțiile enterale se administrează prin perfuzare continuă, de preferință utilizând o pompă. Alimentația izotonică trebuie inițiată la concentrație maximă, cu o rată de perfuzare de 25 până la 33% din doza zilnică recomandată.

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

COMPLICAȚII DE SUPORT NUTRIȚIE ENTERALĂ

Complicațiile minore ale alimentației prin sondă apar la 10 până la 15% dintre pacienți . Problemele digestive includ diareea (cea mai frecventă), golirea gastrică inadecvată, vărsăturile, esofagita și uneori sângerările gastrointestinale. Diareea asociată alimentației prin sondă poate rezulta din intoleranța la încărcătura osmotică sau la unul dintre macronutrienții (de exemplu, grăsimi, lactoză) din soluție. Pacienții care primesc acest tip de alimentație pot prezenta, de asemenea, diaree din alte cauze (cum ar fi efectele secundare ale antibioticelor sau ale altor medicamente, sau infecții etc.), iar aceste posibilități trebuie întotdeauna investigate în circumstanțe adecvate.

Complicațiile mecanice ale acestui tip de alimentare pot fi cele mai grave. Aspirația este o preocupare deosebită . Toți pacienții care primesc alimentație prin sondă nazogastrică sunt expuși riscului acestei complicații care le pune viața în pericol. Limitarea acestui suport nutrițional la persoanele care își pot proteja eficient căile respiratorii și monitorizarea atentă a persoanelor care se hrănesc prin sondă ar trebui să reducă aceste complicații grave la 1 până la 2% din cazuri. Complicațiile mecanice minore, cum ar fi obstrucția și dislocarea sondei, sunt frecvente.

Complicațiile metabolice în timpul suportului nutrițional enteral sunt frecvente, dar aproape întotdeauna ușor de tratat. Cea mai semnificativă problemă este deshidratarea hipernatremică, care se observă cel mai adesea la pacienții vârstnici care primesc exces de proteine și care nu pot răspunde la sete. De asemenea, pot apărea dezechilibre de potasiu, glucoză și acido-bazice.

SOLUȚII DE ASISTENȚĂ

Nutriție parenterală

Soluțiile pentru suport nutrițional parenteral pot fi preparate pentru a furniza nutrienți adecvați pentru majoritatea pacienților. Soluția parenterală de bază constă din glucoză , aminoacizi și apă. De asemenea, se pot adăuga electroliți, minerale, oligoelemente, vitamine și medicamente. Aproape toate soluțiile comerciale conțin dextroza sub formă monohidrat, care furnizează 3,4 kcal/g. Aminoacizii cristalini sunt disponibili în diferite concentrații, astfel încât se poate prepara o mare varietate de soluții care conțin cantități specifice de dextroză și aminoacizi, după cum este necesar.

Soluțiile tipice pentru suport nutrițional venos central conțin 25 până la 35% dextroză și 2,75 până la 6% aminoacizi, în funcție de necesarul calculat de nutrienți și apă. Aceste soluții au, în general, o osmolalitate mai mare de 1800 mOsm/l și trebuie administrate printr-o venă centrală.

Tabelul 29-2 prezintă o soluție tipică pentru pacienții fără insuficiență de organe.

Tabelul 29-2. Soluție tipică pentru nutriție parenterală (pacienți stabili fără insuficiență de organ).

Dextroză (3,4 kcal/g)	25%
Aminoacizi (4 kcal/g)	6%
Na^+	50 meq/L
K^+	40 meq/L
$Ca2^+$	5 meq/L
$Mg2^+$	8 meq/L
Cl^-	60 meq/L
P.	12 meq/L
Acetat	Echilibru
MVI-12 (vitamine)	10 ml/zi
MTE (oligoelemente)	5 ml/zi
Emulsie de grăsime 20%	250 ml de cinci ori pe săptămână
Rată tipică	Ziua 1: 30 ml/oră
	Ziua 2: 60 ml/oră
Pentru ziua 2, soluția oferă:	Calorii: 1.925 kcal în total
	Proteine: 86 g
	Grăsimi: 19% din totalul kcal
	Lichide: 1.690 ml

Soluțiile cu osmolalitate mai mică pot fi, de asemenea, preparate pentru administrare prin vene periferice. Soluțiile tipice pentru această cale de administrare conțin 5 până la 10% dextroză și 2,75 până la 4,25% aminoacizi; au o osmolalitate de 800 până la 1200 mOsm/l și sunt asociate cu o incidență ridicată a tromboflebitei și infiltrației . Aceste soluții furnizează proteine adecvate pentru majoritatea pacienților, dar calorii insuficiente. Energia suplimentară trebuie furnizată sub formă de ulei emulsionat de soia sau șofrănaș. Astfel de soluții lipidice intravenoase sunt disponibile în concentrații de 10% și 25%, furnizând 1,1 și, respectiv, 2,2 kcal/ml. Soluțiile lipidice pentru administrare intravenoasă sunt izo-osmotice și bine tolerate în venele periferice.

Pacienții obișnuiți primesc zilnic între 200 și 500 ml de soluție de 20%. Până la 60% din calorii pot fi administrate în acest mod.

Lipidele intravenoase pot fi administrate și persoanelor care primesc suport nutrițional prin intermediul unui cateter venos central. În acest caz, concentrațiile de dextroză trebuie reduse pentru a asigura o concentrație fixă de calorii. Lipidele intravenoase s-au dovedit a fi echivalente cu dextroza administrată pe aceeași cale în furnizarea de energie, economisind în același timp proteinele. Aceste lipide sunt asociate cu o intoleranță mai mică la glucoză, o producție mai mică de dioxid de carbon și o infiltrare hepatică mai redusă de grăsimi și sunt utilizate din ce în ce mai mult la pacienții cu hiperglicemie, insuficiență respiratorie și boli hepatice, precum și la pacienții cu nevoi energetice ridicate anticipate. Studii recente sugerează că rata maximă de utilizare a glucozei este de 5 până la 7 mg/min/kg. Persoanele care necesită calorii suplimentare le pot primi sub formă de grăsime pentru a evita administrarea excesivă de glucoză. Lipidele intravenoase sunt, de asemenea, utilizate pentru a preveni deficitul de acizi grași.

res, como tuberculosis y linfoma, y trastornos raros del sistema nervioso central como tumores hipotalámicos.

Administrarea soluțiilor parenterale trebuie inițiată lent pentru a preveni hiperglicemia și alte complicații metabolice. Soluțiile tipice se administrează inițial cu o rată de 50 ml/oră, iar această cantitate este crescută la fiecare 24 de ore până când se atinge rata finală dorită.

COMPLICAȚII ALE SUPORTULUI NUTRIȚIONAL PARENTERAL

Complicațiile alimentării prin cateter venos central apar la până la 50% dintre pacienți. Deși aproape toate sunt minore și ușor de tratat, complicațiile semnificative sunt observate în aproximativ 5% din cazuri. Complicațiile acestui tip de alimentare pot fi împărțite în complicații legate de cateter și complicații metabolice.

Complicațiile legate de cateter pot apărea în timpul inserării sau după ce acesta este plasat. În timpul plasării, pot apărea pneumotorax, hemotorax, lacerații arteriale, embolie gazoasă și leziuni ale plexului brahial . Incidența acestor complicații este invers proporțională cu experiența medicului care efectuează procedura, dar ele apar în cel puțin 1 până la 2% din cazuri, chiar și în cele mai mari centre medicale. Înainte de inițierea suportului nutrițional, plasarea cateterului trebuie confirmată cu o radiografie.

Tromboza cateterului și sepsisul asociat cateterului sunt cele mai semnificative complicații ale cateterelor permanente. Când un pacient cu un cateter venos central permanent dezvoltă febră de origine necunoscută, cateterul trebuie schimbat printr-un fir ghid sau îndepărtat imediat. Se obțin culturi cantitative ale vârfului cateterului și se inițiază terapia antibiotică empirică. Aceste culturi, împreună cu hemoculturile, ajută la ghidarea tratamentului antibiotic ulterior. Sepsisul asociat cateterului apare în 2% până la 3% din cazuri, chiar și atunci când se depun toate eforturile pentru a preveni infecția.

Complicațiile metabolice ale suportului nutrițional venos central apar la peste 50% dintre pacienți (Tabelul 29-3). Aproape toate sunt minore și ușor de tratat, așa că este rareori necesară întreruperea suportului nutrițional.

MONITORIZAREA PACIENTULUI ÎN TIMPUL SUPORT NUTRIȚIONAL

Toți pacienții care primesc suport nutrițional enteral sau parenteral trebuie monitorizați îndeaproape. S-a demonstrat că echipele formale de suport nutrițional, formate dintr-un medic, o asistentă medicală, un dietetician autorizat și un farmacist, reduc rata complicațiilor .

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se asigura că tratamentul este adecvat și pentru a preveni complicațiile sau a le detecta imediat ce apar. Deoarece estimările necesarului nutrițional sunt imprecise, este necesară o evaluare frecventă. Aportul alimentar trebuie înregistrat și comparat cu necesarul calculat. Greutatea corporală, starea de hidratare și starea clinică generală trebuie monitorizate. La pacienții care nu răspund conform așteptărilor, bilanțul azotat poate fi evaluat folosind următoarea ecuație:

$$\text{Equilibrio de nitrógeno} = \frac{\text{Aportul de proteine în 24 de ore (g)}}{625} - \text{Nitrógeno urinario de 25 h (g) c}$$

Pacienții cu bilanț azotat pozitiv își pot continua regimurile terapeutice actuale; cei cu bilanț negativ sunt sfătuiți să își crească moderat aportul caloric și proteic și apoi să reevalueze. Monitorizarea complicațiilor metabolice include măsurarea zilnică a electroliților; glucozei serice, fosforului, magneziului, calciului și creatininei; și azotului ureic din sânge până când pacientul este stabilizat. Odată stabilizat, electroliții, fosforul, calciul, magneziul și glucoza sunt măsurate cel puțin de două ori pe săptămână. Nivelurile de folat, zinc și cupru din globulele roșii trebuie verificate cel puțin o dată pe lună.

Curtis CS și colab. Suport nutrițional în pancreatită. Surg Clin North Am. 2007 Dec.;87(6):1403-15, viii. [PMID: 18053838]

Forbes A. Nutriție parenterală. Curr Opin Gastroenterol. Martie 2006;22(2):160-4. [PMID: 16462173]

Calder PC și colab. Emulsii lipidice în nutriția parenterală a pacienților din terapie intensivă: gândire actuală și direcții viitoare. Intensive Care Med. 14 ianuarie 2010. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20072779]

Gariballa S și colab. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind suplimentarea nutrițională în timpul bolilor acute. Am J Med. 2006 Aug;119(8):693-9. [PMID: 16887416]

Grau T și colab. Grupul de lucru pentru nutriție și metabolism al Societății Spaniole de Terapie Intensivă. Disfuncție hepatică asociată cu nutriția

Cuadro 29-3. Complicaciones metabólicas del apoyo nutricional parenteral.

Complicación	Causas frecuentes	Posibles soluciones
Hiperglucemia	Administración demasiado rápida de glucosa, "tensión fisiológica", corticoesteroides	Disminuir la infusión de glucosa; insulina; remplazo de glucosa con grasa
Deshidratación hiperosmolar no cetósica	Hiperglucemia grave no detectada	Insulina, hidratación, potasio
Acidosis metabólica hiperclorémica	Administración alta de cloro	Disminuir el cloro
Hiperazoemia	Administración excesiva de proteínas	Disminuir la concentración de aminoácidos
Hiperfosfatemia, hipopotasiemia, hipomagnesiemia	Desplazamiento del espacio extracelular al intracelular con la realimentación	Aumentar la concentración de la solución
Alteraciones de las enzimas hepáticas	Atrapamiento de lípidos en los hepatocitos, hígado graso	Disminuir la dextrosa
Colecistitis no litiásica	Estasis biliar	Grasa oral
Deficiencia de cinc	Diarrea, fístulas del intestino delgado	Aumentar la concentración
Deficiencia de cobre	Fístulas biliares	Aumentar la concentración

artificială la pacienții în stare critică. Crit Care. 2007;11(1):R10. [PMID: 17254321]
Han-Geurts IJ și colab. Studiu clinic randomizat privind impactul alimentației enterale precoce asupra ileusului postoperator și a recuperării. Br J Surg. 2007 mai;94(5):555-61. [PMID: 17443854]
Heidegger CP și colab. Nutriție enterală vs. parenterală pentru pacientul în stare critică: ar trebui preferat un suport combinat. Curr Opin Crit Care. 2008 14 august (4): 408-14. [PMID: 18614904]
Howard L. Nutriție parenterală la domiciliu: supraviețuire, cost și calitatea vieții. Gastroenterologie. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S52-9. [PMID: 16473073]
Jesuit C și colab. Ghiduri clinice ASPEN: suport nutrițional pentru pacienții pediatrici spitalizați cu obezitate. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010 ian.-feb.;34(1):13-20. [PMID: 20054058]
Koretz RL. Datele susțin administrarea de nutriție? Partea I: nutriție intravenoasă . J Am Diet Assoc. 2007 iunie;107(6):988-98. [PMID: 17524720]
Koretz RL. Datele susțin suportul nutrițional? Partea a II-a: nutriție artificială enterală. J Am Diet Assoc. 2007 august;107(8):1374-80. [PMID: 17659905]
Koretz RL. Nutriție enterală: o analiză atentă a unor dovezi neclară. Nutr Clin Pract. Iun.-Iul. 2009;24(3):316-24. [PMID: 19483061]
Murray SM și colab. Suport nutrițional pentru pacienții cu transplant de măduvă osoasă. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1): CD002920. [PMID: 19160213]
Oertel MF și colab. Nutriție parenterală și enterală în gestionarea pacienților neurochirurgicali din unitatea de terapie intensivă. J Clin Neurosci. 2009 sept.;16(9):1161-7. [PMID: 19570684]
Rabadi MH și colab. Suplimentele nutriționale intensive pot îmbunătăți rezultatele în recuperarea după accident vascular cerebral. Neurology. 2 decembrie 2008;71(23):1856-61. [PMID: 18946003]
Sampson EL și colab. Alimentație enterală prin sondă pentru persoanele în vârstă cu demență avansată. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD007209. [PMID: 19370678]
Sayers GM și colab. Nutriție parenterală: considerații etice și legale. Postgrad Med J. 2006 Feb;82(964):79-83. [PMID: 16461468]
Singer P și colab. Având în vedere deficitul energetic în unitatea de terapie intensivă. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 16 decembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 20019607]
Stapleton RD și colab. Hrănirea pacienților aflați în stare critică: care este cantitatea optimă de energie? Crit Care Med. 2007 sept.; 35(9 Suppl):S535-40. [PMID: 17713405]
Thomson A. Dezbaterea privind nutriția enterală versus parenterală, revizuită. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008; iulie-august; 32(4): 474-81. [PMID: 18596321]
Ziegler TR. Nutriție parenterală la pacientul în stare critică. N Engl J Med. 10 septembrie 2009;361(11):1088-97. [PMID: 19741230]

Probleme frecvente în bolile infecțioase și tratamentul antimicrobian

Peter V. Chin-Hong, MD B. Joseph Guglielmo, PharmD

30

PROBLEME COMUNE CU BOLI INFEȚIȚIOASE

FEBRĂ DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ (FUO)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Boală care durează cel puțin trei săptămâni.
- Febră > 38,3°C în mai multe ocazii.
- Diagnostic nedeterminat după trei consultații sau trei zile de spitalizare.

► Informații generale

Intervalele de timp specificate în criteriile pentru stabilirea diagnosticului de febră de origine necunoscută (FUO *) sunt* arbitrare și au scopul de a exclude cazurile de pacienți cu boli virale prelungite, dar autolimitate, și de a câștiga timp pentru obținerea rezultatelor studiilor radiografice, serologice și de cultură de rutină. Datorită costurilor de spitalizare și a disponibilității majorității testelor de diagnostic pe cale externă, criteriul inițial, care necesita o spitalizare de o săptămână, a fost modificat pentru a accepta persoane fără diagnostic după trei consultații sau trei zile de spitalizare.

Febra dobândită în spital este definită ca o temperatură >38,3°C care apare în mai multe ocazii la un subiect spitalizat pentru un proces care nu era prezent sau se afla în perioadă de incubație la internare, cu culturi inițiale negative și al cărui diagnostic este încă incert după trei zile (vezi mai jos secțiunea Infecții spitalicești); 2) **FUO cu neutropenie** include pacienți cu febră >38,3°C în mai multe ocazii și neutrofile <500/pl, la care culturile inițiale au fost negative și diagnosticul este incert după 72 de ore (vezi Capitolul 2 și, ulterior, Infecții la pacientul imunocompromis) și 3) **FUO asociată cu HIV** se referă la persoanele HIV-pozitive cu febră >38,3°C care au fost febrile timp de patru săptămâni sau mai mult, la care diagnosticul este incert după trei zile de investigație, cu cel puțin două zile pentru incubarea culturilor (Capitolul 31). Deși FUO nu este de obicei considerată separat la pacienții cu transplant de organe solide, este o prezentare clinică frecventă cu un diagnostic diferențial unic, care va fi discutat mai târziu.

Pentru o trecere în revistă generală a febrei, consultați secțiunea despre febră și hipertermie din capitolul 2.

A. Cauze frecvente

În majoritatea cazurilor, se observă manifestări rare ale unor boli comune, mai degrabă decât afecțiuni neobișnuite sau exotice; de exemplu, tuberculoza, endocardita, bolile veziculare și infecția cu HIV (primară sau oportunistă) sunt cauze mai frecvente ale febrei de origine necunoscută decât boala Whipple sau febra mediteraneană familială.

B. Vârsta pacientului

La adulți, infecțiile (25 până la 40% din cazuri) și cancerul (25 până la 40% din cazuri) sunt responsabile pentru majoritatea febrelor de origine necunoscută. La copii, infecțiile sunt cea mai frecventă cauză a acestor febre (30 până la 50% din cazuri), iar cancerul este o cauză neobișnuită (5 până la 10% din cazuri). Bolile autoimune apar cu o frecvență similară la copii și adulți (10 până la 20% din cazuri), dar manifestările diferă. Artrita reumatoidă juvenilă este deosebit de frecventă la copii, în timp ce lupusul eritematos sistemic, granulomatoza Wegener și poliarterita nodoasă sunt mai frecvente la adulți. Boala Still cu debut la adult, arterita macrocitară și polimialgia reumatică sunt observate exclusiv la adulți . Bolile multisistemice de origine imună, cum ar fi arterita temporală, polimialgia reumatică, sarcoidoza, artrita reumatoidă și granulomatoza Wegener, constituie 25 până la 30% din FUO la persoanele în vârstă (>65 de ani).

C. Durata febrei

La persoanele care au avut febră timp de șase luni sau mai mult, cauzele febrei de origine necunoscută (FUO) se schimbă semnificativ. Infecțiile, cancerul și bolile autoimune combinate reprezintă doar 20% din cazurile de FUO la acești pacienți. În schimb, alte afecțiuni, cum ar fi afecțiunile granulomatoase (hepatita granulomatoasă, boala Crohn, colita ulcerativă) și febra factice, devin cauze importante. Până la 25% dintre pacienții care raportează febră timp de șase luni sau mai mult nu au de fapt o febră reală sau o afecțiune preexistentă. În schimb, variația circadiană obișnuită a temperaturii (cu 0,5 până la 1°C mai mare seara decât dimineața) este interpretată ca anormală. Persoanele cu febră episodică sau recurentă (de exemplu, cele care îndeplinesc criteriile pentru FUO, dar au perioade fără febră de două săptămâni sau mai mult) sunt similare cu cele cu febră prelungită. Infecțiile, cancerul și bolile autoimune reprezintă doar 20 până la 25% din astfel de febre, în timp ce diverse alte afecțiuni (boala Crohn, febra mediteraneană familială, alveolita alergică) reprezintă alte 25%. Aproape 50% din cazuri rămân nediagnosticate, dar urmează o evoluție benignă, cu rezoluție finală a simptomelor.

D. Statusul imunitar

La persoanele cu neutropenie, infecțiile fungice și bacteriene oculte sunt cauze relevante ale FUO. La persoanele care iau medicamente imunosupresoare (în special la pacienții cu transplant de organe), cauzele frecvente ale febrei includ infecțiile cu citomegalovirus (CMV) și infecțiile fungice; nocardioza, pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci* (fosta *Pneumocystis carinii)* și infecțiile micobacteriene.

E. Clasificarea cauzelor FUO

Aproape toți pacienții cu acest tip de febră se încadrează într-una din cele cinci categorii.

1. Infecțioase. Infecțiile (sistemice și localizate) pot provoca FUO. Tuberculoza și endocardita sunt cele mai frecvente infecții sistemice, dar au fost raportate și micoze, boli virale (în special infecțiile cu virusul Epstein-Barr și citomegalovirus), toxoplasmoza, bruceloza, febra Q, limforeticuloza benignă (boala zgârieturii pisicii), salmoneloza, malaria și multe alte afecțiuni mai puțin frecvente. Infecția primară cu HIV sau infecțiile oportuniste asociate cu SIDA, în special infecțiile micobacteriene, se pot prezenta, de asemenea, ca FUO. Cea mai frecventă formă de infecție localizată care provoacă FUO este un abces ocult. Abcesele din ficat, splină, rinichi, creier și os sunt uneori dificil de identificat. Puroiul se poate acumula în cavitatea peritoneală sau în regiunile subdiafragmatice, subhepatice, paracolice sau în alte regiuni. Febra prelungită este observată și în cazuri de colangită, osteomielită, infecție a tractului urinar, abces dentar sau sinuzită paranazală.

2. Neoplazic. Multe tipuri de cancer se prezintă cu febră de origine necunoscută (FUO). Cele mai frecvente sunt limfomul (Hodgkin și non-Hodgkin) și leucemia. Tulburările limfoproliferative post-transplant se pot prezenta, de asemenea, cu febră. Alte boli ale ganglionilor limfatici, cum ar fi limfoamele angioimunoblastice și boala Castleman, cauzează, de asemenea, FUO. Tumorile hepatice primare și metastatice sunt adesea asociate cu febră, la fel ca și adenocarcinomul renal. Mixomul atrial este un neoplasm adesea trecut cu vederea, care poate provoca febră. Leucemia limfocitară cronică și mielomul multiplu sunt rareori asociate cu febră, iar prezența lor la persoanele cu aceste afecțiuni determină o căutare rapidă a infecțiilor.

3. Tulburări autoimune. Cele mai frecvente cauze autoimune ale febrei de origine necunoscută includ boala Still, lupusul eritematos sistemic, crioglobulinemia și poliarterita nodoasă. Arterita macrocitară și polimialgia reumatică apar aproape exclusiv la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și sunt de obicei asociate cu o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor (>40 mm/h).

4. Diverse boli. Multe alte afecțiuni au fost asociate cu febră de origine necunoscută, dar mai rar decât tipurile precedente; exemplele Acestea pot sugera boli în acele regiuni ale corpului. Tomografia computerizată (CT) abdominală și pelviană este efectuată frecvent, ceea ce este util în special pentru vizualizarea ficatului, splinei și retroperitoneului. Când CT-ul este anormal , constatările duc adesea la un diagnostic specific. Un rezultat CT normal nu este la fel de util; pot fi necesare proceduri cu o penetrare mai mare a corpului, cum ar fi biopsia sau laparotomia exploratorie. Rolul RMN-ului în investigarea FUO nu a fost pe deplin evaluat. Cu toate acestea, RMN-ul este în general mai bun decât CT-ul pentru identificarea leziunilor din sistemul nervos și este util pentru diagnosticarea includ tiroidita, sarcoidoza, boala Whipple, febra mediteraneană familială , embolia pulmonară recurentă, hepatita alcoolică, febra medicamentoasă și febra fictivă.

5. FUO nediagnosticată. În ciuda evaluărilor ample, diagnosticul rămâne incert în 15% sau mai mult din cazuri. Dintre acești pacienți, febra se remite spontan în 75%, fără un diagnostic. În restul cazurilor, este posibil să se identifice în timp cele mai frecvente manifestări ale afecțiunii subiacente.

► Manifestări clinice

Evaluarea unui pacient cu febră de origine necunoscută (FUO) este costisitoare și necesită mult timp; prin urmare, este imperativ să se demonstreze mai întâi prezența febrei. Acest lucru se realizează prin observarea pacientului în timp ce i se ia temperatura pentru a se asigura că nu este vorba de o febră falsă (autoindusă). Manifestările care însoțesc febra includ tahicardie, frisoane și piloerecție. Un istoric medical amănunțit, inclusiv istoricul familial, ocupațional și social (practici sexuale, consumul de droguri injectabile), istoricul alimentar (produse nepasteurizate, carne crudă), expunerile (la animale, substanțe chimice) și istoricul călătoriilor, pot oferi indicii pentru diagnostic. Examinările fizice repetate pot dezvălui constatări clinice subtile și trecătoare, esențiale pentru diagnostic.

A. Teste de laborator

Pe lângă testele de laborator de rutină, trebuie obținute hemoculturi (de preferință atunci când pacientul nu a luat antibiotice timp de câteva zile) și păstrate în laborator timp de două săptămâni pentru a detecta microorganismele cu creștere lentă. Atunci când se iau în considerare infecțiile *cu Legionella, Bartonella* sau streptococice cu deficiențe nutriționale, se solicită culturi pe medii speciale. Testele de screening care utilizează serologie imună sau microbiologică (aglutinine febrile) sunt de puțin folos și nu ar trebui efectuate . Atunci când anamneza sau examenul fizic sugerează un diagnostic specific, sunt adecvate anumite teste serologice, în care concentrația crește sau scade de aproximativ patru ori. Deoarece infecția este cea mai frecventă cauză de FUO, aproape întotdeauna se obțin culturi din alte fluide corporale, cum ar fi urina, sputa, scaunul, lichidul cefalorahidian și aspiratul gastric de dimineață (dacă se suspectează tuberculoza). Inspecția directă a frotiurilor de sânge permite diagnosticarea malariei sau a febrei recurente *(Borrelia).*

B. Imagistică

Toți pacienții cu FUO sunt supuși unei radiografii toracice. Radiografiile sinusurilor paranazale, seriile esofagogastroduodenale, inclusiv cele ale intestinului subțire, clisma baritată, proctosigmoidoscopia și testarea funcției vezicii urinare sunt utilizate numai la subiecții cu semne, simptome sau antecedente care sugerează...

diferitelor vasculite. Ecografia este sensibilă pentru detectarea leziunilor la nivelul rinichilor, pancreasului și arborelui biliar. Dacă se suspectează endocardita sau mixom atrial, trebuie efectuată ecocardiografia. Ecocardiografia transesofagiană este mai sensibilă decât ecocardiografia de suprafață pentru identificarea leziunilor valvulare, dar chiar și o ecocardiografie transesofagiană negativă nu exclude endocardita (10% fals negative). Utilitatea studiilor radionuclidice în diagnosticul FUO este variabilă. În teorie, *tomografia cu emisie de pozitroni (PET)* sau scintigrafia pe bază de galiu sunt mai utilă decât scintigrafia leucocitară marcată cu indiu,

deoarece galiul și fluorodeoxiglucoza pot fi utile pentru detectarea infecțiilor, inflamațiilor și neoplasmelor, în timp ce scintigrafia marcată cu indiu este utilă doar pentru identificarea infecțiilor. Imunoglobulina marcată cu indiu este utilă pentru detectarea infecțiilor și neoplasmelor și este utilizată la persoanele cu neutropenie; cu toate acestea, nu este sensibilă pentru leziunile hepatice, renale și cardiace din cauza activității sale inițiale ridicate. În general, studiile cu radionuclizi au rate ridicate de rezultate fals pozitive și fals negative, ceea ce le face inutile ca teste de screening. Atunci când sunt utilizate, acestea sunt limitate la pacienții al căror istoric sau examen fizic sugerează inflamație sau infecție locală.

C. Biopsie

Procedurile invazive sunt adesea necesare pentru diagnosticare. Orice rezultat anormal trebuie evaluat intensiv: cefaleea sugerează puncție lombară pentru a exclude meningita; pielea provenită de la o erupție cutanată trebuie biopsiată pentru manifestări cutanate de vasculopatie colagenică sau infecție; ganglionii limfatici măriți trebuie aspirați sau biopsiți, iar caracteristicile acestora trebuie revizuite pentru neoplazie, materialul fiind trimis pentru cultură. Aspirația măduvei osoase cu biopsie este o procedură cu un randament relativ scăzut (15 până la 25%; cu excepția pacienților HIV-pozitivi, la care infecția micobacteriană este o cauză frecventă a FUO), dar riscul este scăzut și această procedură trebuie efectuată dacă alte teste mai puțin invazive nu au pus diagnosticul, în special la persoanele cu anomalii hematologice. Biopsia hepatică oferă un diagnostic specific la 10 până la 15% dintre pacienții cu FUO și trebuie luată în considerare la orice pacient cu teste funcționale hepatice anormale, chiar dacă ficatul are dimensiuni normale. CT și RMN au redus nevoia de laparotomii exploratorii; cu toate acestea, vizualizarea chirurgicală și biopsiile trebuie luate în considerare atunci când există o deteriorare continuă sau absența diagnosticului.

► Tratament

Tratamentul antibiotic empiric (de exemplu, chinolone pentru suspiciunea de cistită) trebuie luat în considerare dacă există o suspiciune puternică de infecție. Cu toate acestea, dacă nu există răspuns clinic, tratamentul trebuie întrerupt și pacientul reevaluat. Odată ce sunt disponibile rezultatele definitive ale culturilor, spectrul antimicrobian poate fi restrâns. În acest caz, este recomandabil să se administreze un medicament antituberculos (în special la pacienții vârstnici sau străini) și antibiotice cu spectru larg.

Corticosteroizii nu trebuie administrați empiric deoarece suprimă febra și exacerbează numeroase infecții.

► Când să se facă referire

- Orice pacient cu FUO, pierdere progresivă în greutate și alte semne generale.
- Orice persoană cu imunosupresie (de exemplu, pacienți cu transplant și pacienți infectați cu HIV).
- Specialiștii în boli infecțioase pot coordona și interpreta studii speciale (de exemplu, studii serologice ale febrei Q) cu instituții externe, cum ar fi cele ale *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* din SUA .

► Când trebuie spitalizat/ă

- Orice subiect care se deteriorează și pierde rapid în greutate, la care spitalizarea accelerează evaluarea.
- Când există FUO la pacienți imunocompromiși, de exemplu, cei care suferă de neutropenie din cauza chimioterapiei recente sau cei care primesc un transplant (în special în ultimele șase luni).

Bleeker-Rovers și colab. Un studiu multicentric prospectiv privind febra de origine necunoscută: rezultatul unui protocol de diagnostic structurat. Medicine. Ianuarie 2007;86(1):26-38. [PMID: 17220753]
Cunha BA. Febră de origine necunoscută: prezentare generală clinică a conceptelor clasice și actuale. Infect Dis Clin North Am. 2007;21(4): 867-915. [PMID: 18061081]
Hot A și colab. Randamentul examinării măduvei osoase în diagnosticarea sursei febrei de origine necunoscută. Arch Intern Med. 23 noiembrie 2009;169(21): 2018-23. [PMID: 19933965]
Zernone T. Febră de origine necunoscută la adulți: evaluarea a 144 de cazuri într-un spital neuniversitar. Scand J Infect Dis. 2006; 38(8):632-8. [PMID: 16857607]

INFECCIONES EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

BAZELE DIAGNOSTICULUI

Este posibil ca imunodepresia impida la apariția fibrei și a altor simptome.

► Un microorganism contaminant la un individ fără modificări imune poate deveni patogen la un pacient imunocompromis.

► Timpul scurs de la transplant și gradul de imunosupresie pot restrânge spectrul diagnosticului diferențial.

► Antibioticele cu spectru larg administrate empiric pot fi adecvate la pacienții cu risc crescut, cu sau fără simptome localizate.

► Informații generale

Persoanele cu imunosupresie prezintă anomalii ale mecanismelor lor naturale de apărare, ceea ce le crește riscul de infecție. În plus, aceste infecții sunt aproape întotdeauna severe, progresează rapid și pun viața în pericol. Microorganismele care nu sunt de obicei problematice la persoanele fără deficiențe imune constituie adesea agenți patogeni importanți la pacienții imunocompromiși (de exemplu, *Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium jeikeium, Propionibacterium acnes* și *Bacillus).* Prin urmare, rezultatele culturilor trebuie interpretate cu prudență, iar creșterea coloniilor nu trebuie considerată simplă contaminare. Deși tipul de imunodeficiență este legat de sindroame specifice de boli infecțioase, orice microorganism patogen poate provoca infecții la o persoană imunocompromisă în orice moment. În consecință, este necesară o evaluare sistematică pentru a identifica microorganismul specific.

A. Alterarea imunității umorale

Tulburările de imunitate umorală sunt aproape întotdeauna - congenitale, deși hipogamaglobulinemia poate apărea în mielomul multiplu, leucemia limfocitară cronică și la pacienții care au suferit o splenectomie. Persoanele cu imunitate umorală ineficientă nu au anticorpi opsonizanți și prezintă un risc deosebit de infecție cu microorganisme încapsulate, inclusiv *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* și *Streptococcus pneumoniae.*

B. Granulocitopenie (neutropenie)

Această tulburare este frecventă după transplantul de celule stem hematopoietice („transplant de măduvă osoasă") și la pacienții cu - tumori solide, ca urmare a chimioterapiei mielosupresive, precum și în leucemiile acute. Riscul de infecție crește atunci când numărul de granulocite scade sub 1.000/μL; frecvența și severitatea cresc semnificativ dacă numărul este <100/μL. Riscul de infecție este, de

asemenea, crescut atunci când numărul de neutrofile scade rapid la pacienții cu o perioadă prelungită de neutropenie. Pacienții cu granulocitopenie sunt deosebit de susceptibili la infecții cu microorganisme enterice gram-negative, *Pseudomonas* , coci gram-pozitivi (în special *Staphylococcus aureus* , *S. epidermidis* și *Streptococcus viridans), Candida, Aspergillus* și alte ciuperci care au apărut recent ca agenți patogeni, inclusiv *Trichosporon, Scedosporium, Fusarium* și mucormicoză.

C. Alterarea imunității celulare

Pacienții cu imunodeficiență celulară constituie un grup mare și eterogen care include persoane infectate cu HIV (Capitolul 31), persoane cu cancere limforeticulare, cum ar fi boala Hodgkin, și persoane care primesc medicamente imunosupresoare, cum ar fi glucocorticoizi, ciclosporină, tacrolimus și alți agenți citotoxici. Acești pacienți cu imunosupresie indusă de medicamente includ - pacienții cu transplant, persoanele care primesc tratament pentru tumori solide și cei care iau doze mari de glucocorticoizi pentru perioade lungi de timp (de exemplu, pentru astm, arterită temporală, lupus eritematos). Această categorie include, de asemenea, pacienții care primesc *inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF),* cum ar fi etanercept și infliximab, pentru afecțiuni inflamatorii. Pacienții cu disfuncție imunitară celulară sunt susceptibili la infecții cu o gamă largă de microorganisme , în special cele care se reproduc în interiorul celulelor, cum ar fi bacteriile *Listeria* , *Legionella* , *Salmonella* și *Mycobacterium;* virusuri, cum ar fi herpes simplex, varicelă și citomegalovirus; și ciuperci, cum ar fi *Cryptococcus* , *Coccidioides* , *Histoplasma* și *Pneumocystis,* precum și protozoare, cum ar fi *Toxoplasma* . Pacienții care primesc inhibitori ai factorului de necroză tumorală prezintă anomalii specifice care le cresc riscul de infecții bacteriene, micobacteriene (în special tuberculoză) și fungice (primare și de reactivare).

D. Recipientii transplanturilor de celule stem hematopoietice

Timpul necesar pentru apariția complicațiilor la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice este util în determinarea cauzei. În cea mai apropiată perioadă după transplant (înainte de grefă) sau imediat după aceea (zilele 1 până la 21), pacienții prezintă neutropenie pronunțată timp de șapte până la 21 de zile. Acești indivizi sunt predispuși la infecții cauzate de bacterii gram-pozitive (în special de la cateter) și bacterii gram-negative, precum și de virusul herpes simplex, virusul sincițial respirator și infecții fungice. În schimb, la pacienții cu transplant de organe solide, cauza febrei este necunoscută în 60 până la 70% din cazuri. Între trei săptămâni și trei luni după transplant, cele mai frecvente infecții sunt cauzate de citomegalovirus, adenovirus, *Aspergillus* și *Candida* . *Pneumonia cu Pneumocystis jiroveci* este, de asemenea, posibilă , în special la persoanele cu boală grefă-contra-gazdă , care provoacă o imunosupresie suplimentară. Pacienții continuă să se confrunte cu riscuri de complicații infecțioase la trei luni după transplant, în special cei care au primit un transplant alogen și cei cărora li s-a prescris terapie imunosupresoare pentru boala cronică grefă-contra-gazdă. Infecția cu varicelo-zoster este frecventă, iar infecțiile cauzate de *Aspergillus* și citomegalovirus sunt, de asemenea, observate din ce în ce mai des în această perioadă.

E. Receptorii de transplant de organe solide

Timpul necesar pentru apariția unei infecții după transplantul de organe solide poate fi, de asemenea, util în determinarea originii acesteia . Infecțiile postoperatorii imediate implică adesea organul transplantat. După transplantul pulmonar, pneumonia și mediastinita sunt deosebit de frecvente; după transplantul hepatic, pot apărea abcese abdominale, colangită și peritonită; după transplantul renal, sunt posibile infecții ale tractului urinar, abcese perirenale și limfocele infectate.

Aproape toate infecțiile care apar în primele două până la patru săptămâni după transplant sunt legate de procedura chirurgicală și spitalizare (infecții ale plăgilor chirurgicale, infecții legate de cateterul intravenos, infecții ale tractului urinar cauzate de utilizarea cateterului Foley) sau sunt asociate cu organul transplantat. Infecțiile care apar între prima și a șasea lună sunt de obicei legate de imunosupresie. În această perioadă, reactivarea virală este destul de frecventă, inclusiv herpes simplex, varicelo-zoster și citomegalovirus. Infecțiile fungice oportuniste (de exemplu, *Candida, Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis), Listeria monocytogenes, Nocardia* și *Toxoplasma* sunt, de asemenea, frecvente. După șase luni, când imunosupresia a fost redusă la un nivel de întreținere, infecțiile care apar sunt cele observate la orice alt grup populațional. Persoanele cu funcție de alografă afectată care primesc tratament imunosupresiv pe termen lung rămân expuse riscului de infecții oportuniste.

F. Alte stări de imunosupresie

Un grup mare de pacienți care nu sunt în mod specific imunocompromiși prezintă un risc crescut de infecție din cauza leziunilor debilitante (de exemplu, arsuri sau traumatisme severe), procedurilor invazive (de exemplu, cateterism venos central prelungit, catetere Foley, catetere de dializă), disfuncției sistemului nervos central (care predispune pacienții la pneumonie de aspirație și ulcere de presiune), leziunilor obstructive (de exemplu, pneumonie cauzată de obstrucție bronșică, pielonefrită cauzată de nefrolitiază, colangită după colelitiază) și administrării de antibiotice cu spectru larg. Pacienții cu diabet zaharat prezintă modificări ale imunității mediate celular care duc la mucormicoză, pielonefrită emfizematoasă și infecții ale picioarelor.

► Manifestări clinice

A. Date de laborator

Evaluarea sistematică include o hemoleucogramă completă cu hemogramă diferențială, radiografie toracică și hemoculturi; - culturile de urină și spută trebuie efectuate dacă este indicat clinic sau radiografic. Orice manifestare locală (durere localizată, cefalee, erupție cutanată) trebuie să impună studii imagistice și culturi adecvate, în funcție de locul leziunii.

Când febra persistă fără o cauză evidentă, trebuie investigate infecțiile virale (testul antigenului seric al citomegalovirusului sau reacția în lanț a polimerazei), abcesele (care apar aproape întotdeauna în apropierea locurilor intervențiilor chirurgicale anterioare), candidoza care afectează ficatul sau splina sau aspergiloza. Evaluarea serologică poate fi utilă dacă toxoplasmoza, aspergiloza (detectată prin concentrația serică de galactomanan) sau infecțiile fungice endemice (coccidioidomicoza, histoplasmoza) sunt considerate cauze posibile.

B. Proceduri diagnostice speciale

Și acestea ar trebui luate în considerare. În unele cazuri, cauza infiltratelor pulmonare poate fi ușor determinată cu tehnici simple; de exemplu, sputa indusă stabilește diagnosticul de pneumonie *cu Pneumocystis* la 50 până la 80% dintre pacienții cu SIDA care prezintă infecția. În alte circumstanțe, pot fi necesare proceduri mai invazive (lavaj bronhoalveolar, biopsie transbronșică sau biopsie

pulmonară deschisă). Biopsiile pielii, ficatului sau măduvei osoase pot fi utile în stabilirea unui diagnostic.

Diagnostic diferențial

Respingerea transplantului, ischemia și necroza organelor, tromboflebita și limfomul (boală limfoproliferativă după transplant) se pot prezenta cu febră și trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial.

► Prevenirea

Există un mare interes în prevenirea infecțiilor cu scheme antimicrobiene profilactice, dar nu există un consens cu privire la medicamentele sau schemele de dozare optime. Spălarea mâinilor este cea mai simplă și mai eficientă metodă de reducere a infecțiilor dobândite în spital, în special la persoanele imunocompromise. Dispozitivele penetrante, cum ar fi cateterele centrale și periferice, precum și cateterele Foley, reprezintă o sursă particulară de infecție. În unele spitale, izolarea cu flux laminar de aer sau izolarea cu aer particulat de înaltă eficiență (HEPA) se utilizează la pacienții supuși transplantului de celule stem hematopoietice. Ratele de infecție și episoadele de neutropenie febrilă (deși nu neapărat mortalitatea) scad odată cu utilizarea factorilor de stimulare a coloniilor în timpul chimioterapiei sau transplantului de celule stem.

A. Infecții cu Pneumocystis *și* herpes simplex

La pacienții cu transplant, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ *) este utilizat frecvent sub* formă de comprimat oral cu concentrație dublă de trei ori pe săptămână, un comprimat dublă de două ori pe zi în weekend sau un singur comprimat zilnic timp de trei până la șase luni pentru a preveni infecțiile *cu Pneumocystis* . La persoanele alergice la trimetoprim-sulfametoxazol, dapsona este recomandată sub formă de comprimat unic, 50 mg oral în fiecare zi sau 100 mg de trei ori pe săptămână. Nivelurile de glucozo-6 *-fosfat dehidrogenază (G6PD)* trebuie monitorizate la inițierea tratamentului cu dapsonă. Aciclovirul previne infecțiile cu herpes simplex la pacienții cu transplant de măduvă osoasă și organe solide și se administrează persoanelor seropozitive care nu primesc aciclovir sau ganciclovir pentru profilaxia cu citomegalovirus. Doza uzuală este de 200 mg oral la fiecare 8 ore timp de patru (transplanturi de celule stem hematopoietice) până la 12 săptămâni (transplanturi de alte organe solide).

B. Citomegalovirus

Nicio măsură unică de prevenire a infecției cu citomegalovirus (CMV) nu a fost adoptată în mod uniform. Măsurile preventive depind adesea de starea serologică a donatorului și a receptorului, precum și de organul transplantat, care determină gradul de imunosupresie după procedură. În transplanturile de organe solide (ficat, rinichi, inimă, plămâni), cel mai mare risc de boală CMV se observă la pacienții seronegativi care primesc organe de la donatori seropozitivi. Acești indivizi cu risc crescut primesc aproape întotdeauna valganciclovir oral în doză de 900 mg zilnic, timp de trei luni. Alți receptori de transplant de organe solide (seropozitivi) au un risc mai mic de infecție cu CMV și primesc valganciclovir oral timp de trei luni. Grupul cu cel mai mic risc de infecție cu CMV este cel al pacienților seronegativi care primesc un organ de la un donator seronegativ. Profilaxia CMV nu este utilizată în acest grup. Ganciclovirul și valganciclovirul previn, de asemenea, reactivarea herpesvirusului. Deoarece imunosupresia crește în perioadele de rejet, pacienții care urmează tratament pentru rejet primesc și -profilaxie CMV.

Beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice au o imunosupresie mai mare decât beneficiarii de transplant de organe solide, iar riscul lor de a dezvolta infecții severe cu CMV (aproape întotdeauna reactivare) este mai mare, astfel încât profilaxia lor este aproape întotdeauna mai intensivă. Au fost utilizate două metode: profilaxia universală sau tratamentul preventiv. În prima variantă, pacienții cu risc crescut (pacienți seropozitivi supuși unui transplant alogen) primesc valganciclovir oral, 900 mg zilnic, până în ziua 100. Această metodă este costisitoare și dăunătoare pentru măduva osoasă. Pe de altă parte, pacienții pot fi monitorizați fără profilaxie specifică prin obținerea de probe de sânge săptămânale pentru detectarea CMV. Dacă virusul este identificat pe baza analizei antigenemiei sau a reacției în lanț a polimerazei, tratamentul preventiv se inițiază cu valganciclovir oral, 900 mg la fiecare 12 ore, timp de minimum două până la trei săptămâni, urmat de valganciclovir oral la o doză de 900 mg zilnic, până în ziua 100. Această metodă preventivă este eficientă, dar ratează un număr mic de pacienți la care CMV ar putea fi prevenit prin profilaxie. Alte măsuri preventive includ utilizarea de produse sanguine CMV-seronegative sau de produse sanguine cu număr redus de leucocite pentru receptorii CMV-seronegativi.

C. Alte microorganisme

nu este recomandată la pacienții cu neutropenie . Administrarea profilactică de antibiotice la o persoană afebrilă și asimptomatică cu neutropenie este controversată, deși această practică a fost adoptată în multe spitale. Bacteriemia scade, dar mortalitatea generală rămâne neschimbată și există riscul apariției unor microorganisme rezistente. Utilizarea imunoglobulinei intravenoase este rezervată numărului mic de persoane cu hipogamaglobulinemie severă după transplantul de măduvă osoasă și nu ar trebui administrată în mod curent tuturor pacienților cu transplant.

Profilaxia antifungică pentru prevenirea infecțiilor invazive cu mucegaiuri (în special *Aspergillus)* și drojdii (cum ar fi *Candida)* este instituită în mod curent, dar medicamentul, doza și durata optime nu au fost standardizate. La pacienții neutropenici s-au utilizat doze moderate (0,5 mg/kg zilnic) și reduse (0,1 până la 0,25 mg/kg zilnic) de amfotericină B intravenoasă, preparate lipidice de amfotericină B, amfotericină B aerosolizată, fluconazol sau voriconazol intravenos și oral și soluție orală de posaconazol. Întrucât voriconazolul pare a fi mai eficient decât amfotericina B pentru *infecțiile documentate cu Aspergillus* și s-a demonstrat că profilaxia cu posaconazol (comparativ cu fluconazolul) are ca rezultat mai puține cazuri de aspergiloză invazivă la pacienții cu transplant alogen de celule progenitoare cu boală grefă-contra-gazdă, o măsură profilactică constă în utilizarea fluconazolului oral (400 mg zilnic) pentru persoanele cu risc scăzut de infecții fungice (cele care primesc transplanturi autologe de măduvă osoasă) și a voriconazolului oral (200 mg de două ori pe zi) sau a posaconazolului oral (soluție de 200 mg de trei ori pe zi) pentru cei cu risc ridicat (alotransplanturi, boală grefă-contra-gazdă), cel puțin până la acceptarea grefei (de obicei 30 de zile). La pacienții cu transplant de organe solide, riscul de infecție fungică invazivă variază considerabil (1 până la 2% în cazul transplanturilor de ficat, pancreas și rinichi și 6 până la 8% în cazul transplanturilor de inimă și plămâni). Nu s-a stabilit dacă profilaxia universală sau observația cu tratament prioritar reprezintă cea mai bună abordare. Fluconazolul este eficient în prevenirea infecțiilor cu candida, dar apariția tulpinilor *de Candida și a fungilor* rezistenți la fluconazol *(Fusarium, Aspergillus, Mucor)* a ridicat întrebări cu privire la utilizarea sa de rutină ca agent co-profilactic.

Având în vedere riscul ridicat de reactivare a tuberculozei la pacienții care primesc inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF), toți indivizii trebuie depistați pentru tuberculoză latentă prin intermediul unui test cutanat la tuberculină sau al unui test de eliberare a interferonului ÎNAINTE DE inițierea tratamentului. Dacă se diagnostichează tuberculoză latentă, tratamentul cu inhibitori ai TNF trebuie amânat până la finalizarea tratamentului pentru tuberculoză latentă.

► Tratament

A. Măsuri generale

La pacienții imunocompromiși, infecțiile pot progresa rapid și pot pune viața în pericol. Prin urmare, trebuie efectuate proceduri diagnostice rapide, iar de obicei se inițiază tratamentul empiric.

Reducerea sau întreruperea administrării medicamentelor imunosupresoare poate pune în pericol viabilitatea organului transplantat, dar această măsură este uneori necesară dacă infecția este periculoasă. Factorii de creștere hematopoietici (factori de stimulare a coloniilor de granulocite și factori de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage) stimulează proliferarea celulelor germinale în măduva osoasă, crescând astfel numărul de leucocite periferice. Aceste medicamente scurtează perioada de neutropenie și au fost asociate cu mai puține infecții.

B. Măsuri specifice

Administrarea antimicrobiană trebuie să se bazeze pe rezultatele culturilor. Deși se utilizează combinații de antimicrobiene pentru a obține un efect sinergic sau pentru a preveni rezistența, principala justificare pentru terapia combinată empirică este acoperirea cu spectru larg împotriva mai multor agenți patogeni (deoarece infecțiile la acești pacienți sunt adesea polimicrobiene).

Tratamentul empiric este de obicei inițiat la cel mai timpuriu semn de infecție la pacienții imunocompromiși, deoarece intervenția promptă modifică favorabil rezultatul. Antibioticul sau combinația depinde de tipul de imunosupresie și de locul infecției. De exemplu, la pacienții cu neutropenie febrilă, tratamentul este adesea bazat pe algoritmi. Pacienții cu neutropenie febrilă ar trebui să primească tratament empiric cu medicamente cu spectru larg eficiente împotriva microorganismelor Gram-pozitive, *Pseudomonas aeruginosa* și a altor bacili Gram-negativi (de exemplu, cefepimă, 2 g la fiecare 8 ore intravenos). Adăugarea de vancomicină, 10 până la 15 mg/kg per doză intravenos la fiecare 12 ore, trebuie luată în considerare la pacienții cu suspiciune de infecții cu Staphylococcus *aureus rezistent la meticilină* (MRSA), *S. epidermidis* și enterococi. Febra neutropenică susținută necesită extinderea protecției antibacteriene dincolo de cefepimă pentru a include medicamente precum imipenem, 500 mg la fiecare 6 ore intravenos; meropenem, 1 g la fiecare 8 ore; sau tobramicină, 5 mg/kg la fiecare 24 de ore intravenos, cu sau fără tobramicină intravenoasă. Se recomandă adăugarea de antifungice (cum ar fi voriconazol, 200 mg intravenos sau oral la fiecare 12 ore, sau caspofungină, 50 mg zilnic intravenos) dacă febra persistă după cinci până la șapte zile de terapie antibacteriană cu spectru larg. Tratamentul se continuă până la rezolvarea neutropeniei, chiar dacă pacientul devine afebril. Întreruperea administrării antibioticelor pe parcursul perioadei neutropenice este asociată cu o creștere a morbidității și mortalității.

Pacienții cu febră și neutropenie care prezintă risc scăzut (neutropenie așteptată <10 zile, absența complicațiilor concomitente care necesită spitalizare și cancer tratat adecvat) pot fi tratați cu scheme orale de antibiotice, cum ar fi ciprofloxacină 750 mg la fiecare 12 ore plus amoxicilină-acid clavulanic 500 mg la fiecare 8 ore. Antibioticele sunt continuate atâta timp cât neutropenia persistă, chiar dacă sursa nu este identificată. Principala preocupare la pacienții cu transplant cu infiltrate interstițiale este *infecția cu Pneumocystis* sau Legionella; prin urmare, tratamentul empiric cu o macrolidă (sau fluorochinolonă) și trimetoprim-sulfametoxazol 15 mg/kg zilnic, oral sau intravenos (în funcție de componenta trimetoprim), ar fi rezonabil la cei care nu primesc profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol. Dacă pacientul nu răspunde la acest regim, trebuie adăugate antimicrobiene suplimentare sau trebuie efectuate proceduri invazive (vezi informațiile din paragrafele anterioare) pentru a obține un diagnostic specific. Cu un diagnostic definitiv, se pot lua măsuri terapeutice specifice, reducând presiunea selectivă pentru rezistență și suprainfecție.

► Când să se facă referire

- Orice pacient cu imunosupresie și o infecție oportunistă.
- Pacienți cu efecte secundare și interacțiuni medicamentoase - legate de antimicrobiene atunci când se caută alte opțiuni medicamentoase.
- este planificat tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală .

► Când să se spitalizeze

Persoane cu imunosupresie și febră sau cele fără febră, dar la care se suspectează infecția, în special în următoarele grupuri: pacienți cu transplant de organe solide sau celule progenitoare hematopoietice (în special în primele șase luni), pacienți neutropenici, subiecți care primesc inhibitori ai factorului de necroză tumorală, pacienți cu transplant care au avut episoade recente de rejet (inclusiv boala grefă-contra-gazdă).

Fishman JA. Infecția la pacienții cu transplant de organe solide. N Engl J Med. 2007;357(25):2601-14. [PMID: 18094380]

Neophytos D și colab. Epidemiologia și rezultatul infecțiilor fungice invazive la pacienții adulți cu transplant de celule stem hematopoietice: analiza registrului Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance. Clin Infect Dis. 1 februarie 2009; 48(3):265-73. [PMID: 19115967]

Small LN și colab. Prevenirea bolii citomegalovirale post-transplant de organe cu ganciclovir: o meta-analiză care compară terapiile profilactice și preemptive. Clin Infect Dis. 1 octombrie 2006;43(7):869-80. [PMID: 16941368]

Ullmann AJ și colab. Posaconazol sau fluconazol pentru profilaxie în boala grefă-contra-gazdă severă. N Engl J Med. 25 ianuarie 2007; 356(4):335-47. [PMID: 17251530]

Walsh TJ și colab. Tratamentul aspergilozei: ghiduri de practică clinică ale Societății Americane de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. 1 februarie 2008;46(3):327-60. [PMID: 18177225]

Winthrop KL și colab. Infecții micobacteriene și alte infecții grave la pacienții care primesc anti-factor de necroză tumorală și alte terapii biologice nou aprobate: identificarea cazurilor prin intermediul Rețelei de Infecții Emergente. Clin Infect Dis. 1 iunie 2008; 46(11):1738-40. [PMID: 18419421]

INFECȚII SPITALIZATE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Infecțiile nosocomiale sunt definite ca acele infecții care nu erau prezente sau în curs de incubație la momentul internării în spital și care apar la 48 până la 72 de ore după internare.

► Spălarea mâinilor este cea mai eficientă metodă de prevenire a infecțiilor nosocomiale; aceasta trebuie efectuată sistematic,

chiar și atunci când se folosesc mănuși.

► Informații generale

În Statele Unite, aproape 5% dintre pacienții internați în spital fără o infecție dobândesc o infecție nosocomială, ceea ce duce la spitalizări prelungite, creșterea costurilor asistenței medicale, morbiditate semnificativă și o rată a mortalității de 5%. Cele mai frecvente infecții sunt infecțiile tractului urinar, de obicei asociate cu utilizarea cateterelor Foley sau a procedurilor urologice; bacteriemia, adesea provenită de la catetere intrauterine, dar și din situsuri secundare, cum ar fi plăgi chirurgicale, abcese, pneumonie, tractul genitourinar și tractul digestiv; pneumonia la pacienții intubați sau la cei cu stare mentală alterată; infecții ale locului chirurgical; infecții *cu Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA); și *colita cu Clostridium difficile.*

Câteva principii generale sunt utile pentru prevenirea, - diagnosticarea și tratarea infecțiilor nosocomiale:

1. Multe infecții rezultă din utilizarea dispozitivelor penetrante de monitorizare sau tratament, cum ar fi catetere intravenoase, catetere Foley, șunturi, drenaje chirurgicale, catetere plasate de radiologia intervențională pentru drenaj, sonde nazogastrice și sonde orotraheale sau nazotraheale pentru suport ventilator. Îndepărtarea timpurie a acestor dispozitive reduce probabilitatea de infecție.
2. Pacienții cu infecții dobândite în spital sunt de obicei în stare critică, au avut spitalizări prelungite și au primit multiple cure de terapie antibiotică cu spectru larg. Prin urmare, infecțiile dobândite în spital sunt adesea cauzate de microorganisme rezistente la numeroase medicamente și diferă de infecțiile dobândite în comunitate. De exemplu, *S. aureus* și *S. epidermidis* (o cauză frecventă a infecțiilor dispozitivelor protetice) sunt adesea rezistente la nafcilină și cefalosporine, necesitând astfel tratament cu vancomicină; *Enterococcus faecium* este rezistent la ampicilină și vancomicină; iar infecțiile gram-negative cauzate de *Pseudomonas, Citrobacter, Enterobacter, Acinetobacter* și *Stenotrophomonas* pot fi rezistente la majoritatea agenților antibacterieni. Atunci când se alege un antibiotic pentru tratamentul unui pacient în stare critică cu o infecție dobândită în spital, trebuie luate în considerare istoricul antimicrobian și ecologia locală. La pacienții grav bolnavi, se recomandă protecția cu spectru larg cu vancomicină și un carbapenem, cu sau fără un aminoglicozid . Odată ce agentul patogen este izolat și sensibilitatea sa este cunoscută, poate fi utilizat medicamentul cu spectru mai restrâns, mai puțin toxic și mai rentabil.

Utilizarea pe scară largă a antimicrobienelor contribuie la selecția microorganismelor rezistente la tratament, deși ar trebui depuse toate eforturile pentru a limita spectrul de acoperire și durata inutilă a tratamentului. Prea des, se obțin probe de cultură nesigure sau neinterpretabile, ceea ce duce la utilizarea inutilă a antibioticelor. Cel mai bun exemplu în acest sens este diagnosticul infecției sanguine sau a cateterului la pacienții cu febră (vezi informațiile de mai jos). Pentru a evita utilizarea inutilă a antibioticelor, rezultatele culturilor trebuie analizate cu atenție. O cultură pozitivă a plăgii chirurgicale fără semne de infecție sau inflamație sau o cultură pozitivă a sputei fără infiltrate pulmonare la radiografia toracică, precum și o cultură pozitivă a urinei la un pacient cateterizat fără semne sau simptome de pielonefrită, reprezintă probabil proliferare mai degrabă decât infecție.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Infecțiile legate de cateter se prezintă cu un tablou clinic variabil, în funcție de tipul de cateter utilizat (venos periferic sau central, cu sau fără canal intern). La locul inserției pot apărea semne locale de infecție, inclusiv durere, eritem și drenaj purulent. Febra este de obicei absentă în infecțiile necomplicate; atunci când este prezentă, poate indica o afectare mai extinsă, cum ar fi bacteriemia, celulita sau tromboflebita infecțioasă. Semnele de infecție la locul inserției sunt aproape niciodată prezente.

1. Febră la pacientul din unitatea de terapie intensivă. Febra complică până la 70% dintre pacienții din unitățile de terapie intensivă; cauza sa poate fi infecțioasă sau neinfecțioasă . Cauzele infecțioase frecvente includ infecțiile legate de cateter, pneumonia dobândită în spital și pneumonia asociată ventilatorului (Capitolul 9), precum și sepsisul și infecțiile plăgilor chirurgicale și ale tractului urinar. În aceste cazuri, sinuzita clinic severă este relativ rară.

O cauză majoră non-infecțioasă este boala tromboembolică. Febra, împreună cu hipotensiune arterială rezistentă la tratament și șoc, sugerează sepsis; cu toate acestea, insuficiența suprarenală, criza tiroidiană și reacția transfuzională pot avea un tablou clinic similar. Febra medicamentoasă este dificil de diagnosticat; de obicei, este stabilită prin excludere, cu excepția cazului în care sunt prezente și alte semne de hipersensibilitate, cum ar fi erupția maculopapulară obișnuită.

2. Febră la pacienți după intervenții chirurgicale. La acești indivizi, febra este foarte frecventă și în multe cazuri se rezolvă spontan. Cauzele sunt atât infecțioase, cât și neinfecțioase. Momentul debutului febrei în raport cu intervenția chirurgicală și natura acesteia pot ajuta la diagnosticare .

A. Febră imediată (în primele ore după operație). Aceasta se poate datora medicamentelor administrate în perioada perioperatorie, traumei procedurii chirurgicale sau infecțiilor preexistente. În această perioadă, poate apărea fasceita necrozantă cauzată de streptococi de grup A sau microorganisme mixte. Hipertermia malignă este neobișnuită și apare la 30 de minute până la câteva ore după anestezia inhalatorie. Se caracterizează prin hipertermie extremă, rigiditate musculară, rabdomioliză, anomalii electrolitice și hipotensiune arterială. Principalele resurse terapeutice sunt răcirea intensivă și dantrolenul. Aspirația conținutului gastric acid în timpul intervenției chirurgicale poate provoca pneumonită chimică (sindromul Mendelson), care se dezvoltă rapid, dar este tranzitorie și nu necesită antibiotice. Febra post-traumatisme chirurgicale se rezolvă de obicei în două până la trei zile; poate dura mai mult în cazurile mai complicate și la pacienții cu traumatisme craniene.

B. Febră acută (în săptămâna următoare intervenției chirurgicale). Febra acută se datorează de obicei infecțiilor nosocomiale comune, cum ar fi pneumonia asociată ventilatorului (inclusiv pneumonia de aspirație la pacienții cu reflex de vomă diminuat) și infecțiile legate de cateter. Cauzele non-infecțioase includ sevrajul alcoolic, guta, embolia pulmonară și pancreatita. Atelectazia după intervenția chirurgicală a fost adesea citată ca o cauză a febrei postoperatorii, dar nu există dovezi puternice care să susțină o relație cauzală între prezența sau gradul de atelectazie și febră.

C. Febră subacută (la cel puțin o săptămână după operație). Infecțiile locului chirurgical apar de obicei la cel puțin o săptămână după operație. Tipul de intervenție chirurgicală efectuat prezice anumite cauze infecțioase. Pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiotoracice pot prezenta un risc crescut de pneumonie și infecții superficiale și profunde ale locului chirurgical sternal. Meningita fără semne comune de meningism poate complica procedurile neurochirurgicale. Intervențiile chirurgicale abdominale pot provoca abcese abdominale profunde care necesită drenaj.

B. Date de laborator

Hemoculturile sunt recomandate în toate cazurile, iar radiografiile toracice sunt obținute frecvent. Colorația Gram a sputei și culturile semicantitative din același material pot fi utile la pacienți selectați atunci când se suspectează pneumonia înainte de testare, dar criteriile multiple de excludere limitează generalizabilitatea lor la majoritatea pacienților. Alte măsuri de diagnostic sunt stabilite în funcție de contextul clinic (de exemplu, ecocardiografia transesofagiană la un pacient cu *bacteriemie cu S. aureus).*

Orice proces febril la un pacient cu o linie centrală este o indicație pentru obținerea unei probe de sânge. Cea mai bună metodă de evaluare a bacteriemiei este obținerea a cel puțin două culturi de sânge periferic. Hemoculturile dintr-o sursă neidentificată, hemoculturile individuale din orice loc sau hemoculturile obținute printr-un cateter sunt de obicei pozitive pentru *S. epidermidis,* ceea ce face ca vancomicina să fie inadecvată. Cu excepția cazului în care culturile sunt obținute din două locuri separate de venipunctură (nu prin catetere), este imposibil să se interpreteze rezultatele și se administrează un tratament inutil. Orice astfel de „pseudobacteriemie" crește costurile de laborator, utilizarea antibioticelor și durata spitalizării. Examinarea microbiologică a cateterului îndepărtat este uneori utilă, dar numai atunci când este efectuată în plus față de (nu în locul) hemoculturilor din locurile periferice. Timpul până la pozitivare (TTP) măsoară diferența dintre timpul necesar pentru ca culturile obținute simultan prin cateter și dintr-un loc periferic să devină pozitive. Un test pozitiv (o diferență de timp de aproape 120 de minute) susține prezența unei infecții sanguine legate de cateter, în timp ce un rezultat negativ poate permite menținerea cateterului la locul său.

Complicații

Pacienții cu bacteriemie febrilă persistentă, în ciuda îndepărtării cateterului infectat, pot dezvolta complicații precum tromboflebită infecțioasă, endocardită sau focare metastatice de infecție (în special *S. aureus).* Sunt indicate studii suplimentare, cum ar fi ecografia Doppler venoasă, ecocardiografia transesofagiană și radiografia toracică, iar în unele cazuri, antibioticele trebuie administrate timp de patru până la șase săptămâni. În cazul tromboflebitei infecțioase, se recomandă și anticoagularea cu heparină, dacă nu există contraindicații.

Diagnostic diferențial

Deși aproape toate febrele sunt datorate infecțiilor, 25% dintre pacienți au febră de origine neinfecțioasă, inclusiv cea cauzată de medicamente, hematoame, pancreatită, embolie pulmonară, infarct miocardic și boală ischemică intestinală, precum și febră postoperatorie nespecifică (datorată afectării tisulare sau necrozei).

► Prevenirea

Precauțiile universale pun accentul pe tratarea tuturor pacienților ca și cum ar avea o boală hematologică potențial transmisibilă; prin urmare, toate fluidele corporale sunt manipulate cu grijă pentru a preveni răspândirea bolii. Izolarea fluidelor corporale este esențială, ceea ce necesită utilizarea mănușilor ori de câte ori un lucrător din domeniul sănătății anticipează contactul cu sânge sau alte fluide. Chiar și atunci când folosesc mănuși, lucrătorii din domeniul sănătății trebuie să se spele frecvent pe mâini, deoarece aceasta este cea mai eficientă și mai ușoară modalitate de a preveni infecțiile nosocomiale. Aplicarea unui antiseptic pe bază de alcool, cu uscare rapidă, este ușoară, durează mai puțin timp decât spălarea obișnuită a mâinilor cu apă și săpun, este mai eficientă în reducerea proliferării microorganismelor pe mâini și promovează respectarea practicilor de igienă a mâinilor.

Cateterele intravenoase periferice trebuie schimbate la fiecare trei zile, iar cateterele arteriale la fiecare patru zile. Cateterele centrale (inclusiv cele plasate în venele periferice) pot fi lăsate la locul lor pe termen nelimitat și sunt schimbate sau îndepărtate atunci când se suspectează clinic o infecție, încetează să funcționeze sau nu mai sunt necesare. Se recomandă utilizarea metodelor sterile de barieră (cum ar fi bonetă, mască, halat, mănuși și draperii) în timpul inserării cateterului venos central. Cateterele Foley impregnate cu aliaj de argint reduc frecvența bacteriuriei, iar cateterele venoase impregnate cu antibiotice (minociclină cu rifampicină sau clorhexidină cu sulfadiazină de argint) reduc infecțiile legate de cateter și bacteriemia. Tuburile endotraheale acoperite cu argint scad frecvența pneumoniei asociate ventilatorului. Dacă sunt rentabile, utilizarea acestor dispozitive ar trebui stabilită în instituțiile desemnate. Începând cu 2008, Medicare a inclus infecțiile legate de cateterele urinare și cateterele intravenoase ca afecțiuni nerambursabile. Administrarea perioperatorie de clorhexidină în unguent intranazal și clătire orofaringiană reduce incidența infecției după intervenția chirurgicală. Îmbăierea zilnică a pacienților din unitatea de terapie intensivă cu șervețele impregnate cu clorhexidină (în loc de apă și săpun) poate reduce riscul infecțiilor sanguine legate de cateter. Decontaminarea selectivă a tractului digestiv cu antibiotice neabsorbabile sau parenterale previne pneumonia nosocomială și reduce mortalitatea.

Pentru a preveni infecțiile nosocomiale, îngrijirea medicală este crucială (repoziționarea pentru a preveni escarele, îngrijirea rănilor și ridicarea patului în timpul alimentării prin sondă pentru a preveni aspirația). De asemenea, este esențial ca epidemiologii spitalici să monitorizeze zonele cu risc ridicat. Unele instituții recomandă chiar screening-ul rapid pentru *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (* MRSA) la internarea anumitor pacienți (de exemplu, pacienții nou internați în unitatea de terapie intensivă, pacienții supuși hemodializei). Cu toate acestea, nu se știe dacă această măsură reduce frecvența infecțiilor nosocomiale *cu MRSA* .

O altă măsură complementară importantă este aplicarea vaccinurilor, cum ar fi cele pentru hepatita A, hepatita B, varicelă, pneumococ și gripă (vezi mai jos secțiunea Imunizarea împotriva - bolilor infecțioase).

► Tratament

A. Febră la pacientul din unitatea de terapie intensivă

Cu excepția cazului în care pacientul prezintă o leziune neurologică centrală cu presiune intracraniană crescută sau o temperatură >41°C, există o nevoie fiziologică mai mică de a menține normotermia. - Antibioticele cu spectru larg utilizate empiric (așa cum s-a menționat

anterior) sunt recomandate la pacienții cu neutropenie și imunosupresie, precum și la cei care sunt instabili clinic.

B. Infecții cauzate de catetere

Unii dintre factorii care influențează deciziile terapeutice sunt tipul de cateter, microorganismul cauzator, disponibilitatea unor căi alternative de introducere a cateterului, necesitatea unei căi intravasculare constante și severitatea bolii.

În general, cateterele trebuie îndepărtate dacă există drenaj purulent la locul de ieșire; dacă organismul cauzal este *S. aureus,* bacili gram-negativi sau *Candida;* dacă există bacteriemie persistentă (>48 h, în timp ce se administrează antibiotice); sau dacă sunt prezente complicații precum tromboflebita infecțioasă, endocardita sau alte boli metastatice. Cateterele venoase centrale pot fi schimbate printr-un fir ghid, cu condiția să nu existe eritem sau drenaj purulent la locul de ieșire și pacientul să nu prezinte un aspect septic. Cel mai frecvent organism cauzal este Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA); prin urmare, trebuie administrat tratament empiric cu vancomicină, 15 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore, cu condiția ca funcția renală să fie normală. La pacienții imunocompromiși sau în stare critică, se poate administra acoperire empirică împotriva bacteriilor gram-negative (Tabelul 30-9).

Durata tratamentului antimicrobian depinde de microorganismul patogen și de severitatea infecției.

Pentru bacteriemia necomplicată, un tratament de cinci până la șapte zile este de obicei suficient pentru stafilococii coagulazo-negativi, chiar dacă se păstrează cateterul original. În general, se recomandă 14 zile de tratament pentru bacteriemia necomplicată cauzată de bacili gram-negativi, *Candida* și *S. aureus* . *Terapia antibiotică „lock"* implică instilarea de concentrații supraterapeutice de antibiotice cu heparină în lumenul cateterului. Scopul este de a obține concentrații adecvate de antibiotic pentru a ucide microorganismele din plastic. Terapia antibiotică „ *lock* " poate fi utilizată pentru infecțiile legate de cateterul septic cauzate de stafilococi coagulazo-negativi sau enterococi și atunci când cateterul trebuie menținut într-o situație de salvare.

► Când să se facă referire

- Orice pacient cu o infecție multirezistentă la medicamente.
- Orice subiect cu fungemie sau bacteriemie persistentă.
- Persoane cu infecții în mai multe locații.
- Pacienți cu funcție renală fluctuantă sau afectată, care face - dificilă ajustarea dozei de antimicrobiene.

Grupul canadian pentru studii de terapie intensivă. Un studiu randomizat privind tehnicile de diagnostic pentru pneumonia asociată cu ventilația mecanică. N Engl J Med. 21 decembrie 2006;355(25):2619-30. [PMID: 17182987]
Climo MW și colab. Efectul băilor zilnice cu clorhexidină asupra infecțiilor cu *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină, Enterococcus* rezistent la vancomicină și infecții sanguine asociate asistenței medicale : rezultatele unui studiu multicentric cvasi-experimental. Crit Care Med. iunie 2009; 37(6):1858-65. [PMID: 19384220]
Staphylococcus aureus rezistent la meticilină la internarea în spital și infecții nosocomiale la pacienții chirurgicali. JAMA. 12 martie 2008;299(10):1149-57. [PMID: 18334690]
Kollef MH și colab. Tuburi endotraheale acoperite cu argint și incidența - pneumoniei asociate ventilatorului: studiul randomizat NASCENT. JAMA. 20 august 2008;300(7):805-13. [PMID: 18714060]
Mermel LA și colab. Ghiduri de practică clinică pentru diagnosticul și gestionarea infecțiilor legate de cateterul intravascular: actualizare din 2009 de către Societatea Americană de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. 1 iulie 2009; 49(1):1-45. [PMID: 19489710]
Pronovost P și colab. O intervenție pentru reducerea infecțiilor sanguine legate de cateter în cadrul CU. NEnglJMed. 28 decembrie 2006;355(26):2725-32. [PMID: 17192537]
Segers P și colab. Prevenirea infecțiilor nosocomiale în chirurgia cardiacă prin decontaminarea nazofaringelui și orofaringelui cu gluconat de clorhexadină: un studiu controlat randomizat. JAMA. 22 noiembrie 2006; 296(20):2460-6. [PMID: 17119142]
Yokoe DS și colab. Un compendiu de strategii pentru prevenirea infecțiilor asociate asistenței medicale în spitalele de îngrijire acută. Infect Control Hosp Epidemiol. Octombrie 2008;29(Supliment 1):S12-21. [PMID: 18840084]

INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Infecția sistemului nervos central constituie o urgență medicală.

► Semnele și simptomele comune ale tuturor tipurilor de infecții ale sistemului nervos central includ cefalee, febră, tulburări senzoriale, rigiditate a gâtului și trunchiului, semne Kernig și Brudzinski pozitive, precum și anomalii ale lichidului cefalorahidian.

► Generalități

Infecțiile sistemului nervos central pot fi cauzate de aproape orice microorganism infecțios, inclusiv bacterii, micobacterii, fungi, spirochete, protozoare, helminți și virusuri.

► Clasificare etiologică

Infecțiile sistemului nervos central pot fi împărțite în mai multe categorii, de obicei ușor de distins prin studii de lichid cefalorahidian, ca prim pas către un diagnostic etiologic (Tabelul 30-1).

Cuadro 30-1. Datos característicos de diversas enfermedades del sistema nervioso central en el líquido cefalorraquídeo.

Diagnóstico	Células/ml	Glucosa (mg/100 ml)	Proteínas (mg/100 ml)	Presión de inicio
Normal	0-5 linfocitos	45-85[1]	15-45	70-180 mmH_2O
Meningitis purulenta (bacteriana)[2] extrahospitalaria	200-20 000 neutrófilos polimorfo-nucleares	Baja (<45)	Alta (>50)	Muy elevada
Meningitis granulomatosa (por micobacterias u hongos)[3]	100-1 000, en particular linfocitos[3]	Baja (<45)	Alta (>50)	Moderadamente elevada
Meningitis por espiroquetas	100-1 000, en particular linfocitos[3]	Normal	Moderadamente alta (>50)	Normal a ligeramente elevada
Meningitis aséptica, viral o menin-goencefalítica[4]	25-2 000, en particular linfocitos[3]	Normal o baja	Alta (>50)	Ligeramente elevada
"Reacción de vecindad"[5]	Con aumento variable	Normal	Normal o alta	Variable

[1]Debe considerarse la glucosa del líquido cefalorraquídeo en relación con la glucemia. Por lo regular, la glucosa del líquido cefalorraquídeo es 20 a 30 mg/100 ml menor que la glucemia o 50 a 70% respecto de su concentración normal.

[2]Microorganismos en el frotis o cultivo de líquido cefalorraquídeo; la contrainmunoelectroforesis o la aglutinación en látex pueden ser diagnósticas.

[3]Los neutrófilos polimorfonucleares tal vez predominen de forma temprana.

[4]Aislamiento temprano del virus en el líquido cefalorraquídeo; aumento de la titulación de anticuerpos en muestras pareadas de suero; reacción en cadena de la polimerasa para herpesvirus.

[5]Puede ocurrir en mastoiditis, absceso cerebral, absceso epidural, sinusitis, trombosis infecciosa y tumor cerebral. Los cultivos del líquido cefalorraquídeo tienen casi siempre resultado negativo.

A. Meningită purulentă

Cuadro 30-2. Tratamiento antimicrobiano inicial para la meningitis purulenta de causa desconocida.

Población	Microorganismos frecuentes	Tratamiento estándar
18-50 años de edad	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*	Vancomicina[1] más cefotaxima o ceftriaxona[2]
Mayores de 50 años de edad	*S. pneumoniae, N. meningitidis, Listeria monocytogenes,* bacilos gramnegativos	Vancomicina[1] más ampicilina,[3] más cefotaxima o ceftriaxona[2]
Con alteración de la inmunidad celular	*L. monocytogenes,* bacilos gramnegativos, *S. pneumoniae*	Vancomicina[1] más ampicilina[3] más cefepima[4]
Después de intervención quirúrgica o traumatismo	*Staphylococcus aureus, S. pneumoniae,* bacilos gramnegativos	Vancomicina[1] más cefepima[4]

[1]La dosis de vancomicina es de 10 a 15 mg/kg por vía intravenosa cada 6 h.

[2]La dosis habitual de la cefotaxima es de 2 g por vía intravenosa cada 6 h y la de ceftriaxona de 2 g por vía intravenosa cada 12 h. Si el microorganismo es sensible a la penicilina, se administran 3 a 4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 h.

[3]La dosis de ampicilina suele ser de 2 g cada 4 h.

[4]La cefepima se administra en dosis de 50 a 100 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h.

Persoanele cu meningită bacteriană solicită asistență medicală în decurs de câteva ore sau una până la două zile de la debutul simptomelor. Microorganismele cauzatoare depind în principal de vârstă, așa cum este rezumat în Tabelul 30-2. Diagnosticul se bazează aproape întotdeauna pe colorarea Gram (pozitiv în 60 până la 90%) sau pe cultură (pozitiv în peste 90%) din lichidul cefalorahidian.

B. Meningita cronică

Tabloul clinic al meningitei cronice este mai puțin acut decât cel al meningitei purulente. Pacienții cu meningită cronică au de obicei un istoric de simptome care durează de la săptămâni la luni. Cele mai frecvente microorganisme patogene sunt *Mycobacterium - tuberculosis,* micobacteriile atipice, fungii *(Cryptococcus, Coccidioides, Histoplasma)* și spirochetele *(Treponema pallidum* și *Borrelia burgdorferi,* agentul cauzator al bolii Lyme). Diagnosticul se stabilește prin cultură sau, în unele cazuri, prin teste serologice (criptococoză, coccidioidomicoză, sifilis, boala Lyme).

C. Meningită aseptică

Această entitate patologică (un sindrom mult mai benign și autolimitativ decât meningita purulentă) este cauzată în principal de virusuri, în special de virusul herpes simplex și de enterovirusuri (inclusiv coxsackievirus și echovirus). Ocazional, mononucleoza infecțioasă este însoțită de meningită aseptică. Leptospiroza este, de asemenea, frecvent inclusă în grupul aseptic datorită răspunsului său celular limfocitar și evoluției relativ benigne. Acest tip de meningită apare și în timpul sifilisului secundar și al bolii Lyme diseminate. Înainte de administrarea de rutină a *vaccinului împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR),* oreionul era cea mai frecventă cauză de meningită virală. Meningita aseptică indusă de medicamente a fost raportată în cazul administrării de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, sulfonamide și anumite medicamente pentru transplant de organe solide, inclusiv muromonab-CD3 (OKT3).

D. Encefalită

Encefalita (cauzată de herpesvirusuri, arbovirusuri, virusul rabic, flavivirusuri [encefalita Nilului de Vest, encefalita japoneză]) și multe alte afecțiuni produc tulburări senzoriale, convulsii și diverse alte manifestări. Persoanele sunt mai grav bolnave decât cele cu meningită aseptică. Lichidul cefalorahidian poate fi normal sau poate prezenta unele limfocite și, în unele cazuri (de exemplu, herpes simplex), și eritrocite. Gripa a fost asociată cu encefalita, dar relația este neclară.

E. Meningită bacteriană parțial tratată

Terapia antibiotică eficientă în ultimele 12 până la 24 de ore reduce rata rezultatelor pozitive ale colorației Gram cu 20% și rezultatele pozitive ale culturilor cu 30 până la 40% în lichidul cefalorahidian, dar are un efect redus asupra numărului de celule, nivelurilor de proteine sau glucoză. Ocazional, tratamentul antibiotic anterior modifică un răspuns predominant polimorfonuclear la pleocitoza limfocitară, iar unele constatări ale lichidului cefalorahidian pot semăna cu cele ale meningitei aseptice.

F. Reacția vecinătății

După cum se arată în Tabelul 30-1, acest termen se referă la un proces infecțios purulent din apropierea sistemului nervos central care eliberează o parte din produșii săi, cum ar fi leucocitele sau proteinele , în lichidul cefalorahidian. O astfel de infecție poate fi un abces cerebral, osteomielita vertebrelor, abcesul epidural, empiem subdural sau sinuzită bacteriană sau mastoidită.

G. Iritație meningeală neinfecțioasă

Meningita carcinomatoasă, sarcoidoza, lupusul eritematos sistemic, meningita chimică și anumite medicamente (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [OKT3], trimetoprim-sulfametoxazol și altele) pot induce, de asemenea, semne și simptome de iritație meningeală cu pleocitoză asociată în lichidul cefalorahidian, proteine crescute și glucoză scăzută sau normală. Meningismul cu constatări normale ale lichidului cefalorahidian apare în cazul altor infecții, cum ar fi pneumonia și shigeloza.

H. Abces cerebral

Aceasta este o leziune care ocupă spațiu; simptomele includ vărsături , febră, stare mentală alterată sau manifestări neurologice focale. Când se suspectează un abces cerebral, trebuie solicitată o tomografie computerizată (CT). Dacă rezultatul este pozitiv, trebuie *evitată puncția lombară* , deoarece rezultatele rareori oferă - informații utile clinic și pot provoca hernierea trunchiului cerebral. Bacteriologia unui abces cerebral este aproape întotdeauna polimicrobiană și include *S. aureus,* bacili gram-negativi, streptococi și anaerobi (inclusiv streptococi anaerobi și *Prevotella).*

I. Meningoencefalita amibiană

Aceste infecții sunt cauzate de amibe cu viață liberă și sunt prezente în două sindroame distincte. Diagnosticul este confirmat prin cultură *(Acanthamoeba* și *Balamuthia mandrillaris)* sau prin identificarea microorganismului într-un preparat proaspăt de lichid cefalorahidian *(Naegleria fowleri)* sau în probe de biopsie. Nu există un tratament eficient disponibil.

Meningoencefalita amibiană primară este cauzată de *N. fowleri* și este o boală acută, fulminantă. Se observă de obicei la copii și adulți tineri cu expunere recentă la apă dulce și se caracterizează prin semne de iritație meningeală care progresează rapid spre encefalită și deces. Au fost raportate vindecări rare prin administrarea intravenoasă și intraventriculară de amfotericină B.

Encefalita amebiană granulomatoasă este cauzată de *Acanthamoeba.* Este o boală indolentă adesea întâlnită la persoanele imunocompromise și este asociată cu leziuni cutanate . Implicarea sistemului nervos central este caracterizată prin cefalee, greață, vărsături, neuropatii craniene, convulsii și hemipareză. Infecțiile *cu Balamuthia* sunt similare infecțiilor cu *Acanthamoeba* în progresia lor subacută spre cronică, dar spre deosebire de Acanthamoeba, acestea pot afecta atât persoanele imunocompromise, cât și cele neimunocompromise.

J. Meningita dobândită în spital

Această infecție apare ca urmare a unor proceduri neurochirurgicale care implică penetrarea corpului (de exemplu, craniotomie, catetere ventriculare interne sau externe), traumatisme craniene complicate sau sepsis dobândit în spital. În general, microbiologia diferă în cazul meningitei dobândite în comunitate, cu microorganisme gram-negative (de exemplu, *Pseudomonas).*
S. aureus și stafilococi coagulazo-negativi în *majoritate* .

► Tratament

A. Semne și simptome

Triada clasică formată din febră, rigiditate cervicală și stare mentală alterată are o sensibilitate scăzută (44%) pentru meningita bacteriană . Cu toate acestea, aproape toți pacienții cu meningită bacteriană prezintă cel puțin două dintre următoarele simptome: febră, cefalee, rigiditate cervicală sau stare mentală alterată.

B. Teste de laborator

Evaluarea unui pacient cu suspiciune de meningită include o hemoleucogramă completă, o hemocultură, o puncție lombară, urmată de o examinare atentă și o cultură a lichidului cefalorahidian, precum și o radiografie toracică. Lichidul cefalorahidian trebuie analizat pentru numărarea celulelor, nivelurile de glucoză și proteine și trebuie obținut un frotiu colorat pentru bacterii (și microorganisme acido-rezistențe atunci când este considerat necesar), împreună cu o cultură pentru agenți patogeni piogeni, micobacterii și fungi, atunci când este indicat . Testele de aglutinare cu latex pot detecta antigenele microorganismelor încapsulate (*S. pneumoniae* , *H. - influenzae, N. meningitidis* și *Cryptococcus neoformans),* dar sunt rareori utilizate, cu excepția identificării *Cryptococcus* sau la persoanele care primesc tratament parțial. La pacienții cu meningită, testele de reacție în lanț a polimerazei (PCR) au fost utilizate pe lichidul cefalorahidian pentru a identifica bacterii (*S. pneumoniae , H. influenzae, N. meningitidis, M. tuberculosis, B. burgdorferi* și *Tropheryma whippelii)* și virusuri (herpes simplex, varicelo-zoster, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr și enterovirus). Există o experiență mai mare cu PCR pentru herpes simplex și varicelo-zoster; aceste teste sunt foarte sensibile (>95%) și specifice. Testele pentru alte microorganisme patogene pot avea o sensibilitate mai mică decât cultura, deși valoarea lor reală constă în viteza cu care se obțin rezultatele (ore comparativ cu zile sau săptămâni). În prezent, cu excepția PCR pentru herpes simplex, aceste teste sunt efectuate numai în laboratoare de referință.

C. Puncție lombară și imagistică

Puncția lombară în prezența unei leziuni ocupante de spațiu (abces cerebral, hematom subdural, empiem subdural, necroză de lob temporal cauzată de encefalită herpetică) poate provoca hernierea trunchiului cerebral; prin urmare, tomografia computerizată (CT) trebuie efectuată înainte de puncție atunci când se suspectează o astfel de leziune, pe baza prezenței edemului papilar, convulsiilor sau a constatărilor neurologice focale. Alte indicații pentru CT includ imunosupresia sau starea mentală alterată moderată până la severă. Dacă CT este întârziată și se suspectează meningita bacteriană, trebuie obținute hemoculturi și trebuie administrate antibiotice și glucocorticoizi, chiar înainte de a obține lichid cefalorahidian (LCR) pentru cultură, pentru a evita întârzierea tratamentului (Tabelul 30-1). Antibioticele administrate cu 4 ore înainte de recoltarea LCR pot să nu afecteze rezultatele culturii.

► Tratament

Deși este dificil de demonstrat cu datele clinice disponibile astăzi că tratamentul antibiotic precoce îmbunătățește rezultatele în meningita bacteriană, acesta este totuși recomandabil. În meningita purulentă, microorganismul cauzator poate fi necunoscut sau poate dura câteva zile pentru a fi identificat, așa că terapia antibiotică inițială este concentrată (așa cum se arată în Tabelul 30-2) pe cel mai frecvent microorganism din fiecare grupă de vârstă.

Durata tratamentului pentru meningita bacteriană variază în funcție de microorganismul cauzator: pentru *H. influenzae* , șapte zile; *N. meningitidis,* trei până la șapte; *S. pneumoniae,* 10 până la 14 zile; *L. monocytogenes,* 14 până la 21 de zile; și bacili gram-negativi, 21 de zile.

La adulții cu meningită pneumococică se recomandă tratamentul cu dexametazonă. Administrarea a 10 mg de dexametazonă intravenos, cu 15 până la 20 de minute înainte de prima doză de antibiotice sau simultan și continuu la fiecare 6 ore timp de patru zile, reduce morbiditatea și mortalitatea. Pacienții care au cea mai mare probabilitate de a beneficia de corticosteroizi sunt cei infectați cu microorganisme gram-pozitive *(Streptococcus pneumoniae* sau *Streptococcus suis)* și cei neinfectați cu HIV. Aceste concluzii nu se aplică subiecților cu meningită cauzată de *N. meningitidis* și alți agenți patogeni bacterieni studiați. Presiunea intracraniană crescută din cauza edemului cerebral necesită adesea tratament. Pentru a controla edemul cerebral și presiunea intracraniană crescută, s-au utilizat hiperventilația, manitolul (25 până la 50 g sub formă de bolus intravenos rapid) și chiar drenajul lichidului cefalorahidian prin puncție lombară repetată sau plasarea de cateter ventricular. Dexametazona (4 mg intravenos la fiecare 4 până la 6 ore) reduce, de asemenea, edemul cerebral.

Tratamentul pentru un abces cerebral constă în drenaj (excizie sau aspirație) și antibiotice sistemice care vizează microorganismul izolat timp de trei până la patru săptămâni. Adesea, regimul empiric include metronidazol, 500 mg intravenos sau oral la fiecare 8 ore, plus ceftriaxonă, 2 g intravenos la fiecare 12 ore, cu sau fără vancomicină, 10 până la 15 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore. În

cazurile de abcese cu diametrul <2 cm, abcese multiple care nu sunt drenabile sau abcese situate într-o zonă în care drenajul ar produce sechele neurologice semnificative, antibioticele pot fi administrate timp de șase până la opt săptămâni fără drenaj.

Pe lângă antibiotice, în cazurile de meningită nosocomială cauzată de un cateter ventricular extern, probabilitatea de recuperare crește dacă cateterul este îndepărtat. Pentru infecțiile cauzate de un cateter ventricular intern, se recomandă îndepărtarea componentelor interne și inserarea unui dren extern.

Tratamentul altor tipuri de meningită este discutat în diverse secțiuni ale acestui text (Meningita fungică, cap. 36; Sifilis și borrelioză Lyme, cap. 34; Meningita tuberculoasă, cap. 33; Encefalita herpetică, cap. 32).

► Când să se facă referire

- Pacienți cu meningită acută, în special dacă cultura este negativă sau atipică (de exemplu, ciuperci, sifilis, boala Lyme, *M. tuberculosis)* sau dacă subiectul este imunocompromis.
- Persoanele cu meningită cronică.
- Toți indivizii cu abces cerebral și encefalită.
- Pacienți cu suspiciune de meningită spitalicească (de exemplu, subiecți supuși unei intervenții neurochirurgicale recente).
- Persoanele cu meningită recurentă.

► Când să se spitalizeze

- Pacienții cu suspiciune de meningită acută, encefalită și abces cerebral trebuie spitalizați pentru evaluare și tratament de urgență.
- Spitalizarea este mai puțin urgentă pentru subiecții cu meningită cronică; aceste persoane sunt internate pentru a accelera studiile diagnostice și a coordona îngrijirea, în special atunci când nu a fost stabilit un diagnostic ambulatoriu.

Glaser CA și colab. Dincolo de virusuri: Profiluri clinice și etiologii asociate cu encefalita. Clin Infect Dis. 15 decembrie 2006; 43(12):1565-77. [PMID: 17109290]

Honda H și colab. Infecții ale sistemului nervos central: meningită și abces cerebral. Infect Dis Clin North Am. 2009 sept.; 23(3):609-23. [PMID: 19665086]

Logan SA și colab. Meningita virala. BMJ. 2008 ianuarie 5;336(7634):36-40. [PMID: 18174598]

Nguyen TH și colab. Dexametazonă la adolescenții și adulții vietnamezi cu meningită bacteriană. N Engl J Med. 13 decembrie 2007;357(24):2431-40. [PMID: 18077808]

van de Beek D și colab. Meningita bacteriană dobândită în comunitate la adulți. N Engl J Med. 2006 ian. 5;354(1):44-53. [PMID: 16394301]

van de Beek D și colab. Corticosteroizi pentru meningita bacteriană acută. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD004405. [PMID: 17253505]

van de Beek D și colab. Meningită bacteriană nosocomială. N Engl J Med. 14 ianuarie 2010;362(2):146-54. [PMID: 20071704]

HERIDAS POR MORDEDURA HUMANA Y DE ANIMALES

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Mușcăturile de oameni și de pisică au o rată de infecții mai mare decât mușcăturile de câine.

► Mușcăturile de pe mâini sunt deosebit de îngrijorătoare din cauza posibilității de infecție dintr-un spațiu închis.

► Profilaxia antibiotică este indicată pentru mușcăturile de mână neinfectate, iar spitalizarea este necesară atunci când acestea sunt infectate.

► Toate rănile infectate necesită cultură pentru tratament direct.

► Informații generale

Aproape 1.000 de mușcături de câine sunt tratate zilnic în departamentele de urgență din SUA, cel mai frecvent în zonele urbane. Aceste mușcături apar cel mai des vara, iar victimele cunosc de obicei animalele. Aproape toate incidentele sunt provocate (de exemplu, în timp ce se joacă cu animalul sau după ce acesta este speriat sau trezit brusc). Documentarea lipsei de provocare este importantă, deoarece un atac neprovocat implică posibilitatea ca animalul să fi contractat rabie. Mușcăturile umane sunt frecvent provocate de copii în timpul jocului sau al luptelor, în timp ce la adulți sunt legate de consumul de alcool și de rănile provocate de pumnii închiși în lupte.

Animalul care provoacă mușcătura, localizarea acesteia și tipul de leziune sunt factori importanți pentru infectare. Mușcăturile de pisică sunt mai predispuse la infectare (30-50%) decât mușcăturile umane. Infecțiile care urmează mușcăturilor umane sunt variabile: cele provocate de copii se infectează rareori deoarece sunt superficiale, în timp ce cele provocate de adulți dezvoltă infecție în 15-30% din cazuri, cu o rată deosebit de mare în cazul rănilor cu pumnul închis, similară cu rata de infectare a mușcăturilor „complete" (cele care afectează atât membranele mucoase, cât și pielea). Leziunile provocate de câini se infectează în doar 5% din cazuri, din motive necunoscute. Când apar pe cap, față și gât, sunt mai puțin susceptibile de infectare în comparație cu cele de pe extremități. Plăgile înțepătoare se infectează mai des decât lacerațiile, probabil pentru că acestea din urmă sunt mai ușor de irigat și debridat.

Bacteriologia infecțiilor cauzate de mușcături este polimicrobiană. După o mușcătură de câine sau pisică, peste 50% dintre infecții se datorează atât agenților patogeni aerobi, cât și celor anaerobi, iar 36% se datorează exclusiv agenților patogeni aerobi. Infecțiile pur anaerobe sunt neobișnuite. Cel mai frecvent agent patogen izolat este *Pasteurella* (75% din mușcăturile de pisică și 50% din mușcăturile de câine). Alte microorganisme izolate frecvent includ streptococi, stafilococi, *Moraxella* și *Neisseria;* cele mai frecvente anaerobe sunt *Fusobacterium, Bacteroides, Porphyromonas* și *Prevotella.* Numărul mediu de izolate după mușcăturile umane este de patru (trei aerobe și unul anaerobe). La fel ca mușcăturile de câine și pisică, aproape toate mușcăturile umane implică un amestec de microorganisme aerobe și anaerobe (54%) sau sunt cauzate exclusiv de microorganisme aerobe (44%). Streptococi și...

S. aureus sunt cele mai frecvente microorganisme aerobe . *Eikenella corrodens* (găsită la până la 30% dintre pacienți), *Prevotella și* Fusobacterium sunt cele mai frecvente anaerobe .

Deși microorganismele menționate sunt cele mai frecvente , multe altele au fost izolate, inclusiv *Capnocytophaga* (câini și pisici), *Pseudomonas* și *Haemophilus,* așadar toate rănile infectate ar trebui cultivate pentru a le defini microbiologia.

HIV-ul poate fi transmis prin mușcături (indiferent dacă cineva mușcă o persoană infectată sau dacă persoana însuși provoacă mușcătura), dar acest lucru a fost rareori raportat.

► Tratament

A. Îngrijire locală

Curățarea și irigarea viguroasă a plăgii, precum și debridarea materialului necrotic, sunt cei mai importanți factori în reducerea incidenței infecției. Trebuie efectuate radiografii pentru a căuta fracturi și prezența corpurilor străine. Explorarea atentă este esențială pentru a stabili extinderea leziunii (lacerare a tendonului, penetrarea spațiului articular) și pentru a institui măsuri terapeutice adecvate.

B. Sutura

Dacă rănile necesită închidere din motive estetice sau mecanice, acestea pot fi suturate. Cu toate acestea, rănile infectate nu ar trebui niciodată suturate, iar acest lucru este valabil, în general, și pentru rănile mâinii, deoarece poate duce la o infecție închisă, cu pierderea funcției.

C. Antibiotice profilactice

Profilaxia este indicată pentru mușcăturile cu risc crescut și la pacienții cu risc crescut. Mușcăturile de pisică oriunde pe corp și mușcăturile la mână de către orice animal, inclusiv oameni, trebuie tratate profilactic. Persoanele cu anumite comorbidități (diabet, boli hepatice) prezintă un risc crescut de complicații grave și ar trebui să beneficieze de profilaxie, chiar și pentru mușcăturile cu risc scăzut, la fel ca și persoanele fără splină funcțională, care prezintă un risc crescut de septicemie abundentă (în special cauzată de *Capnocytophaga).* Regimul de elecție este amoxicilină-clavulanat, 500 mg oral de trei ori pe zi, timp de cinci până la șapte zile. Pentru pacienții cu alergie severă la penicilină, se recomandă o combinație de clindamicină 300 mg oral de trei ori pe zi plus doxiciclină 100 mg oral de două ori pe zi sau trimetoprim-sulfametoxazol cu concentrație dublă de două ori pe zi sau o fluorochinolonă (ciprofloxacină 500 mg oral de două ori pe zi sau levofloxacină 500 până la 750 mg oral o dată pe zi). Medicamente precum dicloxacilina, cefalexina, eritromicina și clindamicina nu trebuie utilizate singure, deoarece nu au activitate împotriva *Pasteurella.* Doxiciclina și trimetoprim-sulfametoxazolul au o activitate slabă - împotriva anaerobilor și trebuie utilizate numai în combinație cu clindamicina. Moxifloxacina, o fluorochinolonă cu activitate bună atât împotriva aerobilor, cât și anaerobilor, poate fi potrivită pentru monoterapie.

Deoarece riscul transmiterii HIV în urma unei mușcături este atât de scăzut, profilaxia post-expunere de rutină nu este recomandată . Fiecare caz trebuie evaluat individual; profilaxia trebuie luată în considerare pentru cei care se prezintă în decurs de 72 de ore de la incident cu o sursă cunoscută de infecție cu HIV și expunere cu risc ridicat.

D. Antibiotice pentru infecții documentate

Este clar că antibioticele sunt indicate pentru rănile infectate . Metoda de administrare (orală sau intravenoasă) și necesitatea spitalizării sunt decizii clinice individualizate. În cazul microorganismelor patogene întâlnite cel mai frecvent, tratamentul se administrează cu o combinație de beta-lactameze plus un inhibitor de beta-lactamază (ampicilină-sulbactam, 1,5 până la 3,0 g intravenos la fiecare 6 până la 8 ore; piperacilină-tazobactam, 3,375 g intravenos la fiecare 6 până la 8 ore; amoxicilină-clavulanat, 500 mg oral de trei ori pe zi) sau cu un carbapenem (ertapenem, 1 g intravenos la fiecare 6 până la 8 ore; meropenem, 1 g intravenos la fiecare 8 ore). Pentru pacienții cu alergie severă la penicilină, este indicată o combinație de clindamicină, 600 până la 900 mg intravenos la fiecare 8 ore, plus o fluorochinolonă (ciprofloxacină, 400 mg intravenos la fiecare 12 ore; levofloxacină, 500 până la 750 mg intravenos o dată pe zi) sau trimetoprim-sulfametoxazol (10 mg/kg de trimetoprim zilnic, împărțit în două sau trei doze). Durata obișnuită a tratamentului este de două până la trei săptămâni, cu excepția cazului în care apar complicații precum artrita septică sau osteomielită. Dacă apar aceste complicații, tratamentul trebuie extins la patru, respectiv șase săptămâni.

E. Tetanos și rabie

Toți pacienții trebuie evaluați pentru a stabili necesitatea profilaxiei împotriva tetanosului (capitolul 33) și a rabiei (capitolul 32).

► Când să se facă referire

- Când se suspectează artrită septică sau osteomielită.
- În caz de mușcături de câini, pisici, reptile, amfibieni și rozătoare .
- Când există posibilitatea de a contracta rabie.

► Când să se spitalizeze

- Pacienți cu mușcături de mână infectate.
- Mușcături adânci, în special peste articulații.

Oehler RL și colab. Sindroame septice și legate de mușcături cauzate de pisici și câini. Lancet Infect Dis. Iulie 2009;9(7):439-47. [PMID: 19555903]

Stevens DL și colab. Societatea Americană de Boli Infecțioase. Ghiduri practice pentru diagnosticarea și gestionarea infecțiilor pielii și țesuturilor moi. Clin Infect Dis. 15 noiembrie 2005;41(10): 1373-406. [PMID: 16231249]

Warrell MJ. Aspecte emergente ale infecției cu rabie: cu accent special pe copii. Curr Opinion Infect Dis. 2008 iunie; 21(3):251-7. [PMID: 18448969]

BOLI CU TRANSMISIUNE SEXUALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Toate bolile cu transmitere sexuală (BTS) au o perioadă subclinică sau latentă, timp în care pacienții sunt adesea asimptomatici.

► Infecția simultană cu mai multe microorganisme este frecventă.

► La toți pacienții care doresc testare pentru boli cu transmitere sexuală, trebuie efectuat screening pentru sifilis și HIV.

► Este important să se notifice și să se trateze partenerul pentru a preveni transmiterea și reinfectarea ulterioară în cazul index.

► Informații generale

Cele mai frecvente infecții cu transmitere sexuală sunt gonoreea , ††††††††††††††††††††sifilisul*, verucile genitale cauzate de

††††††††††††††††††††Autoritățile de sănătate publică trebuie anunțate.

virusul papiloma *uman* (HPV) , chlamydia*, virusul herpes simplex, vaginita cu trichomonas, șancroidul*, granulomul inguinal*, scabia, infestarea cu păduchi și vaginoza bacteriană (în rândul lesbienelor). Cu toate acestea, shigeloza*, hepatita A, B și C*, amebiaza, giardiaza*, criptosporidioza*, salmoneloza* și campilobacterioza se transmit și prin contact sexual (oral sau anal), în special în rândul bărbaților care întrețin relații sexuale cu alți bărbați. Atât contactul homosexual, cât și cel heterosexual sunt factori de risc pentru transmiterea HIV (Capitolul 31). Toate infecțiile cu transmitere sexuală au perioade subclinice sau latente care joacă un rol important în persistența prelungită a infecției sau în transmiterea acesteia de la o persoană infectată (dar asimptomatică) la alți contacți. Într-o singură infecție sunt frecvent implicate mai multe microorganisme.

Această infecție se manifestă în diverse moduri, fiecare dintre acestea având un diagnostic diferențial definit, care necesită efectuarea studiilor diagnostice corespunzătoare.

A. Ulcere genitale

Cauzele frecvente includ virusul herpes simplex, sifilisul primar și chancroidul. Alte posibilități includ limfogranulomul venerian (Capitolul 33), granulomul inghinal cauzat de *Klebsiella granulomatis* (Capitolul 33) și leziunile cauzate de virusul Epstein-Barr și infecțiile cu HIV. Cauzele neinfecțioase includ boala Behçet (Capitolul 20), neoplasmele, traumatismele, medicamentele și iritanții.

B. Uretrita, cu sau fără secreții uretrale

Cele mai frecvente cauze ale secrețiilor uretrale includ *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis.* Aceste microorganisme - sunt surse comune de prostatită la bărbații activi sexual. Alte infecții cu transmitere sexuală care cauzează uretrită includ *Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum* și *Trichomonas vaginalis.* O cauză neinfecțioasă a uretritei este artrita reactivă cu uretrită (sindromul Reiter).

C. Secreții vaginale

Cele mai frecvente cauze ale vaginitei sunt vaginoza bacteriană (datorată creșterii excesive a anaerobilor, cum ar fi *Gardnerella vaginalis),* candidoza și *Trichomonas vaginalis* (Capitolul 18). Alte surse infecțioase mai puțin frecvente de vaginită includ verucile genitale cauzate de papilomavirusul uman și streptococul de grup A. Cauzele neinfecțioase includ modificările fiziologice asociate cu ciclul menstrual, iritanții și lichenul plan. Deși *Neisseria gonorrhoeae* și *Clostridium trachomatis* sunt cauze frecvente ale cervicitei, acestea produc rareori secreții vaginale.

► Manifestări clinice

Oricine are o infecție cu transmitere sexuală (ITS) ar trebui testat pentru sifilis. Dacă testul inițial este negativ, testul trebuie repetat trei luni mai târziu, deoarece seroconversia este întârziată după infecția primară. În mod similar, oricine solicită testarea pentru o ITS ar trebui testat pentru HIV, utilizând fie un test rapid (atunci când este puțin probabil ca pacientul să solicite rezultatele metodei tradiționale), fie amplificarea acidului nucleic urmată de serologie de confirmare (atunci când se suspectează infecția primară cu HIV), după cum este necesar. Deși testarea pentru vindecare nu este recomandată pentru persoanele diagnosticate și tratate pentru o ITS, acești pacienți prezintă un risc ridicat de reinfectare și ar trebui sfătuiți să repete testul pentru ITS la trei luni de la diagnosticul inițial.

► Detectare și prevenire

Pacienții asimptomatici solicită adesea screening pentru infecțiile cu transmitere sexuală (ITS) atunci când inițiază o nouă relație sexuală. Aceste persoane ar trebui să fie oferite testare HIV de rutină și testare serologică pentru hepatita B. La femeile active sexual care nu au fost recent examinate, se recomandă teste Papanicolau și testarea amplificării acidului nucleic dintr-o probă de urină pentru gonoree și chlamidie. În rândul bărbaților care întrețin relații sexuale cu bărbați, se recomandă screening suplimentar pentru sifilis, hepatită A, gonoree uretrală, faringiană și rectală, precum și chlamidie uretrală și rectală. Testarea amplificării acidului nucleic a fost aprobată de *Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA)* pentru prezența gonoreei sau chlamidiei în urină. Cu toate acestea, testarea rectală și faringiană nu este aprobată în multe laboratoare. Frecvența screeningului ulterior depinde de riscul sexual, dar majoritatea testelor de screening ar trebui oferite cel puțin anual adulților activi sexual. Dacă nu există imunitate, vaccinarea împotriva hepatitei B este sugerată pentru toți adulții activi sexual, iar vaccinul pentru

Hepatita A la bărbații care întrețin relații sexuale cu alți bărbați. Vaccinul împotriva virusului papiloma uman (HPV) poate fi oferit fetelor și femeilor cu vârste cuprinse între nouă și 26 de ani.

Riscul de a contracta o infecție cu transmitere sexuală (ITS) în urma unei **agresiuni sexuale nu a fost stabilit** . Victimele au o rată inițială ridicată de infecții (*Neisseria gonorrhoeae,* 6%; *Chlamydia trachomatis,* 10%; *Trichomonas vaginalis,* 15%; vaginoză bacteriană, 34%), iar riscul de a contracta o infecție ca urmare a agresiunii este semnificativ, dar adesea mai mic decât rata de dinaintea agresiunii *(N. gonorrhoeae,* 6 până la 12%; *C. trachomatis,* 4 până la 17%; *T. vaginalis,* 12%; sifilis, 0,5 până la 3%; vaginoză bacteriană, 19%). Victimele trebuie evaluate în termen de 24 de ore de la agresiune , cu colectarea de material pentru cultură sau testarea amplificării acidului nucleic pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis.* Secrețiile vaginale sunt cultivate și testate pentru *Trichomonas.* Dacă sunt prezente secreții vaginale, mâncărime sau miros neplăcut, trebuie examinat un test serologic pentru *Candida* și vaginoză bacteriană. În plus, trebuie obținută imediat o probă de sânge pentru testarea serologică pentru sifilis, hepatită B și HIV. Screeningul pentru infecțiile cu transmitere sexuală trebuie repetat peste una până la două săptămâni, deoarece concentrațiile de microorganisme infecțioase pot să nu fie suficiente pentru a produce o cultură pozitivă în momentul screeningului inițial. Dacă s-a administrat tratament profilactic (de exemplu, imunizare post-expunere împotriva hepatitei B fără imunoglobulină hepatită B; tratament pentru chlamidie, gonoree sau tricomoniază; contracepție de urgență), testarea trebuie repetată numai atunci când victima prezintă simptome. Dacă nu s-a administrat nicio profilaxie, persoana trebuie programată pentru o consultație de urmărire peste o săptămână, astfel încât orice rezultate pozitive să poată fi tratate. După testarea serologică pentru sifilis și infecția cu HIV, trebuie efectuată testare de urmărire la șase, 12 și 24 de săptămâni dacă

Există o incidență ridicată a infecțiilor în rândul consumatorilor de droguri, în special în rândul celor care se injectează. Riscul crescut de infecție este probabil legat de igiena precară și proliferarea microorganismelor potențial patogene, contaminarea drogurilor și a echipamentelor, creșterea comportamentelor sexuale riscante și slăbirea sistemului imunitar. În ultimii ani, consumul de droguri parenterale ilicite a crescut dramatic. Astăzi, se estimează că există 300.000 sau mai mulți consumatori de droguri injectabile în Statele Unite.

testele inițiale au fost negative. Utilitatea tratamentului prezumtiv este controversată; Unii specialiști consideră că toți pacienții ar trebui să îl primească, în timp ce alții consideră că ar trebui limitat la persoanele la care urmărirea este imposibilă sau la cele care îl solicită.

Deși s-a raportat seroconversie HIV în urma unei agresiuni sexuale, când acesta a fost singurul factor de risc, probabilitatea este considerată scăzută. Riscul transmiterii HIV prin act sexual vaginal sau anal receptiv, atunci când sursa este cunoscută ca fiind HIV-pozitivă, este de 1 la 1.000 și, respectiv, 5 la 1.000. Deși terapia antiretrovirală profilactică nu a fost studiată în acest context, Departamentul *de Sănătate și Servicii Umane* recomandă profilaxia post-expunere rapidă cu terapie antiretrovirală extrem de activă (HAART) dacă persoana solicită îngrijiri în termen de 72 de ore de la agresiune, dacă sursa este cunoscută ca fiind HIV-pozitivă, iar expunerea prezintă un risc substanțial de transmitere.

Pe lângă screening-ul pacienților asimptomatici cu infecții cu transmitere sexuală, există măsuri suplimentare pentru prevenirea transmiterii, cum ar fi screening-ul partenerilor sexuali și administrarea vaccinurilor împotriva infecțiilor cu transmitere sexuală prevenibile persoanelor cu risc; o altă măsură este utilizarea prezervativelor masculine și feminine. Fiecare pacient are unul sau mai mulți contacte sexuale care necesită diagnostic și tratament. O măsură importantă pentru prevenirea transmiterii și reinfectării ulterioare a cazului index este tratamentul imediat al contactelor prin administrarea de antibiotice cazului index, astfel încât acesta să le poată distribui contactelor sale sexuale (tratament administrat de pacient).

Rețineți că spermicidele vaginale și prezervativele care conțin nonoxinol-9 nu oferă protecție suplimentară împotriva infecțiilor cu transmitere sexuală. S-a demonstrat că circumcizia masculină protejează împotriva HIV și a papilomavirusului uman la bărbații heterosexuali cu partenere infectate cu HIV.

► Când să se facă referire

- Pacienți cu un diagnostic nou de HIV.
- Subiecți cu boli cu transmitere sexuală persistente, rezistente sau recurente, în special atunci când se suspectează lipsa de răspuns la tratament.

Peterman TA și colab. Incidență ridicată a noilor infecții cu transmitere sexuală în anul următor unei infecții cu transmitere sexuală: un caz pentru reevaluare. Ann Intern Med. 2006 17 oct.;145(8):564-72. [PMID: 17043338]

Screeningul pentru infecția cu chlamidie: Declarația de recomandare a Grupului de lucru pentru servicii preventive din SUA. Ann Intern Med. 2007;147(2):128-34. [PMID: 17576996]

Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală 2006. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. MMWR Recomm Rap. 2006 4 august; 55(RR-11):1-94. [PMID: 16888612]

Smith DK și colab. Profilaxia post-expunere antiretrovirală după expunerea sexuală, consumul de droguri injectabile sau altă expunere non-ocupațională la HIV în Statele Unite: recomandări din partea Departamentului de Sănătate și Servicii Umane din SUA. MMWR Recomm Rep. 2005 21 ianuarie; 54(RR-2):1-20. [PMID: 15660015]

Tobian AA și colab. Circumcizia masculină pentru prevenirea infecțiilor cu HSV-2 și HPV și a sifilisului. N Engl J Med. 26 martie 2009;360(13):1298-309. [PMID: 19321868]

INFECȚII TOXICOMANICE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

Cele mai frecvente infecții la consumatorii de droguri (dependenți) includ:

- Infecții ale pielii, pneumonie prin aspirație, tuberculoză .
- Hepatita A, B, C și D; infecții cu transmitere sexuală; SIDA.
- Embolie septică pulmonară, endocardită infecțioasă.
- Osteomielită și artrită septică.
- Infecțiile neobișnuite din Statele Unite includ tetanosul, malaria și melioidoza.

1. Cele mai frecvente infecții la dependenții de droguri

Infecțiile cutanate sunt asociate cu o igienă precară și o tehnică nesterilă de injectare a medicamentelor. Cele mai frecvente microorganisme sunt *S. aureus (inclusiv* tulpini rezistente la meticilină dobândite în comunitate) și flora orală (streptrococi, *Eikenella, Fusobacterium, Peptostreptococcus),* dar microorganismele enterice gram-negative sunt mai frecvente în injecțiile inghinale . Celulita și abcesele subcutanate se dezvoltă cel mai frecvent, în special în asociere cu injecții subcutanate („skin-piercing") sau intramusculare, precum și cu utilizarea de amestecuri de cocaină și heroină (poate din cauza ischemiei). Miozita, mionecroza *cu Clostridium* și fasciita necrozantă apar rar, dar pun viața în pericol. Botulismul asociat cu heroina de tip „chitină neagră" apare sporadic, deși afectează grupuri de indivizi.

Pneumonia de aspirație și complicațiile acesteia (abces pulmonar sau cerebral, empiem) rezultă din alterarea stării mentale legate de consumul de droguri. De obicei, sunt implicați membri ai florei orale mixte (aerobă și anaerobă).

Tuberculoza apare și la consumatorii de droguri; în acest sens , infecția cu HIV a favorizat răspândirea bolii în acest grup. Ratele de morbiditate și mortalitate cresc la persoanele infectate cu HIV cu tuberculoză. Constatările radiografice tipice sunt adesea absente; tuberculoza este suspectată la orice pacient cu infiltrate pulmonare care nu răspund la antibiotice.

Hepatita este foarte frecventă la consumatorii obișnuiți de droguri și se transmite parenteral (hepatita B, C și D) și pe cale fecal-orală (hepatita A). Pot fi identificate focare multiple de hepatită cu diferite microorganisme **.**

Emboliile pulmonare infecțioase pot proveni din trombi venoși sau endocardită pulmonară dreaptă.

Infecțiile cu transmitere sexuală nu sunt direct legate de consumul de droguri, dar practica schimbului de sex pe droguri a crescut frecvența acestor infecții, care includ cel mai frecvent sifilisul, gonoreea și șancroidul.

Sindromul imunodeficienței dobândite are o incidență ridicată la utilizatorii de droguri injectabile și la contactele lor sexuale, precum și la descendenții femeilor infectate (capitolul 31).

Cele mai frecvente cauze ale **endocarditei infecțioase** la persoanele care utilizează medicamente intravenoase sunt *S. aureus , Candida* (*aproape* întotdeauna *C. albicans* sau *C. parapsilosis*), *Enterococcus faecalis* și alți streptococi și bacterii gram-negative (în special *Pseudomonas* și *Serratia marcescens).* (Capitolul 33.)

Alte infecții vasculare includ tromboflebita infecțioasă și anevrismele micotice. Acestea din urmă rezultă în urma traumatismului direct al unui vas cu infecție secundară și apar cel mai adesea în arterele femurale și mai rar în arterele gâtului. Anevrismele rezultate din diseminarea hematogenă a microorganismelor afectează adesea vasele intracerebrale; prin urmare, sunt observate în asociere cu endocardita.

Osteomielita **și artrita infecțioasă** care afectează corpurile vertebrale, articulațiile sternoclaviculare, simfiza pubiană, articulațiile sacroiliace și alte situsuri sunt aproape întotdeauna

rezultatul diseminării hematogene a microorganismelor injectate sau a trombilor venoși infecțioși. Durerea și febra preced modificările radiografice, uneori cu câteva săptămâni. În schimb, stafilococii, adesea rezistenți la meticilină, sunt agenți patogeni comuni; *Serratia* , *Pseudomonas* , *Candida* (de obicei, alte forme decât C. *albicans*) *și alte* microorganisme sunt rareori recunoscute în bolile spontane ale articulațiilor sau oaselor la utilizatorii de droguri injectabile.

2. Infecții mai puțin frecvente în Statele Unite

A. Tetanus

În anii 1950 și 1960, tetanosul a fost observat frecvent la consumatorii de droguri, în special la femeile nevaccinate care se injectau droguri subcutanat. Creșterea imunizării antitetanosului în rândul acestor persoane a dus la o scădere a bolii, dar cazurile sunt încă raportate.

B. Malarie

Transmiterea are loc prin utilizarea în comun a acelor, de la utilizatorii de droguri injectabile care au dobândit infecția în zone endemice de malarie din afara Statelor Unite.

C. Melioidoză

Această boală pulmonară cronică cauzată de *Burkholderia pseudomallei* este uneori identificată la dependenții de droguri slăbiți , dar majoritatea cazurilor sunt raportate în Asia și Australia.

► Tratament

O problemă clinică frecventă și dificilă este tratamentul consumatorilor de droguri administrate parenteral care prezintă febră. Tratamentul empiric este de obicei inițiat după obținerea probelor adecvate pentru cultură (sânge, urină și spută, dacă radiografia toracică este anormală). Când radiografia toracică sugerează pneumonie comunitară (consolidare), tratamentul ambulatoriu pentru pneumonie este inițiat cu o cefalosporină de generația a treia, cum ar fi ceftriaxona, 1 până la 2 g intravenos la fiecare 24 de ore, plus azitromicină, 500 mg oral sau intravenos la fiecare 24 de ore, sau doxiciclină, 100 mg oral sau intravenos de două ori pe zi. Când o radiografie toracică sugerează embolii septice (infiltrate nodulare), trebuie inițiat tratamentul pentru suspiciunea de endocardită, aproape întotdeauna cu o combinație de vancomicină intravenoasă în doză de 15 mg/kg la fiecare 12 ore (datorită prevalenței ridicate a *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină și* a posibilității de prezență a enterococilor) și gentamicină, 3 mg/kg zilnic la fiecare 8 până la 12 ore, intravenos. Dacă radiografia toracică este normală și nu se găsește niciun loc de infecție locală, se suspectează endocardita. În așteptarea rezultatelor hemoculturilor, se inițiază tratamentul empiric cu vancomicină și gentamicină. Dacă hemoculturile sunt pozitive pentru microorganismele care cauzează frecvent endocardită la consumatorii de droguri (vezi paragrafele anterioare), acest diagnostic este suspectat și tratat în consecință. Când hemoculturile sunt pozitive pentru un microorganism patogen care este o cauză mai puțin frecventă a acestei tulburări, este necesară o evaluare suplimentară pentru o sursă ocultă de infecție. În acest context, ecocardiografia transesofagiană poate fi foarte utilă, deoarece are o sensibilitate de 90% pentru detectarea vegetațiilor, iar un rezultat negativ reprezintă o dovadă puternică împotriva endocarditei. Dacă hemoculturile sunt negative și pacientul răspunde la antibiotice, tratamentul este continuat timp de șapte până la 14 zile (se poate trece la administrare orală odată ce se observă un răspuns inițial). La fiecare individ, trebuie efectuată o investigație amănunțită pentru depistarea unei surse oculte de infecție (de exemplu, genitourinar, dentar, sinusal, vezică biliară).

► Când să se facă referire

- Orice pacient cu endocardită infecțioasă suspectată sau confirmată.
- Persoanele cu bacteriemie persistentă.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Consumatorii de droguri intravenoase cu febră.
- Pacienți cu abcese sau infecții progresive ale pielii și țesuturilor moi care necesită debridare.

Gordon RJ și colab. Infecții bacteriene la consumatorii de droguri. N Engl J Med. 3 noiembrie 2005;353(18):1945-54. [PMID: 16267325]
Infecții la utilizatorii de droguri injectabile (număr complet). Infect Dis Clin North Am. 2002 sept.;16(3).
Rajendran PM și colab. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind utilizarea cefalexinei pentru tratamentul abceselor cutanate necomplicate la o populație cu risc de infecție comunitară cu *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* . Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51(11):4044-8. [PMID: 17846141]
Jain V și colab. Endocardita infecțioasă într-un centru medical urban: asocierea medicamentelor individuale cu afectarea valvulară. J Infect. 2008 Aug;57(2): 132-8. [PMID: 18597851]

DIAREE INFEȚIOASĂ ACUTĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► **Diareea acută** durează mai puțin de două săptămâni; **diareea cronică** durează mai mult de două săptămâni.
► **Diaree ușoară:** trei sau mai puține scaune pe zi.
► **Diaree moderată:** patru sau mai multe scaune pe zi cu simptome locale (crampe abdominale, greață, tenesme).
► **Diaree severă:** patru sau mai multe scaune pe zi, însoțite de simptome sistemice (febră, frisoane, deshidratare).

► Informații generale

Diareea acută poate rezulta dintr-o varietate de factori, inclusiv stres emoțional, intoleranță alimentară, agenți anorganici (de exemplu, nitrit de sodiu), substanțe organice (de exemplu, ciuperci, crustacee), medicamente și agenți infecțioși (cum ar fi virusuri, bacterii și protozoare) (Tabelul 30-3). Atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic, este util să se clasifice diareea infecțioasă în sindroame care produc diaree inflamatorie sau sanguinolentă și cele care nu produc diaree sau care produc diaree apoasă. În general, termenul „diaree inflamatorie" sugerează implicarea colonului de către bacterii invadatoare, paraziți sau producția de toxine. Pacienții raportează scaune frecvente, de volum mic, cu sânge, adesea însoțite de febră, crampe abdominale, tenesmus și urgență fecală. Cauzele frecvente ale acestui sindrom includ *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia,* tulpini invazive de *Escherichia coli, E. coli* O157:H7, *Entamoeba histolytica* și *C. difficile.* Testele pentru leucocite în scaun sau pentru markerul neutrofil lactoferină sunt de obicei pozitive , iar diagnosticul definitiv necesită o cultură a scaunului. Diareea neinflamatorie este în general mai ușoară și este cauzată de virusuri sau toxine care afectează intestinul subțire și

modifică echilibrul dintre săruri și apă, ducând la scaune apoase și cu volum mare, adesea însoțite de greață, vărsături și crampe abdominale. Cauzele frecvente ale acestui sindrom includ virusuri (de exemplu, rotavirus, virusul Norwalk, adenovirus enteric, astrovirus, coronavirus), vibrioni *(Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus),* E. coli producătoare de enterotoxină, *Giardia lamblia* , *Cryptosporidium* și microorganisme care pot provoca gastroenterită alimentară.

Termenul „intoxicație alimentară" se referă la boli cauzate de toxinele din alimentele consumate. Când perioada de incubație este scurtă (1 până la 6 ore după ingestie), este probabil ca toxina să se fi format în prealabil. Vărsăturile sunt de obicei un simptom proeminent, iar febra nu se observă. Exemplele includ intoxicația cu *Staphylococcus aureus* sau *Bacillus cereus* ; toxina din alimente poate fi detectată. Când perioada de incubație este mai lungă (8 până la 16 ore), microorganismul este prezent în alimente și produce toxine după ingestie. Vărsăturile sunt mai puțin sesizabile, crampele abdominale sunt frecvente, iar febra este adesea absentă. Cel mai bun exemplu în acest sens este intoxicația *cu Clostridium perfringens* . Toxina poate fi identificată în probele de scaun sau de alimente.

Diareea inflamatorie și neinflamatorie (discutată în paragrafele anterioare) poate fi transmisă și prin alimente și apă și are frecvent perioade de incubație de 12 până la 72 de ore. *Cyclospora* , *Cryptosporidium* și *Isospora* sunt protozoare care pot provoca boli atât la persoanele imune, cât și la cele imunocompromise. Caracteristicile bolii includ diaree apoasă prelungită, profuza, deși cel mai adesea autolimitativă (una până la două săptămâni) la persoanele cu imunitate normală, în timp ce poate fi cronică la persoanele imunocompromise. Factorii epidemiologici pot fi utili în determinarea cauzei. Un istoric de utilizare a antibioticelor sau spitalizări recente sugerează prezența *C. difficile* ; călătoriile recente în străinătate susțin suspiciunea de *Salmonella, Shigella, - Campylobacter* , *E. coli* sau *V. cholerae* ; un hamburger insuficient gătit indică prezența *E. coli,* în special a formei O157:H7, iar consumul de orez prăjit este legat de *toxina B. cereus.* Tabelul 30-3 prezintă caracteristicile unora dintre aceste cauze de diaree.

► Tratament

A. Măsuri generale

În general, aproape toate cauzele gastroenteritei acute sunt autolimitative, iar tratamentul dincolo de măsurile de susținere este inutil. Astfel de măsuri constau în înlocuirea fluidelor și electroliților și, foarte rar, tratamentul șocului hipovolemic și al detresei respiratorii. În diareea ușoară, este adecvată creșterea aportului de sucuri și supe limpezi. În cazurile mai severe de deshidratare (amețeli posturale, urinare redusă), se pot administra soluții de rehidratare orală pe bază de glucoză.

Microorganism	Perioadă incubație	Vomă	Diaree	Febră	Alimente înrudite
Stafilococ (toxină preformată)	1-8 ore				Stafilococii proliferează în carne , produse lactate și produse de patiserie; aceștia sintetizează enterotoxine.
Bacillus cereus (toxină preformată)	1-8 ore				Orezul prăjit reîncălzit provoacă vărsături sau diaree.
B. cereus (toxină diaree)	10-16 ore				Toxină în carne, tocănițe și sosuri.
Clostridium perfringens	8-16 ore				Microorganismul proliferează în preparatele din carne și păsări de curte reîncălzite; produce o enterotoxină.
Clostridium botulinum	12-72 ore	±			Acest microorganism crește într-un mediu anaerob acid, cum ar fi alimentele conservate, peștele fermentat și alimentele care sunt ținute calde pentru perioade lungi de timp.
Clostridium difficile	În general, apare după 7-10 zile de administrare a antibioticelor. Poate apărea după o singură doză sau la câteva săptămâni după finalizarea terapiei cu antibiotice.				Este legată de medicamentele antimicrobiene ; clindamicina și cefalosporinele sunt medicamentele menționate cel mai frecvent.
Escherichia coli enterohemoragică , inclusiv forma O157:H7 și alte tulpini producătoare de toxină *Shiga (STEC)*	1-8 zile	+			Carne de vită insuficient gătită, în special hamburgeri; lapte și sucuri nepasteurizate; fructe și legume crude.
coli enterotoxigenă (ETEC)	1-3 zile	±			Apă și alimente contaminate cu fecale.
Vibrio porohoemolyticus	2-48 ore	+	+	±	Fructe de mare crude sau insuficient gătite.

Diagnostic	Manifestări clinice și tratament
Clinic. Toxinele sunt căutate în - alimente și fecale.	Debut brusc, greață și vărsături severe timp de 24 de ore, recuperare în 24 până la 48 de ore. Tratament de susținere.
Clinic. Toxinele sunt căutate în - alimente și fecale.	Debut acut, greață și vărsături severe care durează 24 de ore. Tratament de susținere.
Clinic. Toxinele sunt căutate în - alimente și fecale.	Crampe abdominale, diaree apoasă și greață care durează 24-48 de ore. Tratament de susținere.
Se pot efectua teste de scaun sau coprocultură pentru a căuta enterotoxine.	Apariție bruscă a diareei profuse, crampe abdominale , greață; vărsături ocazionale. Recuperarea se face de obicei fără tratament în 24-48 de ore. Tratamentul de susținere este suficient; nu sunt necesare antibiotice.
Probele de scaun, ser și alimente pot fi testate pentru toxine. Este posibilă și cultura probelor de scaun și alimente.	Diplopie, disfagie, disfonie și detresă respiratorie. Tratamentul necesită permeabilitatea căilor respiratorii, ventilație și administrare intravenoasă de antitoxină polivalentă (vezi textul). Simptomele pot dura de la zile la luni.
Teste pentru toxine în scaun.	Diaree cu debut brusc, care poate fi cu sânge sau lentă; febră. Metronidazol oral pentru cazuri ușoare. Vancomicină orală pentru cazuri mai severe.
E. coli O157:1-17 poate fi cultivată pe un mediu special. Alte toxine pot fi detectate în probele de scaun.	De obicei, este o diaree cu debut brusc, adesea cu sânge, însoțită de dureri abdominale. La adulți, este aproape întotdeauna autolimitată, durând 5-10 zile. La copii, este asociată cu sindromul hemolitic uremic (SHU). Terapia cu antibiotice poate crește riscul acestui sindrom.
Cultură de materii fecale. Sunt necesare teste speciale pentru identificarea tulpinilor producătoare de toxine.	Diaree apoasă și crampe abdominale, care durează de obicei 3-7 zile. La călători, fluorochinolonele scurtează evoluția bolii.
Cultura scaunului într-un mediu special	Apariție bruscă de diaree apoasă, crampe abdominale , greață și vărsături. Recuperarea este de obicei completă în 2-5 zile.

(continuu)

Microorganismo	Periodo de incubación	Vómito	Diarrea	Fiebre	Alimentos relacionados
Vibrio cholerae	24-72 h	+	+++	-	Agua contaminada, pescado, mariscos, alimentos adquiridos en la calle.
Campylobacter jejuni	2-5 días	±	+++	+	Aves crudas o mal cocidas, leche no pasteurizada, agua.
Shigella (casos leves)	24-48 h	±	+	+	Alimentos o agua contaminados con heces de seres humanos. Diseminación de persona a persona.
Salmonella	1-3 días	-	++	+	Huevos, aves, leche no pasteurizada, queso, jugos, frutas y vegetales crudos.
Yersinia enterocolitica	24-48 h	±	+	+	Carne de cerdo mal cocida, agua contaminada, leche no pasteurizada, tofu.
Rotavirus	1-3 días	++	+++	+	Alimentos contaminados con heces; se transmite por manipulación de alimentos infectados.
Norovirus y otros calicivirus	12-48 h	++	+++	+	Mariscos y alimentos contaminados con heces, manipulados por personas infectadas.

PCR, reacție în lanț a polimerazei.

Diagnostic	Manifestări clinice și tratament
Coprocultura într-un mediu special.	Apariție bruscă a diareei apoase într-o zonă endemică. Necesită înlocuirea fluidelor și electroliților pe cale orală sau intravenoasă. Tetraciclinele scurtează excreția bacteriilor Vibrio.
Coprocultura într-un mediu special.	Febră, diareea poate fi cu sânge, crampe. De obicei, este autolimitată, durând 2-10 zile. Tratamentul precoce (eritromicină) îi reduce durata. Poate fi asociată cu sindromul Guillain-Barré.
Coprocultura sistematică.	Diaree cu debut brusc, adesea cu sânge și puroi în scaun, crampe abdominale, tenesmus și letargie. Culturile de materii fecale sunt pozitive. Tratamentul depinde de testele de sensibilitate, dar fluorochinolonele sunt cele mai eficiente. Nu se administrează opioide. Adesea este ușoară și autolimitativă .
Coprocultura sistematică.	Apariție treptată sau bruscă a diareei și a febrei subgrade. Antimicrobienele nu se utilizează decât dacă există un risc ridicat (vezi textul) sau se suspectează diseminarea sistemică, caz în care se administrează o fluoroguinolonă. Poate apărea o stare de purtător prelungită.
Coprocultura într-un mediu special.	Dureri abdominale severe (simptome similare apendicitei), diaree, febră. Poliartrită, eritem nodos la copii. În cazuri severe, se administrează tetracicline sau fluorochinolone. Fără tratament, este autolimitată și durează 1-3 săptămâni.
Imunotest fecal.	Debut acut, vărsături, diaree apoasă cu durata de 4-8 zile. Tratament de susținere.
Diagnostic clinic cu culturi fecale negative. Testarea PCR este disponibilă pentru probele de scaun.	Greață, vărsături (mai frecvente la copii), diaree (mai frecventă la adulți), febră, dureri musculare, - crampe abdominale. Durează 12-60 de ore. Tratament de susținere.

A. Măsuri specifice

Când simptomele persistă mai mult de trei până la patru zile, tabloul clinic inițial este însoțit de febră sau diaree cu sânge sau, dacă individul este imunocompromis, se obțin de obicei culturi de scaun. În general, simptomele dispar până la finalizarea culturilor. În astfel de cazuri, chiar dacă se izolează un microorganism patogen, tratamentul este inutil (cu excepția *Shigella,* deoarece doza infecțioasă este atât de mică încât tratamentul pentru eradicarea microorganismelor din scaun este indicat din motive epidemiologice). Dacă simptomele persistă și se izolează un agent patogen, este rezonabil să se instituie un regim medicamentos specific, deși nu s-a demonstrat în mod concludent că tratamentul modifică cursul natural al bolii pentru majoritatea microorganismelor patogene. Excepțiile includ infecția cu Shigella , în care s-a demonstrat că terapia antibiotică scurtează durata simptomelor cu două până la trei zile, și infecțiile *cu Campylobacter* (tratamentul precoce în termen de patru zile de la debutul simptomelor scurtează cursul bolii). În schimb, terapia antibiotică pentru infecțiile *cu E. coli* O157:H7 nu ameliorează simptomele și poate crește riscul de sindrom hemolitic uremic. Gastroenterita necomplicată *cu Salmonella este aproape întotdeauna autolimitată;* tratamentul este inutil deoarece poate prelungi starea de purtător și poate crește recurențele. La pacienții cu risc crescut, poate apărea bacteriemie cu complicații; unii experți au recomandat tratamentul infecției *cu Salmonella* la persoanele cu vârsta peste 50 de ani, la pacienții cu transplant de organe, la persoanele infectate cu HIV, la utilizatorii de corticosteroizi, la persoanele cu tulburări limfoproliferative și la cei cu grefe vasculare. Ciprofloxacina, 500 mg la fiecare 12 ore timp de cinci zile, este eficientă în scurtarea evoluției bolii, comparativ cu placebo, la pacienții care prezintă diaree, indiferent dacă este izolat un microorganism patogen. Cu toate acestea, administrarea de rutină a antibioticelor la pacienții cu diaree nu este recomandată din cauza preocupărilor legate de selecția microorganismelor patogene rezistente (în special *Campylobacter,* care a demonstrat o rezistență crescândă la fluorochinolone și pentru care eritromicina este medicamentul ideal), precum și din cauza faptului că diareea infecțioasă este în mare măsură autolimitată. Antibioticele trebuie luate în considerare la persoanele cu dovezi de boală invazivă (leucocite în scaun, dizenterie), simptome care durează trei până la patru zile sau mai mult, scaune multiple (opt până la zece sau mai multe pe zi) și răspuns imunitar afectat. În cazurile ușoare, este recomandabil să se administreze un medicament care reduce peristaltismul. Utilizarea acestuia trebuie limitată la pacienții fără febră sau dizenterie (scaune cu sânge) și administrat în doze mici din cauza riscului de a provoca megacolon toxic.

În altă parte de acest text, se află recomandări terapeutice pentru microorganisme specifice.

Asociația Medicală Americană; Asociația Asistenților Medicali Americani - Fundația Asistenților Medicali Americani; Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor; Centrul pentru Siguranța Alimentară și Nutriție Aplicată, Administrația pentru Alimente și Medicamente; Serviciul de Siguranță și Inspecție Alimentară, Departamentul Agriculturii din SUA. Diagnosticul și gestionarea bolilor transmise prin alimente: un ghid pentru medici și alți profesioniști din domeniul sănătății. MMWR Recomm Rep. 2004 16 aprilie;53(RR-4):1-33. [PMID: 15123984]

DuPont HL. Practică clinică. Diaree bacteriană. N Engl J Med. 15 octombrie 2009;361(16):1560-9. [PMID: 19828533]

Musher DM și colab. Infecții gastrointestinale acute contagioase N Engl J Med. 2004 Dec 2;351(23):2417-27. [PMID: 15575058]

Prince Christopher RH și colab. Terapia antibiotică pentru dizenteria *Shigella* . Cochrane Database Syst Rev. 10 ianuarie 2010;(1):CD006784. [PMID: 20091606]

BOLI INFEȚIOASE LA CĂLĂTORI

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Majoritatea infecțiilor sunt frecvente și dispar spontan.
- Identificați pacienții cu boli transmisibile care necesită izolare.
- Perioada de incubație poate fi utilă pentru diagnosticare .
- O perioadă mai mică de trei săptămâni după expunere poate sugera dengue, leptospiroză și febră galbenă; una mai mare de trei săptămâni indică febră tifoidă, malarie și tuberculoză.

Generalități

Diagnosticul diferențial pentru febră la călătorii care se întorc este larg, variind de la infecții virale autolimitative până la boli care pun viața în pericol. Evaluarea se efectuează cel mai bine prin identificarea prezenței unui anumit sindrom și apoi prin rafinarea diagnosticului diferențial pe baza istoricului de expunere al călătorului. Istoricul călătorului ar trebui să includă întrebări directe privind locația geografică (rurală sau urbană), contactul cu animale sau artropode, actul sexual neprotejat, ingerarea de apă netratată sau alimente crude, istoricul de imunizare înainte de călătorie și respectarea profilaxiei împotriva malariei.

Cauze

Cele mai frecvente cauze ale febrelor infecțioase la călătorii care se întorc, excluzând febrele simple (cum ar fi infecțiile respiratorii superioare și ale tractului urinar și pneumonia bacteriană), sunt malaria (Capitolul 35), diareea (vezi secțiunea următoare) și febra dengue (Capitolul 32). Alte cauze includ infecții respiratorii, inclusiv gripa sezonieră, gripa porcină A/H1N1 și gripa aviară A/H5N1 (Capitolul 32); leptospiroza (Capitolul 34); febra tifoidă (Capitolul 33); și infecțiile rickettsioide (Capitolul 32). Bolile febrile sistemice nediagnosticate sunt, de asemenea, frecvente, în special la călătorii care se întorc din Africa Subsahariană sau Asia de Sud-Est.

A. Febră și erupție cutanată

Cauzele posibile includ dengue, *chikungunya,* febra hemoragică virală , leptospiroza, meningococemia, febra galbenă, tifosul, *Salmonella typhi* și infecția acută cu HIV.

B. Infiltrate pulmonare

Tuberculoza, *Ascaris, Paragonimus* și *Strongyloides* pot provoca - infiltrate pulmonare.

C. Meningoencefalită

Cauzele includ *N. meningitidis,* leptospiroza, arbovirusul, rabia și malaria (cerebrală).

D. Icter

hepatita A, febra galbenă, febra hemoragică , leptospiroza și malaria.

E. Febră fără semne sau simptome de localizare

Cauzele posibile includ malaria, febra tifoidă, infecția acută cu HIV, boala rickettsială, leishmanioza viscerală , tripanosomiaza și febra dengue.

F. Diareea călătorului

Consultați secțiunea următoare.

► Manifestări clinice

Prezența febrei și a erupțiilor cutanate la călătorii care se întorc justifică hemoculturi și diverse teste serologice, bazate pe istoricul lor de expunere. Evaluarea **infiltratelor pulmonare** trebuie să includă testul derivatului proteic purificat (PPD) , testarea sputei pentru bacili acido-rezisteți și, eventual, pentru ovule și paraziți. La persoanele cu semne de **meningoencefalită , trebuie efectuată** puncție lombară, hemoculturi, frotiuri de sânge periferic gros și subțire, studii serologice ghidate de istoricul pacientului și o biopsie cervicală posterioară (dacă se suspectează rabie). **Icterul** la călătorii care se întorc trebuie evaluat pentru hemoliză (datorată malariei) și se efectuează următoarele studii: teste funcționale hepatice, frotiuri de sânge periferic gros și subțire și teste serologice țintite. Evaluarea **diareei călătorului** este discutată în secțiunea următoare. În cele din urmă, hemoculturile trebuie efectuate la persoanele cu **febră** , dar fără alte semne sau simptome localizate. Studiile de laborator sistematice includ de obicei o hemoleucogramă completă cu hemoleucogramă diferențială, electroliți, teste funcționale hepatice, analiză de urină și hemoculturi. În cazurile de călătorie în zone endemice, trebuie efectuate frotiuri de sânge periferic cu probe groase și subțiri (și repetate la 12 până la 24 de ore dacă există o suspiciune clinică puternică) pentru diagnosticarea malariei. Studiile ulterioare sunt direcționate în funcție de rezultatele anamnezei, examenului fizic și testelor de laborator inițiale; acestea pot include examinarea scaunului pentru paraziți și ouă, radiografie toracică, testare HIV și teste serologice specifice (de exemplu, dengue, leptospiroză, rickettsioză, schistosomioză, *Strongyloides).* Biopsia măduvei osoase este utilă la pacienți selectați pentru diagnosticarea febrei tifoide.

► Când să se facă referire

Călătorii cu febră, în special dacă suferă de imunosupresie.

► Când să se spitalizeze

Când există dovezi de hemoragie, detresă respiratorie, instabilitate hemodinamică și afectare neurologică.

Freedman DO și colab. Rețeaua de supraveghere GeoSentinel. Spectrul bolilor și relația cu locul de expunere în rândul călătorilor bolnavi care s-au întors. N Engl J Med. 12 ianuarie 2006;354(2):119-30. [PMID: 16407507]

Griffith KS și colab. Tratamentul malariei în Statele Unite: o analiză sistematică. JAMA. 23 mai 2007;297(20):2264-77. [PMID: 17519416]

Hochedez P și colab. Managementul călătorilor cu febră și exantem, în special infecții cu dengue și chikungunya. Am J Trop Med Hyg. 2008 mai;78(5):710-3. [PMID: 18458301]

Luna LK și colab. Spectrul de virusuri și bacterii atipice la călătorii aerieni intercontinentali cu simptome de infecție respiratorie acută. J Infect Dis. 2007 1 martie;195(5):675-9. [PMID: 17262708]

Monsel G și colab. Dezvoltări recente în sindroamele dermatologice la călătorii care se întorc în țară. Curr Opin Infect Dis. Octombrie 2008;21(5):495-9. [PMID: 18725799]

Mukherjee P și colab. Epidemiologia infecției cu pandemia de gripă H1N1 (2009) asociată călătoriilor la 116 pacienți, Singapore. Emerg Infect Dis. Ianuarie 2010; 16(1):21-6. [PMID: 20031038]

Taylor WR și colab. Gripa aviară - o analiză pentru medicii din medicina călătoriilor. Travel Med Infect Dis. Ianuarie 2010;8(1):1-12. [PMID: 20188299]

DIAREA CĂLĂTORULUI

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Aceasta este de obicei o boală benignă, autolimitativă, care apare în prima săptămână de călătorie.
- Profilaxia nu este recomandată decât dacă există o afecțiune comorbidă (sindrom inflamator intestinal, HIV, medicamente imunosupresoare).
- Tratamentul cu o singură doză de fluorochinolonă este aproape întotdeauna eficient dacă apar simptome.

► Generalități

Ori de câte ori o persoană călătorește dintr-o țară în alta, în special dacă schimbarea implică o diferență semnificativă în ceea ce privește clima, condițiile sociale sau standardele de igienă, diareea este probabil să se dezvolte în decurs de două până la zece zile. Bacteriile cauzează 80% din cazurile de diaree a călătorului, E. *coli* enterotoxigenă , *Shigella* și *Campylobacter jejuni fiind cele mai frecvente.* Cauzele mai puțin frecvente includ *Aeromonas* , *Salmonella* , Vibrio noncholerae, *E. histolytica și G. lamblia.* Cauzele includ ingerarea de alimente și băuturi nefamiliare, schimbările în obiceiurile zilnice, infecțiile virale ocazionale (adenovirus sau rotavirus) și modificările florei intestinale. Diareea apoasă cronică poate rezulta din amebiază sau giardiază și, rareori, din boala celiacă tropicală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pot exista 10 sau mai multe mișcări intestinale moi pe zi, adesea însoțite de crampe abdominale și greață, uneori vărsături și rareori febră. Scaunele sunt de obicei apoase, iar febra nu este prezentă atunci când sunt cauzate de *E. coli* enterotoxigenă . În cazurile de bacterii patogene invazive (*Shigella* , *Campylobacter* , *Salmonella*), scaunele pot fi cu sânge , iar febra este probabilă. Boala se vindecă aproape întotdeauna spontan în decurs de una până la cinci zile, deși 10% dintre pacienți rămân simptomatici timp de o săptămână sau mai mult, iar simptomele persistă mai mult de o lună la 2%. Diareea călătorului este, de asemenea, un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea sindromului de intestin iritabil.

B. Date de laborator

La subiecții cu febră și diaree cu sânge, pot fi indicate culturile de scaun, dar în majoritatea cazurilor acestea sunt utilizate doar la cei care nu răspund la antibiotice.

► Prevenirea

A. Măsuri generale

Pentru persoanele care călătoresc în țări în curs de dezvoltare, unde bolile diareice infecțioase sunt endemice, se recomandă evitarea

consumului de alimente crude și surse de apă care pot fi contaminate.

B. Măsuri specifice

Întrucât nu toți călătorii prezintă diaree, iar majoritatea episoadelor sunt scurte și autolimitative, se recomandă acum administrarea profilaxiei antimicrobiene din cauza posibilității apariției diareei semnificative în timpul călătoriei. În zonele în care bacteriile producătoare de toxine sunt principala cauză a diareei (America Latină și Africa), loperamida (4 mg ca doză orală de încărcare, apoi 2 mg după fiecare scaun până la maximum 16 mg pe zi) cu o singură doză orală de ciprofloxacină (750 mg), levofloxacină (500 mg) sau ofloxacină (200 mg) vindecă majoritatea cazurilor de diaree a călătorului. Dacă scaunele diareice sunt cu sânge sau persistă în ciuda administrării unei doze unice de fluorochinolonă, trebuie administrate 1000 mg de azitromicină. La femeile însărcinate și în regiunile în care bacteriile invazive sunt cea mai frecventă cauză a diareei (India, Asia, în special Thailanda, unde *Campylobacter rezistent la fluorochinolone este frecvent*), azitromicina este medicamentul de elecție. Rifaximina, un medicament neabsorbabil, este, de asemenea, aprobată pentru tratamentul diareei călătorului în doze de 200 mg administrate oral la fiecare 8 ore sau 400 mg la fiecare 12 ore timp de trei zile. Deoarece concentrația luminală este mare, concentrația tisulară este insuficientă și, din acest motiv, nu trebuie utilizată în situații în care probabilitatea unei infecții extinse este mare (de exemplu, febră, efecte toxice generalizate sau scaune cu sânge). Profilaxia este recomandată la persoanele cu boli preexistente semnificative (boală inflamatorie intestinală, SIDA, diabet, boli de inimă la vârstnici, afecțiuni care necesită medicamente imunosupresoare) și pentru care o stare de activitate completă în timpul călătoriei este atât de esențială încât chiar și perioade scurte de diaree ar fi inacceptabile.

Profilaxia începe la sosirea în țara de destinație și continuă timp de una sau două zile după plecare. Pentru sejururi mai lungi de trei săptămâni, profilaxia nu este recomandată din cauza costurilor și a toxicității crescute. Multe scheme antimicrobiene eficiente pentru profilaxia o dată pe zi includ norfloxacină 400 mg, ciprofloxacină 500 mg și rifaximină 200 mg. Subsalicilatul de bismut este eficient, dar colorează limba și scaunul în negru și interferează cu absorbția doxiciclinei, care poate fi necesară pentru profilaxia malariei, dar este rar utilizată.

► Tratament

La majoritatea persoanelor, afecțiunea este de scurtă durată și este necesar doar tratament simptomatic cu loperamidă, cu condiția ca pacientul să nu prezinte boli sistemice (febră >39°C) sau dizenterie (scaune cu sânge), caz în care trebuie evitate medicamentele care suprimă motilitatea intestinală. Pentru tratamentul deshidratării, sărurile de rehidratare orală sunt disponibile fără prescripție medicală în Statele Unite și în multe alte țări.

► Când să se facă referire

- Cazuri rezistente la tratament.
- Infecție persistentă.
- Subiecți cu imunosupresie.

► Când să se spitalizeze

Pacienți cu deshidratare severă sau instabilitate hemodinamică.

DuPont HL. Azitromicină pentru autotratamentul diareei călătorului. Clin Infect Dis. 1 februarie 2007;44(3):347-9. [PMID: 17205439]

Hill DR și colab. Tratamentul diareei călătorului. BMJ. 6 octombrie 2008;337:a1746. [PMID: 18838421]

Hill DR și colab. Practica medicinei de călătorie: ghiduri ale Societății Americane de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. 15 decembrie 2006;43(12):1499-539. [PMID: 17109284]

Tuteja AK și colab. Dezvoltarea diareei funcționale, constipației, sindromului de intestin iritabil și dispepsiei în timpul și după călătoriile în afara SUA. Dig Dis Sci. 2008 ian;53(1): 271-6. [PMID: 17549631]

TRATAMENT ANTIMICROBIAN

ALGUNOS PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS ANTIMICROBIANI

Trebuie luate măsuri specifice (descrise mai târziu) atunci când se are în vedere tratamentul cu antibiotice pentru pacienți. Tabelele 30-4 până la 30-8 prezintă medicamentele pe clase, medicamente de primă linie și antibiotice alternative.

A. Diagnostic etiologic

În funcție de sistemul de organe afectat, microorganismul cauzator al infecției poate fi adesea prezis. Vezi tabelele 30-9 și 30-10.

B. „Cea mai bună presupunere”

Trebuie selectat un regim empiric cu eficacitate probabilă împotriva microorganismelor suspectate de patogenitate .

C. Controlul de laborator

Probele pentru studii de laborator trebuie obținute înainte de începerea tratamentului, pentru a determina sensibilitatea .

D. Răspuns clinic

Pe baza răspunsului clinic și a altor date, se evaluează rapoartele de laborator și apoi se ia în considerare oportunitatea modificării schemei terapeutice. Dacă proba a fost obținută dintr-un loc care ar trebui

Tabelul 30-4. Medicamente de elecție pentru microorganisme patogene suspectate sau confirmate, 2010. [1]

Microorganism cauzator suspectat sau confirmat	Medicamente de primă linie	Medicament(e) alternativ(e)
Coci Gram-negativi		
Moraxella catarrhalis	Cefuroximă, o fluorochinolonă [2]	Cefotaximă, ceftriaxonă, cefuroximă axetil, eritromicină, [3] o tetraciclină, [4] azitromicină, amoxicilină-acid clavulanic, claritromicină, TMP/SMZ [5]
Neisseria gonorrhoeae (gonococ)	Cefiximă, ceftriaxonă	Cefpodoximă proxetil
Neisseria meningitidis (meningococ)	Penicilina [6]	Cefotaximă, ceftriaxonă, ampicilină
Coci Gram-pozitivi		
Streptococcus pneumoniae [7] (pneumococ)	Penicilina [6]	O eritromicină, [3] o cefalosporină, [8] vancomicină, TMP/SMZ, [5] clindamicină, azitromicină, claritromicină, o tetraciclină, [4] anumite fluorochinolone [2]
Streptococ hemolitic, grupuri A, B, C, G	Penicilina [6]	O eritromicină, [3] o cefalosporină, [8] vancomicină, clindamicină, azitromicină, claritromicină
Streptococcus viridans	Penicilina [6] ± gentamicină	Cefalosporină, [8] vancomicină
Stafilococ rezistent la meticilină	Vancomicină ± gentamicină ± rifampicina	TMP/SMZ, [5] doxiciclină, minociclină, o fluorochinolonă, [2] linezolid, daptomicină, quinupristină-dalfopristină, tigeciclină
Stafilococ , non-producător de penicilinază	Penicilina [6]	O cefalosporină, [8] clindamicină
Stafilococ , producător de penicilinază	Penicilina rezistentă la penicilinaza [9]	Vancomicină, o cefalosporină, [8] clindamicină, amoxicilină-acid clavulanic, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam, TMP/SMZ [5]
Enterococcus faecalis	Ampicilină ± gentamicină [10]	Vancomicină ± gentamicină
Enterococcus faecium	Vancomicină ± gentamicină [10]	Linezolid, [11] quinupristină-dalfopristină, [11] daptomicină, [11] tigeciclină [11]
bacili Gram-negativi		
Acinetobacter	Imipenem, meropenem	Tigeciclină, ertapenem, minociclină, doxiciclină, aminoglicozide, [12] colistină
Prevotella, tulpini orofaringiene	Clindamicină	Metronidazol
Bacteroides , tulpini gastrointestinale	Metronidazol	Ticarcilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam, carbapenem
Brucella	Doxiciclină ± rifampină [4]	TMP/SMZ [5] ± gentamicină; ciprofloxacină + rifampicină
Campylobacter jejuni	Eritromicină [3] sau azitromicină	Tetraciclină, [4] o fluorochinolonă [2]
Enterobacterii	Ertapenem, imipenem, meropenem, cefepim	Aminoglicozidă, o fluorochinolonă, [2] TMP/SMZ [5]
Escherichia coli (septicemie) [13]	Cefotaximă, ceftriaxonă	Imipenem [13] sau meropenem, [13] aminoglicozide, [12] o fluorochinolonă, [2] aztreonam, ticarcilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam
Escherichia coli (infecție urinară necomplicată în ambulatoriu)	Fluorochinolone, [2] nitrofurantoină	TMP/SMZ, [5] cefalosporină orală
Haemophilus (meningită și alte infecții grave)	Cefotaximă, ceftriaxonă	Aztreonam
Haemophilus (infecții respiratorii, otită)	TMP-SMZ [5]	Ampicilină, amoxicilină, doxiciclină, azitromicină, claritromicină, cefotaximă, ceftriaxonă, cefuroximă, cefuroximă axetil, ampicilină-clavulanat
Helicobacter pylori	Amoxicilină + claritromicină + inhibitor *al pompei de protoni* (IPP)	Subsalicilat de bismut + tetraciclină + metronidazol + IPP
Klebsiella [13]	O cefalosporină	TMP/SMZ, [5] aminoglicozidă, [12] imipenem [13] sau meropenem, [13] o fluorochinolonă, [2] aztreonam, ticarcilină-clavulanat, ampicilină-sulbactam, piperacilină-tazobactam
Legionella sp (pneumonie)	Azitromicină sau fluorochinolone [2] ± rifampicină	Doxiciclină ± rifampicina
Proteus mirabilis	Ampicilină	Un aminoglicozid, [12] TMP/SMZ, [5] o fluorochinolonă, [2] o cefalosporină [8]

(continúa)

Tabelul 30-4. Medicamente de elecție pentru microorganisme patogene suspectate sau confirmate, 2010. [1] *(Continuare)*

Microorganism cauzator suspectat sau confirmat	Medicamente de primă linie	Medicament(e) alternativ(e)
	Cefotaximă, ceftriaxonă	Aminoglucozidă, [12] imipenem, TMP/SMZ, [5] o fluorochinolonă [2]
Proteus vulgaris și alte specii *(Morganella, Providencia)*		
Pseudomonas aeruginosa	Piperacilină-tazobactam sau ceftazidimă sau cefepimă, sau imipenem sau meropenem ± aminoglucozidă [12]	Ciprofloxacină (sau levofloxacină) ± piperacilină-tazobactam; ciprofloxacină (sau levofloxacină) ± ceftazidimă; ciprofloxacină (sau levofloxacină) ± cefepimă
Burkholderia pseudomallei (melioidoză)	Ceftazidimă	Tetraciclină, [4] TMP/SMZ, [5] amoxicilină-acid clavulanic, imipenem sau meropenem
Burkholderia mallei (gumă)	Streptomicină + tetraciclină [4]	Cloramfenicol + streptomicină
Salmonella (bacteriemie)	Ceftriaxonă	O fluorochinolonă [2]
Serratia	Carbapenem	TMP/SMZ, [5] aminoglicozide, [12] o fluorochinolonă [2] cefotaximă, ceftriaxonă
Shigella	O fluorochinolonă [2]	Azitromicină, ampicilină, TMP/SMZ, [5] ceftriaxonă
Vibrio (holeră, septicemie)	O tetraciclină [4]	TMP/SMZ, [5] o fluorochinolonă [2]
Yersinia pestis (ciumă, tularemie)	Streptomicină ± o tetraciclină [4]	Cloramfenicol, TMP/SMZ [5]
bacili Gram-pozitivi		
Actinomyces	Penicilina [6]	Tetraciclină, [4] clindamicină
Bacil (inclusiv antrax)	Penicilina [6] (ciprofloxacină sau doxiciclină pentru antrax; vezi Tabelul 33-2)	Eritromicină, [3] o fluorochinolonă [2]
Clostridium (de exemplu, gangrenă gazoasă, tetanos)	Penicilina [6]	Metronidazol, clindamicină, imipenem sau meropenem
Corynebacterium diphtheriae	Eritromicină [3]	Penicilina [6]
Corynebacterium jeikeium	Vancomicină	O fluorochinolonă
Listeria	Ampicilină ± aminoglicozidă [12]	TMP/SMZ [5]
Bacili acido-rezistenți		
Mycobacterium tuberculosis [14]	Izoniazidă (INH) + rifampicină + pirazinamidă ± etambutol (sau - streptomicină)	Alte medicamente antituberculoase (vezi tabelele 9-12 și 9-13)
Mycobacterium leprae	Dapsonă + rifampicină ± clofazimină	Minociclină, ofloxacină, claritromicină
Mycobacterium kansasii	INH + rifampicina ± etambutol	Claritromicină, azitromicină, etionamidă, cicloserină
Complexul *Mycobacterium avium*	Claritromicină sau azitromicină + etambutol ± rifabutină	Amikacină, ciprofloxacină
Mycobacterium fortuitum-chelonei	Amikacină + claritromicină	Cefoxitină, rifampicină, sulfonamide, doxiciclină, linezolid
Nocardie	TMP-SMZ [5]	Minociclină, imipenem sau meropenem, linezolid
Spirochete		
Borrelia burgdorferi (boala Lyme)	Doxiciclină, amoxicilină, cefuroximă axetil	Ceftriaxonă, cefotaximă, penicilină, azitromicină, claritromicină
Borrelia recurrentis (febră recurentă)	Doxiciclină [4]	Penicilina [6]
Leptospire	Penicilina [6]	Doxiciclină, [4] ceftriaxonă
Treponema pallidum (sifilis)	Penicilina [6]	Doxiciclină, ceftriaxonă
Treponema persistentă (frambanie)	Penicilina [6]	Doxiciclină
Micoplasme	Claritromicină sau azitromicină sau doxiciclină	A fluorochinolonă, [2] eritromicină [3]
Clamidia		
C. psittaci	Doxiciclină	Cloramfenicol
C. trachomatis (uretrită sau boală inflamatorie pelvină)	Doxiciclină sau azitromicină	Ofloxacină

(continúa)

Tabelul 30-4. Medicamente de elecție pentru microorganisme patogene suspectate sau confirmate, 2010. [1] *(Continuare)*

Microorganism cauzator suspectat sau confirmat	Medicamente de primă linie	Medicament(e) alternativ(e)
C. pneumoniae	Doxiciclină [4]	Eritromicină, [3] claritromicină, azitromicină, o fluorochinolonă [2, 15]
Rickettsii	Doxiciclină [4]	Cloramfenicol, o fluorochinolonă [2]

1 Adaptat cu permisiunea Treat Guide Med Lett. Mai 2007;5(57):33-50.

[2] Fluorochinolonele includ ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina și altele (vezi textul). Gemifloxacina, levofloxacina și moxifloxacina au cea mai bună activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive, inclusiv *S. pneumoniae* rezistent la penicilină și *S. aureus sensibil la meticilină* . Activitatea împotriva enterococilor și *S. epidermidis* este variabilă.

[3] Estolatul de eritromicină se absoarbe cel mai bine pe cale orală, dar prezintă un risc mai mare de hepatită; sunt disponibile și stearatul de eritromicină și etilsuccinatul de eritromicină.

[4.] Toate tetraciclinele au o activitate similară împotriva majorității microorganismelor. Minociclina și doxiciclina au o activitate mai mare împotriva *S. aureus* .

[5] TMP/SMZ este o combinație de trimetoprim (o parte) cu sulfametoxazol (cinci părți).

Penicilina G este preferată pentru injecție parenterală; penicilina V este indicată pentru administrare orală și trebuie utilizată numai în tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii foarte sensibile.

[7] Infecțiile cauzate de izolate cu rezistență intermediară pot răspunde la doze mari de penicilină, cefotaximă sau ceftriaxonă. Infecțiile cauzate de tulpini extrem de rezistente trebuie tratate cu vancomicină. Multe tulpini pneumococice rezistente la penicilină sunt, de asemenea, rezistente la macrolide, cefalosporine, tetracicline și TMP/SMZ.

Majoritatea cefalosporinelor administrate intravenos (cu excepția ceftazidimei) au activitate adecvată împotriva cocilor gram-pozitivi.

9 Nafcilină sau oxacilină parenterală; dicloxacilină, cloxacilină sau oxacilină orală.

[10] Pe lângă gentamicină, indicat numai pentru infecții enterococice severe (de exemplu, endocardită, meningită).

11 Linezolid, daptomicină, tigeciclină, quinupristină-dalfopristină trebuie utilizate numai pentru tratamentul tulpinilor rezistente la vancomicină sau la pacienții intoleranți la vancomicină.

[12] Aminoglicozidele (gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina) trebuie alese în funcție de modelele locale de sensibilitate.

Tulpinile producătoare de 13O · lactamază trebuie tratate cu un carbapenem.

[14] Rezistența este frecventă și trebuie solicitat un test de sensibilitate.

[15] Ciprofloxacina are o activitate mai mică împotriva *Chlamydia* decât fluorochinolonele mai noi. Legendă: ± , singură sau în combinație cu.

ser estéril (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido articular), la recuperación de cantidades importantes de un agente patógeno es significativa, aun cuando el microorganismo recuperado sea distinto del que se sospechaba en la valoración clínica, lo cual obliga a introducir un cambio en el tratamiento. El aislamiento de microorganismos inesperados de las vías respiratorias, el tubo digestivo o las lesiones superficiales (sitios con flora compleja) puede indicar proliferación o contaminación; por ello, ha de efectuarse una valoración crítica de los cultivos antes de abandonar los fármacos que se eligieron de manera sensata con base en la "mejor suposición".

Cuadro 30-5. Principales grupos de cefalosporinas.

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Cefalotina	Cefamandol	Cefotaxima	Cefepima
Cefapirina	Cefuroxima	Ceftizoxima	
Cefazolina	Cefotetán	Ceftriaxona	
Cefalexina[1]	Cefaclor[1]	Ceftazidima	
Cefradina[1]	Cefoxitina	Cefoperazona	
Cefadroxilo	Cefprozilo[1]	Proxetilo de cefpodoxima[1]	
	Axetilo de cefuroxima[1]	Ceftibutén[1]	
		Cefdinir[1]	
		Pivoxilo de cefditorén[1]	

[1]Agentes orales.

E. Pruebas de sensibilidad farmacológica

Algunos microorganismos se inhiben de manera predecible con ciertos fármacos; si se aíslan estos agentes patógenos, no es necesario probar la sensibilidad farmacológica. Por ejemplo, la mayor parte de los estreptococos hemolíticos del grupo A se inhibe con penicilina. Otros microorganismos (p. ej., bacilos entéricos gramnegativos) tienen sensibilidad variable y a menudo requieren pruebas cuando se aíslan en los cultivos. Los microorganismos que alguna vez tuvieron patrones predecibles de sensibilidad ahora se han tornado resistentes y también requieren pruebas. Los ejemplos incluyen neumococos, que pueden ser resistentes a múltiples fármacos (incluidos penicilina, macrólidos y trimetoprim-sulfametoxazol); enterococos que en ocasiones son resistentes a penicilina, aminoglucósidos y vancomicina; y *E. coli* productor de lactamasa 0 de amplio espectro resistente a las cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas.

Durante los últimos años, las compañías farmacéuticas han rehuido desarrollar y producir fármacos antibacterianos, particularmente aquellos activos contra los microorganismos gramnegativos. La falta de nuevos medicamentos y el incremento en la resistencia bacteriana refuerzan la necesidad de usarlos de manera juiciosa. Cuando se tengan los resultados de los cultivos y la susceptibilidad, es importante usar el fármaco con el espectro más estrecho posible para disminuir la presión de selección por resistencia antibacteriana.

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana se llevan a cabo en medios sólidos como difusión en disco, caldo dentro de tubos, fosos de placas de microdilución o como pruebas E (tiras con concentración gradual del antibiótico). Estos últimos tres méto-

Cuadro 30-6. Farmacología de las cefalosporinas.

Fármaco	Concentración sérica máxima (mg/ml) después de 1 g intravenoso	Vida media sérica (min)	Dosis diaria total (mg/kg)	Ajustes posológicos para la insuficiencia renal: Intervalo posológico (h)	Moderada (Cl_{cr} 10-50 ml/min)	Grave (Cl_{cr} < 10 ml/min)	Dosis posterior a hemodiálisis
Cefapirina	40-60	40	50-200	4-6	1-2 g cada 6-12 h	1 g cada 12 h	1 g
Cefazolina	90-120	90	25-100	8	0.5-1 g cada 6-12 h	0.5 g al día	0.5 g
Cefalexina, cefradina	15-20	50-60	15-30	6	0.25-0.5 g cada 8-12 h	0.25-0.5 g al día	0.5 g
Cefadroxilo[1]	15	75	15-30	12-24	1 g al día	0.5 g al día	0.5 g
Cefamandol	60-80	45	75-200	6-8	1 g cada 12 h	1-2 g al día	0.5 g
Pivoxilo de cefditorén	2-3	90	6	12	0.2 g cada 12 h	0.2 g cada 12 h	Ninguna
Cefepima	60-70	120	50-75	8-12	1 g cada 12 h	1 g cada 24 h	1 g
Ceftibutén[1]	20	120	9	12-24	0.4 g al día	0.1-0.2 g al día	0.7 g
Cefuroxima	80-100	80	50	6-12	1 g cada 12 h	1-2 g al día	0.5 g
Axetilo de cefuroxima[1]	6-8	75	5-15	12	0.5 g cada 24 h	0.25 g al día	0.25 g
Cefonicida	200-250	240	15-30	24	0.5 g al día	1 g cada 72 h	0.25 g
Ceforanida	125	180	15-30	12	1 g al día	1 g cada 48 h	0.25 g
Cefaclor[1]	15-20	50	10-15	6-8	0.5 g cada 8-12 h	0.25-0.5 g cada 12-24 h	0.25-0.5 g
Proxetilo de cefpodoxima[1]	2	150	5	12	0.2 g cada 24 h	0.2 g 3 veces a la semana después de diálisis	0.2 g
Cefprozilo[1]	10	90	10-15	12	0.5 g cada 12-24 h	0.25-0.5 g cada 12-24 h	0.5 g
Cefotaxima	40-60	60	50-75	6-8	1-2 g cada 6-8 h	1-2 g cada 24 h	1-2 g
Cefoxitina	60-80	60	50-100	6-8	1 g cada 12 h	1-2 g al día	0.5 g
Ceftizoxima	80-100	100	50-75	8-12	0.5-1 g cada 8-12 h	0.25-0.5 g cada 12-24 h	0.5 g
Ceftriaxona	150	480	30-50	12-24	1-2 g al día	1-2 g al día	Ninguna
Ceftazidima	100-120	120	50-75	8-12	1 g cada 12 h	0.5-1 g al día	0.5 g
Cefoperazona	150	120	30-200	8-12	1-2 g cada 12 h	1-2 g cada 12 h	Ninguna
Loracarbef[1]	10	60	10-15	12	0.2 g cada 24 h	0.2 g 3 veces a la semana después de diálisis	0.2 g

[1] Medicamente orale. Concentrațiile serice se bazează pe o doză orală de 0,5 g.

dos producen resultados expresados como concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration);* las técnicas en caldo y con microdilución pueden modificarse para obtener la concentración bactericida mínima (MBC, *minimal bactericidal concentration).* En la mayor parte de las infecciones, la concentración inhibidora mínima es la prueba *in vitro* apropiada para guiar la selección de un antibacteriano. Cuando parece haber discrepancias marcadas entre las pruebas de sensibilidad y la respuesta clínica, deben considerarse las posibilidades siguientes:

Tabelul 30-7. Doze de aminoglicozide. [1]

Medicament (intravenos)	Clearance-ul creatininei (ml/min): > 80	60-80	40-60	20-40	< 20
Gentamicină, tobramicină, netilmicină	5 mg/kg la fiecare 24 de ore	1,5-2,5 mg/kg fiecare 12 ore	1,2-1,5 mg/kg fiecare 24 de ore	1,2-1,5 mg/kg fiecare 12-24 ore	2 mg/kg ca doză de încărcare și apoi 1-1,5 mg/kg la fiecare 24-48 ore
Amikacină	15 mg/kg la fiecare 24 de ore	4,5-7,5 mg/kg fiecare 12 ore	3,5-4,5 mg/kg la fiecare 12 ore	3,5-4,5 mg/kg la fiecare 12-24 ore	7,5 mg/kg ca doză de încărcare și apoi 3-4,5 mg/kg la fiecare 24-48 de ore

Cuadro 30-8. Farmacología de las quinolonas.

Droguri	Concentrații serice maxime (mg /ml)	Timpul de înjumătățire seric (h)	Doza zilnică totală	Interval de dozare (h)	Ajustarea dozei pentru insuficiența renală: Moderat (Clcr 10-50 ml/min)	Ajustarea dozei pentru insuficiența renală: Serios (Cl cr < 10 ml/min)	Doza post-hemodializă
Ciprofloxacină	3-4 (400 mg intravenos, 500 750 mg oral)	3-6	800-1200 mg (i.v.), 0,5 1,5 g (VO2)	8-12	400 mg la fiecare 12 ore	200 mg la fiecare 12 ore	Nici unul
Gemifloxacină	2-4 (320 mg oral)	7	320 mg PO	Nu se știe	Nu se știe	Nu se știe	Nu se știe
Levofloxacină	5-7 (500 mg PO sau IV)	6-8	250-750 mg (po/iv)	24	250-500 mg fiecare 24-48 ore	250-500 mg fiecare 48 de ore	Nici unul
Moxifloxacină	3-4 (400 mg administrat oral)	12	400 mg (po)	24	400 mg la fiecare 24 de ore	400 mg la fiecare 24 de ore	Nu se știe
Ofloxacină	5-7 (400 mg PO sau IV)	6-8	400-800 mg (po/iv)	12	200-400 mg la fiecare 24 de ore	200 mg la fiecare 24 de ore	Nici unul

Tabelul 30-9. Exemple de tratament antimicrobian inițial pentru adulții spitalizați cu boală acută, în așteptarea identificării microorganismului cauzal.

Suspiciunea diagnosticului clinic	Diagnostic etiologic probabil	Medicamente la alegere
(A) Meningită bacteriană dobândită în comunitate	Pneumococ,[83] meningococ	Cefotaximă,[84] 2-3 g intravenos la fiecare 6 ore sau ceftriaxonă, 2 g intravenos la fiecare 12 ore plus vancomicină, 10 mg/kg/i.v. la fiecare 8 ore
(B) Meningită bacteriană, vârstă > 50 de ani, dobândită în comunitate	Pneumococ, meningococ, *Listeria monocytogenes*, [85]bacili gram-negativi	Ampicilină, 2 g intravenos la fiecare 4 ore plus cefotaximă sau ceftriaxonă și vancomicină ca în (A)
(C) Meningită după o intervenție chirurgicală (sau după un traumatism)	*S. aureus*, bacili gram-negativi (pneumococi, după traumatisme)	Vancomicină, 10 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, plus cefepimă, 3 g intravenos la fiecare 8 ore
(D) Abces cerebral	Anaerobi mixti, pneumococi, streptococi	Penicilină G, 4 milioane de unități intravenoase la fiecare 4 ore, plus metronidazol, 500 mg oral la fiecare 8 ore; sau cefotaximă sau ceftriaxonă ca în (A) plus metronidazol, 500 mg oral la fiecare 8 ore
(E) Neumonie, aguda, extrahospitalaria, hospitalización fuera de los intensive care	Neumococos, *M. pneumoniae*, *Legionella*, *C. pneumoniae*	Cefotaximă, 2 g IV la fiecare 8 ore (sau ceftriaxonă, 1 g IV la fiecare 24 ore sau cilina amplă, 2 g IV la fiecare 6 ore) plus azitromicină, 500 mg IV la fiecare 24 ore; sau o fluorochinolonă[86] singur
(F) Neumonie postoperativea u hospitalaria	*S. aureus*, anaerobios mixtos, bacilos gramnegativi	Cefepimă, 2 g IV la fiecare 8 ore, sau ceftazidimă, 2 g IV la fiecare 8 ore, sau piperacilină-tazobactam, 45 g IV la fiecare 6 ore, sau imipenem, 500 mg IV la fiecare 6 ore, sau meropenem, 1 g IV la fiecare 8 ore sau mai mult tobramicină, 5 mg/kg IV la fiecare 24 ore, sau ciprofloxacină, 400 mg IV la fiecare 12 ore, sau levofloxacină, 500 mg IV la fiecare 24 ore sau vancomicină, 15 mg/kg IV la fiecare 12 ore
(G) Endocardită acută (inclusiv cea la - utilizatorii de droguri injectabile)	*S. aureus*, *E. faecalis*, bacterii aerobe gram-negative, *Streptococcus viridans*	Vancomicină, 15 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore, plus gentamicină, 1 mg/kg la fiecare 8 ore[87]
(H) Tromboflebită septică (de exemplu, cu catetere intravenoase, șunturi intravenoase)	*S. aureus* , bacterii aerobe gram-negative	Vancomicină, 15 mg/kg IV la fiecare 12 ore plus ceftriaxonă, 1 g IV la fiecare 24 de ore
(I) Osteomielită	*S. aureus*	Nafcilină, 2 g intravenos la fiecare 4 ore sau cefazolină, 2 g intravenos la fiecare 8 ore
(J) Artrită septică (infecțioasă)	*S. aureus* , *N. gonorrhoeae*	Ceftriaxonă, 1-2 g intravenos la fiecare 24 de ore
(K) Pielonefrită cu durere în flanc și febră (infecție recurentă a tractului urinar)	*E. coli* , *Klebsiella* , *Enterobacter* , *Pseudomonas*	Ceftriaxonă, 1 g intravenos la fiecare 24 de ore, sau ciprofloxacină, 400 mg intravenos la fiecare 12 ore (500 mg oral), sau levofloxacină, 500 mg o dată pe zi (i.v./oral)
(L) Febră la pacientul neutropenic care primește chimioterapie pentru cancer	*S. aureus* , *Pseudomonas* , *Klebsiella* , *E. coli*	Ceftazidimă, 2 g intravenos la fiecare 8 ore sau cefepimă, 2 g intravenos la fiecare 8 ore
(M) Septicemie intraabdominală (de exemplu, postoperatorie, peritonită, colecistită)	bacterii gram-negative, *Bacteroides*, bacterii anaerobe, streptococi, clostridii	Piperacilină-tazobactam ca în (F) sau ertapenem, 1 g la fiecare 24 de ore

[83]Unele tulpini pot fi rezistente la penicilină. Se poate utiliza vancomicina, cu sau fără rifampicină.

[84]Majoritatea studiilor privind meningita au fost efectuate cu cefotaximă sau ceftriaxonă (vezi textul).

[85]infecțiile *cu Listeria monocytogenes* la pacienții alergici la penicilină, într-o doză de 15 până la 20 mg/kg pe zi de TMP, împărțită în trei sau patru doze.

[86]Levofloxacină, 750 mg zilnic; moxifloxacină, 400 mg zilnic.

[87]În funcție de modelul local de sensibilitate la medicament, în loc de gentamicină se administrează tobramicină, 5 mg/kg pe zi, sau amikacină, 15 mg/kg pe zi.

Tabelul 30-10. Exemple de opțiuni antimicrobiene empirice pentru infecții la pacienții adulți ambulatori.

Suspiciunea diagnosticului clinic	Microorganisme probabil cauzatoare	Medicamente la alegere	Medicamente alternative
Erizipel, impetigo, celulita, limfangita ascendenta	Streptococul de grup A	Penicilină fenoximetil, 0,5 g administrată oral de patru ori pe zi, timp de șapte până la zece zile	Cefalexină, 0,5 g administrată oral de patru ori pe zi, timp de șapte până la 10 zile, sau azitromicină, 500 mg în ziua 1 și 250 mg în zilele 2 până la 5
Furuncule (furuncule) cu celulită înconjurătoare	*Stafilococul auriu*	Dicloxacilină, 0,5 g PO de patru ori pe zi, timp de șapte până la 10 zile (când există un risc crescut de MRSA, clindamicină, 0,3 g PO la fiecare 6 ore, timp de șapte până la 10 zile)	Cefalexină, 0,5 g, administrată oral, de patru ori pe zi, timp de șapte până la 10 zile. (Când există un risc ridicat de MRSA, TMP-SMZ, două comprimate cu concentrație dublă la fiecare 12 ore, timp de șapte până la 10 zile)
Faringită	Streptococul de grup A	Penicilină fenoximetil, 0,5 g PO de patru ori pe zi, timp de 10 zile	Clindamicină, 300 mg oral de patru ori pe zi, timp de 10 zile; sau eritromicină, 0,5 g oral de patru ori pe zi, timp de 10 zile; sau azitromicină, 500 mg în ziua 1 și 250 mg în zilele 2 până la 5; sau claritromicină, 500 mg de două ori pe zi, timp de 10 zile
Otita medie	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*	Amoxicilină, 0,5-1 g oral de trei ori pe zi, timp de 10 zile	Amoxicilină cu clavulanat, [2] 0,875 g PO de două ori pe zi; sau cefuroximă, 0,5 g PO de două ori pe zi; sau cefpodoximă, 0,2-0,4 g zilnic; sau doxiciclină, 100 mg de două ori pe zi; sau TMP/SMZ, [1] un comprimat cu concentrație dublă de două ori pe zi (toate schemele de tratament timp de 10 zile)
Sinuzită acută	*S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis*	Amoxicilină, 0,5-1 g oral, de trei ori pe zi; sau TMP/SMZ, un comprimat cu concentrație dublă de două ori pe zi, timp de 10 zile	Amoxicilină cu clavulanat, [2] 0,875 g PO de două ori pe zi; sau cefuroximă, 0,5 g PO de două ori pe zi; sau cefpodoximă, 0,2-0,4 g zilnic; sau doxiciclină, 100 mg de două ori pe zi (toate schemele terapeutice timp de 10 zile)
Pneumonia prin aspirație	Floră orofaringiană mixtă, inclusiv anaerobe	Clindamicină, 0,3 g PO de patru ori pe zi timp de 10-14 zile	Penicilină fenoximetil, 0,5 g PO de patru ori pe zi, timp de 10-14 zile
Pneumonie	*S. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae , Legionella pneumophila, Chlamydophila pneumoniae*	Doxiciclină, 100 mg oral de două ori pe zi; sau claritromicină, 0,5 g oral de două ori pe zi timp de 10-14 zile; sau azitromicină, 0,5 g oral în ziua 1 și 0,25 g în zilele 2 până la 5	Amoxicilină, 0,5-1,0 g PO de patru ori pe zi; sau o fluorochinolonă [5] timp de 10-14 zile
Cistită	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus* sp, *Staphylococcus saprophyticus*	Fluorochinolone, [4] Pentru cistită necomplicată, macrocristale de nitrofurantoină, 100 mg oral, de patru ori pe zi, timp de șapte zile; macrocristale de nitrofurantoină monohidrat, 100 mg de două ori pe zi, timp de șapte zile.	TMP/SMZ, [1] un comprimat cu concentrație dublă de două ori pe zi, timp de trei zile; sau cefalexină, 0,5 g, administrată oral, de patru ori pe zi, timp de șapte zile
Pielonefrită	*E. coli, K. pneumoniae, Proteus* sp. *S. saprophyticus*	Fluorochinolone [4] timp de șapte până la 14 zile	TMP/SMZ, [1] un comprimat cu concentrație dublă de două ori pe zi, timp de 7-14 zile
Gastroenterită	*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Entamoeba histolytica*	Vezi nota 3	
Uretrita, epididimită	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis*	Ceftriaxonă, 250 mg intramuscular o dată, sau cefiximă, 400 mg oral o dată, sau cefpodoximă, 200-400 mg oral în doză unică pentru *N. gonorrhoeae* , plus doxiciclină, 100 mg oral de două ori pe zi timp de 10 zile pentru *C. trachomatis*	Ciprofloxacină, 500 mg oral, în doză unică pentru *N. gonorrhoeae;* plus doxiciclină, 100 mg oral de două ori pe zi, timp de 10 zile, sau ofloxacină, 300 mg oral de două ori pe zi, timp de 10 zile
Boala inflamatorie pelvină	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* anaerobi, bacili gram-negativi	Ofloxacină, 400 mg oral de două ori pe zi timp de 14 zile, plus metronidazol, 500 mg oral de două ori pe zi timp de 14 zile	Cefoxitină, 2 g IM cu probenecid, 1 g PO, urmată de doxiciclină, 100 mg PO de două ori pe zi timp de 14 zile; sau ceftriaxonă, 250 mg IM în doză unică, urmată de doxiciclină, 100 mg PO de două ori pe zi timp de 14 zile

(continúa)

Tabelul 30-10. Exemple de opțiuni antimicrobiene empirice pentru infecții la pacienții adulți ambulatori. *(Continuare)*

Suspiciunea diagnosticului clinic	Microorganisme probabil cauzatoare	Medicamente la alegere	Medicamente alternative
Sifilis			
Sifilis incipient (primar, secundar sau latent cu o durată < 1 an)	*Treponema pallidum*	Penicilină G benzatinică, 2,4 milioane de unități, administrată intramuscular, în doză unică	Doxiciclină, 100 mg administrată oral de două ori pe zi, timp de două săptămâni
Sifilis latent cu o durată > 1 an sau sifilis cardiovascular	*T. pallidum*	Penicilină G benzatinică, 2,4 milioane de unități intramuscular o dată pe săptămână, timp de trei săptămâni (7,2 milioane de unități în total)	Doxiciclină, 100 mg oral de două ori pe zi, timp de patru săptămâni
Neurosifilis	*T. pallidum*	Penicilină G apoasă, 12-24 milioane de unități zilnic, intravenos, timp de 10-14 zile	

1 TMP/SMZ este o combinație cu concentrație fixă, conținând o parte de trimetoprim și cinci părți de sulfametoxazol. Comprimate cu concentrație unică: 80 mg TMP și 400 mg SMZ; comprimate cu concentrație dublă: 160 mg TMP și 800 mg sulfametoxazol.

2 Amoxicilina cu acid clavulanic este disponibilă în combinații de 250, 500 sau 875 mg plus 125 mg de acid clavulanic. O altă combinație este 1 g de amoxicilină și 62,5 mg de acid clavulanic.

3. Diagnosticul trebuie confirmat prin cultură înainte de tratament. Gastroenterita *cu Salmonella* nu necesită tratament. Pentru *izolatele sensibile de Shigella, se administrează* ciprofloxacină 0,5 g pe cale orală de două ori pe zi timp de cinci zile sau comprimate TMP/SMZ cu concentrație dublă de două ori pe zi timp de cinci zile sau ampicilină 0,5 g pe cale orală de patru ori pe zi timp de cinci zile. Pentru infecția cu Campylobacter , *se administrează* o singură doză de azitromicină 1 g pe cale orală sau ciprofloxacină 0,5 g pe cale orală la fiecare 12 ore timp de cinci zile. Pentru *infecția cu E. histolytica*, se administrează metronidazol 750 mg pe cale orală de trei ori pe zi timp de cinci până la 10 zile, urmat de diiodohidroxichinolină 600 mg pe cale orală de trei ori pe zi timp de trei săptămâni.

4 Fluorochinolonele și dozele acestora includ ciprofloxacină, 500 mg administrată oral de două ori pe zi; ofloxacină, 400 mg administrată oral de două ori pe zi; levofloxacină, 500 mg administrată oral o dată pe zi. Pentru alte medicamente, consultați textul.

5 Fluorochinolonele cu activitate împotriva *S. pneumoniae*, inclusiv izolatele rezistente la penicilină, sunt levofloxacina (500-750 mg oral o dată pe zi), gemifloxacina (320 mg oral o dată pe zi) și moxifloxacina (400 mg oral o dată pe zi).

MRSA, Staphylococcus aureus rezistent la meticilină; TMP-SMZ, trimetoprim-sulfametoxazol; i.m., intramuscular; po., oral.

1. Alegerea unui medicament, a unei doze sau a unei căi de administrare nepotrivite .
2. inadecvat sau absent al unei acumulări de puroi sau îndepărtarea unui corp străin .
3. Dificultatea unui medicament cu difuzie slabă de a ajunge la locul infecției (de exemplu, sistemul nervos central) sau la bacteriile fagocitate intracelulare.
4. Infecție adăugată în timpul chimioterapiei prelungite .
5. Apariția tot mai mare a microorganismelor rezistente la medicamente .
6. Participarea a două sau mai multe microorganisme în procesul infecțios, dintre care doar unul a fost detectat la început și administrat pentru a alege medicamentul.
7. Apărare inadecvată a gazdei, inclusiv imunodeficiențe și diabet.
8. Cauze non-infecțioase, cum ar fi febra medicamentoasă, malignitatea și bolile autoimune.

F. Promptitudinea răspunsului

Răspunsul depinde de mai mulți factori, inclusiv pacientul (persoanele imunocompromise răspund mai lent decât cele fără tulburări imunitare), locul infecției (infecțiile profunde, cum ar fi osteomielita și endocardita, răspund mai târziu decât infecțiile superficiale, cum ar fi cistita sau celulita), microorganismul patogen (microorganismele virulente, cum ar fi *S. aureus* , răspund mai lent decât *streptococii viridans;* infecțiile micobacteriene și fungice răspund mai puțin rapid decât infecțiile bacteriene) și durata bolii (în general, cu cât simptomele sunt prezente mai mult timp, cu atât răspunsul durează mai mult). Prin urmare, în funcție de situația clinică, febra și leucocitoza care persistă timp de câteva zile după începerea tratamentului pot să nu indice o alegere nepotrivită a antibioticelor, ci mai degrabă un rezultat al evoluției naturale a bolii. În majoritatea infecțiilor, poate fi indicat fie un medicament bacteriostatic, fie unul bactericid. În unele infecții (de exemplu, endocardita infecțioasă și meningita), trebuie administrat un agent bactericid. Când se utilizează medicamente cu potențial toxic (de exemplu, aminoglicozide, flucitozină), concentrațiile serice ale compusului sunt măsurate pentru a minimiza toxicitatea și a asigura o dozare adecvată. La pacienții cu eliminare renală sau hepatică afectată a medicamentelor, doza sau frecvența de administrare trebuie ajustate. Atunci când este posibil, este recomandat să se măsoare concentrațiile la pacienții vârstnici, la pacienții cu obezitate morbidă sau la cei cu disfuncție renală pentru a ajusta tratamentul în consecință.

În cazurile de nefropatie sau hepatopatie, doza se ajustează conform tabelului 30-11.

G. Durata tratamentului antimicrobian

În general, tratamentul antimicrobian eficient duce la inversarea parametrilor clinici și de laborator care indică o infecție activă, precum și la o ameliorare clinică semnificativă. Cu toate acestea, uneori sunt necesare perioade de tratament diferite pentru a obține vindecarea. Factorii cheie includ: 1) tipul de agent infecțios (infecțiile bacteriene aproape întotdeauna

Droguri	forma principală de excreție sau detoxifiere	Timpul de înjumătățire aproximativ în ser		Schema de dozare propusă în insuficiența renală în stadiu terminal (toate dozele sunt intravenoase, cu excepția cazului în care se indică altfel)		Eliminarea medicamentelor prin hemodializă	Dozaj după hemodializă	Dozaj în insuficiența hepatică
		Normal	Insuficiență renală [2]	Doza inițială [3]	Doza de întreținere			
Aciclovir	Renal	2,5-3,5 ore	20:00	2,5 mg/kg	2,5 mg/kg la fiecare 24 de ore	Da	2,5 mg/kg	Nicio schimbare
Amfotericină B	Necunoscut	360 de ore	360 de ore	Nicio schimbare	Nicio schimbare	Nu	Nici unul	Nicio schimbare
Ampicilină	Secreție tubulară	0,5-1 oră	8-12 ore	1 g	1 g la fiecare 8-12 ore	Da	ig	Nicio schimbare
Ampicilină-sulbactam	Renal	0,5-1 oră	8-12 ore	3g	1,5 g la fiecare 8-12 ore	Da	1,5 g	Nicio schimbare
Azitromicină	Renal 20%, hepatic 35%	3-4 ore	Necunoscut	500 mg	250 mg la fiecare 24 de ore	Nu	Nici unul	[4] nu este cunoscut
Aztreonam	Renal	1,7 ore	6 ore	1-2 g	0,5-1 g la fiecare 6-8 ore	Da	0,5-1 g	Nicio schimbare
Caspofungină	Hepatic	9-10 dimineața	9-10 dimineața	70 mg	50 mg la fiecare 24 de ore	Nu	Nici unul	35 mg la fiecare 24 de ore
Cloran fenol	În special ficatul	3 ore	4 ore	0,5 g	0,5 g la fiecare 6 ore	Da	0,5 g	0,25-0,5 g fiecare 12 ore
Claritromicină	Renal 30%, hepatic >50%	3-4 ore	15 ore	500 mg V0	250 mg la fiecare 12 ore V0	Nu	Nicio	Nu știu [4]
Clindamicină	Hepática	2-4 ore	2-4 ore	0,6 g intravenos	0,6 g la fiecare 8 ore	Nu	Nicio	0,3-0,6 g la fiecare 8 ore
Daptomicină	Renal	8-12 ore	>24 ore	4-6 mg/kg	4-6 mg/kg în fiecare 48 de ore	Nu	Nicio	Fără schimbare
Doxiciclină	Renal	15-24 ore	15-24 ore	100 mg	100 mg la fiecare 12 ore	Nu	Nici unul	[4] nu este cunoscut
Ertapenem	Renal	4 ore	20:00	1 g	0,5 g la fiecare 24 de ore	Da	0,15 g	Nicio schimbare
Eritromicină	În special ficatul	1,5 ore	1,5 ore	0,5-1 g	0,5-1 g la fiecare 6 ore	Nu	Nici unul	0,25-0,5 g la fiecare 6 ore
Famciclovir [5]	Renal	2,5 ore	13-20 ore	500 mg VO2	500 mg la fiecare 24 de ore V0	Da	500 mg	Neschimbat
Fluconazol	Renal	30 de ore	98 de ore	0,2 g	0,1 g la fiecare 24 de ore	Da	Administrați doza la fiecare 24 de ore	Neschimbat
Flucitozină	Renal	3-6 ore	30-250 ore	37,5 mg/kg VO2	25 mg/kg la fiecare 24 ore V0	Da	25 mg/kg	Neschimbat
Foscarnet	Renal	3-8 ore	Necunoscut	90-120 mg	Necunoscut [6]	Nu	Nici unul	Nicio schimbare
Fosfomicină	Renal	6 ore	11:50 a.m.	N / A	N / A	N / A	N / A	Nicio schimbare
Gangidovir [7]	Renal	3 ore	11-28 ore	1,25 mg/kg	1,25 mg/kg la fiecare 24 de ore	Da	Administrați doza la fiecare 24 de ore	Nicio schimbare
Gemifloxacină	Renal și hepatic	7 ore	Necunoscut	320 mg V0	160 mg la fiecare 24 de ore, pe cale orală	Este necunoscut	Este necunoscut	Nu se știe
Imipenem	Filtrare glomerulară	1 oră	3 ore	0,5 g	0,25-0,5 g la fiecare 12 ore	Da	0,25-0,5 g	Nicio schimbare
Izoniazidă	Renal	1-5 ore	2,5 ore	300 mg V0	300 mg la fiecare 24 de ore pe cale orală	Da	Nici unul	[4] nu este cunoscut
Itraconazol	Hepatic	21:00	25 de ore	50-200 mg V0	50-200 mg la fiecare 24 de ore pe cale orală	Nu	Nici unul	[4] nu este cunoscut
Ketoconazol	Hepatic	8 ore	8 ore	200 mg V0	200-400 mg la fiecare 24 de ore VO	Nu	Nici unul	[4] nu este cunoscut
Meropenem	Renal	1 oră	5-10 ore	1 g	0,5-1 g la fiecare 24 de ore	Da	0,5 g	Nicio schimbare

(continuu)

Cuadro 30-11. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencias renal[1] y hepática. *{Continuación)*

Droguri	forma principală de excreție sau detoxifiere	Timpul de înjumătățire aproximativ în ser		Schema de dozare propusă în insuficiența renală în stadiu terminal (toate dozele sunt intravenoase, cu excepția cazului în care se indică altfel)		Eliminarea medicamentelor prin hemodializă	Dozaj după hemodializă	Dozaj în insuficiența hepatică
		Normal	Insuficiență renală [2]	Doza inițială [3]	Doza de întreținere			
Metronidazol	Hepatic	6-10 ore	6-10 ore	0,5 g intravenos	0,5 g la fiecare 8 ore	Da	0,25 g	0,25 g la fiecare 12 ore
Micafungină	Căi biliare/hepatice	15 ore	15 ore	150 mg	150 mg la fiecare 24 de ore	Nu	Nici unul	Nicio schimbare
Nafcilină	Hepatic 80%, renal 20%	0,75 ore	1,5 ore	1,5 g	1,5 g la fiecare 4 ore	Nu	Nici unul	2-3 g la fiecare 12 ore
Penicilina G	Secreție tubulară	0,5 ore	7-10 ore	1-2 milioane de unități	1 milion de unități la fiecare 8 ore	Da	500.000 de unități	Nicio schimbare
Pentamidină	Necunoscut	18:00-21:00	18:00-21:00	4 mg/kg	4 mg/kg la fiecare 24 de ore	Nu	Nu este necesar	Neschimbat
Piperacilină și piperacilină + tazobactam	Renal 50-70%, biliar 20-30%	1 oră	3-6 ore	3g	2 g la fiecare 6-8 ore	Da	1 g	1-2 g la fiecare 8 ore
Posaconazol	Ficat	20-66 ore	20-66 ore	200-400 mg	200 mg la fiecare 6 până la 8 ore V0 400 mg la fiecare 12 ore	Nu		
Rifampicină	Hepatic	2-3 ore	3-5 ore	600 mg V0	600 mg la fiecare 24 de ore, pe cale orală	Nu	Nici unul	[4] nu este cunoscut
Telitromicină	Hepatic	7-10 ore	7-10 ore	800 mg V0	800 mg la fiecare 24 de ore pe cale orală	Este necunoscut	Este necunoscut	Nu se știe
Tigecidină	Hepatic	25-40 ore	25-40 ore	100 mg	50 mg la fiecare 12 ore	Nu	Nici unul	Nicio schimbare
Trimetoprim-sulfametoxazol	Hepatic (în proporție mică)	TMP, 10-12 ore; SMZ, 8-10 dimineața	TMP, 24-48 h; SMZ, 18-24 ore	320 mg TMP + 1600 mg SMZ	80 mg TMP + 400 mg SMZ la fiecare 12 ore	Da	80 mg TMP + 400 mg SMZ	Nicio schimbare
Vancomicină	Filtrare glomerulară	6 ore	6-10 zile	1 g	1 g la fiecare 6-10 zile, în funcție de concentrațiile serice [8]	Nu	Nici unul	Nicio schimbare
Voriconazol	Hepatic	6-24 ore; dependent de doză	6-24 ore	200 mg PO; evitați administrarea intravenoasă în insuficiența renală	200 mg oral de două ori pe zi; evitați administrarea intravenoasă în insuficiența renală	Nu	Nici unul	100 mg de două ori pe zi

[1] În ceea ce privește cefalosporinele, vezi textul și tabelele 30-5 și 30-6; pentru aminoglicozide, vezi tabelul 30-7.

„Aici este considerat marcat de un clearance al creatininei de 10 ml/min sau mai puțin."

„Pentru un adult de 70 kg cu infecție sistemică severă."

dozei în insuficiența hepatică nu a fost studiată, dar având în vedere că eliminarea medicamentului se face în principal pe cale hepatică, este probabil să fie necesară o reducere a dozei.

„Produsele farmaceutice și dozajul se referă la substanța activă, penciclovir."

[6] Când clearance-ul creatininei este de 30 ml/min, se administrează o doză de 60 mg/kg o dată pe zi. Doza nu a fost stabilită pentru cazurile cu clearance <30 ml/min.

[7] Valganciclovirul administrat oral este același cu ganciclovirul administrat intravenos, cu excepția faptului că doza inițială este de 900 mg, iar doza de întreținere este de 450 mg de două ori pe săptămână la pacienții cu clearance al creatininei de 10 până la 40 ml/min. Dozele ulterioare nu sunt cunoscute.

„Când concentrațiile serice ating 10 până la 15 pg/ml, trebuie administrată o altă doză. Pe cale orală."

Cuadro 30-11. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencias renal[1] y hepática. *{Continuación)*

Acestea pot fi eliminate mai rapid decât infecțiile fungice sau micobacteriene); 2) localizarea procesului (de exemplu, endocardita și osteomielita necesită tratament prelungit); și 3) absența tulburărilor imune la pacient. Recomandările privind durata tratamentului sunt adesea stabilite pe baza experienței clinice, nu pe baza studiilor prospective, controlate, efectuate pe un număr mare de pacienți.

H. Reacții adverse și toxicitate

Acestea includ reacții de hipersensibilitate, toxicitate directă, - suprainfecție cu microorganisme rezistente la medicamente și interacțiuni medicamentoase. Dacă infecția pune viața în pericol și este imposibil să se întrerupă tratamentul, reacțiile sunt gestionate simptomatic sau se poate alege un alt medicament care nu reacționează încrucișat cu cel dăunător (Tabelul 30-4). Dacă infecția este mai puțin severă, toate antimicrobienele pot fi întrerupte, iar pacientul poate fi monitorizat îndeaproape.

I. Calea de administrare

Tratamentul intravenos este preferat pentru persoanele cu infecții acute severe (de exemplu, endocardită, meningită, septicemie, pneumonie severă) atunci când sunt necesare concentrații fiabile de antibiotic pentru succesul terapeutic. Anumite medicamente (de exemplu, fluconazol, voriconazol, rifampicină, metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol și fluorochinolone) sunt atât de bine absorbite încât pot fi aproape întotdeauna administrate oral pacienților în stare critică (cu condiția ca aceștia să rămână stabili hemodinamic).

Alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea majorității antimicrobienelor. Cu toate acestea, tetraciclinele și chinolonele chelează metalele grele , ceea ce reduce absorbția antibioticelor. Biodisponibilitatea capsulelor de azitromicină este redusă atunci când sunt administrate cu alimente și acestea trebuie administrate cu 1 oră înainte sau 2 ore după mese. Soluția de posaconazol trebuie administrată cu alimente.

O complicație majoră a terapiei intravenoase cu antibiotice este infecția legată de cateter. Cateterele periferice sunt schimbate la fiecare 48 până la 72 de ore pentru a preveni flebita; cateterele venoase centrale cu acoperire antimicrobiană (minociclină și rifampicină, clorhexidină și sulfadiazină) sunt asociate cu o incidență mai mică a infecțiilor legate de cateter. Majoritatea acestor infecții se prezintă cu semne locale (eritem, sensibilitate) la locul inserției. La un pacient febril care primește terapie intravenoasă, cateterul trebuie întotdeauna considerat o cauză potențială. Cateterele periferice din silicon sau poliuretan cu diametru mic (20-23 Fr) (disponibile de la diverse mărci) au o rată scăzută de infecție și pot rămâne pe loc timp de trei până la șase luni fără înlocuire. Aceste catetere sunt ideale pentru terapia antibiotică ambulatorie pe termen lung.

J. Costul antibioticelor

Costul acestor medicamente poate fi substanțial. Pe lângă prețul de achiziție, trebuie luate în considerare costurile monitorizării (concentrațiile medicamentului, testele funcției hepatice, electroliții etc.), costul tratării reacțiilor adverse, eșecul terapeutic și administrarea medicamentelor.

Boucher HW și colab. Insecte rele, fără medicamente: fără ESKAPE! O actualizare de la Societatea Americană de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. 1 ianuarie 2009; 48(1):1-12. [PMID: 19035777]

Drusanus GL. Farmacodinamică antimicrobiană: interacțiuni critice între „microbiene și medicamente". Nat Rev Microbiol. Aprilie 2004; 2(4): 289-300. [PMID: 15031728]

TESTE DE HIPERSENSIBILITATE ȘI DESENSIBILIZARE

Alergie la penicilină

Toate penicilinele produc sensibilizare și reacții încrucișate . Determinanții antigenici ai acestor răspunsuri par a fi produși de degradare ai penicilinei, în special acidul peniciloic și produșii de hidroliză alcalină (determinanți antigenici minori) legați de proteina gazdă. Testele cutanate cu peniciloilpolilizină, determinanți antigenici minori și penicilină nedegradabilă pot identifica majoritatea persoanelor cu reacții mediate de imunoglobulinele E (urticarie, bronhospasm). În rândul persoanelor cu reacții pozitive la testele cutanate, incidența reacțiilor severe imediate ulterioare la penicilină este ridicată. Deși multe persoane produc anticorpi imunoglobulinei G împotriva determinanților antigenici ai penicilinei, prezența acestor anticorpi nu este asociată cu reactivitate alergică (cu excepția cazurilor rare de anemie hemolitică), iar testele serologice au o valoare predictivă redusă. Un istoric de reacție la penicilină în trecut este nesigur. Doar 15 până la 20% dintre pacienții cu antecedente de alergie la penicilină prezintă o reacție adversă la expunerea la medicament. Decizia de a administra penicilină sau medicamente înrudite (alte P-lactamice) persoanelor cu antecedente de alergie depinde de severitatea reacției anterioare, de severitatea infecției actuale și de disponibilitatea unor medicamente alternative. La persoanele cu antecedente de reacții severe (anafilaxie), trebuie utilizați agenți alternativi. În situații neobișnuite în care există o indicație puternică pentru utilizarea penicilinei (de exemplu, sifilis în timpul sarcinii) la pacienții alergici, se poate efectua desensibilizarea. Dacă reacția este ușoară (eritem de altă cauză decât urticaria), poate fi indicat un tratament cu penicilină sau un alt antibiotic P-lactamic.

Reacțiile alergice includ anafilaxie, boală serică (urticarie, febră, edem articular, angioedem la șapte până la 12 zile după expunere), erupții cutanate, febră, nefrită interstițială , eozinofilie, anemie hemolitică, alte tulburări hematologice și vasculită. Incidența estimată a hipersensibilității la penicilină este de 1% până la 5% la adulții din Statele Unite. Reacțiile anafilactice care pun viața în pericol sunt foarte rare (0,05%). Ampicilina produce erupții maculopapulare mai des decât alte peniciline, dar multe dermatoze datorate ampicilinei (și altor P-lactamice) nu sunt de origine alergică. Erupția non-alergică la ampicilină apare de obicei la trei până la patru zile după tratament, este maculopapulară, este mai frecventă la persoanele cu boli virale concomitente (în special infecție cu virusul Epstein-Barr) și se rezolvă odată cu continuarea tratamentului. Erupția maculopapulară poate recidiva sau nu la reexpunere. În cazuri rare, penicilinele pot induce nefrită cu leziuni tubulare primare secundare, datorate anticorpilor împotriva membranei bazale.

Dacă testul intradermic descris mai jos este negativ, desensibilizarea nu este necesară și se poate administra o doză completă de medicament. Dacă testul este pozitiv, trebuie luați în considerare compuși alternativi. Dacă acest lucru nu este posibil, desensibilizarea este esențială.

Pacienții cu antecedente de alergie la penicilină prezintă, de asemenea, un risc crescut de reacție la **cefalosporine** sau **carbapeneme** . Testarea cutanată la carbapeneme este recomandată la pacienții cu o reacție accelerată confirmată la peniciline. O abordare comună la acești pacienți este evaluarea severității reacției.

Dacă o reacție la penicilină mediată de imunoglobulina E poate fi exclusă pe baza istoricului pacientului, se poate administra o cefalosporină. Atunci când istoricul pacientului justifică îngrijorarea cu privire la o reacție imediată, trebuie efectuat un test cutanat la penicilină. Dacă rezultatul este negativ, se poate administra o cefalosporină sau un carbapenem. Când rezultatul este pozitiv, există o probabilitate de 5 până la 10% de a precipita reacții încrucișate cu cefalosporinele, iar decizia de a administra cefalosporine depinde de disponibilitatea altor medicamente și de severitatea infecției. Deși se credea odată că carbapenemele au o mare reactivitate încrucișată cu penicilinele, această reactivitate încrucișată pare a fi minimă (1 până la 5%).

► Test intradermic pentru hipersensibilitate

Penicilina este medicamentul cel mai frecvent utilizat ca indicație pentru testele de sensibilitate și desensibilizare. Un istoric clinic de alergie la penicilină are o valoare predictivă pozitivă de doar 15%. Reacțiile întârziate mediate de imunoglobulina G, cum ar fi erupția eritematoasă sau maculopapulară sau boala serului, trebuie diferențiate de reacțiile imediate mediate de imunoglobulinele E, cum ar fi urticaria, angioedemul și anafilaxia.

Testul cutanat la penicilină a fost utilizat în mod tradițional pentru a identifica pacienții cu o reacție accelerată la penicilină . Acest proces implică introducerea unor produse de degradare a penicilinei prin injecție intradermică pentru a detecta o reacție alergică localizată. În prezent, nu sunt disponibile produse de testare cutanată pentru alergia la penicilină. În 2004, singurul produs disponibil comercial a fost retras în mod voluntar din Statele Unite și Canada de către producător din cauza neregulilor produsului. Cu toate acestea, un alt laborator (din West Harford, Connecticut) lucrează pentru a obține aprobarea *Administrației pentru Alimente și Medicamente (FDA)* pentru a fabrica și vinde produse pentru acest test.

► Desensibilizare

A. Precauții

1. Procedura de desensibilizare nu este lipsită de riscuri, fiind raportate și decese cauzate de anafilaxie. Dacă se suspectează o hipersensibilitate extremă, este recomandabil să se utilizeze un medicament alternativ fără relație structurală și să se rezerve desensibilizarea pentru situațiile în care tratamentul nu poate fi evitat și nu este disponibil niciun medicament alternativ.
2. Înainte de desensibilizarea inițială, trebuie administrat un medicament antihistaminic (25 până la 50 mg de hidroxizină sau difenhidramină, intramuscular sau oral) pentru a atenua orice reacție posibilă.
3. Desensibilizarea trebuie efectuată într-o unitate de terapie intensivă, unde se poate stabili monitorizare cardiacă și intubație endotraheală urgentă.
4. 1 ml de adrenalină (1:1000) trebuie să fie gata pentru - administrare imediată.

B. Metoda de desensibilizare

Au fost descrise mai multe metode de desensibilizare a penicilinei , inclusiv preparate orale și intravenoase. Toate încep cu doze foarte mici de medicament și le cresc treptat până când se ating doze terapeutice. Pentru penicilină, se administrează intravenos o unitate de medicament, iar pacientul este observat timp de 15 până la 30 de minute. Dacă nu există nicio reacție, unii autori recomandă dublarea dozei, în timp ce alții preferă creșterea acesteia cu 10 unități la fiecare 15 până la 30 de minute, până când se ating 2 milioane de unități; apoi se administrează restul dozei dorite.

trebuie consultate instrucțiunile producătorului de pe ambalaj.

► Tratamentul reacțiilor

A. Reacții ușoare

Dacă apare o reacție ușoară, se reinstituie doza mai mică și se continuă desensibilizarea. Dacă apare o reacție severă, se administrează adrenalină (vezi mai jos) și medicamentul se întrerupe, cu excepția cazului în care este necesar un tratament urgent. Dacă desensibilizarea este imperativă, se continuă creșterea treptată a dozei, dar mai lent.

B. Reacții severe

Dacă este prezent bronhospasm, trebuie administrată adrenalină, 0,3 până la 0,5 ml într-o diluție de 1:1000, subcutanat, la fiecare 10 până la 20 de minute, urmată de corticosteroizi (două până la patru doze de 250 mg hidrocortizon sau 50 mg metilprednisolon intravenos la fiecare 6 ore), dacă este necesar. Hipotensiunea trebuie tratată cu soluții intravenoase (soluție salină sau coloidă), adrenalină (1 ml într-o diluție de 1:1000 în 500 ml soluție de glucoză 5% intravenos, cu o rată de 0,5 până la 5 mcg/min) și antihistaminice (25 până la 50 mg hidroxizină sau difenhidramină intramuscular sau oral la fiecare 6 până la 8 ore, după cum este necesar). Reacțiile cutanate, recunoscute prin urticarie sau angioedem, răspund la adrenalina și antihistaminicele administrate subcutanat, în dozele menționate.

Arroliga ME și colab. Alergie la penicilină: luați în considerare reluarea tratamentului cu penicilină. Cleve Clin J Med. 2003 Apr;70(4):313-4, 317-8, 320-1 passim. [PMID: 12701985]

Gruchalla RS și colab. Practică clinică. Alergie la antibiotice. N Engl J Med. 2006 9 februarie;354(6):601-9. [PMID: 16467547]

IMUNIZAREA ÎMPOTRIVA BOLILOR INFECȚIOASE

IMUNIZAȚIE RECOMANDATĂ PENTRU SUGARI, COPII ȘI ADOLESCENȚI

Schemele și dozele de vaccinare se schimbă frecvent, așa că trebuie consultate prospectele producătorului.

Calendarul de imunizare activă pentru copii poate fi consultat la www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules . Toți adolescenții ar trebui să meargă la un medic pentru a se asigura că sunt la zi cu vaccinările.

se asigura că persoanele care nu au primit vaccinurile împotriva varicelei sau hepatitei B au primit a doua doză de rujeolă, oreion și rubeolă, primesc o doză de rapel cu anatoxină tetanică, anatoxină difterică redusă și pertussis acelulară (preparat Tdap pentru adolescenți), primesc vaccinul meningococic conjugat, obțin vaccinul împotriva virusului papiloma uman dacă acesta nu a fost administrat anterior și primesc imunizările (gripală și pneumococ) care pot fi indicate la persoanele cu risc crescut.

IMUNIZAREA RECOMANDATĂ LA ADULȚI

Imunizarea este una dintre cele mai importante resurse (alături de igienă) pentru prevenirea morbidității și mortalității cauzate de bolile infecțioase. Spre deosebire de rezultatele pozitive ale programelor de imunizare a copiilor din Statele Unite, rata de

vaccinare în rândul adulților a fost, din punct de vedere istoric, slabă. Deși s-a înregistrat o creștere a proporției de adulți cu vârsta de 65 de ani și peste care au primit vaccinuri antigripale sau pneumococice (până la 70%), aceste rate sunt încă în urma celor din populația pediatrică. În plus, dintre adulții cu vârsta sub 65 de ani cu risc de *gripă pneumococică,* doar aproximativ 12 până la 20% au primit - vaccinarea adecvată. Motivele pentru această oportunitate ratată în rândul adulților sunt multifactoriale și includ preocupări legate de siguranța și eficacitatea vaccinurilor atât din partea pacienților, cât și a furnizorilor, precum și o lipsă generală de infrastructură pentru vaccinarea adulților în medii netradiționale, cum ar fi locul de muncă.

În general, administrarea majorității vaccinurilor induce un răspuns anticorp de lungă durată (imunizare activă). În schimb, imunizarea pasivă are loc atunci când se administrează anticorpi preformați (de exemplu, imunoglobulină dintr-un amestec de ser), generând o protecție temporară, care este un răspuns mai puțin durabil. Cele două tipuri de imunizare activă sunt vaccinurile cu virusuri vii atenuate (despre care se crede că produc un răspuns imun mai asemănător infecției naturale) și vaccinurile cu virusuri inactivate sau neutralizate.

Schema de vaccinare variază în funcție de următoarele: riscul bolii care poate fi prevenită prin imunizare, dacă vaccinul a fost administrat anterior, statusul imunitar al pacientului (probabilitatea de răspuns la vaccin) și siguranța vaccinului (produs viu versus inactivat, precum și implicațiile pentru făt la femeile însărcinate). Recomandările pentru adulții sănătoși și populațiile speciale, bazate pe afecțiuni medicale, sunt rezumate în Tabelul 30-12, care poate fi consultat online la www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules .

1. Adulți sănătoși

Recomandările de imunizare sunt elaborate de *Comitetul Consultativ pentru Practici de Imunizare* (ACIP) al *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* din SUA (Tabelul 30-12). În general, toți adulții ar trebui să fie imuni la difterie, tetanos, varicelă, rujeolă, oreion, rubeolă și sunt vaccinați dacă nu sunt imuni. Următoarele vaccinuri sunt recomandate pentru anumite subgrupuri de adulți: virusul papiloma uman (femei [și bărbați, ca recomandare permisivă] până la vârsta de 26 de ani), herpes zoster (adulți cu vârsta de 60 de ani și peste), hepatită A (bărbați care întrețin relații sexuale cu bărbați, utilizatori de droguri injectabile, pacienți cu boli hepatice cronice), hepatită B (adulți activi sexual, utilizatori de droguri injectabile, lucrători medicali, pacienți cu boli renale cronice și boli hepatice) și vaccinarea meningococică (studenți în primul an de licență, recruți militari, pacienți cu asplenie și deficiențe de complement). Vaccinarea cu vaccinul polizaharidic pneumococic (PPSV23) ar trebui oferită persoanelor cu vârsta de 65 de ani și peste, oricărui adult cu comorbidități și tuturor fumătorilor de țigări. Vaccinul antigripal trebuie administrat anual persoanelor cu afecțiuni cronice, îngrijitorilor copiilor sub cinci ani, lucrătorilor din domeniul sănătății și oricărui adult care dorește să își reducă riscul de gripă.

2. Femeile însărcinate

Având în vedere incertitudinea privind riscurile pentru făt, - vaccinarea în timpul sarcinii este în general evitată, cu următoarele excepții: tetanosul (transferul de anticorpi materni prin placentă este important pentru prevenirea tetanosului neonatal), difterie și gripă. Vaccinurile cu virusuri vii sunt evitate în timpul sarcinii. Dacă o femeie este gravidă și au trecut mai mult de 10 ani de la vaccinarea împotriva tetanosului și anatoxinei difterice (Td) , trebuie administrat un vaccin de rapel în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină. *Comitetul consultativ pentru practici de imunizare recomandă,* de asemenea, vaccinarea împotriva pertussisului la femeile însărcinate (având în vedere impactul transmiterii la făt), deoarece imunitatea scade la adulți. Prin urmare, femeile ar trebui să primească vaccinul combinat cu anatoxină tetanică și anatoxină diferică și, dacă este posibil , *vaccinul pertussis acelular* (Tdap). Cu toate acestea, femeile însărcinate nu ar trebui să primească acesta din urmă . În schimb, vaccinul pertussis acelular trebuie utilizat înainte de concepție sau în perioada imediat postpartum, dacă mama nu a primit anterior acest vaccin sau dacă a primit vaccinul împotriva tetanosului și anatoxinei difterice doar în timpul sarcinii.

Gripa H1N1 poate fi o infecție gravă dacă este contractată în timpul sarcinii. În timpul pandemiei de gripă H1N1 din 2009, femeile însărcinate, în special în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (de exemplu, sindromul de detresă respiratorie acută), au prezentat un risc crescut de complicații gripale. Din acest motiv, *Comitetul consultativ pentru practici de imunizare* a identificat femeile însărcinate ca grup prioritar pentru vaccinarea împotriva gripei H1N1 în cazul unei cantități limitate. Vaccinul antigripal viu atenuat (intranazal) nu este recomandat în timpul sarcinii.

3. Adulți infectați cu virus virusului imunodeficienței umane (HIV)

Pacienții infectați cu HIV au răspunsuri imune celulare și ale celulelor B alterate. Vaccinurile cu virusuri inactivate sau inactive pot fi administrate aproape întotdeauna fără consecințe, dar pacientul trebuie să fie capabil să genereze un răspuns anticorp adecvat. În general, vaccinurile cu virusuri vii sau atenuate sunt evitate, cu unele excepții (de exemplu, la subiecții cu un număr de celule T CD4+ >200/ml). Ghidurile de imunizare pentru persoanele infectate cu HIV au fost elaborate în comun de Centrele *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* , *Institutele Naționale de Sănătate* și *Asociația Medicală HIV a Societății de Boli Infecțioase din America.* Următoarele vaccinuri cu virusuri inactive sunt indicate pentru toți pacienții infectați cu HIV: anatoxină tetanică și diferică (vaccin pertussis acelular ca rapel unic, urmat de

Calendarul de imunizare recomandat pentru adulți, Statele Unite, 2010

Notă: Este *esențial* să citiți notele de subsol ale acestor recomandări, care conțin numărul de doze, intervalele dintre doze și alte informații importante.

Figura 1. Schema de imunizare recomandată pentru adulți în funcție de vaccin și grupă de vârstă

VACUNA / GRUPO DE EDAD	19-26 años	27-49 años	50-59 años	60-64 años	≥65 años
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/Tdap)[1,*]	Sustituir una dosis única de Tdap por un refuerzo de Td; posteriormente refuerzo con Td cada 10 años				Refuerzo de Td cada 10 años
Papilomavirus humano (HPV)[2,*]	3 dosis en mujeres				
Varicela[3,*]	2 dosis				
Zoster[4]				1 dosis	
Sarampión, parotiditis, rubéola (MMR)[5,*]	1 o 2 dosis		1 dosis		
Influenza[6,*]	1 dosis anual				
Neumocócica (polisacárido)[7,8]	1 o 2 dosis				1 dosis
Hepatitis A[9,*]	2 dosis				
Hepatitis B[10,*]	3 dosis				
Meningocócica[11,*]	1 o más dosis				

Acoperit de Programul de compensare pentru vătămările cauzate de vaccin.

Pentru toate persoanele din această categorie care îndeplinesc cerințele de vârstă și nu au dovezi de imunitate (de exemplu, lipsa documentelor de vaccinare sau lipsa datelor privind infecțiile anterioare).

Recomandat dacă există și alți factori de risc (de exemplu, pe baza unor indicații medicale, ocupaționale, legate de stilul de viață sau alte indicații)

Nu este recomandat

Raportaţi toate reacţiile post-vaccinare semnificative clinic către *Sistemul de raportare a evenimentelor adverse la vaccin* (VAERS). Formularele şi instrucţiunile de raportare sunt disponibile la www.vaers.hhs.gov. sau telefonic la 800-822-7967

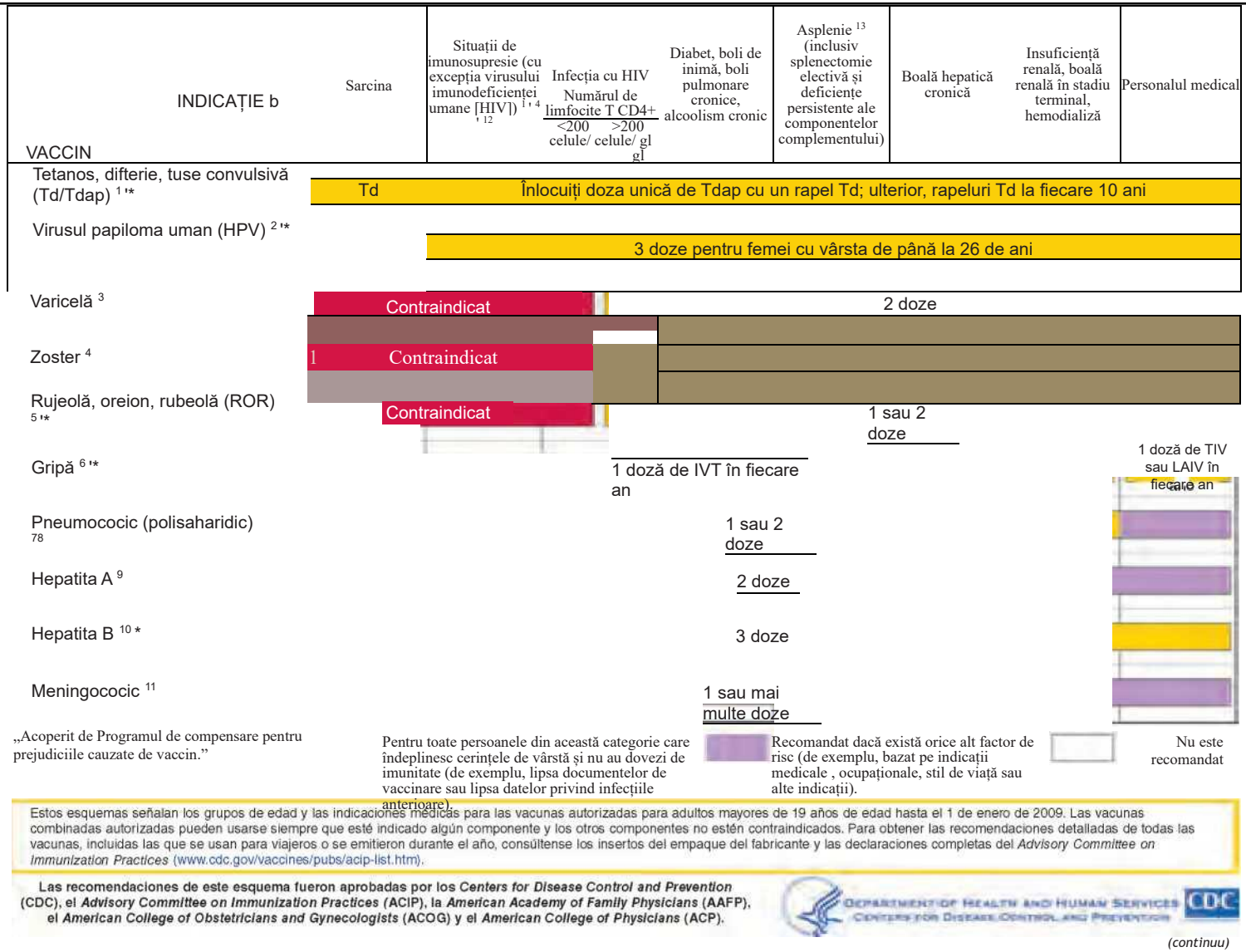
Informaţii despre cum se poate depune o plângere la *Programul de Compensare a Prejudiciilor cauzate de Vaccin* sunt disponibile la www.hrsa.gov/vaccinecompensation sau telefonic la 800-338-2382. Pentru a depune o plângere privind o prejudiciu cauzat de vaccin, contactaţi *Curtea Federală a SUA,* 717 Madison Place, NW Washington, DC 20005; telefon 202-357-6400.

Informaţii suplimentare despre vaccinurile din această schemă, amploarea datelor disponibile şi contraindicaţiile pentru vaccinare pot fi găsite şi la www.cdc.gov/vaccines. sau la *Centrul de contact CDC-INFO* la numărul 800-CDC-INFO (800-232-4636), atât în engleză, cât şi în spaniolă, 24 de ore pe zi, şapte zile pe săptămână.

Utilizarea denumirilor comerciale şi a surselor este doar în scop de identificare şi nu implică aprobarea din partea *Departamentului de Sănătate şi Servicii Umane din SUA.*

Figura 2. Vaccinuri care pot fi indicate la adulți pe baza recomandărilor medicale și a altor recomandări

Cuadro 30-12. Esquema de inmunización recomendado para adultos (Estados Unidos, 2010). *{Continuación)*



Estos esquemas señalan los grupos de edad y las indicaciones médicas para las vacunas autorizadas para adultos mayores de 19 años de edad hasta el 1 de enero de 2009. Las vacunas combinadas autorizadas pueden usarse siempre que esté indicado algún componente y los otros componentes no estén contraindicados. Para obtener las recomendaciones detalladas de todas las vacunas, incluidas las que se usan para viajeros o se emitieron durante el año, consúltense los insertos del empaque del fabricante y las declaraciones completas del *Advisory Committee on Immunization Practices* (www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm).

Las recomendaciones de este esquema fueron aprobadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), la *American Academy of Family Physicians* (AAFP), el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) y el *American College of Physicians* (ACP).

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION
CDC

(continuu)

Cuadro 30-12. Esquema de inmunización recomendado para adultos (Estados Unidos, 2010). *{Continuación)*

Cuadro 30-12. Esquema de inmunización recomendado para adultos (Estados Unidos, 2010). *{Continuación)*

Note de subsol

Schema de imunizare recomandată pentru adulți (Statele Unite, 2010)

Declarațiile complete ale *Comitetului consultativ pentru practici de imunizare* (ACIP) pot fi obținute la **www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm .**

1. Vaccinuri împotriva tetanosului și anatoxoidului difteric și pertussis acelulară (Td/Tdap)

Vaccinul pertussis acelular înlocuiește doza unică de anatoxine tetanice și difterice la adulții cu vârsta cuprinsă între 19 și 64 de ani care nu au primit anterior o doză de vaccin pertussis acelular.

Adulții cu istoric incert sau incomplet de vaccinare primară, cu imunizări care conțin anatoxine tetanos și difterice, trebuie să primească sau să își finalizeze seria de vaccinare primară. Seria de vaccinare primară pentru adulți constă în trei doze de vaccinuri împotriva tetanosului și anatoxinei difterice, primele două doze administrate la interval de patru săptămâni, iar a treia doză la șase până la 12 luni după a doua. Vaccinul pertussis acelular poate înlocui oricare dintre dozele de anatoxine tetanos și difterice din seria primară cu trei doze. O doză de rapel cu anatoxină tetanos și difterică se administrează adulților care au finalizat seria primară și au primit ultimul vaccin cu mai mult de 10 ani înainte. Se poate utiliza vaccinul pertussis acelular sau anatoxinele tetanos și difterice, după cum este indicat.

Dacă o femeie este însărcinată și a primit ultimul vaccin Td cu mai mult de 10 ani în urmă, trebuie să primească vaccinul împotriva tetanosului și anatoxinei difterice în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină. Dacă a primit ultimul vaccin Td cu mai puțin de 10 ani în urmă, trebuie să primească vaccinul pertussis acelular în perioada imediat postpartum. Se recomandă o doză de Tdap pentru pacientele postpartum, persoanele care sunt în contact strâns cu sugarii cu vârsta sub 12 luni și personalul medical care are contact direct cu pacienții, dacă aceștia nu au primit anterior vaccinul pertussis acelular. Se sugerează un interval de doi ani de la ultimul vaccin Td; se poate utiliza un interval mai scurt. Vaccinul împotriva tetanosului și anatoxinei difterice poate fi amânat în timpul sarcinii și înlocuit cu vaccinul pertussis acelular în perioada imediat postpartum sau Tdap poate fi administrat femeii însărcinate în locul vaccinului împotriva tetanosului și anatoxinei difterice.

Consultați recomandările ACIP pentru administrarea anatoxinelor tetanice și difterice ca profilaxie în tratamentul rănilor.

2. Vaccinul împotriva virusului papiloma uman (HPV)

Acest vaccin este recomandat la vârsta de 11 sau 12 ani, împreună cu vaccinuri actualizate între 13 și 26 de ani.

În mod ideal, vaccinul ar trebui administrat înainte de o potențială expunere la virusul papiloma uman (HPV) prin activitate sexuală; cu toate acestea, femeile active sexual ar trebui vaccinate conform recomandărilor corespunzătoare vârstei. Femeile active sexual care nu au fost infectate cu niciunul dintre cele patru tipuri de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18, toate fiind prevenite de vaccinul HPV4) sau cu oricare dintre cele două tipuri de HPV (tipurile 16 și 18, ambele prevenite de vaccinul HPV2) beneficiază pe deplin de vaccinare. Vaccinul HPV2 este mai puțin benefic la cei care au fost deja infectați cu unul sau mai multe tipuri de HPV. HPV4 sau HPV2 pot fi administrate persoanelor cu antecedente de veruci genitale, frotiuri Papanicolau anormale sau un test ADN HPV pozitiv, deoarece aceste afecțiuni nu reprezintă o dovadă a unei infecții anterioare pentru toate tipurile de HPV.

Vaccinul HPV4 poate fi administrat bărbaților cu vârste cuprinse între nouă și 26 de ani pentru a reduce probabilitatea de a contracta veruci genitale. HPV4 este cel mai eficient atunci când este administrat înainte de expunerea la virusul papiloma uman prin contact sexual. Deși vaccinarea împotriva acestui virus nu este recomandată în mod specific persoanelor cu recomandările medicale descrise în Figura 2, „Vaccinuri care pot fi indicate la adulți, pe baza recomandărilor medicale și de altă natură", acesta poate fi administrat acestor persoane deoarece vaccinul împotriva virusului papiloma uman nu conține virus viu. Cu toate acestea, răspunsul imun și eficacitatea vaccinului pot fi mai mici la persoanele cu recomandările medicale descrise în Figura 2 decât la pacienții fără aceste afecțiuni sau tulburări imune. Lucrătorii din domeniul sănătății nu prezintă un risc crescut de expunere ocupațională și ar trebui vaccinați conform recomandărilor corespunzătoare vârstei.

3. Vaccinul împotriva varicelei

Toți adulții fără dovezi de imunitate la varicelă trebuie să primească două doze de vaccin antivaricelic cu un singur antigen, dacă nu l-au primit anterior, sau a doua doză dacă au primit o singură doză, cu excepția cazului în care există o contraindicație medicală. Cazurile care necesită o atenție specială sunt cele care: 1) au avut contact strâns cu o persoană cu risc crescut de boală gravă (de exemplu, lucrătorii din domeniul sănătății și rudele persoanelor cu afecțiuni imunosupresoare) sau 2) prezintă risc de contact sau transmitere (de exemplu, profesori, lucrători în creșe; rezidenți și membri ai personalului din instituții, inclusiv deținuți, elevi de liceu, personal militar; adolescenți și adulți care locuiesc cu copii; femei care nu sunt însărcinate și aflate la vârsta reproductivă; și turiști internaționali).

Dovezile imunității la varicelă la adulți includ oricare dintre următoarele: 1) dovada primirii a două doze de vaccin împotriva varicelei la un interval de cel puțin patru săptămâni; 2) persoane născute în Statele Unite înainte de 1980 (deși pentru personalul medical și femeile însărcinate, nașterea înainte de 1980 nu constituie o dovadă de imunitate); 3) antecedente de varicelă bazate pe un diagnostic verificat de medic sau varicelă (atunci când pacientul prezintă un caz atipic, ușor sau ambele cazuri, medicul trebuie să caute o legătură epidemiologică cu un caz tipic de varicelă sau un caz confirmat de laborator, dacă acest lucru a fost făcut în momentul problemei acute); 4) antecedente de herpes zoster stabilite prin diagnosticul de către un medic sau prin verificarea clinică a acestei boli; sau 5) dovezi de imunitate sau confirmare de laborator a bolii.

Femeile însărcinate trebuie evaluate pentru a se depista imunitatea la varicelă. Pacientele care nu prezintă semne de imunitate trebuie să primească prima doză de vaccin împotriva varicelei după naștere și înainte de a părăsi spitalul. A doua doză trebuie administrată la patru până la opt săptămâni după prima.

4. Vaccinul împotriva zonei zoster

O singură doză de vaccin împotriva zonei zoster este recomandată adulților cu vârsta peste 60 de ani, indiferent dacă au avut sau nu un episod anterior de zona zoster. Persoanele cu afecțiuni medicale cronice trebuie vaccinate, cu excepția cazului în care afecțiunea lor reprezintă o contraindicație.

5. Vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR)

În general, adulții născuți înainte de 1957 sunt considerați imuni la rujeolă și oreion.

Componenta rujeolei: Adulții născuți în timpul sau după 1957 trebuie să primească una sau mai multe doze de vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei, cu excepția cazului în care există: 1) o contraindicație medicală; 2) documentația vaccinării împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei cu una sau mai multe doze; 3) dovada imunității prin teste de laborator; sau 4) documentația diagnosticării rujeolei de către un medic.

O a doua doză de vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei, administrată la patru săptămâni după prima doză, este recomandată adulților care: 1) au fost expuși recent la rujeolă sau se află într-o zonă în care a existat un focar; 2) au fost vaccinați anterior cu un vaccin cu virus inactiv; 3) au fost vaccinați cu un tip necunoscut de vaccin în perioada 1963-1967; 4) sunt elevi în instituții de învățământ liceal; 5) lucrează într-o unitate sanitară; 6) intenționează să călătorească în străinătate.

Componenta oreion: Adulții născuți în cursul anului 1957 sau ulterior trebuie să primească o doză de vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei, cu excepția cazului în care au: 1) o contraindicație medicală; 2) documentația vaccinării cu una sau mai multe doze de vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei; 3) dovada imunității cu teste de laborator; sau 4) documentația diagnosticării oreionului de către un medic.

O a doua doză de vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei trebuie administrată la patru săptămâni după prima doză și este recomandată adulților care: 1) locuiesc într-o comunitate în care există focare de oreion și se încadrează în grupa de vârstă afectată; 2) sunt elevi de liceu în instituții de învățământ; 3) lucrează într-o unitate medicală; sau 4) au planuri de a călători în străinătate.

Componenta rubeolei: O doză de vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR) este recomandată femeilor fără evidență vaccinală împotriva rubeolei sau care nu prezintă imunitate în urma testelor de laborator.

Cuadro 30-12. Esquema de inmunización recomendado para adultos (Estados Unidos, 2010). *{Continuación)*

Pentru femeile de vârstă reproductivă, indiferent de anul naşterii, trebuie determinată imunitatea şi acestea trebuie informate despre sindromul rubeolei congenitale. Femeile fără dovezi de imunitate trebuie să primească vaccinul ROR după naştere şi înainte de externarea din unitatea medicală.

Personalul medical născut înainte de 1957: Pentru personalul medical nevaccinat, născut înainte de 1957 şi fără confirmare de laborator a imunităţii la rujeolă, oreion sau rubeolă sau dovezi ale confirmării bolii, unităţile sanitare ar trebui să ia în considerare vaccinarea personalului cu două doze de vaccin împotriva rujeolei, oreionului şi rubeolei la intervale adecvate (pentru rujeolă şi oreion) şi respectiv o doză din acelaşi vaccin (pentru rubeolă).

În timpul focarelor, unităţile sanitare ar trebui să recomande ca personalul nevaccinat născut înainte de 1957, fără dovezi de laborator ale imunităţii la rujeolă, oreion sau rubeolă sau confirmarea bolii, să primească două doze de vaccin împotriva rujeolei, oreionului şi rubeolei în timpul unui focar de rujeolă sau oreion şi o doză în timpul unui focar de rubeolă.

6. Vaccinul antigripal sezonier

Vaccinaţi toate persoanele cu vârsta peste 50 de ani şi persoanele mai tinere care doresc să îşi reducă riscul de a contracta gripă. Vaccinaţi persoanele cu vârsta cuprinsă între 19 şi 49 de ani care prezintă oricare dintre următoarele afecţiuni.

Afecţiunile medicale includ tulburări cardiovasculare sau pulmonare cronice, inclusiv astm; boli metabolice cronice, inclusiv diabet zaharat; disfuncţie renală sau hepatică, hemoglobinopatii sau imunosupresie (inclusiv imunosupresie indusă de medicamente sau HIV); tulburări cognitive, neurologice sau neuromusculare; şi sarcina în timpul sezonului gripal. Nu există date privind riscul de gripă severă sau complicată la persoanele cu asplenie; cu toate acestea, gripa este un factor de risc pentru infecţiile bacteriene secundare care pot provoca boli grave la persoanele cu asplenie.

Locul de muncă: tot personalul medical, inclusiv angajaţii unităţilor de îngrijire pe termen lung din unităţile de locuit asistate, îngrijitorii copiilor sub cinci ani.

Altele: rezidenţi ai azilurilor de bătrâni şi ai altor unităţi de îngrijire pe termen lung şi de locuit asistat; persoane care pot transmite gripa subiecţilor cu risc crescut (de exemplu, contacţi din gospodărie sau îngrijitori ai copiilor sub cinci ani, persoane cu vârsta peste 50 de ani şi subiecţi de toate vârstele cu afecţiuni cu risc crescut).

Adulţii sănătoşi, neînsărcinaţi, cu vârsta sub 50 de ani, fără afecţiuni medicale de risc, care nu sunt contact al unui pacient sau persoanele cu deficienţe imune severe din unităţi de terapie intensivă pot primi vaccinul cu virus viu atenuat sau inactivat intranazal. Celelalte persoane trebuie să primească vaccinul inactivat.

7. Vaccinul polizaharidic pneumococic (PPSV *)*

Vaccinaţi toate persoanele conform următoarelor instrucţiuni.

Afecţiuni medicale: boli pulmonare cronice (inclusiv astm); boli cardiovasculare cronice; diabet zaharat; boli hepatice cronice; ciroză; alcoolism cronic; asplenie funcţională sau anatomică (de exemplu, anemie falciformă sau splenectomie [dacă este planificată splenectomie electivă, vaccinaţi cu cel puţin două săptămâni înainte de intervenţia chirurgicală]); pacienţi imunocompromişi, cum ar fi cei cu insuficienţă renală cronică sau sindrom nefrotic; implanturi cohleare; şi scurgeri de lichid cefalorahidian. Vaccinarea se administrează imediat ce este diagnosticat HIV.

Alţi factori de risc includ rezidenţii azilurilor de bătrâni sau ai unităţilor de îngrijire pe termen lung şi persoanele care fumează ţigări. Vaccinarea de rutină cu vaccin pneumococic polizaharidic nu este recomandată pentru amerindieni sau nativii din Alaska sau pentru persoanele cu vârsta sub 65 de ani, cu excepţia cazului în care există afecţiuni medicale preexistente care constituie o indicaţie pentru vaccinare. Cu toate acestea, autorităţile de sănătate publică pot lua în considerare recomandarea vaccinului pneumococic polizaharidic pentru amerindieni sau nativii din Alaska şi persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 şi 64 de ani care locuiesc în zone în care există un risc crescut de boală pneumococică invazivă.

8. Revaccinarea cu vaccin polizaharidic pneumococic

O singură revaccinare este recomandată după cinci ani pentru persoanele cu boală renală cronică sau sindrom nefrotic; asplenie funcţională sau anatomică (de exemplu, anemie falciformă sau splenectomie); şi pentru persoanele cu tulburări imune. La persoanele cu vârsta peste 65 de ani, se recomandă o singură revaccinare dacă au fost imunizate cu mai mult de cinci ani înainte şi aveau sub 65 de ani la momentul primei vaccinări.

9. Vaccinul împotriva hepatitei A

Vaccinaţi pacienţii cu oricare dintre următoarele indicaţii şi pe oricine solicită protecţie împotriva *infecţiei cu virusul hepatitei A (VHA).*

Comportamental: bărbaţi homosexuali şi utilizatori de droguri injectabile.

Ocupaţional: persoane care lucrează cu primate infectate cu virusul hepatitei A sau în laboratoare unde se cercetează acest virus.

Medical: persoane cu boli hepatice cronice şi persoane care primesc concentrate de factori de coagulare.

Altele: Persoane care călătoresc sau lucrează în ţări cu risc intermediar sau ridicat de hepatită A (lista ţărilor este disponibilă la www.cdc.gov/travel/contentdiseases.aspx).

Persoanele nevaccinate care anticipează un contact personal apropiat (de exemplu, contact în gospodărie sau îngrijire regulată a copiilor) cu un copil adoptat dintr-o ţară cu endemicitate ridicată sau intermediară ar trebui să ia în considerare vaccinarea în primele 60 de zile de la sosirea copilului adoptat în Statele Unite. Prima dintre cele două doze de vaccin împotriva hepatitei A trebuie administrată imediat ce adopţia este planificată, ideal cu două săptămâni sau mai mult înainte de sosire.

Formulările cu un singur antigen trebuie administrate într-o schemă de două doze, fie la 0 şi 6-12 luni, fie la 0 şi 1-16 luni. Dacă se utilizează vaccinul combinat împotriva hepatitei A şi B, se administrează trei doze în lunile 0, 1 şi 6; alternativ, se poate utiliza o schemă de patru doze, cu doze administrate în zilele 0, 7 şi 21-30, urmate de o doză de rapel în luna 12.

10. Vaccinul împotriva hepatitei B

Vaccinarea se administrează persoanelor care prezintă oricare dintre următoarele indicaţii şi oricărei persoane care solicită protecţie împotriva *infecţiei cu virusul hepatitei B (VHB).*

Comportamentale: persoane active sexual fără o relaţie stabilă sau monogamă reciprocă (de exemplu, persoane cu mai mult de un partener sexual în ultimele şase luni); persoane care solicită evaluare sau tratament pentru boli cu transmitere sexuală; consumatori de droguri actuali sau recenţi care se injectează cu droguri; şi bărbaţi homosexuali.

Ocupaţional: personal medical şi lucrători din domeniul sănătăţii publice care sunt expuşi la sânge sau alte fluide corporale potenţial infecţioase.

Medical: subiecţi cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv pacienţi aflaţi la hemodializă; persoane infectate cu HIV şi cu boală hepatică cronică.

Alţii: contacte casnice şi parteneri sexuali ai persoanelor cu infecţie cronică cu virusul hepatitei B; pacienţi şi personal din instituţiile pentru persoanele cu tulburări de dezvoltare; şi călători internaţionali care merg în ţări cu prevalenţă ridicată sau intermediară a infecţiei cu virusul hepatitei B (lista acestor naţiuni este disponibilă la www.cdc.gov/travel/contentdiseases.aspx).

Vaccinarea împotriva hepatitei B este recomandată tuturor adulţilor din următoarele locaţii: unităţi de tratament pentru boli cu transmitere sexuală, precum şi cele pentru dependenţii de droguri şi servicii preventive; centre de sănătate al căror obiectiv este îngrijirea dependenţilor de droguri sau a bărbaţilor homosexuali; unităţi corecţionale, programe pentru boli renale în stadiu terminal şi unităţi de dializă pe termen lung; instituţii nerezidenţiale şi centre de zi pentru persoanele cu tulburări de dezvoltare.

Seria de trei doze de HepB se administrează sau se completează la persoanele care nu au fost vaccinate anterior. A doua doză trebuie administrată la o lună după prima doză; a treia doză trebuie administrată la cel puţin două luni după a doua doză (şi la cel puţin patru luni după prima doză). Dacă se utilizează vaccinul combinat împotriva hepatitei A şi hepatitei B, se administrează trei doze în lunile 0, 1 şi 6; alternativ, se poate utiliza o schemă de vaccinare cu patru doze, cu doze administrate în zilele 0, 7 şi 21-30, urmate de o doză de rapel în luna 12.

Pacienţii adulţi care efectuează hemodializă sau cu alte tulburări imunosupresoare trebuie să primească o doză de 40 pg/ml administrată într-o schemă de tratament cu trei doze sau două doze de 20 pg/ml administrate simultan într-o schemă de tratament cu patru doze, în lunile 0, 1, 2 şi 6.

(continuu)

Cuadro 30-12. Esquema de inmunización recomendado para adultos (Estados Unidos, 2010). *{Continuación)*

11. Vaccinul meningococic

Acest vaccin trebuie administrat în următoarele condiții:

Medical: adulți cu asplenie anatomică sau funcțională sau deficiențe persistente ale complementului.

Alții: studenți din primul an de universitate care locuiesc în cămine; microbiologi expuși la tulpini de *Neisseria meningitidis;* recruți militari; persoane care călătoresc sau lucrează în țări în care boala meningococică este hiperendemică sau epidemică (de exemplu, „centura meningitică" din Africa Subsahariană în timpul sezonului uscat [decembrie-iunie]), în special dacă vor fi în contact prelungit cu populațiile locale. Vaccinul este o cerință a guvernului Arabiei Saudite pentru toți călătorii la Mecca în timpul Hajj-ului anual.

Vaccinul meningococic conjugat (MCV4 *) este preferat* pentru adulții cu afecțiunile menționate anterior și care au vârsta <55 de ani; vaccinul polizaharidic meningococic (MPSV4) este preferat pentru adulții cu vârsta >56 de ani. Vaccinarea împotriva MCV4 este recomandată după cinci ani pentru adulții vaccinați anterior cu MCV4 sau MPSV4 și care prezintă în continuare un risc crescut de infecție (de exemplu, adulții cu asplenie anatomică sau funcțională). La persoanele al căror singur factor de risc este traiul în dormitor, nu se recomandă o doză suplimentară.

12. Afecțiuni selectate în care poate fi utilizat vaccinul *împotriva Haemophilus influenzae tip b (Hib)*

În general, vaccinul Hib nu este recomandat persoanelor cu vârsta peste cinci ani. Nu există date disponibile care să susțină recomandarea utilizării vaccinului Hib la copiii mai mari și la adulți. Cu toate acestea, studiile sugerează o imunogenitate bună la pacienții cu anemie falciformă, leucemie, infecție cu HIV sau care au suferit o splenectomie. Administrarea unei doze de vaccin Hib acestor persoane cu risc crescut care nu au primit anterior vaccinul Hib nu este contraindicată.

13. Situații ale tulburărilor imune

În general, vaccinurile inactivate sunt acceptabile (de exemplu, pneumococic, meningococic, antigripal [vaccin antigripal inactivat]), iar vaccinurile cu virusuri vii sunt în general evitate la pacienții cu imunodeficiențe sau anomalii imune. Informații despre astfel de situații specifice sunt disponibile la www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm .

Doze de rapel ale vaccinurilor împotriva tetanosului și anatoxinei difterice la fiecare 10 ani, virusul papiloma uman (la femei și bărbați cu vârsta de până la 26 de ani), vaccin inactivat împotriva gripei, polizaharidă pneumococică (PPSV23), hepatită A (pentru bărbații homosexuali infectați cu HIV, utilizatorii de droguri injectabile și pacienții cu boli hepatice cronice), hepatită B și vaccin meningococic (pentru cei cu risc). Multe vaccinuri cu virusuri vii sunt recomandate acum pentru persoanele infectate cu HIV cu un număr de celule T CD4+ >200/μL: rujeolă, oreion și rubeolă (ROR); varicelă și zona zoster. Momentul vaccinării este important pentru optimizarea răspunsului imun. Dacă este posibil, vaccinarea trebuie administrată la începutul evoluției bolii HIV sau după reconstituirea imună.

4. Receptorii de transplant de celule stem hematopoietice

Receptorii de transplant de celule hematopoietice (HCT *)* au rate variabile de reconstituire imună după transplant, în funcție de următoarele: 1) tipul de chimioterapie sau radioterapie utilizată înainte de transplant (în transplantul autolog de celule hematopoietice); 2) regimul de pregătire utilizat pentru transplant; 3) prezența sau absența bolii grefă-contra-gazdă; și 4) tipul de imunosupresie utilizată după transplant (în transplantul alogen de celule hematopoietice). Vaccinurile pot să nu fie imediat eficiente în perioada post-transplant. Celulele B pot necesita trei până la doisprezece luni pentru a reveni la normal după transplant, iar celulele T naive, care pot răspunde la antigene noi, apar abia șase până la doisprezece luni după transplant. Celulele B la receptorii de transplant tratați cu rituximab pot necesita până la șase luni pentru a se recupera complet după ultima doză de medicament. Prin urmare, vaccinurile sunt administrate la șase până la 12 luni după transplant, cu un interval minim de o lună între doze pentru a maximiza probabilitatea de răspuns. Următoarele vaccinuri sunt indicate pentru pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice: tetanos, difterie, pertussis (trei doze de vaccin pertussis acelular, deși tratamentul complet cu anatoxine difterice și tetanice administrate în prezent copiilor sub șapte ani poate fi mai imunogen), poliomielită inactivată (trei doze), *Haemophilus influenzae* tip b (trei doze), vaccin pneumococic (poate începe la trei luni după transplant; trei doze de vaccin pneumococic conjugat [PCV *;* mai imunogen, dar protejează doar împotriva a șapte tulpini de pneumococ], urmat de vaccinul polizaharidic [PPSV23, care acoperă 23 de tulpini]) și gripă inactivată (anual). Pacienții pot primi vaccinuri cu virusuri vii pentru rujeolă, oreion, rubeolă și varicelă dacă au trecut cel puțin 24 de luni de la transplant, nu au boala grefă-contra-gazdă și nu primesc imunosupresoare. Cu toate acestea, datele care susțin aceste recomandări sunt limitate.

5. Receptorii de transplant de organe solide

Receptorii de transplant de organe solide prezintă un spectru larg de imunosupresie, în funcție de motivul și tipul de organ transplantat, precum și de natura imunosupresiei (inclusiv medicamente care suprimă celulele T în timpul tratamentului de respingere a organelor). Acești factori afectează susceptibilitatea la infecții după transplant și capacitatea de a genera răspunsuri anticorpice la vaccinare. În multe cazuri, timpul dintre includerea unui pacient pe lista de transplant și efectuarea transplantului este de luni sau ani. Medicii ar trebui să profite de această ocazie pentru a se asigura că vaccinurile indicate sunt administrate în perioada pre-transplant pentru a optimiza răspunsurile anticorpice. Dacă acest lucru nu este posibil, majoritatea experților administrează vaccinurile la trei până la șase luni după transplant. Vaccinurile cu virusuri vii sunt contraindicate în perioada pre-transplant. Comunitatea *de Practică a Societății Americane de Boli Infecțioase din Transplant* a emis cele mai recente ghiduri de vaccinare în 2009. Următoarele vaccinuri inactivate sunt recomandate pacienților post-transplant, dacă nu au fost administrate înainte de transplant: anatoxine tetanice și difterice (vaccin pertussis acelular ca rapel o singură dată dacă subiectul nu a primit rapeluri în ultimii 10 ani), vaccin poliomielitic inactivat, virus papiloma uman (până la vârsta de 26 de ani), vaccin gripal inactivat, polizaharidă pneumococică (PPSV23), vaccin împotriva hepatitei A (la bărbații homosexuali infectați cu HIV, utilizatorii de droguri injectabile, pacienții cu boli hepatice), vaccin împotriva hepatitei B și vaccin meningococic (pentru persoanele cu risc).

IMUNIZĂRI RECOMANDATE PENTRU CĂLĂTORI

Persoanele care călătoresc frecvent în alte țări necesită vaccinări suplimentare pe lângă cele recomandate în mod obișnuit și pot - beneficia de chimioprofilaxie împotriva mai multor boli. Vaccinurile împotriva febrei galbene și meningococului sunt singurele obligatorii pentru anumite țări. Acestea și alte vaccinuri specifice călătoriilor sunt enumerate la http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx.

Mai multe vaccinuri pot fi administrate simultan în locuri diferite. Unele, cum ar fi cele pentru holeră, ciumă și febră tifoidă , provoacă disconfort semnificativ și este cel mai bine să se administreze în momente diferite. În general, vaccinurile cu virusuri vii atenuate (rujeolă, oreion, rubeolă, febră galbenă și febră tifoidă orală) nu trebuie administrate femeilor însărcinate, persoanelor imunocompromise sau persoanelor care locuiesc cu acestea. Imunoglobulina nu trebuie administrată cu trei luni înainte sau până la cel puțin două săptămâni după vaccinările cu virusuri vii, deoarece poate atenua răspunsul anticorpilor.

Chimioprofilaxia malariei este discutată în capitolul 35.

Furie

Deoarece holera este rară în rândul călătorilor, iar vaccinul nu este foarte eficient, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) nu impune imunizarea persoanelor care călătoresc în zone endemice . Nu există vaccin împotriva holerei produs în Statele Unite. Două vaccinuri orale sunt disponibile în alte țări și par a fi puțin mai imunogene decât vaccinurile anterioare. Cu toate acestea, Centrele *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC)* nu recomandă niciunul dintre ele, deoarece nu sunt disponibile în Statele Unite. Nicio țară nu impune vaccinarea la intrare, dar unele autorități locale pot solicita documente. În astfel de cazuri, este necesară o derogare medicală sau o singură doză de vaccin oral este de obicei suficientă.

Hepatita B

Riscul de infecție cu hepatita B este scăzut pentru majoritatea călătorilor internaționali. Vaccinarea împotriva acestei boli ar trebui luată în considerare pentru cei care călătoresc în regiuni cu rate ridicate (8%) sau intermediare (2 până la 7%) de hepatită B endemică sau dacă persoana va avea contact cu sânge sau fluide corporale, va avea relații sexuale neprotejate sau va utiliza medicamente. Exemple de zone cu risc ridicat și intermediar includ Africa, Asia de Sud (cu excepția Sri Lankăi), Orientul Mijlociu (cu excepția Ciprului), Europa de Est (cu excepția Ungariei), țările fostei Uniuni Sovietice, Italia, Spania, Portugalia, Groenlanda, Belize, Guatemala, Honduras, Panama, Argentina, Bolivia, Brazilia, Ecuador, Venezuela și anumite insule din Caraibe. Nativii din Alaska și populațiile indigene din nordul Canadei prezintă un risc intermediar și ridicat de hepatită B. Vaccinarea ar trebui să înceapă

cu cel puțin șase luni înainte de călătorie pentru a finaliza seria de vaccinări.

Hepatita A

Se recomandă protecție pentru persoanele susceptibile care călătoresc în regiuni cu igienă precară și un risc ridicat de expunere la hepatita A, rezultată din alimente și apă contaminate și contactul cu persoane infectate (de exemplu, orice zonă cu excepția Canadei, Europei de Vest, Japoniei, Australiei și Noii Zeelande). Se poate utiliza vaccinul împotriva hepatitei A sau imunoglobulina, deși vaccinarea este preferată. Prima doză se administrează imediat ce se are în vedere călătoria. La persoanele sănătoase, o singură doză de vaccin administrată în orice moment înainte de călătorie oferă o protecție adecvată. Persoanele în vârstă, imunocompromise și pacienții cu boli hepatice cronice sau alte afecțiuni medicale cronice care intenționează să călătorească în termen de două săptămâni trebuie să primească vaccinul împotriva hepatitei A împreună cu imunoglobulină (0,02 ml/kg) simultan, în locuri diferite de injectare. Cei care aleg să nu fie vaccinați trebuie să primească imunoglobulină.

Meningita meningococică

Dacă se planifică o călătorie într-o zonă în care meningita meningococică este epidemică (Nepal, Africa Subsahariană, „centura meningitică ” [din Senegal în vest până în Etiopia în est] și nordul Indiei) sau extrem de endemică, vaccinarea cu MCV4 este indicată pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între doi și 55 de ani; în caz contrar, trebuie utilizat vaccinul polizaharidic meningococic (MPSV *)* (Arabia Saudită impune imunizarea pelerinilor care merg la Mecca).

Ciumă

Riscul de a contracta ciuma este atât de mic pentru călători încât nu mai există un vaccin disponibil comercial și acesta nu este necesar pentru intrarea în nicio țară. Călătorii cu risc ridicat de expunere inevitabilă la rozătoare ar trebui să ia în considerare chimioprofilaxia cu doxiciclină sau trimetoprim-sulfametoxazol.

Poliomielită

Poliomielitica rămâne endemică în cinci țări (Afganistan, India, Pakistan, Nigeria și Niger), iar focare sporadice datorate reinfectării sunt încă raportate în Somalia, Etiopia, Angola și Bangladesh. Adulții care călătoresc în zone endemice sau epidemice și care nu au fost anterior imunizați împotriva poliomieliticii ar trebui să primească o serie primară de trei doze de vaccin poliomielitic inactivat țintit, cu concentrație sporită (vaccin antipoliomielitic inactivat [IPV *])* , conform următoarei scheme: două doze subcutanate de 0,5 ml, la interval de patru până la opt săptămâni , și o a treia doză la șase până la 12 luni după a doua. Dacă vor trece mai mult de opt luni înainte de călătorie, se pot administra trei doze de vaccin antipoliomielitic inactivat, la interval de patru săptămâni. Când perioada premergătoare călătoriei este de patru până la opt săptămâni, se administrează două doze la interval de patru săptămâni; dacă este mai mică de patru săptămâni, se administrează o singură doză. Vaccinarea poate fi finalizată la întoarcerea din călătorie, dacă se anticipează o expunere continuă sau viitoare la poliomielită. Călătorii care au fost anterior complet imunizați cu vaccin antipoliomielitic oral sau cu vaccin antipoliomielitic inactivat ar trebui să primească o doză de rapel de vaccin antipoliomielitic inactivat. Datele nu indică necesitatea administrării a mai mult de o doză de rapel la vârsta adultă. Vaccinul împotriva poliomielitei cu virus viu atenuat nu mai este recomandat din cauza riscului de îmbolnăvire asociată cu poliomielita și nu mai este disponibil în Statele Unite, deși este încă utilizat în multe țări.

Furie

Pentru persoanele care trebuie să călătorească în zone în care rabia este frecventă la animalele domestice (de exemplu, India, Asia, Mexic, Africa și părți din America Centrală și de Sud) și care trebuie să desfășoare activități extinse în aer liber sau anumite îndatoriri profesionale (medici veterinari, îngrijitori de animale, biologi de teren), *trebuie luată în considerare profilaxia pre-expunere cu vaccin cu celule diploide umane (HDCV) ,* vaccin antirabic adsorbit (RVA *)* sau vaccin purificat cu celule embrionare de pui (PCEC). De obicei, se administrează două injecții intramusculare a câte 1 ml (în regiunea deltoidiană) la o săptămână distanță, urmate de o doză de rapel la două până la trei săptămâni mai târziu. Alternativ, se administrează două injecții intradermice a câte 0,1 ml de vaccin cu celule diploide umane la o săptămână distanță, urmate de o doză de rapel la două până la trei săptămâni mai târziu. Clorochina poate inhiba răspunsul imun la vaccinul antirabic. Dacă este necesară profilaxia malariei cu clorochină, vaccinarea trebuie administrată intramuscular (*nu* intradermic) pentru a asigura un răspuns adecvat cu anticorpi. Până când vor fi disponibile studii suplimentare, administrarea intramusculară a vaccinului este prudentă atunci când se utilizează meflochina, datorită potențialei sale interacțiuni cu acest medicament, deși această interacțiune nu a fost stabilită în mod concludent.

Tifoidă

Vaccinarea împotriva febrei tifoide este recomandată călătorilor care merg în țări în curs de dezvoltare (în special subcontinentul indian, Asia, Africa, America Centrală, America de Sud și Caraibe) cu expunere probabilă prelungită la alimente și apă contaminate . În Statele Unite sunt disponibile două preparate cu eficacitate echivalentă (50 până la 75%): 1) un vaccin cu virus viu atenuat Ty21a în capsule enterice și 2) un vaccin polizaharidic capsular Vi (Vi CPS *)* pentru administrare parenterală. Vaccinul Ty21a se administrează sub formă de capsulă la fiecare trei zile, timp de patru doze. Capsulele trebuie refrigerate și înghițite cu lichide reci (37°C sau mai puțin), cu cel puțin o oră înainte de masă. Toate cele patru doze trebuie administrate pentru o protecție maximă și finalizate cu o săptămână înainte de călătorie. Nu este recomandat sugarilor sau copiilor sub șase ani. Efectele adverse sunt minime și constau în principal în tulburări gastrointestinale. Vaccinul polizaharidic capsular Vi se administrează ca o singură injecție intramusculară cu cel puțin două săptămâni înainte de călătorie. Nu este recomandat sugarilor sub doi ani. Reacțiile adverse includ iritații locale la locul injectării, dar pot apărea și febră și dureri de cap. Dacă se anticipează o expunere continuă sau repetată, se recomandă doze de rapel la fiecare doi ani pentru vaccinul polizaharidic capsular Vi și la fiecare cinci ani pentru Ty21a. Vaccinul cu virus viu atenuat nu trebuie utilizat la pacienții imunocompromiși, inclusiv la cei infectați cu HIV.

► Febră galbenă

Vaccinul cu virus viu atenuat pentru febra galbenă se administrează o singură dată subcutanat. Deși riscul acestei boli este scăzut pentru majoritatea călătorilor, mai multe țări impun vaccinarea tuturor vizitatorilor, iar altele o impun pentru cei care călătoresc în sau dinspre zone endemice (în principal Africa ecuatorială și părți din America Centrală și de Sud). Certificarea de către Organizația Mondială a Sănătății necesită înregistrarea producătorului vaccinului și a numărului lotului. În Statele Unite, vaccinul este disponibil numai în unitățile aprobate; departamentul local de sănătate trebuie să contacteze sursele disponibile. Reimunizarea este recomandată la intervale de 10 ani dacă riscul persistă.

Deoarece vaccinul împotriva febrei galbene este un vaccin cu virus viu atenuat preparat în embrioni de pui, acesta nu trebuie administrat persoanelor imunocompromise sau persoanelor cu antecedente de alergie la ouă. Sarcina este o contraindicație relativă.

Vaccinarea împotriva febrei galbene este asociată cu două reacții adverse foarte grave. Boala viscerotropă se prezintă cu febră, icter și insuficiență multiplă de organe în decurs de 30 de zile de la vaccinare; clinic și histopatologic, boala este identică cu febra galbenă și este asociată cu o rată ridicată a mortalității. Cealaltă reacție adversă este boala neurotropă, care se manifestă sub formă de encefalită, encefalomielită și sindrom Guillain-Barré. Deoarece febra galbenă este o boală gravă și au fost raportate decese la călători, în timp ce reacțiile adverse grave sunt neobișnuite (trei până la cinci cazuri de boală viscerotropă și patru până la șase cazuri de boală neurotropă la un milion de doze de vaccin distribuite), vaccinarea este încă recomandată, dar limitată la persoanele care călătoresc în zone în care tulburarea este epidemică sau endemică (informații actuale despre vaccin și activitatea febrei galbene sunt disponibile la http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/YelowFever/vaccine/index.html) . Riscul de reacții adverse grave este legat de vârstă (sugari sub nouă luni; adulți peste 60 de ani) și este mai mare la subiecții cu antecedente de boală a timusului.

► Encefalita japoneză B

Aceasta este o boală virală transmisă de țânțari, care afectează în principal copiii și adulții cu vârsta peste 65 de ani; apare aproape întotdeauna între mai și septembrie. Este principala cauză a encefalitei în Asia. Deoarece riscul de infecție este scăzut, iar efectele adverse ale vaccinului pot fi severe, vaccinarea nu este obligatorie pentru toate persoanele care călătoresc în Asia. Vaccinul este administrat persoanelor care călătoresc în zone endemice, a căror ședere va dura cel puțin 30 de zile și va coincide cu sezonul de transmitere, în special dacă vizitează zonele rurale. Călătorii care petrec mai puțin de 30 de zile în regiune ar trebui luați în considerare pentru vaccinare dacă intenționează să viziteze zone în care transmiterea este epidemică, să se angajeze în activități extinse în aer liber sau să călătorească în zone rurale de cultivare a orezului. Dintre cele două vaccinuri disponibile în prezent în Statele Unite, doar unul este pentru adulți (vaccinul inactivat derivat din linia celulară Vero, IXIARO) la persoanele cu vârsta peste 17 ani. Schema este de 0,5 ml intramuscular în zilele 0 și 28. Doar copiii pot primi celălalt vaccin (vaccin inactivat derivat din creier de șoarece, JE-VAX) din cauza stocului limitat în Statele Unite.

SIGURANȚA VACCINULUI

Majoritatea vaccinurilor sunt sigure de administrat. În general, vaccinurile cu virusuri vii nu sunt recomandate pacienților imunocompromiși, inclusiv femeilor însărcinate. Acestea nu sunt de obicei contraindicate în următoarele situații: afecțiuni acute ușoare cu febră scăzută (<40,5°C); terapie antibiotică concomitentă; durere sau roșeață la locul injectării; sau antecedente familiale de reacții adverse la vaccin. Contraindicațiile absolute pentru vaccinuri sunt rare (Tabelul 30-13).

Comitetul consultativ privind practicile de imunizare. Calendarul de imunizare recomandat pentru adulți: Statele Unite, 2010. Ann Intern Med. 2010 ian. 5;152(1):36-9. [PMID: 20048270]

Comitetul consultativ pentru practici de imunizare (ACIP) Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Actualizare: Prevenirea hepatitei A după expunerea la virusul hepatitei A și la călătorii internaționali. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 19 octombrie;56(41):1080-4. [PMID: 17947967]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Informații medicale pentru călătoriile internaționale 2010. Disponibil la: http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Siguranța vaccinurilor. Disponibil la: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/

Danzinger-Isakov L și colab. Comunitatea de practică în boli infecțioase. Ghiduri pentru vaccinarea candidaților și a receptorilor de transplant de organe solide. Am J Transplant. Decembrie 2009;9(Supliment 4):S258-62. [PMID: 20070687]

Kaplan JE și colab. Ghiduri pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor oportuniste la adulții și adolescenții infectați cu HIV: recomandări de la CDC, Institutele Naționale de Sănătate și Asociația de Medicină HIV a Societății Americane de Boli Infecțioase. MMWR Recomm Rep. 2009 10 aprilie;58(RR-4):1-207. [PMID: 19357635]

Kimberlin DW și colab. Vaccin varicelo-zosterian pentru prevenirea herpesului zoster. N Engl J Med. 29 martie 2007;356(13): 1338-13. [PMID: 17392303]

Kretsinger K și colab. Prevenirea tetanosului, difteriei și tusei convulsive la adulți: utilizarea anatoxinei tetanice, anatoxinei difterice reduse și a vaccinului pertussis acelular, recomandate de Comitetul consultativ pentru practici de imunizare (ACIP) și recomandarea ACIP, susținută de Comitetul consultativ pentru practici de control al infecțiilor în asistența medicală (HICPAC), pentru utilizarea Tdap în rândul personalului medical. MMWR Recomm Rap. 2006 15 decembrie;55(RR-17):1-37. [PMID: 17167397]

Markowitz LE și colab. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC); Comitetul consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). Vaccinul tetravalent împotriva virusului papiloma uman: Recomandările Comitetului consultativ

Tabelul 30-13. Reacții adverse și contraindicații ale vaccinurilor.

Vaccin	Efecte adverse	Contraindicații
Hepatita A	Minime În special durere la locul injectării	
Hepatita B	Minime În special durere la locul injectării	Hipersensibilitate la drojdie. Reacție severă la o doză anterioară.
Virusul papiloma uman	Minime Durere ușoară până la moderată, eritem și edem, predominant localizate Reacții generalizate, în special febră, la 4% dintre pacienți	Antecedente de hipersensibilitate la drojdie sau la oricare altă componentă a vaccinului
Gripă (vaccin intramuscular cu virus inactivat și vaccin intranazal cu virus viu atenuat)	Vaccin intramuscular cu virus inactivat: reacții localizate frecvente (eritem și hipersensibilitate) la locul injectării; febra, frisoanele și starea de rău sunt rare (durează doar două până la trei zile) Vaccin cu virus inactivat sau atenuat: vaccinarea nu crește riscul de sindrom Guillain-Barré. Uneori, vaccinul antigripal este însoțit de multiple teste serologice fals pozitive pentru HIV, HTLV-1 și hepatita C, dar acestea se rezolvă spontan după două până la cinci luni.	Vaccin intranazal cu virus viu atenuat: nu trebuie utilizat la: Persoane cu vârsta > 50 de ani Persoane care locuiesc cu persoane imunocompromise; persoane care lucrează în sectorul sănătății sau alte persoane care au contact apropiat cu persoane imunocompromise Prezența unei boli respiratorii reactive; boli metabolice, pulmonare sau cardiovasculare cronice subiacente (se utilizează vaccin intramuscular cu virus inactivat) Tratament prelungit cu acid acetilsalicilic la copii sau adolescenți (din cauza riscului de sindrom Reye) Sarcină [1] Contraindicații pentru utilizarea vaccinului cu virusuri inactivate și vii atenuate: antecedente de sindrom Guillain-Barré, în special în cele șase săptămâni următoare unei vaccinări antigripale anterioare Istoric de alergie la ouă [2]
Rujeolă, oreion și rubeolă (ROR) [3]	Febră la 5-15% dintre subiecții nevaccinați și eritem ușor la 5%, la cinci până la 12 zile după vaccinare Febra și eritemul dispar spontan după două până la trei zile. La persoanele vaccinate anterior cu virus inactivat, se observă edeme circumscrise și indurație.	Sarcina [4] Persoanele imunocompromise nu trebuie vaccinate (cu excepția persoanelor asimptomatice cu HIV și număr de CD4 > 200/p.il). Antecedente de anafilaxie la neomicină sau alte substanțe similare, cum ar fi streptomicina
Meningococic	Reacțiile minore (febră, înroșirea feței, edem, eritem, durere) sunt mai frecvente în cazul MCV4. Reacțiile majore sunt rare. A fost raportată o potențială legătură între sindromul Guillain-Barré și vaccinul MCV4, dar în prezent se recomandă utilizarea sa continuă, deoarece beneficiul prevenirii consecințelor grave ale bolii meningococice depășește riscul teoretic de a dezvolta sindromul Guillain-Barré.	Persoanele cu antecedente de reacții adverse la anatoxina difterică nu trebuie să primească MCV4, deoarece proteina conjugată utilizată este anatoxina difterică.
Pneumococic (polisaharidic)	Reacțiile ușoare, localizate (eritem și hipersensibilitate) apar la până la 50% dintre receptori, dar reacțiile generalizate sunt neobișnuite. De asemenea, revaccinarea la cel puțin cinci ani de la vaccinarea inițială este însoțită de reacții localizate și ușoare, care dispar spontan, dar nu și de reacții generalizate.	Revaccinarea nu este recomandată celor care au prezentat o reacție severă (anafilaxie sau reacție de Arthus) la vaccinul inițial.
Tetanus, difterie și tuse convulsivă	Minime În special durere la locul injectării	Orice antecedente de anafilaxie la componentele vaccinului sau antecedente de encefalită inexplicabilă în primele șapte zile de la administrarea unui vaccin care conține componente pertussis.

(continúa)

Tabelul 30-13. Reacții adverse și contraindicații ale vaccinurilor. *(Continuare)*

Vaccin	Efecte adverse	Contraindicații
Varicelă	Aceste reacții pot apărea până la patru până la șase săptămâni după vaccinare. Hipersensibilitatea și eritemul la locul injectării apar în 25% din cazuri, febra în 10-15% și o erupție maculopapulară circumscrisă sau veziculară în 5%. Un procent mai mic de cazuri prezintă eritem difuz, aproape întotdeauna cu cinci sau mai puține leziuni veziculare. Virusul se poate răspândi de la persoanele vaccinate la persoanele susceptibile, dar riscul acestei transmiteri, chiar și la persoanele imunocompromise, este destul de mic, iar boala, atunci când apare, este ușoară și se vindecă cu aciclovir.	Alergie la neomicină Se evită administrarea la pacienții imunocompromiși, inclusiv la copii și adulți cu HIV sau la femeile însărcinate. Din motive teoretice, se recomandă evitarea administrării salicilaților timp de șase săptămâni după vaccinare (pentru a preveni sindromul Reye).
Zoster	Reacții ușoare limitate la zona locală Deși teoretic este posibilă transmiterea virusului la contactele susceptibile, nu au fost publicate astfel de cazuri.	Prezența imunodeficienței primare sau dobândite (leucemie , limfom, cancer care se răspândește la măduva osoasă, HIV) Tratament cu imunosupresoare (inclusiv doze mari de corticosteroizi) Sarcina Persoanele care au avut o reacție anafilactoidă la gelatină sau neomicină nu trebuie să primească vaccinul.

[1] Vaccinul antigripal cu virus inactivat poate fi administrat în orice trimestru de sarcină.

[2] Vaccinul este preparat folosind ouă de embrion de găină.

[3] Vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei poate fi administrat pacienților cu antecedente de alergie la ouă, chiar dacă aceasta a fost severă. 4 Deși vaccinarea nu este recomandată femeilor însărcinate, datorită tulpinii vaccinale RA27/3, sindromul rubeolei congenitale nu mai este prezent la copiii femeilor care au fost vaccinate accidental în timpul sarcinii sau în cele trei luni anterioare concepției.

Comitetul pentru Practici de Imunizare (ACIP). Raport de Recomandare MMWR. 23 martie 2007;56(RR-2):1-24. [PMID: 17380109]

Tomblyn M și colab. Ghiduri pentru prevenirea complicațiilor infecțioase la pacienții cu transplant de celule hematopoietice: o perspectivă globală. Prefață. Transplant de măduvă osoasă. Octombrie 2009;44(8):453-5. [PMID: 19861977]

31 Infecția cu HIV și SIDA

Mitchell H. Katz, MD
Dr. Andrew R. Zolopa

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Factori de risc: contact sexual cu o persoană infectată, expunere parenterală prin transfuzii de sânge infectat, utilizarea în comun a acelor sau expunere perinatală .
- Manifestări sistemice notabile, cum ar fi diaforeză, diaree, pierdere în greutate și cașecie.
- Infecții oportuniste datorate scăderii imunității celulare, care adesea pun viața în pericol.
- Cancere extrem de maligne, în special sarcomul Kaposi și limfomul extranodal.
- Manifestări neurologice, inclusiv demență, meningită aseptică și neuropatie.

Informații generale

Când SIDA a fost recunoscută pentru prima dată în Statele Unite în 1981, pacienții au fost identificați prin prezența infecțiilor oportuniste, cum ar fi *pneumonia cu Pneumocystis,* indicând defecte severe ale imunității celulare în absența altor cauze de imunodeficiență. Când a devenit clar că sindromul era cauzat de HIV, a devenit evident că infecțiile oportuniste și neoplasmele rare se aflau la o extremă a spectrului patologic, în timp ce persoanele sănătoase seropozitive se aflau la cealaltă extremă.

Definiția de caz pentru SIDA stabilită *de Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC)* (Tabelul 31-1) include infecțiile oportuniste și cancerele care apar rareori în absența unei imunodeficiențe severe (de exemplu, *pneumonia cu Pneumocystis,* limfomul sistemului nervos central). De asemenea, clasifică ca având SIDA persoanele care au un test pozitiv pentru HIV și anumite infecții și cancere care pot apărea la gazdele imunopozitive, dar sunt mai frecvente la persoanele infectate cu HIV (tuberculoză pulmonară, cancer de col uterin invaziv). Mai multe tulburări nespecifice, inclusiv demența și cactivă (pierdere în greutate documentată), în prezența unui test HIV pozitiv, sunt considerate SIDA. Definiția include criterii pentru diagnosticele definitive și preliminare ale anumitor infecții și tumori. În cele din urmă, se presupune că persoanele cu un test serologic HIV pozitiv care au avut vreodată un număr scăzut de limfocite <200/µL sau un procent de CD4 <14% au SIDA. Includerea persoanelor cu număr scăzut de CD4 ca cazuri de SIDA reflectă recunoașterea faptului că imunodeficiența este caracteristica definitorie a tulburării. Criteriul de evaluare ales de 200 celule/µL se bazează pe mai multe studii de cohortă care au arătat că SIDA se dezvoltă în decurs de trei ani la peste 80% dintre persoanele cu un număr de celule sub acest nivel, în absența unei terapii antiretrovirale (ART *) eficiente* . Definiția din 1993 a fost, de asemenea, extinsă pentru a include pacienții cu un test serologic HIV pozitiv și tuberculoză pulmonară (Fig. 9-5), pneumonie recurentă și cancer de col uterin invaziv. Prognosticul pentru persoanele cu HIV/SIDA s-a îmbunătățit semnificativ de la introducerea terapiei antiretrovirale extrem de active (HAART *)* la mijlocul anilor 1990. O consecință este că mai puține persoane cu HIV vor dezvolta vreodată o infecție sau cancer sau vor avea un număr de CD4 suficient de scăzut pentru a fi clasificate ca având SIDA, ceea ce înseamnă că definiția CDC a devenit o măsură mai puțin utilă a impactului HIV/SIDA în Statele Unite. În schimb, persoanele diagnosticate cu SIDA din cauza unei infecții oportuniste grave, cancer sau imunodeficiență pot fi acum într-o stare bună de sănătate, cu un număr ridicat de CD4, datorită inițierii HAART. Prin urmare, *Administrația Securității Sociale,* precum și majoritatea instituțiilor de servicii sociale, se concentrează pe evaluarea funcțională pentru a identifica persoanele eligibile pentru beneficii, mai degrabă decât pe simpla prezență sau absență a unei afecțiuni definite drept SIDA.

Epidemiologie

Modalitățile de transmitere a HIV sunt similare cu cele ale hepatitei B, în special transmiterea sexuală, parenterală și verticală. Deși anumite practici sexuale (de exemplu, actul sexual anal receptiv) prezintă un risc mult mai mare decât altele (de exemplu, sexul oral), este dificil de cuantificat riscurile per contact. Acest lucru se datorează faptului că studiile privind transmiterea sexuală a infecției cu HIV arată că majoritatea persoanelor cu risc de infecție se angajează în diverse practici sexuale și au mai mulți parteneri, dintre care doar unii pot fi de fapt seropozitivi. Prin urmare, este dificil de determinat ce practică (și ce persoană) a cauzat infecția cu virusul imunodeficienței umane.

Tabelul 31-1. Definiția CDC a cazurilor de SIDA pentru screening la adulți și adolescenți.

Diagnostic definitiv de SIDA (cu sau fără teste de laborator pentru infecția cu HIV)
1. Candidoza esofagului, traheei, bronhiilor sau plămânilor.
2. Criptococoză extrapulmonară.
3. Criptosporidioză cu diaree care persistă mai mult de o lună.
4. Citomegalovirus într-un alt organ decât ficatul, splina sau ganglionii limfatici.
5. Infecție cu herpes simplex care provoacă un ulcer mucocutanat care persistă mai mult de o lună; sau bronșită, pneumonie sau esofagită de orice durată.
6. Sarcomul Kaposi la un pacient cu vârsta < 60 de ani.
7. Limfom cerebral (primar) la un pacient cu vârsta < 60 de ani.
8. Boală diseminată cauzată de *Mycobacterium kansasii sau de* complexul *Mycobacterium avium* (într-o altă locație decât plămânii, pielea sau ganglionii limfatici cervicali sau hilari sau pe lângă aceștia).
9. Pneumonia cu Pneumocystis jiroveci .
10. Leucoencefalopatie multifocală progresivă.
11. Toxoplasmoza cerebrală.
Diagnostic definitiv al SIDA (cu teste de laborator pentru infecția cu HIV)
1. Coccidioidomicoză diseminată (într-un loc diferit sau pe lângă plămâni sau ganglionii limfatici cervicali sau hilari).
2. Encefalopatia HIV.
3. Histoplasmoză diseminată (într-un loc diferit sau pe lângă plămâni sau ganglionii limfatici cervicali sau hilari).
4. Izosporoză cu diaree care persistă mai mult de o lună.
5. Sarcomul Kaposi la orice vârstă.
6. Limfom cerebral (primar) la orice vârstă.
7. Limfom cu celule B, altul decât limfomul non-Hodgkin sau cu fenotip imun necunoscut.
8. Orice boală diseminată de micobacterii, altele decât *Mycobacterium tuberculosis* (într-un alt loc decât sau pe lângă plămâni, piele sau ganglionii limfatici cervicali sau hilari).
9. Boala extrapulmonară *cu M. tuberculosis* .
10. Septicemie recurentă *cu Salmonella (non-typhi)* .
11. Sindromul de epuizare HIV.
12. Număr de limfocite CD4 < 200/| sau un procent de limfocite CD4 < 14%.
13. Tuberculoză pulmonară.
14. Pneumonie recurentă.
15. Cancerul de col uterin invaziv.
Diagnosticul preliminar al SIDA (cu teste de laborator pentru infecția cu HIV)
1. Candidoză esofagiană: a) debut recent al durerii retrosternale la înghițire și b) candidoză orală.
2. Retinită cu citomegalovirus. O constatare caracteristică în examinările oftalmoscopice seriate.
3. Micobacterioză. Specimen de fecale, fluide corporale sau țesuturi, în mod normal sterile, provenit dintr-o altă locație decât plămânii, pielea sau ganglionii limfatici cervicali sau hilari, care prezintă bacili acido-rezistenți ai unei specii neidentificate prin cultură.
4. Sarcomul Kaposi. Leziune eritematoasă sau violacee, asemănătoare plăcilor, pe piele sau pe mucoase.
5. Pneumonie cu Pneumocystis jiroveci : a) antecedente de dispnee la efort sau tuse neproductivă de debut recent (în ultimele trei luni); b) dovezi de infiltrate interstițiale bilaterale difuze la radiografia toracică sau scintigrafia cu galiu și boală pulmonară bilaterală difuză; c) analiza gazelor sanguine arteriale care arată o presiune arterială parțială a oxigenului < 70 mmHg sau o capacitate respiratorie de difuzie scăzută, < 80% din cea prezisă, sau un gradient crescut al presiunii parțiale alveolo-arteriale a oxigenului; și d) nicio dovadă de pneumonie bacteriană.
6. Toxoplasmoză cerebrală: a) apariția recentă a unei anomalii neurologice focale, compatibilă cu afectarea intracraniană sau cu scăderea nivelului de conștiență; b) - imagistica cerebrală care prezintă o leziune cu efect expansiv sau care este evidențiată prin injectarea de substanță de contrast; și c) anticorpi serici împotriva toxoplasmozei sau răspuns bun la tratamentul pentru boala respectivă.
7. Pneumonie recurentă: a) mai mult de o criză într-o perioadă de un an și b) pneumonie acută (simptome, semne sau dovezi radiografice noi, inexistente anterior), diagnosticată de medic pe motive clinice sau radiografice.
8. Tuberculoză pulmonară: a) infiltrate apicale sau miliare și b) răspuns radiografic și clinic la tratamentul antituberculos.

Cu toate acestea, cele mai bune estimări disponibile indică - următoarele riscuri de transmitere a HIV: act anal receptiv, 1:100 până la 1:30; act anal prin inserție, 1:1.000; act vaginal receptiv, 1:1.000; act vaginal prin inserție, 1:10.000; și felație receptivă plus ejaculare, 1:1.000. Riscul transmiterii prin contact a infecției HIV prin alte comportamente, inclusiv felația receptivă fără ejaculare, felația cu inserție și *cunnilingus, este necunoscut.*

Toate calculele riscului de contact presupun că pacientul sursă este infectat cu HIV. Dacă statutul HIV al pacientului sursă este necunoscut, riscul de transmitere este riscul corespunzător înmulțit cu probabilitatea ca pacientul sursă să fie infectat cu HIV. Aceasta poate varia în funcție de practicile de risc, vârstă și regiunea geografică. Se cunosc mai mulți cofactori care cresc riscul de transmitere a HIV în timpul unei anumite întâlniri, inclusiv prezența infecțiilor cu transmitere sexuală inflamatorii sau ulcerative, traumatismele, menstruația și lipsa circumciziei la bărbați.

Riscul de a contracta infecția cu HIV printr-o înțepătură cu un ac contaminat cu sânge infectat este de aproximativ 1 la 300. Factorii care cresc riscul de transmitere includ adâncimea de penetrare, acele cu centrul gol, sângele vizibil pe ac și stadiul avansat al bolii la pacientul sursă. Riscul de transmitere a HIV prin stropi de sânge infectat pe mucoase este necunoscut, dar se presupune că este semnificativ mai mic.

Riscul de a contracta infecția cu HIV prin utilizarea de droguri ilegale, prin împărțirea acelor cu un pacient infectat cu HIV, este estimat la 1 la 150. Utilizarea acelor curate reduce considerabil posibilitatea transmiterii HIV, dar nu o elimină dacă alte obiecte folosite în anumite acte sau ceremonii (accesorii) sunt împărțite cu consumatorii de droguri.

Când se efectuează o transfuzie de sânge de la un donator infectat cu HIV, riscul de transmitere este de 95%. Din fericire , din 1985, testarea serologică a sângelui de la donatori de sânge utilizând *testul imunosorbent legat de enzime (ELISA)* pentru HIV a fost efectuată universal în Statele Unite. Persoanele care au adoptat recent comportamente nesigure (de exemplu, activitate sexuală cu o persoană cu risc de infectare cu HIV, consumul de droguri injectabile) nu mai au voie să doneze sânge, eliminând astfel donațiile de la persoane infectate cu HIV care nu au dezvoltat încă anticorpi (de exemplu, persoanele aflate în perioada „de pauză"). În ultimii ani, testele pentru încărcătura virală și antigenul HIV au fost adăugate la screeningul sanguin pentru a reduce și mai mult transmiterea acestui virus. Cu aceste teste, șansa de transmitere a HIV printr-o transfuzie de sânge este de aproximativ 1 la 1.000.000.

În absența profilaxiei perinatale împotriva HIV, între 13% și 40% dintre sugarii născuți din mame infectate contractează infecția. Riscul este mai mare în cazul nașterii vaginale decât în cazul cezarienei, la femeile cu încărcături virale mai mari și la cele care alăptează. Riscul poate fi redus prin administrarea tratamentului antiretroviral mamei în timpul sarcinii și sugarului imediat după naștere (vezi mai jos).

Nu s-a demonstrat că HIV se transmite prin dispersarea picăturilor respiratorii, prin vectori precum țânțarii sau prin contact ocazional non-sexual.

Se estimează că în Statele Unite există 1.106.400 de americani infectați cu HIV, cu aproximativ 51.000 de noi infecții în fiecare an și aproximativ 468.578 de persoane care trăiesc cu SIDA. Dintre aceștia, 76% sunt bărbați, dintre care 60% au fost expuși la virus prin contact sexual cu alți bărbați, 18% prin consumul de droguri injectabile, 11% prin contact heterosexual și 8% atât prin contact sexual cu alți bărbați, cât și prin consumul de droguri injectabile. Femeile reprezintă 23% dintre persoanele în viață, dintre care 66% au fost infectate prin contact heterosexual și 32% prin consumul de droguri injectabile. Copiii reprezintă mai puțin de 1% din cazurile de infectare în rândul persoanelor de culoare. Persoanele de culoare au suferit un impact disproporționat al epidemiei. Rata calculată a noilor cazuri de SIDA în Statele Unite la 100.000 de locuitori adulți/adolescenți este de 59,2 în rândul subiecților de culoare, 20,4 în rândul latino-americanilor, 8,6 în rândul nativilor americani și nativilor din Alaska, 6,1 în rândul albilor, 4,3 în rândul asiaticilor și 22,3 în rândul celor din Insulele Pacificului.

În general, progresia bolilor asociate HIV este similară la bărbați și femei. Cu toate acestea, există unele diferențe importante. Femeile sunt expuse riscului de complicații ale HIV, inclusiv *vaginită candidozică recurentă,* boală inflamatorie pelvină și displazie cervicală. Tratamentul femeilor infectate cu HIV este complicat de violența îndreptată împotriva lor, sarcină, consumul frecvent de droguri și sărăcie. Deși campaniile pentru „sexul protejat" au redus dramatic ratele de seroconversie în rândul bărbaților care întreține relații sexuale cu bărbați (MSM *)* care locuiesc în zonele metropolitane ale Statelor Unite la mijlocul anilor 1980, s-a observat o revenire la practicile sexuale nesigure în rândul MSM din mai multe orașe mari din SUA și Europa de Vest. Ratele mai mari de sex nesigur par a fi legate de o preocupare mai mică cu privire la transmiterea HIV datorită disponibilității HAART. De asemenea, se pare că un interes mai mic pentru respectarea recomandărilor pentru o activitate sexuală mai sigură și creșterea utilizării metamfetaminei cristaline în rândul anumitor grupuri de risc influențează creșterea practicilor sexuale nesigure.

Se estimează că 33,4 milioane de persoane din întreaga lume sunt infectate cu HIV, transmiterea heterosexuală bidirecțională fiind cel mai frecvent mod de transmitere. În unele zone urbane din Africa Centrală și de Est, până la o treime dintre adulții activi sexual sunt infectați. Riscul mai mare de transmitere prin contact sexual heterosexual în Africa și Asia, comparativ cu Statele Unite, poate fi legat de cofactori precum starea generală de sănătate, prezența ulcerelor genitale, lipsa relativă a circumciziei masculine, numărul de parteneri sexuali și diferitele serotipuri HIV.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor: Rapoarte de supraveghere HIV/SIDA. Disponibile la http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/index.htm .

Hall HI și colab. Grupul de Supraveghere a Incidenței HIV. Estimarea incidenței HIV în Statele Unite. JAMA. 6 august 2008;300(5):520-9. [PMID: 18677024]

Recomandările Grupului de Lucru al Serviciului de Sănătate Publică privind utilizarea medicamentelor antiretrovirale la femeile însărcinate infectate cu HIV pentru sănătatea maternă și intervenții pentru reducerea transmiterii perinatale a HIV-1 în Statele Unite. Ghid din 29 aprilie 2009. Disponibil la http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf

Stevens LM și colab. Pagina pacientului JAMA. Infecția cu HIV: noțiuni de bază. JAMA. 6 august 2008;300(5):614. [PMID: 18677034]

► Cauze

HIV, la fel ca alte retrovirusuri, se bazează pe o enzimă unică, transcriptaza inversă (ADN polimeraza dependentă de ARN), pentru a se replica în celulele gazdă. Celălalt agent patogen major al retrovirusului uman, virusul leucemiei limfotropice T umane (HTLV)-I, este legat de limfom, în timp ce HIV nu este cunoscut ca fiind direct oncogen. Genomul HIV conține gene pentru trei proteine structurale de bază și cel puțin cinci proteine reglatoare diferite; *gag* codifică proteinele antigenului de grup, *pol* codifică polimeraza, iar *env codifică* proteina anvelopei externe. Cea mai mare variabilitate între tulpinile HIV are loc în anvelopă . Deoarece anticorpii îndreptați împotriva anvelopei au activitate de neutralizare, această variabilitate prezintă provocări pentru dezvoltarea vaccinurilor.

Pe lângă virusul comun SIDA (HIV-1), un grup de virusuri înrudite (HIV-2) a fost izolat de la pacienți din Africa de Vest . Acest virus are aceeași organizare genetică ca HIV-1, dar există diferențe semnificative în glicoproteinele sale de anvelopă. Unii adulți infectați dezvoltă boli asemănătoare SIDA, dar rata de progresie la persoanele infectate cu HIV-2 pare a fi mai lentă decât în cazul infecției cu HIV-1. Boala HIV-2 este încă relativ neobișnuită în Statele Unite, dar a devenit mai răspândită în Europa de Vest din cauza migrației din regiunile endemice. Au fost documentate cazuri de boli asemănătoare SIDA care apar în absența infecției cu HIV sau a altor infecții care cauzează imunodeficiență.

Patogenie

Caracteristica definitorie a infecției simptomatice cu HIV este imunodeficiența secundară replicării virale continue . Virusul poate infecta toate celulele care exprimă antigenul T4 (CD4), pe care HIV îl folosește pentru a se atașa de celulă. Receptorii chemokinici (CCR5 și CXCR4) sunt esențiali pentru intrarea virală, iar indivizii cu deleții CCR5 sunt mai puțin predispuși la infectare și, odată infectați, sunt mai predispuși la o progresie lentă a bolii. După ce intră în celulă, HIV se poate multiplica și provoca fuziunea celulară sau moartea. De asemenea, se stabilește o stare latentă, cu integrarea genomului HIV în genomul celulei. Cel mai frecvent infectată celulă este limfocitul helper-inductor CD4, care dirijează multe alte celule din rețeaua imună. Pe măsură ce durata infecției crește, numărul de limfocite CD4 scade. Cu toate acestea, unele dintre defectele imune sunt explicate nu numai prin modificări *cantitative* ale subgrupurilor de limfocite , ci și prin defecte *calitative* ale capacității de răspuns a celulelor CD4 induse de HIV.

Alte celule ale rețelei imune infectate cu HIV includ limfocitele B și macrofagele. Defectul limfocitelor B se datorează parțial funcției dezordonate a limfocitelor CD4. Aceste efecte directe și indirecte pot precipita hipergamaglobulinemia generalizată și, de asemenea, pot suprima răspunsurile limfocitelor B la noi provocări antigenice. Din cauza acestor defecte, imunodeficiența HIV este mixtă. Se observă elemente atât de imunodeficiență umorală, cât și de imunodeficiență celulară, în special la copii. Macrofagele pot acționa ca rezervoare pentru HIV și îl pot disemina către alte organe și sisteme (de exemplu, sistemul nervos central).

Pe lângă efectele imune ale HIV, virusul poate provoca în mod direct o varietate de efecte neurologice . Patologia neurologică apare în mare parte din cauza eliberării de citokine și alte neurotoxine de către macrofagele infectate. Modificările neurotransmițătorilor excitatori și ale influxului de calciu pot contribui la disfuncții neurologice. Infecția directă cu HIV a celulelor tubulare renale și a epiteliului gastrointestinal poate contribui la manifestările infecției în aceste organe și sisteme.

Fiziopatologie

Din punct de vedere clinic, sindroamele care urmează infecției cu HIV pot fi explicate prin unul dintre cele trei mecanisme cunoscute : imunodeficiență, autoimunitate și reacții alergice și de hipersensibilitate.

A. Imunodeficiență

Imunodeficiența este un rezultat direct al efectelor HIV asupra celulelor imune. Se observă diverse infecții și neoplasme, ca și în alte stări de imunodeficiență congenitală sau dobândită. Două caracteristici notabile ale imunodeficienței HIV sunt incidența scăzută a anumitor infecții, cum ar fi listerioza și aspergiloza, și apariția frecventă a unor neoplasme, cum ar fi limfomul sau sarcomul Kaposi. Această ultimă complicație a fost observată în principal la bărbații homosexuali sau bisexuali, iar incidența sa a scăzut constant în primii 15 ani ai epidemiei. Un herpesvirus (KSHV sau HHV-8) provoacă sarcomul Kaposi.

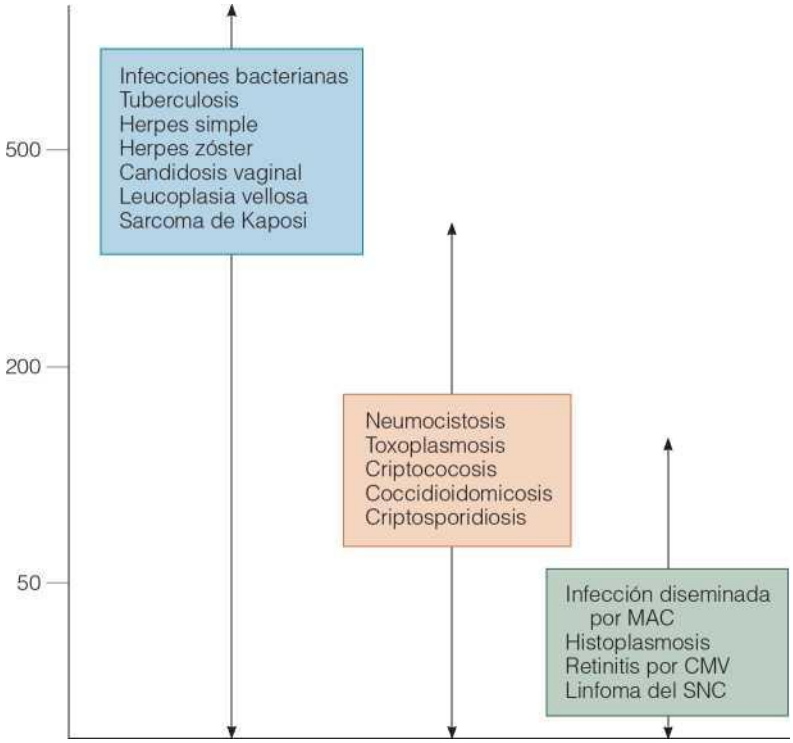
B. Reacții autoimune, alergice și de hipersensibilitate

Autoimunitatea poate apărea ca urmare a afectării funcției imunitare celulare sau a disfuncției celulelor B. Exemplele includ infiltrarea limfocitară a organelor (de exemplu, pneumonita interstițială limfocitară) și producția de autoanticorpi (de exemplu, trombocitopenie imună), fenomene care pot constitui singura afecțiune manifestă clinic sau pot coexista cu imunodeficiență evidentă. În plus, persoanele infectate cu HIV par să aibă rate mai mari de reacții alergice la alergeni necunoscuți, cum ar fi foliculita pustulară eozinofilă („sindromul umflăturii roșii cu mâncărime”), precum și rate crescute de reacții de hipersensibilitate la medicamente (de exemplu, febră și erupții cutanate asemănătoare arsurilor solare observate în reacțiile la trimetoprim-sulfametoxazol).

► Manifestări clinice

Complicațiile infecțiilor și tumorilor maligne legate de HIV afectează aproape fiecare sistem de organe. Strategia generală pentru persoana infectată cu HIV care prezintă simptome implică evaluarea organelor și sistemelor afectate pentru a diagnostica rapid anomalii tratabile. După cum se arată în Figura 31-1, numărul de celule CD4 oferă informații prognostice foarte importante. Anumite infecții pot apărea la orice număr de celule CD4, în timp ce altele apar rareori, cu excepția cazului în care numărul de celule CD4 scade sub un anumit nivel. De exemplu, un pacient cu un număr de celule CD4 de

O hemoleucogramă de 600 celule/pl, tusea și febra pot indica pneumonie bacteriană, dar este foarte puțin probabil să fie vorba de *pneumonie cu Pneumocystis.*



▲ **Figura 31-1.** Relación del recuento de CD4 con la aparición de infecciones oportunistas. MAC, complejo *Mycobacterium avium;* CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central.

A. Semne și simptome

Multe persoane infectate cu HIV rămân asimptomatice ani de zile, chiar și fără tratament antiretroviral, cu o perioadă medie de aproape 10 ani între expunere și debutul SIDA. Atunci când apar simptomele, acestea sunt foarte variabile și nespecifice. Deoarece aproape toate aceste manifestări pot apărea și în cazul altor boli, o combinație de simptome este mai indicativă pentru infecția cu HIV decât orice simptom singular.

Examenul fizic poate fi complet normal. Constatările anormale sunt variate, de la cele complet nespecifice până la cele extrem de specifice infecției cu HIV. Acestea din urmă includ leucoplazia păroasă a limbii, sarcomul Kaposi diseminat și angiomatoza bacilară cutanată. Limfadenopatia generalizată este frecventă în stadiile incipiente ale infecției.

1. Manifestări sistemice. Febra, transpirațiile nocturne și pierderea în greutate sunt simptome frecvente la persoanele infectate cu HIV și pot apărea fără o infecție oportunistă ca și complicație. Cu toate acestea, persoanele cu febră persistentă fără simptome localizate trebuie să fie supuse unei evaluări atente cu radiografie toracică (pneumonia *cu Pneumocystis* se poate manifesta fără simptome respiratorii), hemoculturi bacteriene dacă febra este >38,5°C, antigen criptococic seric și hemoculturi pentru micobacterii. Examinarea sinusurilor paranazale prin CT sau radiografie trebuie luată în considerare în investigarea sinuzitei oculte. Dacă aceste studii sunt normale, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. Antipireticele ajută la prevenirea deshidratării.

Pierderea în greutate este o complicație deosebit de supărătoare a infecției prelungite cu HIV. Pacienții prezintă de obicei o pierdere disproporționată a masei musculare, rezervele de grăsime rămânând intacte sau fiind pierdute într-o măsură mai mică. Mecanismul pierderii în greutate asociate cu HIV nu este pe deplin înțeles, dar pare a fi multifactorial.

Persoanele cu SIDA prezintă adesea anorexie, greață și vărsături, toate acestea putând contribui la pierderea în greutate prin reducerea aportului caloric. În unele cazuri, aceste simptome sunt secundare unei infecții specifice, cum ar fi hepatita virală. Cu toate acestea, în altele, evaluarea simptomelor nu duce la un microorganism patogen specific și se presupune că efectul principal al HIV este cauza. Absorbția slabă duce, de asemenea, la un aport caloric mai mic. Pacienții pot prezenta diaree din cauza infecțiilor bacteriene, virale sau parazitare.

Multe persoane cu SIDA prezintă o rată metabolică crescută, ceea ce exacerbează scăderea aportului caloric. S-a demonstrat că această rată metabolică crescută apare chiar și la persoanele infectate cu HIV asimptomatice, dar se accelerează odată cu progresia bolii și cu infecțiile secundare. La pacienții cu SIDA cu infecții secundare, sinteza proteinelor scade și ea, ceea ce le face dificilă menținerea masei musculare.

Au fost rafinate mai multe măsuri pentru a încetini atrofierea în SIDA. Controlul eficient al febrei scade rata metabolică și poate încetini pierderea în greutate, la fel ca și tratamentul infecțiilor oportuniste subiacente. Suplimentele nutritive cu băuturi hipercalorice permit pacienților cu apetit scăzut să își mențină aportul. Persoanele cu o stare funcțională altfel bună care prezintă pierderi în greutate din cauza grețurilor, vărsăturilor sau diareei refractare pot beneficia de nutriție parenterală totală (NPT). Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că NPT este mai probabil să crească depozitele de grăsime decât să inverseze atrofierea musculară.

Două tratamente medicamentoase utilizate pentru creșterea poftei de mâncare și a greutății sunt acetatul de megestrol, un

progestin (80 mg la fiecare 6 ore) și antiemeticul dronabinol (2,5 până la 5 mg la fiecare 8 ore). Efectele secundare ale acetatului de megestrol sunt mai puțin frecvente, dar au fost raportate tromboembolism, edem, greață, vărsături și erupții cutanate. Euforie, amețeli, paranoia, somnolență și chiar greață și vărsături au fost raportate la 3 până la 10% dintre pacienții care utilizează dronabinol. Dronabinolul conține unul dintre ingredientele active din marijuana fumată, iar mulți pacienți raportează o ameliorare mai bună a grețurilor și o creștere a poftei de mâncare odată cu fumatul de marijuana. În Statele Unite, 13 state permit achiziționarea de marijuana în scopuri medicinale cu o scrisoare de recomandare de la medic. Cu toate acestea, utilizarea și vânzarea de marijuana rămân ilegale conform legislației federale. Curtea Supremă a decis că medicii nu pot fi urmăriți penal pentru recomandarea de marijuana pacienților lor (ar fi o încălcare a libertății de exprimare). Prin urmare, deși recomandarea unui medic nu protejează complet pacienții, scrisorile reduc probabilitatea ca pacienții să fie urmăriți penal pentru consumul de marijuana. Din păcate, nici acetatul de megestrol, nici dronabinolul nu cresc masa corporală.

Două scheme terapeutice care au dus la creșteri ale masei musculare sunt hormonul de creștere și steroizii anabolizanți. Hormonul de creștere, în doză de 0,1 mg/kg/zi (până la 6 mg), administrat subcutanat timp de 12 săptămâni, a produs creșteri modeste ale masei musculare. Tratamentul cu hormon de creștere poate costa până la 10.000 USD pe lună. Steroizii anabolizanți cresc, de asemenea, masa musculară la persoanele infectate cu HIV. Se pare că aceștia funcționează cel mai bine la cei care sunt capabili să efectueze antrenament cu greutăți ridicate. Cele mai frecvente scheme terapeutice instituite sunt enantatul sau cipionatul de testosteron (100 până la 200 mg intramuscular la fiecare două până la patru săptămâni). Sunt disponibile și sisteme transdermice de testosteron (5 mg în fiecare seară) și gel de testosteron (1%; aplicarea unui plic de 5 g [50 mg de testosteron] pe pielea curată și uscată zilnic). S-a demonstrat, de asemenea, că steroidul anabolizant oxandrolonă (20 mg administrat oral în două doze) crește masa musculară.

Greața care provoacă pierdere în greutate este uneori **cauzată** de candidoza esofagiană. Pacienții cu candidoză orală și greață trebuie să primească tratament empiric cu un antifungic oral. Persoanele cu pierdere în greutate și greață de origine necunoscută pot beneficia de utilizarea antiemeticelor înainte de mese (proclorperazină, 10 mg la fiecare 8 ore; metoclopramidă, 10 mg la fiecare 8 ore; sau ondansetron, 8 mg la fiecare 8 ore). Dronabinolul (5 mg la fiecare 8 ore) poate fi, de asemenea, utilizat pentru creșterea poftei de mâncare. Depresia și insuficiența suprarenală sunt două cauze tratabile ale pierderii în greutate.

2. Pneumonie

A. Pneumonia *cu Pneumocystis*. (Vezi și capitolul 36.) Pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci* este cea mai frecventă infecție oportunistă asociată cu SIDA; este o boală dificil de diagnosticat din cauza simptomelor sale nespecifice de febră, tuse și dispnee. Mai mult, severitatea manifestărilor este variabilă, de la febră fără simptome respiratorii până la tuse ușoară sau dispnee sau chiar insuficiență respiratorie evidentă.

Hipoxemia poate fi severă, cu o PaO2 < 60 mmHg. Piatra de temelie a diagnosticului este radiografia toracică. Infiltratele difuze sau perihilare sunt caracteristice, dar se găsesc doar la 66% dintre pacienții cu *pneumonie cu Pneumocystis. Radiografiile toracice normale* se observă la 5 până la 10% dintre persoanele cu această pneumonie, în timp ce restul prezintă infiltrate atipice. Infiltratele apicale sunt adesea observate la persoanele cu pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* care au primit profilaxie cu pentamidină prin nebulizare. Revărsatele pleurale mari sunt rare în această pneumonie; prezența lor sugerează pneumonie bacteriană, alte infecții precum tuberculoza sau sarcomul Kaposi pleural.

Un diagnostic definitiv poate fi stabilit în 50 până la 80% din cazuri utilizând coloranția Wright-Giemsa sau testul cu anticorpi fluorescenți direcți (DFA) pe spută indusă. Inducerea sputei se realizează prin inhalarea unei soluții saline 3% printr-un nebulizator cu ultrasunete. Pacienții trebuie să nu primească alimente timp de 8 ore și să se abțină de la utilizarea pastei de dinți sau a apei de gură înainte de procedură, deoarece acestea pot interfera cu interpretarea testului. Următorul pas pentru pacienții cu teste negative ale sputei, la care *se suspectează încă pneumonia cu Pneumocystis,* ar trebui să fie lavajul bronhoalveolar, o tehnică ce permite diagnosticul în peste 95% din cazuri.

La persoanele cu simptome sugestive pentru *pneumonie cu Pneumocystis,* dar cu o radiografie toracică negativă sau atipică și studii negative ale sputei, alte teste de diagnostic pot oferi informații suplimentare pentru a ajuta la determinarea dacă este indicat lavajul bronhoalveolar. Lactat dehidrogenaza serică este crescută în 95% din cazurile de pneumonie cu Pneumocystis , dar specificitatea acestei constatări este în cel mai bun caz de 75%. O capacitate normală de difuziune a monoxidului de carbon (DLco) sau o tomografie computerizată de înaltă rezoluție a toracelui care nu evidențiază boală pulmonară interstițială face ca un diagnostic de pneumonie cu Pneumocystis să fie foarte puțin probabil . În plus, un număr de CD4 >250 celule/μL în cele două luni anterioare evaluării simptomelor respiratorii face ca un diagnostic de *pneumonie cu Pneumocystis să fie foarte puțin probabil.* Doar 1 până la 5% din cazuri se prezintă cu un număr de CD4 peste acest prag (Fig. 31-1), ceea ce este valabil chiar dacă subiectul a avut anterior o concentrație sub 200 celule/μL, dar aceasta a crescut odată cu tratamentul antiretroviral. Pneumotoraxul poate fi observat la persoanele infectate cu HIV cu antecedente de *pneumonie cu Pneumocystis,* în special dacă au primit tratament cu pentamidină sub formă de nebulizare.

B. Alte boli pulmonare infecțioase. Alte cauze infecțioase ale bolilor pulmonare la pacienții cu SIDA includ pneumoniile bacteriene, micobacteriene și virale. Pneumonia dobândită în comunitate este cea mai frecventă cauză de boală pulmonară la persoanele infectate cu HIV. *Au fost raportate incidențe crescute ale pneumoniei pneumococice cu sepsis și pneumoniei Haemophilus influenzae. Pseudomonas aeruginosa* este un agent patogen respirator important în boala avansată. Incidența infecției *cu Mycobacterium tuberculosis* a crescut semnificativ în zonele metropolitane din cauza infecției cu HIV, precum și în rândul persoanelor fără adăpost. Tuberculoza se dezvoltă la 4% dintre persoanele cu SIDA din Statele Unite, la care infiltratele apicale și boala diseminată apar mai des decât la gazdele imunocompetente. Deși testarea derivatelor proteice purificate (PPD) ar trebui efectuată la toți pacienții infectați cu HIV suspectați de tuberculoză, probabilitatea de anergie crește odată cu numărul mai mic de celule CD4. Deoarece seturile de teste cutanate „anergie" nu clasifică cu exactitate pacienții cu tuberculoză care nu reacționează la PPD, acestea nu sunt recomandate. Tratamentul persoanelor infectate cu HIV cu tuberculoză activă este similar cu cel al pacienților cu tuberculoză fără HIV (Fig. 31-1). Cu toate acestea, rifampicina nu trebuie prescrisă pacienților care primesc indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir sau delavirdină. În aceste cazuri, se poate utiliza rifabutina, dar pot fi necesare ajustări ale dozei în funcție de regimul antiretroviral. Tuberculoza multirezistentă este o problemă majoră în multe zone metropolitane. Respectarea deficitară a medicamentelor antituberculoase prescrise este un factor de risc

semnificativ. Mai multe dintre focarele raportate par a fi legate de transmiterea nosocomială. Apariția rezistenței la medicamente face ca testarea sensibilității la antibiotice să fie esențială pentru toate culturile pozitive. Farmacoterapia individualizată este necesară. Pacienții cu infecție multirezistentă *cu M. tuberculosis* ar trebui să primească cel puțin trei medicamente la care agentul patogen este sensibil. Micobacteriile atipice pot provoca pneumonie la persoanele cu SIDA, cu sau fără boală pulmonară preexistentă, și răspund variabil la tratament. Cultura probelor de spută este necesară pentru a distinge între *M. tuberculosis* și micobacteriile atipice . Dacă cultura prezintă bacili acido-rezistenți, identificarea definitivă poate dura câteva săptămâni folosind tehnici tradiționale. Sondele ADN permit identificarea provizorie, de obicei în câteva zile, cu o cultură pozitivă. În așteptarea unui diagnostic definitiv, medicii ar trebui să trateze pacienții ca și cum ar avea *infecție cu M. tuberculosis.* În cazurile în care riscul de infecție cu micobacterii atipice este foarte mare (de exemplu, persoane fără risc de expunere la tuberculoză și un număr de CD4 <50 celule/μL; vezi Fig. 31-1), medicii pot aștepta un diagnostic definitiv dacă individul are frotiuri negative pentru bacili acido-rezistenți, este stabil clinic și este spitalizat. Izolarea citomegalovirusului (CMV) din lichidul de lavaj bronhoalveolar apare în principal la persoanele cu SIDA, dar nu stabilește un diagnostic definitiv. Diagnosticul pneumoniei cu CMV necesită biopsie; răspunsul la tratament este slab. Histoplasmoza, coccidioidomicoza și criptococul ar trebui, de asemenea, luate în considerare în diagnosticul diferențial al infiltratelor pulmonare inexplicabile.

C. Boli pulmonare neinfecțioase. Cauzele neinfecțioase ale bolilor pulmonare includ sarcomul Kaposi, limfomul non-Hodgkin și pneumonia interstițială. La pacienții cu sarcom Kaposi cunoscut , afectarea pulmonară complică evoluția bolii în aproape 33%. Cu toate acestea, această afectare este rareori manifestarea de prezentare a sarcomului Kaposi. Limfomul non-Hodgkin poate afecta plămânul ca unică localizare, dar mai des implică și alte organe, în special creierul, ficatul și tractul gastrointestinal. Ambele afecțiuni pot prezenta afectare parenchimatoasă nodulară sau difuză, revărsate pleurale și limfadenopatie mediastinală pe radiografiile toracice.

Pneumonita interstițială nespecifică poate imita pneumonia cu Pneumocystis . Pneumonita interstițială *limfocitară* observată la biopsiile pulmonare are o evoluție clinică variabilă . De obicei, acești pacienți prezintă un istoric de tuse ușoară și dispnee, cu o durată de câteva luni; radiografiile toracice arată infiltrate interstițiale. La multe persoane cu această afecțiune, se efectuează biopsii transbronșice în încercarea de a diagnostica *pneumonia cu Pneumocystis.* În schimb, țesutul prezintă inflamație interstițială, variind de la infiltrație limfocitară intensă (indicatoare de pneumonită interstițială limfoidă) până la inflamație mononucleară minoră. Glucocorticoizii pot fi utili la unii pacienți cu boală rezistentă la antiretrovirale.

D. Sinuzită. Sinuzita cronică poate fi o problemă frustrantă pentru persoanele infectate cu HIV, chiar și pentru cele care urmează un tratament antiretroviral adecvat. Simptomele includ congestie și drenaj sinusal, cefalee și febră. Tomografia computerizată sau radiografia pot evidenția implicarea sinusurilor la unii pacienți fără simptome semnificative. Nefumătorii cu drenaj purulent trebuie să primească amoxicilină (500 mg oral la fiecare 8 ore). Fumătorii trebuie tratați cu amoxicilină-clavulanat de potasiu (500 mg oral la fiecare 8 ore) pentru *H. influenzae.* Poate fi necesar un tratament prelungit (trei până la șase săptămâni) cu un antibiotic și guaifenesin (600 mg oral la fiecare 12 ore) pentru a reduce congestia sinusală. Levofloxacina (400 mg oral zilnic) trebuie încercată la pacienții care nu răspund la amoxicilină-clavulanat de potasiu. La unii pacienți, este indicată trimiterea la un otorinolaringolog pentru drenajul sinusal.

3. Implicarea sistemului nervos central. Implicarea sistemului nervos central la persoanele infectate cu HIV poate fi împărțită în leziuni intracerebrale extinse, encefalopatie, meningită și afecțiuni ale măduvei spinării. Prevalența multora dintre aceste complicații a scăzut semnificativ în era HAART.

A. Toxoplasmoza. Este cea mai frecventă cauză a leziunilor expansive la persoanele infectate cu HIV. Simptomele de prezentare pot include cefalee, deficite neurologice focale, convulsii sau alterarea stării mentale. Diagnosticul este aproape întotdeauna provizoriu, bazat pe aspectul caracteristic al studiilor de imagistică cerebrală la o *persoană seropozitivă pentru Toxoplasma.* Toxoplasmoza se prezintă de obicei ca leziuni multiple care se intensifică în timpul administrării contrastului la tomografia computerizată și tind să fie periferice, cu predilecție pentru ganglionii bazali.

Anomaliile izolate sunt mai puțin frecvente în toxoplasmoză. Atunci când o singură leziune este detectată la tomografia computerizată (CT), imagistica RMN poate dezvălui leziuni multiple datorită sensibilității sale mai mari. Dacă un pacient prezintă o singură leziune la RMN și stabilitate neurologică , medicii pot prescrie empiric două săptămâni de tratament pentru toxoplasmoză. Studiul trebuie repetat la sfârșitul tratamentului. Dacă leziunea nu a scăzut în dimensiuni, o biopsie este esențială. Deoarece multe persoane infectate cu HIV au titruri detectabile, un test serologic pozitiv pentru *Toxoplasma* nu confirmă diagnosticul. S-a observat că mai puțin de 3% dintre persoanele cu toxoplasmoză au titruri negative. Prin urmare, titrurile negative *de Toxoplasma* la un pacient infectat cu HIV cu o leziune expansivă ar trebui să determine o căutare intensivă a unui diagnostic alternativ.

B. Limfomul sistemului nervos central. Limfomul non-Hodgkin primar este a doua cea mai frecventă cauză a leziunilor expansive la persoanele infectate cu HIV. Simptomele sunt similare cu cele ale toxoplasmozei. Deși tehnicile imagistice nu pot distinge definitiv între aceste două afecțiuni, limfomul este mai frecvent solitar. Alte leziuni, mai puțin frecvente, trebuie suspectate dacă există antecedente de bacteriemie, un test cutanat pozitiv la tuberculină, fungemie sau consum de droguri injectabile. Aceste anomalii includ *tulburări de nocardie,* abcese bacteriene, tuberculoame și criptococoame.

Tehnicile de biopsie cerebrală stereotactică s-au îmbunătățit, făcând ca această procedură să fie din ce în ce mai importantă pentru diagnosticarea leziunilor cerebrale. Biopsia trebuie luată în considerare cu tărie dacă leziunile sunt solitare sau nu răspund la tratamentul pentru toxoplasmoză, mai ales dacă sunt ușor accesibile. Diagnosticarea limfomului este importantă deoarece mulți pacienți beneficiază de tratament (radioterapie). În viitor, biopsia cerebrală ar putea fi evitată prin utilizarea reacției în lanț a polimerazei (PCR) pe lichidul cefalorahidian pentru a detecta ADN-ul virusului Epstein-Barr, care se găsește în 90% din cazuri.

C. Complexul demenței asociat cu SIDA. Acest diagnostic (- complex cognitiv-motor asociat cu HIV) este unul de excludere și se bazează pe imagistica cerebrală și analiza lichidului cefalorahidian care exclude alte microorganisme patogene. Testarea neuropsihiatrică este utilă pentru a distinge între persoanele cu

demență și cele cu depresie. Persoanele cu complexul demenței asociat cu SIDA au adesea dificultăți în îndeplinirea sarcinilor cognitive și o viteză motorie scăzută; acestea pot observa mai întâi o deteriorare a scrisului de mână. Manifestările demenței pot apărea și dispărea; persoanele experimentează perioade de luciditate și confuzie pe parcursul zilei. Mulți pacienți se ameliorează cu o terapie antiretrovirală eficientă. Anomaliile metabolice, cum ar fi hipoglicemia, hiponatremia și hipoxia, pot induce, de asemenea, modificări ale stării mentale, iar supradozele de medicamente sunt aspecte importante de luat în considerare la acest grup de pacienți. Alte cauze infecțioase mai puțin frecvente ale encefalopatiei includ leucoencefalopatia multifocală progresivă (descrisă mai târziu), CMV, sifilisul și encefalita herpetică simplex.

D. MENINGITA CRIPTOCOCICĂ se prezintă de obicei cu febră și cefalee. Mai puțin de 20% dintre pacienți au meningism. Diagnosticul se bazează pe un test pozitiv de aglutinare cu latex, care detectează antigenul criptococic (sau „CRAG") sau pe o cultură pozitivă în lichidul cefalorahidian pentru *Cryptococcus.* Între 70% și 90% dintre persoanele cu meningită criptococică au un CRAG seric pozitiv. Prin urmare, un rezultat negativ al testului CRAG face ca meningita criptococică să fie puțin probabilă și poate fi util în evaluarea inițială a unui pacient cu cefalee, febră și stare mentală normală. Meningita cu HIV, caracterizată prin pleocitoză limfocitară a lichidului cefalorahidian cu o cultură negativă, este frecventă în stadiile incipiente ale infecției cu HIV.

E. MIELOPATIE HIV . Funcția măduvei spinării se poate deteriora și la persoanele infectate cu HIV. Mielopatia se prezintă cu slăbiciune la nivelul membrelor inferioare și incontinență. Parapareza spastică și ataxia senzorială sunt detectate la examenul neurologic. Mielopatia este de obicei o manifestare tardivă a infecției cu HIV, iar majoritatea pacienților prezintă encefalopatie HIV concomitentă. Evaluarea histopatologică a măduvei spinării relevă vacuolizarea substanței albe. Deoarece mielopatia HIV este un diagnostic de excludere, simptomele afectării trebuie evaluate prin puncție lombară pentru a exclude poliradiculopatia CMV (descrisă mai târziu) și RMN sau CT pentru a exclude limfomul epidural.

F. LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ *(LMP) ESTE* o infecție virală a substanței albe cerebrale, observată la pacienții cu infecție cu HIV foarte avansată. De obicei, provoacă deficite neurologice focale, cum ar fi afazia, hemipareza și cecitatea corticală. Studiile imagistice sugerează cu tărie diagnosticul dacă prezintă leziuni ale substanței albe fără contrast, care nu se răspândesc. Leziunile extinse pot fi dificil de distins de modificările cauzate de HIV. Mai mulți pacienți s-au stabilizat sau s-au ameliorat după începerea terapiei antiretrovirale combinate sau a cidofovirului.

4. Sistemul nervos periferic. Sindroamele sistemului nervos periferic includ polineuropatii inflamatorii, neuropatii senzoriale și mononeuropatii.

O polineuropatie inflamatorie demielinizantă similară sindromului Guillain-Barré se dezvoltă la pacienții infectați cu HIV, aproape întotdeauna înainte de imunodeficiența evidentă. Sindromul se ameliorează în multe cazuri prin plasmafereză, susținând o bază autoimună pentru boală. CMV poate provoca o poliradiculopatie ascendentă caracteristică cu slăbiciune a extremităților inferioare și pleocitoză neutrofilică la analiza lichidului cefalorahidian cu o -cultură bacteriană negativă. Mielita transversă poate fi observată în prezența herpesului zoster sau a CMV.

Neuropatia periferică este frecventă la persoanele care trăiesc cu HIV. De obicei, pacienții prezintă parestezii, furnicături și durere la nivelul extremităților inferioare. Aceste simptome sunt disproporționate față de rezultatele evaluării senzoriale și motorii generale. Pe lângă infecția cu HIV, cea mai frecventă cauză este terapia antiretrovirală anterioară cu stavudină sau didanozină. Pacienții care raportează aceste simptome ar trebui să fie trecuți la o medicație alternativă, atunci când este posibil. Se recomandă prudență la administrarea acestor medicamente persoanelor cu antecedente de neuropatie periferică. Din păcate, neuropatia indusă de medicamente nu se rezolvă întotdeauna la întreruperea agentului cauzal. Pacienții cu boală avansată pot prezenta, de asemenea, neuropatie periferică, chiar dacă nu au primit niciodată terapie antiretrovirală. Evaluarea ar trebui să excludă alte cauze ale neuropatiei senzoriale, cum ar fi alcoolismul, bolile tiroidiene, deficitul de vitamina B12 $_{și}$ sifilisul.

Tratamentul neuropatiei periferice are ca scop ameliorarea simptomatică. Inițial, se administrează gabapentină (începând cu 300 mg la culcare și crescând la 300 până la 900 mg pe cale orală, de trei ori pe zi).

5. Manifestări reumatologice. Artrita, care afectează articulații individuale sau multiple, cu sau fără revărsat, a fost frecvent observată la persoanele infectate cu HIV. Articulațiile mari sunt cel mai frecvent afectate. Deși cauza artritei asociate cu HIV este necunoscută, aproape toți pacienții răspund la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Persoanele cu revărsat măsurabil, în special dacă articulația este caldă sau eritematoasă, trebuie supuse unei puncții articulare urmate de o cultură fluidă pentru a exclude artrita supurativă, precum și bolile fungice și micobacteriene.

Mai multe sindroame reumatologice, inclusiv artrita reactivă (sindromul Reiter), artrita psoriazică, sindromul de ochi uscat și lupusul eritematos sistemic, au fost raportate la pacienții infectați cu HIV (Capitolul 20). Cu toate acestea, nu se știe dacă prevalența este mai mare decât în populația generală. Au fost raportate cazuri sporadice de necroză avasculară a capului femural, de obicei în contextul unei boli avansate cu infecție de lungă durată și la persoanele care primesc terapie antiretrovirală pe termen lung. Cauza nu a fost definită, dar poate fi de natură multifactorială.

6. Miopatie. Miopatiile sunt mai puțin frecvente în era terapiei antiretrovirale eficiente, dar pot fi asociate cu infecția cu HIV sau cu tratamentul antiretroviral, în special cu utilizarea zidovudinei (azidotimidină [AZT]). Slăbiciunea musculară proximală este frecventă, iar pacienții pot prezenta grade diferite de sensibilitate musculară. Miopatia asociată cu HIV poate fi distinsă de miopatia indusă de zidovudină prin biopsie musculară și trebuie luată în considerare la pacienții pentru care terapia medicamentoasă continuă este esențială.

7. Retinită. Modificările vizuale trebuie evaluate imediat la persoanele infectate cu HIV. Retinita cu CMV, caracterizată prin hemoragii perivasculare și exudate albicioase, păroase, este cea mai frecventă infecție retiniană la persoanele cu SIDA și poate progresa rapid. În schimb, exudatele bumbace, care sunt, de asemenea, frecvente la pacienții infectați cu HIV, sunt benigne, se rezolvă spontan și apar ca leziuni mici, slab delimitate, albicioase, fără exudat sau hemoragie. Această diferențiere poate fi uneori dificilă pentru nespecialiști, iar pacienții cu modificări vizuale trebuie consultați de un oftalmolog. Alte afecțiuni retiniene mai puțin frecvente includ infecțiile cu virusul herpes simplex și toxoplasmoza.

8. Leziuni orale. Prezența candidozei orale sau a leucoplaziei

păroase este semnificativă din mai multe motive. În primul rând , aceste leziuni sunt puternic sugestive pentru infecția cu HIV la pacienții fără o altă cauză evidentă de imunodeficiență. În al doilea rând, mai multe studii au indicat faptul că persoanele cu candidoză au o rată ridicată de progresie către SIDA, chiar și după ajustarea statistică pentru numărul de celule CD4.

Leucoplazia păroasă este cauzată de virusul Epstein-Barr. Leziunea nu este de obicei problematică și uneori se vindecă spontan. Leucoplazia păroasă apare de obicei ca o leziune albă pe suprafața laterală a limbii. Poate fi plată sau ușor ridicată, cel mai adesea ridată și are linii verticale paralele cu proiecții fine sau grosiere („păroasă"). Candidoza orală poate fi deranjantă; mulți pacienți prezintă un gust neplăcut sau uscăciune a gurii. Se recunosc două tipuri importante de candidoză orală: pseudomembranoasă (plăci albe detașabile) și eritematoasă (plăci roșii friabile). Tratamentul constă în medicamente topice, cum ar fi clotrimazolul în comprimate de 10 mg (o dată, patru sau cinci ori pe zi). Pacienții cu candidoză care nu răspund la antifungicele topice pot fi tratați cu fluconazol (50 până la 100 mg oral, o dată pe zi, timp de trei până la șapte zile). Supresia prelungită a candidozei orale cu fluconazol a fost legată de apariția unor forme rezistente la toți compușii azolici disponibili și, prin urmare, trebuie evitată, cu excepția cazurilor foarte recurente.

Cheilita angulară (fisuri pe părțile laterale ale gurii) este, de obicei, cauzată de *Candida* și poate fi tratată topic cu cremă de ketoconazol (2%) la fiecare 12 ore.

Afectarea gingivală este frecventă la persoanele infectate cu HIV și pare să se datoreze unei creșteri excesive a microorganismelor . Aproape întotdeauna răspunde la curățarea dentară profesională și la clătirile cu clorhexidină. La unele persoane infectate cu HIV se dezvoltă gingivită sau parodontită foarte pronunțată, care ar trebui să primească antibiotice pentru a le proteja de flora orală anaerobă (de exemplu, metronidazol, 250 mg la fiecare 6 ore timp de patru sau cinci zile) și să fie trimise la chirurgi orali și maxilo-faciali cu experiență în aceste patologii.

Aftele sunt dureroase și pot perturba alimentația. Acestea se tratează cu fluocinonidă (unguent 0,05% amestecat 1:1 cu Orabase, aplicat de șase ori pe zi pe ulcer). Pentru leziunile greu accesibile, pacienții trebuie să utilizeze clătiri cu dexametazonă (0,5 mg în 5 ml de elixir de trei ori pe zi). Durerea ulcerelor poate fi ameliorată cu un anestezic nebulizat (lidocaină 10%). Pentru persoanele cu ulcere rezistente la tratament, talidomida a fost utilă în doze inițiale de 50 mg oral în fiecare zi, crescând la 100 până la 200 mg zilnic. Trebuie administrată numai celor fără risc de fertilitate. Cele mai frecvente efecte secundare sunt sedarea și neuropatia periferică. Alte leziuni observate la nivelul gurii persoanelor infectate cu HIV includ sarcomul Kaposi (de obicei al palatului moale) și negii.

9. Manifestări gastrointestinale

A. Esofagită candidozică. (Vezi și Capitolul 15.) Candidoza esofagiană este o infecție frecventă la pacienții cu SIDA. La pacienții cu simptome caracteristice, se inițiază tratamentul antifungic empiric cu fluconazol (200 mg zilnic timp de 10 până la 14 zile). Evaluările suplimentare pentru a ajuta la identificarea altor cauze ale esofagitei (herpes simplex, CMV) sunt rezervate pacienților care nu prezintă ameliorări cu tratamentul antifungic.

B. Boli hepatice. Studiile de autopsie au arătat că ficatul este un loc frecvent al infecțiilor și neoplasmelor la persoanele infectate cu HIV. Cu toate acestea, multe dintre aceste infecții sunt clinic asimptomatice. Medicii pot observa niveluri crescute de fosfatază alcalină și aminotransferaze în analizele de rutină ale chimiei sângelui. Bolile micobacteriene, CMV, virusurile hepatitei B și C și limfomul provoacă boli hepatice, care se pot prezenta cu grade variabile de greață, vărsături, dureri abdominale în cadranul superior drept și icter. Sulfonamidele, medicamentele imidazolice, medicamentele antituberculoase, pentamidina, claritromicina și didanozina au fost, de asemenea, asociate cu hepatita. Pacienții infectați cu HIV cu hepatită cronică pot prezenta o progresie mai rapidă a bolii hepatice din cauza imunodeficienței concomitente sau a hepatotoxicității din cauza terapiei antiretrovirale. Biopsia hepatică percutanată este utilă în diagnosticarea bolilor hepatice, dar unele cauze comune (de exemplu, *complexul Mycobacterium avium,* limfom) pot fi diagnosticate cu proceduri mai puțin invazive (de exemplu, hemocultură, biopsie a unui loc mai accesibil). Întrucât pacienții trăiesc mai mult datorită progreselor în terapia antiretrovirală , bolile hepatice avansate și insuficiența hepatică cauzate de hepatita cronică activă B sau C sunt cauze tot mai mari de morbiditate și mortalitate. Persoanele infectate atât cu HIV, cât și cu hepatita B ar trebui tratate cu scheme antiretrovirale care includ medicamente active împotriva ambelor virusuri (de exemplu, lamivudină [3TC], emtricitabină [FTC], tenofovir [TDF]). Tratamentul persoanelor infectate cu HIV cu hepatita C utilizând peginterferon a demonstrat eficacitate, deși mai puțin decât la persoanele neinfectate cu HIV. De asemenea, acești pacienți sunt mai predispuși să tolereze terapia cu peginterferon mai puțin bine decât persoanele neinfectate cu HIV. Transplanturile hepatice au fost efectuate cu succes la subiecții infectați cu HIV, o procedură cu cea mai mare probabilitate de succes la persoanele cu număr de celule CD4 >100 celule/pl și încărcături virale nedetectabile.

C. Boli biliare. Colecistita se dezvoltă cu manifestări similare cu cele observate la gazdele imunopozitive, dar aproape întotdeauna fără calculi biliari. Colangita sclerozantă și stenoza papilară au fost, de asemenea, raportate la persoanele infectate cu HIV. Sindromul se prezintă de obicei cu greață severă, vărsături și dureri abdominale în cadranul superior drept. Testele funcției hepatice arată, în general, o creștere disproporționată a fosfatazei alcaline în raport cu aminotransferazele. Deși canalele dilatate pot fi observate la ecografie, diagnosticul se pune prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică (ERCP), care relevă neregularități intraluminale în canalele intrahepatice proximale cu „amputarea" ramurilor ductale terminale. Stenoza distală a canalului biliar comun la nivelul papilei este adesea observată în cazul acestui sindrom. Se crede că CMV, *Cryptosporidium* și microsporidiile cauzează acest sindrom.

D. Enterocolita este o problemă frecventă la persoanele infectate cu HIV. Microorganismele care cauzează enterocolita includ bacterii *(Campylobacter, Salmonella, Shigella),* virusuri (CMV, adenovirus) și protozoare *(Cryptosporidium, Entamoeba histolytica* , *Giardia* , *Isospora* , microsporidii). HIV în sine poate provoca enterocolită. Mai multe dintre microorganismele care cauzează enterocolită la persoanele infectate cu HIV produc, de asemenea, diaree la gazdele imunocompetente. Cu toate acestea, pacienții infectați cu HIV tind să prezinte simptome mai severe și cronice, inclusiv febră mare și dureri abdominale severe, care pot imita o boală abdominală acută foarte gravă. Bacteriemia și bolile biliare concomitente sunt, de asemenea, mai frecvente în enterocolita la persoanele infectate cu HIV. Au fost raportate recidive de enterocolită după tratamentul adecvat al infecțiilor *cu Salmonella* și *Shigella.*

Datorită varietății largi de microorganisme care cauzează - enterocolită, cultura scaunului și examenele fecale multiple pentru ouă și paraziți (inclusiv colorare acidă modificată pentru

Cryptosporidium) sunt esențiale. La pacienții cu *Cryptosporidium într-o probă de scaun care prezintă o ameliorare a simptomelor în decurs de o lună, nu trebuie pus diagnosticul de SIDA, deoarece microorganismul provoacă diaree care se rezolvă spontan la persoanele HIV-negative. Mai des, pacienții infectați cu HIV cu* tulpini *de Cryptosporidium* prezintă enterocolită persistentă și diaree apoasă profuză.

au fost perfecționate tratamente eficiente pentru infecția cu Cryptosporidium. Cel mai bun tratament pentru criptosporidioză este întărirea funcției imunitare cu terapie antiretrovirală eficientă. Diareea poate fi tratată simptomatic cu difenoxilat cu atropină (unul sau două comprimate administrate oral la fiecare 6 până la 8 ore). Cei care nu răspund la tratament pot primi acid paregoric cu bismut (5 până la 10 ml administrat oral la fiecare 6 până la 8 ore). S-a demonstrat că octreotida în doze crescătoare (începând cu 0,05 mg administrat subcutanat la fiecare 8 ore timp de 48 de ore) ameliorează simptomele la aproape 40% dintre pacienții cu diaree idiopatică asociată cu HIV sau diaree legată de *Cryptosporidium* .

Persoanele cu teste de scaun negative și simptome persistente - trebuie evaluate prin colonoscopie și biopsie. Persoanele ale căror simptome durează mai mult de o lună fără o cauză identificată a diareei sunt considerate a avea un diagnostic preliminar de enteropatie SIDA și pot răspunde la terapia antiretrovirală eficientă. Endoscopia gastrointestinală superioară cu biopsie a intestinului subțire nu este recomandată ca parte de rutină a evaluării.

E. ALTE BOLI. Două alte anomalii gastrointestinale importante la pacienții infectați cu HIV sunt gastropatia și malabsorbția. S-a demonstrat că unele persoane infectate cu HIV produc insuficient acid gastric și, prin urmare, nu pot absorbi medicamente care necesită un mediu stomacal sănătos. Această producție scăzută de acid poate explica parțial susceptibilitatea lor la *Campylobacter, Salmonella* și *Shigella,* toate acestea fiind microorganisme sensibile la acid. Nu există dovezi că infecția *cu Helicobacter pylori* este mai frecventă la persoanele infectate cu HIV.

Sindromul de malabsorbție apare frecvent la pacienții infectați cu HIV; poate fi cauzat de infecția intestinului subțire cu *complexul M. avium, Cryptosporidium* sau microsporidii.

10. Manifestări endocrine. Hipogonadismul este probabil cea mai frecventă anomalie endocrină la bărbații infectați cu HIV. Glandele suprarenale sunt, de asemenea, frecvent afectate la pacienții cu SIDA. Anomaliile demonstrate la autopsie includ infecția (în special cu CMV și *complexul Mycobacterium avium),* infiltrarea sarcomului Kaposi, leziunile hemoragice și suspiciunea de autoimunitate. Prevalența insuficienței suprarenale semnificative clinic este scăzută. Pacienții cu simptome sugestive trebuie supuși unui test de stimulare cu cosintropină.

Deși deficitul evident de cortizol este rar, un defect izolat în metabolismul mineralocorticoizilor poate duce la pierdere de sare și hiperkaliemie. Acești pacienți trebuie tratați cu fludrocortizonă (0,1 până la 0,2 mg zilnic).

Persoanele cu SIDA par să prezinte anomalii ale testelor funcției tiroidiene care diferă de cele cu alte boli cronice. S-a demonstrat că persoanele afectate de SIDA au concentrații crescute de triiodotironină (T3), tiroxină (T4) și globulină care leagă hormonul tiroidian, precum și

11. Manifestări cutanate. Manifestările cutanate observate frecvent la acești pacienți sunt grupate în dermatite virale, bacteriene, fungice, neoplazice și nespecifice.

Infecțiile cu virusul herpes simplex se dezvoltă mai frecvent, tind să fie mai severe și sunt mai susceptibile de a se răspândi la persoanele cu SIDA, comparativ cu cele cu un răspuns imunitar bun. Din cauza riscului de boală progresivă locală, toate focarele de herpes simplex trebuie tratate cu aciclovir (400 mg oral de trei ori pe zi până la vindecare, de obicei în decurs de șapte zile), famciclovir (500 mg oral la fiecare 12 ore până la vindecare) sau valaciclovir (500 mg oral la fiecare 12 ore până la vindecare). Pentru a preveni complicațiile cauzate de focare, mulți medici recomandă terapie supresivă la pacienții infectați cu HIV cu antecedente de herpes recurent; opțiunile includ aciclovir (400 mg oral la fiecare 12 ore), famciclovir (250 mg oral la fiecare 12 ore) și valaciclovir (500 mg oral o dată pe zi). Un studiu randomizat efectuat pe femei infectate cu virusul herpes simplex și HIV a arătat că tratamentul supresor cu valaciclovir în doză de 500 mg administrat oral de două ori pe zi a scăzut concentrațiile plasmatice și genitale ale ARN-ului HIV-1, sugerând posibilitatea ca tratamentul supresor să reducă transmiterea virusului imunodeficienței umane.

Zona zoster este o manifestare frecventă a infecției cu HIV. Ca și în cazul infecțiilor cu herpes simplex, persoanele cu zona zoster trebuie **tratate** cu aciclovir pentru a preveni diseminarea (800 mg oral la fiecare 6 până la 8 ore, timp de șapte zile). Un tratament alternativ este famciclovirul (500 mg oral la fiecare 8 ore) sau valaciclovirul (500 mg la fiecare 8 ore). Cultura leziunilor veziculare este necesară dacă există vreo îndoială cu privire la originea lor, deoarece herpesul simplex răspunde la doze mult mai mici de aciclovir. Zona zoster diseminată și afectarea oculară trebuie tratate cu aciclovir intravenos (10 mg/kg la fiecare 8 ore, timp de șapte până la 10 zile), mai degrabă decât cu aciclovir oral.

Poxvirus molluscum contagiosum apare la persoanele infectate cu HIV și la alte persoane cu imunodeficiență. Leziunile papulare cărnoase, umbilicate, caracteristice tind să se răspândească pe față și gât și trebuie tratate cu azot lichid topic.

Stafilococul este cea mai frecventă cauză bacteriană a afectării pielii la persoanele infectate cu HIV și provoacă frecvent **foliculită** , **abcese superficiale (furunculoză)** sau **impetigo bulos** . Deoarece există raportări de diseminare cu sepsis, trebuie încercat un tratament intensiv al acestor leziuni. Foliculita este tratată inițial cu clindamicină topică sau mupirocină, iar pacienții pot beneficia de spălări regulate cu un săpun antibacterian, cum ar fi săpunul de clorhexidină. Mupirocina intranazală a fost utilizată cu succes - pentru decolonizarea stafilococică și în alte contexte. La persoanele infectate cu HIV cu infecții stafilococice recurente, trebuie luată în considerare administrarea săptămânală de mupirocină intranazală, pe lângă îngrijirea topică și antibioticele sistemice. Abcesele necesită adesea incizie și drenaj; acestea pot necesita, de asemenea, antibiotice antistafilococice. Datorită frecvenței ridicate a infecțiilor cutanate cu Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA) la persoanele infectate *cu HIV* , este esențială cultura leziunii înainte de inițierea tratamentului stafilococic empiric. Deși există foarte puțină experiență în tratarea MRSA cu antibiotice orale, tratamentul empiric recomandat în prezent constă în trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimat de 800 mg sulfametoxazol administrat oral la fiecare 12 ore) sau doxiciclină (100 mg administrat oral la fiecare 12 ore), cu monitorizare atentă.

Angiomatoza bacilară este o entitate clinică bine descrisă la pacienții infectați cu HIV, cauzată de două microorganisme strâns înrudite: *Bartonella henselae* și *Bartonella quintana* . Epidemiologia acestor infecții sugerează transmiterea zoonotică prin intermediul puricilor de la pisicile domestice infectate. Cea mai frecventă manifestare constă în leziuni cutanate ridicate, roșiatice, foarte vascularizate, care pot imita sarcomul Kaposi. Febra este o manifestare frecventă a acestei infecții; au fost raportate și afectări

osoase, ganglionare și hepatice. Infecția răspunde la doxiciclină, 100 mg oral la fiecare 12 ore, sau eritromicină, 250 mg oral la fiecare 6 ore. Tratamentul este continuat timp de cel puțin 14 zile, iar pacienții grav bolnavi cu afectare viscerală îl pot necesita timp de luni de zile.

Majoritatea **exantemelor fungice** care afectează persoanele cu SIDA sunt cauzate de dermatofiți și *Candida.* Acestea sunt cele mai frecvente în zona inghinală, dar pot apărea oriunde pe corp. Exantemele fungice răspund, în general, bine la clotrimazolul topic (1% la fiecare 12 ore) sau ketoconazolul (2% la fiecare 12 ore).

Dermatita seboreică este mai frecventă la persoanele infectate cu HIV. Exciziile dermatitei seboreice au relevat prezența *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*), indicând faptul că aceasta provine din această ciupercă. În concordanță cu izolarea ciupercii, constatarea clinică este că dermatita seboreică răspunde bine atât la clotrimazolul topic (cremă 1%), cât și la hidrocortizon (cremă 1%).

Xeroza este posibilă la pacienții infectați cu HIV cu mâncărime intensă. Este posibil să nu apară erupții cutanate sau excoriații nespecifice din cauza scărpinatului. Tratamentul constă în administrarea de emolienți (de exemplu, cremă de bază absorbantă) și loțiuni antipruriginoase (de exemplu, camfor 9,5% și mentol 0,5%).

Psoriazisul poate fi foarte sever la persoanele infectate cu HIV. Fototerapia și etretinatul (0,25 până la 9,75 mg/kg/zi, administrat oral, în doze divizate) sunt indicate pentru cazurile rezistente la tratament , în colaborare cu un dermatolog. Metotrexatul trebuie evitat din **cauza** imunodeficienței subiacente.

12. Cancere asociate cu HIV. Patru tipuri de cancer sunt incluse în prezent în clasificarea SIDA a CDC: sarcomul Kaposi, limfomul non-Hodgkin, limfomul cerebral primar și carcinomul cervical invaziv. Studiile epidemiologice au arătat că, între 1973 și 1987, în rândul bărbaților necăsătoriți din San Francisco, riscul de sarcom Kaposi a crescut de peste 5.000 de ori, iar riscul de limfom non-Hodgkin de peste 10 ori. Incidența crescută a acestor tipuri de cancer se poate datora imunității mediate celular afectate.

Leziunile **sarcomului Kaposi** pot apărea oriunde pe corp; examinarea atentă a pleoapelor, conjunctivei, lobilor urechilor, palatului și pliurilor digitale este esențială pentru a localiza orice leziuni oculte. La persoanele cu pielea deschisă la culoare, leziunile carcinomului Kaposi sunt papulare sau nodulare, de culoare violacee și nu se albesc (Fig. 6-41). La persoanele cu pielea închisă la culoare, leziunile pot apărea mai maronii. În gură, acestea sunt aproape întotdeauna papule pe palat, deși pot fi observate și leziuni exofitice ale limbii și gingiilor. Leziunile sarcomului Kaposi pot fi confundate cu alte leziuni vasculare, cum ar fi angioamele și granuloamele piogene. Afectarea viscerală (de exemplu, gastrointestinală, pulmonară) apare la aproximativ 40% dintre pacienții cu sarcom Kaposi cutanat. Boala cutanată sau viscerală cu progresie rapidă este cel mai bine tratată cu chimioterapie sistemică. Doxorubicina încapsulată lipozomal, administrată intravenos la fiecare trei săptămâni, oferă o rată de răspuns de aproape 70%. Interferonul ***alfa*** (10 milioane de unități administrate subcutanat de trei ori pe săptămână) este activ și împotriva sarcomului Kaposi. Cu toate acestea , simptome precum starea de rău și anorexia limitează utilitatea acestui tratament. Persoanele cu forme mai ușoare de sarcom Kaposi nu necesită tratament specific, deoarece leziunile se ameliorează în general și se pot remite complet cu terapie antiretrovirală. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că leziunile pot fi exacerbate la inițierea terapiei antiretrovirale, probabil ca urmare a procesului de reconstituire imună (vezi Reacții inflamatorii, mai jos).

Limfomul non-Hodgkin la persoanele infectate cu HIV tinde să fie extrem de malign. Cancerul își are originea adesea în limfocitele B și este caracterizat prin tumori difuze cu celule mari. În peste 70% din cazuri, cancerele sunt extraganglionare.

Prognosticul pentru pacienții cu limfom non-Hodgkin generalizat depinde în principal de gradul de imunodeficiență la momentul diagnosticării. Persoanele cu număr mare de celule CD4 au o evoluție mult mai bună decât cele diagnosticate într-un stadiu ulterior al bolii. Pacienții cu limfom primar al sistemului nervos central sunt tratați cu radioterapie. Răspunsul la tratament este bun, dar înainte de disponibilitatea HAART, aproape toți pacienții decedau în câteva săptămâni de la diagnostic din cauza bolii subiacente. Boala generalizată este tratată cu chimioterapie. Un regim comun constă în CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison) și M-BACOD modificat (metotrexat, bleomicină, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină și dexametazonă). Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF; filgrastim) este utilizat pentru a menține numărul de leucocite din sânge cu acest din urmă regim. Chimioterapia intratecală este administrată pentru a preveni sau trata afectarea meningeală.

Deși **limfomul Hodgkin** nu este inclus în definiția SIDA stabilită de CDC, studiile au arătat că infecția cu HIV este asociată cu o creștere de cinci ori a incidenței limfomului Hodgkin. Persoanele infectate cu HIV cu limfom Hodgkin sunt mai predispuse la subtipuri de limfom Hodgkin cu celularitate mixtă și limfocite scăzute și solicită asistență medicală într-un stadiu avansat al afecțiunii.

Displazia anală și carcinomul cu celule scuamoase au fost observate la bărbații și femeile infectate cu HIV. Aceste anomalii sunt puternic corelate cu infecțiile anterioare cu virusul papiloma uman (HPV). Deși mulți bărbați infectați raportează un istoric de veruci anale sau au veruci vizibile, un procent semnificativ prezintă infecție asimptomatică cu HPV. Studiile citologice (frotiu Papanicolaou) și studiile ADN-ului HPV pot fi efectuate cu ușurință pe probe de tampon anal. Din cauza riscului de progresie de la displazie la cancer la pacienții imunocompromiși, unii experți sugerează ca toate persoanele infectate cu HIV să fie supuse anual unor tamponații anale pentru examinare citologică. Un frotiu Papanicolau anal se obține prin rotirea unui tampon Dacron umezit, de aproximativ 2 cm lungime, în canalul anal. Tamponul este apoi plasat imediat într-o sticlă de citologie. Cu toate acestea, nu există dovezi că detectarea cancerului anal folosind frotiurile Papanicolau scade incidența cancerului invaziv.

HPV pare a fi, de asemenea, un agent cauzator în **displazia și neoplazia cervicală** . Incidența și tabloul clinic al bolii cervicale la femeile infectate cu HIV sunt descrise mai târziu.

13. Manifestări ginecologice. Candidoza vaginală, displazia și neoplazia cervicală și boala inflamatorie pelvină sunt mai frecvente la femeile infectate cu HIV decât la alte paciente. Aceste manifestări tind, de asemenea, să fie mai severe atunci când apar în asociere cu infecția cu HIV. Îngrijirea ginecologică frecventă este necesară pentru femeile infectate cu HIV. Candidoza vaginală poate fi tratată cu medicamente topice (Capitolul 36). Cu toate acestea, femeile infectate cu HIV cu candidoză vaginală recurentă sau severă pot necesita tratament sistemic.

Incidența displaziei cervicale la femeile infectate cu HIV este de 40%. Prin urmare, acestea ar trebui să facă frotiuri Papanicolau la fiecare șase luni (spre deosebire de recomandările *Agenției pentru Cercetare și Calitate în Domeniul Sănătății [* AHRQ] de a face frotiuri la fiecare 12 luni). Unii medici recomandă colposcopia sau cervicografia de rutină, deoarece la femeile cu frotiuri Papanicolau negative s-a dezvoltat neoplazie intraepitelială cervicală. Biopsia conică este indicată în cazurile de displazie cervicală severă. Timp de un an după tratamentul pentru un rezultat anormal al frotiului

Papanicolau, femeile ar trebui să facă frotiuri repetate la fiecare trei până la patru luni.

Cancerul de col uterin pare a fi mai agresiv la femeile infectate cu HIV. Majoritatea femeilor cu cancer de col uterin mor din cauza SIDA, mai degrabă decât din cauza bolii în sine. Datorită frecvenței și severității sale, cancerul de col uterin a fost inclus în definiția SIDA de către CDC în 1993.

Deși boala inflamatorie pelvină pare a fi mai frecventă la femeile infectate cu HIV, bacteriologia afecțiunii pare a fi aceeași ca la cele neafectate de virus. În prezent, pacientele infectate cu HIV cu boală inflamatorie pelvină ar trebui tratate cu aceleași scheme terapeutice ca și cele neinfectate (Capitolul 18). Cu toate acestea, spitalizarea este în general recomandată.

14. Boala coronariană. Persoanele infectate cu HIV prezintă un risc mai mare de boală coronariană decât grupul de control de sex și vârstă similare. O parte din acest risc crescut se datorează modificărilor lipidice rezultate în urma terapiei antiretrovirale (vezi secțiunea despre terapia antiretrovirală de mai jos), în special a stavudinei și a majorității inhibitorilor de protează. Cu toate acestea, o parte din risc pare să provină din infecția cu HIV în sine, indiferent de tratament. Este important ca medicii să acorde o atenție deosebită acestei probleme, deoarece manifestarea inițială a bolii coronariene la pacienții infectați cu HIV poate fi moartea subită. Persoanele infectate cu HIV care prezintă simptome de boală coronariană, cum ar fi dureri în piept sau dificultăți de respirație, trebuie evaluate prompt. Medicii trebuie să inițieze un tratament intensiv al...

15. Reacții inflamatorii (sindroame de reconstituire imună). Odată cu inițierea tratamentului antiretroviral antiretroviral (HAART), unii pacienți prezintă reacții inflamatorii care par să rezulte din reconstituirea imună, indicată de o creștere rapidă a numărului de celule CD4. Aceste reacții se pot prezenta cu semne generalizate de febră, diaforeză și stare generală de rău, cu sau fără manifestări mai localizate, care reprezintă adesea prezentări clinice neobișnuite ale infecțiilor oportuniste. De exemplu, a fost raportată vitrită la persoanele cu retinită cu CMV după tratamentul HAART. Infecția *cu M. avium* se poate prezenta ca limfadenită focală sau mase granulomatoase la subiecții care primesc HAART. Paradoxal, tuberculoza se poate agrava cu infiltrate pulmonare noi sau în curs de dezvoltare și limfadenopatie. LMP și meningita criptococică se pot prezenta, de asemenea, atipic. Medicii trebuie să fie atenți la astfel de sindroame, care sunt mai frecvente la persoanele care au început terapia antiretrovirală în contextul unei boli avansate și care prezintă creșteri rapide ale numărului de celule CD4 în timpul tratamentului. Diagnosticul de IRIS este unul de excludere și poate fi stabilit doar după excluderea unei recurențe sau a unei noi infecții oportuniste drept cauză a deteriorării clinice. Tratamentul pentru IRIS este conservator și de susținere, cu glucocorticoizi administrați doar în cazurile de reacții severe. Aproape toate autoritățile din domeniu recomandă continuarea terapiei antiretrovirale, cu excepția cazului în care reacția pune viața în pericol.

B. Date de laborator

Testele specifice HIV includ detectarea anticorpilor și antigenului (Tabelul 31-2). Testul convențional pentru anticorpi HIV se efectuează folosind ELISA. Probele pozitive sunt apoi confirmate cu o metodă diferită (de exemplu, imunoblotting). Sensibilitatea testelor serologice este >99,5%. Specificitatea rezultatelor pozitive cu două tehnici diferite se apropie de 100%, chiar și în grupurile cu risc scăzut. Rezultate fals pozitive pot apărea în cazul testelor de screening, cum ar fi variantele biologice normale sau în legătură cu vaccinarea recentă împotriva gripei sau alte afecțiuni patologice, cum ar fi bolile țesutului conjunctiv. Acestea sunt de obicei recunoscute prin teste de confirmare negative. Tehnicile de biologie moleculară (PCR) arată o incidență ușoară a persoanelor infectate cu HIV (<1%) care nu dezvoltă un răspuns anticorp timp de până la 36 de luni. Cu toate acestea, anticorpii detectabili apar în cadrul testelor serologice la 95% dintre persoane în decurs de șase săptămâni de la infecție.

În prezent, sunt disponibile teste rapide de anticorpi HIV care oferă rezultate în 10 până la 20 de minute și pot fi efectuate la cabinet, chiar și de către personal necalificat și fără un laborator - acreditat de *Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA)* . Persoanele cu un rezultat pozitiv al testului rapid trebuie informate că pot avea infecție cu HIV sau un rezultat fals pozitiv. Testul standard (ELISA, cu confirmare prin imunoblot) este necesar pentru a distinge între aceste două posibilități. Testele rapide sunt deosebit de utile în situațiile în care este necesar un rezultat imediat (de exemplu, o femeie în travaliu care nu a fost testată recent pentru HIV) sau când este puțin probabil ca persoana să revină pentru rezultat.

Constatările de laborator nespecifice ale infecției cu HIV pot include anemia, leucopenia (în special limfopenia) și trombocitopenia în orice combinație, rata crescută de sedimentare a eritrocitelor, hipergamaglobulinemia policlonală și hipocolesterolemia. Anergia cutanată este frecventă .

Sunt disponibili mai mulți markeri de laborator care oferă informații diagnostice și ghidează deciziile terapeutice (Tabelul 31-2). Cel mai frecvent utilizat marker este numărul absolut de limfocite CD4. Pe măsură ce concentrația scade, crește riscul de infecție oportunistă gravă în următorii trei până la cinci ani (Fig. 31-1).

Există numeroase limitări ale utilizării numărării celulelor CD4, cum ar fi variația diurnă, depresia în cazul bolilor intercurente și variația în cadrul laboratoarelor și între acestea. Prin urmare, tendința este mai importantă decât o numărare individuală. Frecvența numărării celulelor CD4 depinde de starea de sănătate a pacientului și de faptul dacă acesta primește sau nu terapie

Cuadro 31-2. Datos de laboratorio de la infección por VIH.

Prueba	Significancia
Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) para VIH	Prueba de detección para la infección por VIH. De las pruebas ELISA 50% tiene resultado positivo en los 22 días posteriores a la transmisión del VIH y 95% en las seis semanas siguientes. La sensibilidad es >99.9%; para evitar resultados falsos positivos los reactivos deben confirmarse en repetidas ocasiones con análisis de inmunotransfe- rencia.
Inmunotransferencia *(Western blot)*	Prueba de confirmación de la infección por VIH. Su especificidad cuando se combina con ELISA es >99.99%. Los resultados son indeterminados en caso de inicio de una infección por VIH, infección por VIH-2, enfermedad autoinmuni- taria, embarazo y administración reciente de toxoide tetánico.
Prueba rápida de anticuerpos contra VIH	Prueba de detección de VIH. Produce resultados en 10 a 20 min. Puede realizarla personal con escasa capacitación. Los resultados positivos deben confirmarse con una prueba estándar para VIH (ELISA e inmunotransferencia).
Recuento hematológico completo	Son frecuentes anemia, neutropenia y trombocitopenia en la infección avanzada por VIH.
Recuento absoluto de linfocitos CD4	Es el factor de predicción más utilizado del avance de VIH. El riesgo de progresión a una infección oportunista de sida o cáncer es elevado con recuentos de CD4 <200 células/pl sin tratamiento.
Porcentaje de linfocitos CD4	El porcentaje puede ser más confiable que el recuento de CD4. El riesgo de avance a una infección oportunista por sida o cáncer es alto, con porcentaje <14% sin tratamiento.
Pruebas de carga viral de VIH	Estas pruebas determinan la cantidad de VIH con multiplicación activa. Se correlaciona con la progresión de la enfermedad y la respuesta a los antirretrovirales. Son los mejores análisis para el diagnóstico de infección aguda por VIH (antes de la seroconversión); sin embargo, se debe tener cautela cuando el resultado demuestra viremia reducida (esto es, <500 copias/ml) porque en ocasiones se trata de un resultado positivo falso.

antiretrovirală. La pacienții care nu primesc tratament, concentrațiile de CD4 mult peste pragul (500 celule/µL) pentru inițierea terapiei antivirale trebuie măsurate la fiecare șase luni. La cei cu numărări apropiate de sau sub 500 celule/µL, testul trebuie repetat la fiecare trei luni. Pentru pacienții care primesc terapie antiretrovirală, cu încărcături virale nedetectabile și număr de celule CD4 >350 celule/µL, repetarea numărării este necesară doar la fiecare trei până la șase luni. La pacienții cu încărcătură virală nedetectabilă, numărătoarea celulelor CD4 trebuie efectuată la fiecare trei luni pentru a evalua necesitatea unei schimbări a tratamentului sau pentru a iniția tratamentul profilactic împotriva *P. jiroveci* dacă concentrația de CD4 scade sub 200 celule/µL sau pentru a iniția profilaxia pentru *M. avium* atunci când numărul de CD4 este mai mic de 75 până la 100 celule/µL. Unele studii sugerează că procentul de limfocite CD4 este un indicator mai fiabil al prognosticului decât numărătoarea absolută, deoarece procentul nu depinde de calcularea unui diferențial manual. Deși numărul de celule CD4 măsoară disfuncția imună, acesta nu oferă o măsură a cât de activă este replicarea HIV în organism. Testele de încărcătură virală (descrise mai târziu) evaluează nivelul de replicare virală și oferă informații prognostice utile, independente de informațiile furnizate de numărul de celule CD4.

Dominguez S și colab. Eficacitatea tratamentului precoce al infecției acute cu hepatită C cu interferon pegilat și ribavirină la pacienții infectați cu HIV. SIDA. 12 mai 2006;20(8):1157-61. [PMID: 16691067]
Fitch KV și colab. Efectele unui program de modificare a stilului de viață la pacienții infectați cu HIV cu sindrom metabolic. SIDA. 11 septembrie 2006;20(14): 1843-50. [PMID: 16954725]
Grubb JR și colab. Spectrul în schimbare al bolilor pulmonare la pacienții cu infecție cu HIV aflați sub terapie antiretrovirală. SIDA. 12 mai 2006;20(8):1095-107. [PMID: 16691060]
Kohli R și colab. Grupul de studiu HER. Pneumonia bacteriană, terapia HIV și progresia bolii în rândul femeilor infectate cu HIV în studiul de cercetare epidemiologică HIV (HER). Clin Infect Dis. 1 iulie 2006;43(1):90-8. [PMID: 16758423]
Koziel MJ și colab. Hepatita virală în infecția cu HIV. N Engl J Med. 2007 5 aprilie;356(14):1445-54. [PMID: 17409326]
Nagot N și colab. Reducerea nivelurilor de ARN HIV-1 prin terapie pentru suprimarea virusului herpes simplex. N Engl J Med. 22 februarie 2007;356(8):790-9. [PMID: 17314338]
Nath A și colab. Influența terapiei antiretrovirale extrem de active asupra persistenței HIV în sistemul nervos central. Curr Opin Neurol. 2006 Aug;19(4):358-61. [PMID: 16914973]
Sullivan PS și colab. Efectul infecției cu hepatită C asupra progresiei bolii HIV și a răspunsului precoce la terapia antiretrovirală inițială. SIDA. 12 mai 2006;20(8):1171-9. [PMID: 16691069]
Thorne JE și colab. Efectul retinitei cu citomegalovirus asupra riscului de pierdere a acuității vizuale la pacienții cu SIDA. Oftalmologie. Martie 2007; 114(3):591-8. [PMID: 17123624]
Weis N și colab. Impactul coinfecției cu virusul hepatitei C asupra răspunsului la terapia antiretrovirală extrem de activă și a prognosticului la persoanele infectate cu HIV: un studiu de cohortă la nivel național. Clin Infect Dis. 15 mai 2006;42(10):1481-7. [PMID: 16619163]

Diagnostic diferențial

Infecția cu HIV poate imita o varietate de alte boli. Diagnosticul diferențial specific depinde de modul de prezentare . La pacienții care prezintă simptome constituționale, cum ar fi pierderea în greutate și febra, considerațiile diagnostice includ cancerul; infecții Aceasta include faptul specific că acestea trebuie utilizate de fiecare dată, că trebuie lăsat un spațiu la vârful prezervativului ca recipient pentru spermă și că nu trebuie încercat actul sexual cu prezervativ dacă penisul este doar parțial erect; că bărbații ar trebui să țină baza prezervativului atunci când scot penisul pentru a preveni alunecarea; și că prezervativele nu trebuie reutilizate. Deși actul sexual anal rămâne practica sexuală cu cel mai mare risc de transmitere a HIV, seroconversiile au fost documentate și în cazul actului sexual vaginal și oral. Prin urmare, prezervativele ar trebui utilizate în timpul acestor practici. Femeile și bărbații ar trebui să înțeleagă cum să utilizeze prezervativele pentru a se asigura că partenerele lor le folosesc corect. Un studiu randomizat realizat în Africa a demonstrat

cronice, cum ar fi tuberculoza sau endocardita; și tulburări endocrine, cum ar fi hipertiroidismul. Atunci când tulburările pulmonare domină tabloul clinic, trebuie luate în considerare infecțiile pulmonare acute și cronice, pe lângă alte cauze ale infiltratelor pulmonare interstițiale difuze. Când modul de prezentare este o boală neurologică, trebuie luate în considerare tulburările care produc modificări ale stării mentale, cum ar fi alcoolismul, bolile hepatice, disfuncția renală, bolile tiroidiene și deficitul de vitamine. Dacă un pacient prezintă cefalee și pleocitoză în lichidul cefalorahidian, în diagnosticul diferențial sunt incluse și alte cauze ale meningitei cronice. Când diareea este o problemă proeminentă, trebuie luate în considerare enterocolita infecțioasă, colita asociată cu antibiotice, boala inflamatorie intestinală și simptomele de malabsorbție.

► Prevenirea

A. Prevenție primară

Până când vaccinarea va deveni realitate, prevenirea infecției cu HIV va depinde de măsuri de precauție eficiente privind practicile sexuale, screening-ul produselor sanguine și practicile de control al infecțiilor în unitățile sanitare. Medicii de familie ar trebui să se intereseze întotdeauna despre istoricul sexual al pacienților lor și să evalueze factorii de risc ai acestora. Deoarece aproximativ 20% dintre persoanele care trăiesc cu HIV în Statele Unite nu își cunosc statutul, CDC recomandă testarea HIV pentru toți adulții ca parte de rutină a îngrijirii medicale. Medicii ar trebui să examineze factorii de risc ai pacienților pentru infecția cu HIV și să discute despre practicile sexuale mai sigure, utilizarea mai sigură a acelor și implicațiile unui rezultat pozitiv al testului. Deși CDC recomandă ca pacienții să „renunțe” la testare în unitățile sanitare, unele state solicită un consimțământ scris specific. Persoanele cu rezultate pozitive la teste ar trebui trimise către servicii de notificare a partenerilor, servicii sociale, servicii de sănătate mintală și servicii de prevenire a HIV. Intervențiile profilactice care se concentrează pe importanța ca persoanele infectate cu HIV să nu pună în pericol alte persoane au avut succes. La pacienții cu rezultate negative la test, medicii ar trebui să ofere consiliere privind practicile sexuale protejate și utilizarea acelor, inclusiv sfaturi împotriva schimbului de fluide corporale, cu excepția cazului în care se află într-o relație stabilă, monogamă reciprocă, cu o persoană care a fost, de asemenea, testată negativ pentru anticorpi HIV și nu a participat la activități sexuale protejate, la consumul de droguri injectabile sau la alte comportamente de risc legate de HIV cu cel puțin șase luni înainte sau oricând după un test negativ.

Trebuie utilizate doar prezervative din latex, împreună cu un lubrifiant solubil în apă. Deși spermicidul nonoxinol-9 distruge HIV, este contraindicat deoarece la unii pacienți provoacă ulcere genitale care ar putea facilita transmiterea virusului. Pacienții trebuie informați că prezervativele nu sunt 100% eficiente. Aceștia ar trebui să se familiarizeze cu utilizarea prezervativelor.

că circumcizia masculină a redus considerabil incidența HIV la bărbați, dar există mai multe bariere în calea practicii pe scară largă a circumciziei masculine în Africa.

Persoanele care se injectează cu droguri ar trebui avertizate să nu împartă niciodată ace sau alte accesorii pentru consumul de droguri. Atunci când acele sterile nu sunt disponibile, se pare că înălbitorul (clorul) dezactivează virusul și ar trebui folosit pentru curățarea acelor.

Eforturile actuale de screening pentru HIV în sânge și produse sanguine au redus riscul de transmitere a HIV prin transfuzia unei unități de sânge la 1:1.000.000.

În unitățile sanitare ar trebui aplicate măsuri de precauție

universale pentru fluidele corporale, inclusiv utilizarea mănușilor la manipularea fluidelor corporale și adăugarea de halate, măști și ochelari de protecție pentru procedurile care ar putea provoca stropire sau dispersarea picăturilor, precum și utilizarea de ace special concepute, cu teci de protecție, pentru a reduce riscul de înțepare prin ace. Deoarece tuberculoza poate fi transmisă în unitățile sanitare, utilizarea măștilor ar trebui încurajată în rândul tuturor pacienților cu tuse. Pacienții spitalizați cu HIV care au tuse ar trebui plasați în izolare respiratorie până când tuberculoza este exclusă prin radiografie toracică și frotiu de spută.

Datele obținute printr-un model de primate au sugerat că dezvoltarea unui vaccin protector era posibilă, însă studiile clinice la oameni au fost dezamăgitoare. Cu toate acestea, în 2009, a fost publicat primul studiu al unui vaccin care a demonstrat un anumit succes, relansând efortul de a crea un vaccin protector . În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, un vaccin recombinant cu vector împotriva variolei canarului, plus două injecții de rapel cu un vaccin recombinant gp120, au demonstrat o eficacitate moderată (26 până la 31%) în reducerea riscului de HIV în rândul unei populații predominant heterosexuale din Thailanda.

B. Prevenție secundară

În era anterioară dezvoltării terapiei antiretrovirale extrem de eficiente, studiile de cohortă efectuate pe persoane cu date documentate privind seroconversia arată că SIDA s-a dezvoltat în decurs de 10 ani la aproape 50% dintre persoanele HIV-pozitive netratate. Cu tratamentul disponibil în prezent, progresia bolii a fost redusă semnificativ. Pe lângă terapia antiretrovirală, schemele profilactice pot preveni infecțiile oportuniste și pot îmbunătăți supraviețuirea. Profilaxia și intervenția la timp previn mai multe boli infecțioase, inclusiv tuberculoza și sifilisul, care sunt transmisibile. Recomandările sunt enumerate în Tabelul 31-3.

Tabelul 31-3. Menținerea asistenței medicale pentru persoanele infectate cu HIV.

Pentru toate persoanele infectate cu HIV:

- Numărarea CD4 la fiecare trei până la șase luni.
- Testarea încărcăturii virale la fiecare trei până la șase luni și la o lună după o schimbare a tratamentului.
- PPD
- INH pentru cei cu PPD pozitiv și radiografie normală.
- RPR sau VDRL.
- Test serologic pentru IgG împotriva toxoplasmei.
- Teste serologice pentru hepatită: anticorpi anti-hepatită A, antigen de suprafață al hepatitei B, anticorpi anti-antigen de suprafață al hepatitei B, anticorpi anti-antigen central al hepatitei B, anticorpi anti-hepatită C.
- Vaccinul pneumococic.
- Vaccin inactiv împotriva gripei sezoniere.
- Vaccin împotriva hepatitei A pentru cei care nu sunt imuni.
- Vaccin împotriva hepatitei B la pacienții cu rezultat negativ pentru antigenul de suprafață și anticorpii hepatitei B. (Se utilizează formularea de 40 ug la 0, 1 și 6 luni; se repetă dacă nu există imunitate la o lună după seria de trei injecții.)
- Vaccin antitetanos-difteric.
- Vaccin împotriva papilomavirusului uman pentru femeile cu HIV cu vârsta de 26 de ani sau mai mici.
- Vaccinul *împotriva Haemophilus influenzae tip* B.
- Frotiul Papanicolau la fiecare șase luni la femei.
- Luați în considerare un frotiu anal pentru studiu citologic.

Pentru persoanele infectate cu HIV și numărul de celule CD4 < 200 celule/ ml :

- Profilaxia împotriva *Pneumocystis jiroveci* (vezi secțiunea Profilaxia infecțiilor oportuniste din Tratament și tabelul 31-4).

Pentru persoanele infectate cu HIV și cu CD4 < 75 celule/ ml :

- complexul *Mycobacterium avium* (vezi secțiunea Profilaxia infecțiilor oportuniste din Tratament).

Pentru persoanele infectate cu HIV și cu CD4 < 50 celule/ ml :

- Luați în considerare profilaxia cu CMV

PPD, derivat proteic purificat; INH, izoniazidă; RPR, reagină plasmatică rapidă; VDRL, *Laboratoarele de Cercetare a Bolilor Veneriene;* IgG, imunoglobulină G.

Din cauza incidenței crescute a tuberculozei la pacienții infectați cu HIV, acești indivizi ar trebui să fie supuși testului PPD. Deși anergia este frecventă la persoanele cu SIDA, posibilitatea unui rezultat fals negativ este mult mai mică decât atunci când testul este efectuat la începutul infecției. Pacienții cu rezultate pozitive (definite pentru persoanele infectate cu HIV ca >5 mm de indurație) necesită o radiografie toracică. Persoanele cu infiltrate în orice loc, în special dacă sunt însoțite de limfadenopatie mediastinală, ar trebui să prezinte spută pentru testarea bacililor acido-rezistenți. Persoanele cu un PPD pozitiv, dar evaluări negative pentru boala activă ar trebui să primească izoniazidă (300 mg zilnic) cu piridoxină (50 mg zilnic) timp de nouă luni până la un an. Deși nu este disponibil în multe situații, un test de sânge disponibil comercial poate fi utilizat pentru a evalua expunerea anterioară la tuberculoză. Probele de sânge sunt amestecate cu antigene sintetice care reprezintă *M. tuberculosis.* Pacienții infectați cu acest agent patogen produc interferon ca răspuns la contactul cu antigenele. Spre deosebire de testul PPD, pacientul nu trebuie să revină pentru o a doua vizită. Testul are o probabilitate mai mică de rezultate fals pozitive decât testul PPD. Din păcate, persoanele infectate cu HIV pot să nu producă suficient interferon, caz în care testul poate fi fals negativ.

Având în vedere creșterea recentă a cazurilor de sifilis în rândul bărbaților care întrețin relații sexuale cu bărbați , inclusiv cei infectați cu HIV, toți acești indivizi ar trebui testați pentru sifilis utilizând fie testele rapide de reagină plasmatică (RPR *)* , fie testele *Venereal Disease Research Laboratories* (VDRL) la fiecare șase luni. Creșterea cazurilor de sifilis în rândul persoanelor infectate cu HIV este deosebit de îngrijorătoare, deoarece acești indivizi prezintă un risc mai mare de reactivare a sifilisului și de progresie către sifilis terțiar, în ciuda tratamentului standard. Întrucât singurele teste disponibile pe scară largă pentru sifilis sunt serologice și având în vedere că persoanele infectate cu HIV sunt cunoscute ca având o producție afectată de anticorpi, interpretarea acestor teste este o preocupare. Această preocupare a fost întărită de un raport al unui pacient infectat cu HIV cu sifilis secundar care a avut un test serologic negativ pentru sifilis. În plus, persoanele infectate cu HIV își pot pierde reactivitatea la absorbția anticorpilor treponemici fluorescenți (FTA-ABS) după tratamentul pentru sifilis, în special dacă au un număr scăzut de celule CD4. Prin urmare, în acest grup, un test treponemic nereactiv nu exclude un istoric de sifilis. În plus, s-a demonstrat că treponemele persistă în lichidul cefalorahidian (LCR) după o doză de penicilină benzatinică la persoanele infectate cu HIV cu sifilis primar și secundar. CDC recomandă testarea diagnostică intensivă pentru pacienții infectați cu HIV cu teste RPR sau VDRL reactive de mai mult de un an sau cu durată necunoscută. Toți acești pacienți trebuie supuși punctiei lombare cu numărătoare a celulelor din LCR și testare VDRL. Cazurile cu analiză normală a LCR sunt tratate ca și cum ar avea sifilis latent tardiv (penicilină benzatinică G, 2,4 milioane de unități intramuscular în fiecare săptămână timp de trei săptămâni) cu titruri ulterioare. Persoanele cu pleocitoză sau un test VDRL pozitiv în lichidul cefalorahidian sunt tratate ca și cum ar avea neurosifilis (penicilină G apoasă, 2 până la 4 milioane de unități intravenos la fiecare 4 ore sau penicilină G procainică, 2,4 milioane de unități intramuscular zilnic, cu probenecid, 500 mg la fiecare 6 ore timp de 10 zile). Unii medici

utilizează o abordare terapeutică mai puțin intensivă la persoanele cu titruri scăzute (<1:8), antecedente de tratament pentru sifilis și un examen neurologic normal. Monitorizarea atentă a titrurilor este esențială dacă se adoptă această abordare. Pentru o discuție mai detaliată despre acest subiect, consultați Capitolul 34.

Persoanele infectate cu HIV trebuie să primească vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat. Pacienții care nu sunt imuni la hepatita A trebuie vaccinați împotriva acestei boli. Cei fără dovezi de antigen de suprafață sau anticorpi de suprafață pentru hepatita B trebuie să primească vaccinul, cu formula de 40 g; doza mai mare are scopul de a crește probabilitatea dezvoltării imunității protectoare. Dacă imunitatea nu poate fi demonstrată la o lună după seria de trei injecții , seria trebuie repetată. Persoanele infectate cu HIV trebuie să primească, de asemenea, vaccinuri inactivate standard, cum ar fi rapelurile antitetanic și difteric, care ar fi administrate persoanelor neinfectate. Vaccinurile cu virusuri vii, cum ar fi vaccinul împotriva febrei galbene, trebuie evitate. Deși vaccinul împotriva rujeolei este un vaccin cu virusuri vii, acesta pare a fi relativ sigur atunci când este administrat persoanelor cu HIV și trebuie administrat dacă pacientul nu a avut niciodată rujeolă sau nu este vaccinat corespunzător. Vaccinul împotriva herpesului zoster este contraindicat la persoanele cu HIV și cu dovezi de imunosupresie.

Un studiu randomizat a constatat că un supliment multivitaminic a redus progresia bolii și mortalitatea la femeile infectate cu HIV din Africa. Cu toate acestea, este puțin probabil ca suplimentele să fie eficiente în grupurile bine hrănite.

Persoanele care trăiesc cu HIV ar trebui să beneficieze de consiliere cu privire la necesitatea protecției în timpul actului sexual. Din cauza riscului de transmitere, este esențial să utilizeze prezervative în timpul actului sexual, inclusiv în timpul sexului oral. Partenerii femeilor care trăiesc cu HIV ar trebui să utilizeze diguri dentare (disponibile în magazinele de aprovizionare cu stomatologie) pentru a preveni contactul oral direct cu secrețiile vaginale. Persoanele care consumă droguri în context social ar trebui sfătuite să solicite tratament pentru dependență. Acestea ar trebui avertizate să nu consume carne crudă sau ouă pentru a preveni infecțiile cu *Toxoplasma, Campylobacter* și *Salmonella.* Persoanele infectate cu HIV trebuie să se spele bine pe mâini după curățarea litierei pisicilor sau să evite complet această sarcină casnică pentru a preveni o posibilă expunere la toxoplasmoză. Pentru a reduce posibilitatea infecției cu Bartonella , persoanele ar trebui să evite activitățile care ar putea duce la mușcături sau zgârieturi de pisică. Deși datele nu sunt concludente, mulți medici recomandă ca persoanele infectate cu HIV, în special cele cu un număr scăzut de CD4, să bea apă îmbuteliată, nu apă de la robinet, pentru a evita *infecția cu Cryptosporidium* .

Din cauza repercusiunilor emoționale ale infecției cu HIV și ale bolii ulterioare, mulți pacienți beneficiază de psihoterapie de susținere.

C. Riscul de infecție cu HIV în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății

Studiile epidemiologice arată că leziunile prin înțepare cu acul sunt frecvente în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății, în special în rândul celor care efectuează proceduri penetrative, al rezidenților fără experiență și al studenților la medicină. Măsurile de reducere a numărului de leziuni prin înțepare cu acul ar trebui să se concentreze pe nerepunerea capacului acelor și pe utilizarea acelor de siguranță ori de câte ori procedurile invazive sunt efectuate în circumstanțe controlate. Riscul de transmitere a HIV-ului dintr-o leziune prin înțepare cu ac cu sânge contaminat de un pacient infectat cu HIV este de aproximativ 1 la 300. Riscul este mai mare în cazul leziunilor profunde prin înțepare cu acul, al inoculelor mari și al persoanelor cu încărcături virale mari. Riscul cauzat de contactul cu membranele mucoase este prea mic pentru a fi cuantificat.

Profesioniștii din domeniul sănătății care suferă leziuni prin înțepare de ace ar trebui să beneficieze de consiliere și să fie testați pentru HIV cât mai curând posibil. Testarea pentru HIV este efectuată pentru a stabili valori inițiale negative în cazul cererilor de despăgubire pentru accidente de muncă, în cazul unei conversii ulterioare. Testarea ulterioară se efectuează de obicei la șase săptămâni, apoi la trei și șase luni.

Un studiu caz-control al CDC indică faptul că administrarea zidovudinei după înțeparea cu ac reduce rata de seroconversie HIV cu 79%. Prin urmare, profesioniștilor din domeniul sănătății ar trebui să li se ofere tratament cu zidovudină 300 mg plus lamivudină 150 mg, administrat oral la fiecare 12 ore. Persoanele care intră în contact cu persoane care pot avea rezistență antiretrovirală (de exemplu, pacienții aflați în tratament cu încărcături virale detectabile) necesită tratament individualizat cu cel puțin două medicamente cu o probabilitate scăzută de rezistență. Unii medici recomandă scheme de administrare triplă combinată care include un inhibitor de protează atunci când există contact ocupațional cu persoane infectate, din cauza incertitudinii privind rezistența la medicamente. Alții rezervă aceste scheme de administrare mai intensive pentru expunerile cu risc mai mare enumerate mai sus. Deoarece a fost raportată hepatotoxicitatea cu nevirapina în acest context, nevirapina trebuie evitată. Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil după expunere și continuat timp de patru săptămâni. Din păcate, au fost documentate cazuri de seroconversie în urma unei posibile expuneri parenterale la HIV, în ciuda administrării la timp a profilaxiei cu zidovudină. Consilierea profesioniștilor din domeniul sănătății ar trebui să includă îndrumări privind sexul protejat.

D. Profilaxia după expunerea la HIV prin contact sexual și consum de droguri

În urma publicării unui studiu caz-control care a indicat faptul că tratamentul antiretroviral a redus probabilitatea de seroconversie la lucrătorii din domeniul sănătății care au contact profesional cu persoane infectate, unii experți au recomandat oferirea acestuia după o potențială expunere la HIV prin activitate sexuală sau consum de droguri. Deși lipsesc date teoretice privind eficacitatea care să susțină această practică, există similarități în răspunsul imun în urma expunerii transcutanate și mucoase. Scopul profilaxiei postexpunere (PEP) este de a reduce sau preveni replicarea virală locală înainte de diseminare, avortând astfel infecția.

Alegerea antiretroviralelor și durata tratamentului sunt aceleași pentru expunerile ocupaționale (vezi rândurile anterioare). Cu toate acestea, pentru expunerile ocupaționale la persoane infectate, unele persoane pot solicita tratament mult timp după expunere. Deoarece probabilitatea de succes scade odată cu timpul scurs de la expunerea la HIV, tratamentul nu este recomandat după 72 de ore. În plus, deoarece aspectele psihosociale care stau la baza profilaxiei post-expunere (PEP) pentru contactul sexual și consumul de droguri sunt complexe, aceasta ar trebui oferită doar în contextul consilierii preventive. Consilierea ar trebui să se concentreze asupra modului de evitare a expunerilor viitoare. Medicii care au nevoie de mai multe informații despre profilaxia post-expunere pentru expuneri ocupaționale sau non-ocupaționale ar trebui să contacteze *Linia telefonică națională pentru medici post-expunere* (1-888-448-4911 ; www.ucsf.edu/hivcntr/PEPline/).

E. Prevenirea transmiterii perinatale a HIV

Un studiu multicentric a arătat că administrarea zidovudinei femeilor în timpul sarcinii, travaliului și nașterii, precum și nou-născuților acestora, reduce rata de transmitere a HIV cu 66%. Un studiu observațional a demonstrat că tratamentul cu zidovudină are aproape aceeași eficacitate, indiferent dacă este administrat în timpul travaliului sau doar sugarului, cu condiția ca acesta să fie inițiat în primele 48 de ore de la naștere. Cu toate acestea, tratamentul inițiat cel puțin în al doilea trimestru este încă recomandat. În prezent, multe femei primesc terapie antiretrovirală combinată pentru a reduce și mai mult riscul de transmitere. Disponibilitatea tratamentului face esențial ca toate femeile însărcinate sau cele care iau în considerare o sarcină să primească consiliere și testare pentru HIV. Mulți obstetricieni recomandă terapia antiretrovirală combinată, în special dacă se suspectează rezistența la zidovudină. Femeile care trăiesc cu HIV și care urmează terapie antiretrovirală și sunt însărcinate în primul trimestru ar trebui consiliate cu privire la potențialele beneficii și riscuri pentru făt ale tratamentului inițiat în primul trimestru. Deoarece mamele sănătoase au copii sănătoși, continuarea tratamentului trebuie luată în considerare cu seriozitate. Deoarece aproape jumătate din infecțiile fetale la femeile care nu alăptează apar cu puțin timp înainte sau în timpul nașterii, terapia antiretrovirală trebuie prescrisă ori de câte ori o femeie începe îngrijirea perinatală, chiar dacă nu a primit-o în al doilea trimestru de sarcină. Se consideră că alăptarea crește rata de transmitere cu 10 până la 20% și, prin urmare, trebuie evitată.

Branson BM și colab. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Recomandări revizuite pentru testarea HIV la adulți, adolescenți și femei însărcinate în unitățile de asistență medicală. MMWR Recomm Rap. 22 septembrie 2006;55(RR-14):1-17. [PMID: 16988643]

Gray RH și colab. Circumcizia masculină pentru prevenirea HIV la bărbații din Rakai, Uganda: un studiu randomizat. Lancet 24 februarie 2007; 369(9562):657-66. [PMID: 17321311]

Johnson BT și colab. Reducerea riscului sexual pentru persoanele care trăiesc cu HIV: sinteză a studiilor clinice randomizate controlate, 1993-2004. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 15 aprilie;41(5): 642-50. [PMID: 16652039]

Landovitz RJ și colab. Practică clinică. Profilaxia post-expunere pentru infecția cu HIV. N Engl J Med. 29 octombrie 2009;361(18):1768-75. [PMID: 19864675]

Mahajan AP și colab. Coerența statutelor statale cu recomandările de testare HIV ale Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor pentru unitățile de asistență medicală. Ann Intern Med. 17 februarie 2009;150(4):263-9. [PMID: 19221378]

Noar SM. Intervenții comportamentale pentru reducerea comportamentului sexual cu risc asociat cu HIV: analiză și sinteză a dovezilor meta-analitice. AIDS Behav. Mai 2008;12(3):335-53. [PMID: 17896176]

► Tratament

Tratamentul infecției cu HIV este împărțit în următoarele categorii: 1) profilaxia infecțiilor oportuniste, a cancerului și a altor complicații ale infecției cu HIV; 2) tratamentul infecțiilor oportuniste, a cancerului și a altor complicații ale infecției cu HIV; și 3) tratamentul infecției în sine cu o combinație de ART.

Schemele de tratament pentru infecția cu HIV sunt în continuă schimbare. Medicii pot obține informații actualizate despre tratamentele noi și experimentale de la *Serviciul de Informații privind Studiile Clinice privind SIDA* (ACTIS) la numărul de telefon 800-TRIALS-A (engleză și spaniolă) și de la Linia Telefonică Națională de Asistență Medicală pentru SIDA la numărul de telefon 800-342-AIDS (engleză), 800-344-SIDA (spaniolă) și 800-AIDS-TTY (pentru pacienții cu pierdere a auzului).

A. Tratamentul profilactic al complicațiilor infecției cu HIV

În general, deciziile privind profilaxia infecțiilor oportuniste depind de numărul de celule CD4, de alte semne de imunosupresie pronunțată (de exemplu, candidoză orală) și de antecedentele - infecției. În era pre-HAART, pacienții care au început scheme profilactice le-au urmat pe termen nelimitat. Cu toate acestea, studiile au arătat că la persoanele cu o îmbunătățire semnificativă a...

función inmunitaria, con base en el incremento de las concentraciones de células CD4 por arriba de las empleadas para iniciar el tratamiento, los esquemas profilácticos se pueden suspender con seguridad.

Persoanele cu infecție severă cu HIV sunt predispuse la infecții cu diverși agenți patogeni oportuniști, așa că este de preferat să se utilizeze un medicament cu activitate împotriva mai multor microorganisme. De exemplu, s-a demonstrat că trimetoprim-sulfametoxazolul conferă o anumită protecție împotriva toxoplasmozei la persoanele care primesc acest medicament ca profilaxie împotriva *pneumoniei cu Pneumocystis.*

1. Profilaxia pentru pneumonia *cu Pneumocystis*. Pacienții cu număr de celule CD4 sub 200 celule/ml, un procent de limfocite CD4 sub 14%, pierdere în greutate sau candidoză orală trebuie să primească *profilaxie primară pentru pneumonia cu Pneumocystis.* Cei cu antecedente de pneumonie *cu Pneumocystis* trebuie să primească profilaxie secundară până când obțin un răspuns virologic persistent la HAART timp de cel puțin trei până la șase luni și mențin un număr de celule CD4 peste 250 celule/ml. Schemele de profilaxie pentru pneumocystis sunt enumerate în Tabelul 31-4 .

2. infecției cu complexul *M. avium*. Pacienții al căror număr de celule CD4 scade sub 75 până la 100 celule/µL trebuie să primească profilaxie împotriva *infecției cu complexul M. avium.* Atât claritromicina (500 mg oral la fiecare 12 ore), cât și azitromicina (1200 mg oral săptămânal) s-au dovedit a reduce incidența infecției diseminate cu acest agent patogen cu aproape 75%, cu o rată foarte scăzută de recidivă în cazurile rezistente. Azitromicina este în general preferată datorită respectării tratamentului ridicate și a costului redus. Adăugarea de rifabutin crește toxicitatea schemei terapeutice, dar nu și eficacitatea acesteia și, prin urmare, nu este recomandată.

Profilaxia infecției cu *M. avium* poate fi întreruptă la pacienții al căror număr de celule CD4 este peste 100 celule/ml ca răspuns la HAART și la care încărcătura virală plasmatică scade optim la <50 până la 75 copii/ml.

3. infecției cu *M. tuberculosis*. Toți pacienții HIV-pozitivi cu o reacție PPD pozitivă (definită ca indurație >5 mm la pacienții HIV-pozitivi) trebuie să primească izoniazidă, 300 mg zilnic, plus piridoxină, 50 mg oral zilnic, timp de nouă până la 12 luni.

4. Profilaxia toxoplasmozei. Această strategie este potrivită pentru persoanele cu un test serologic pozitiv pentru IgG antitoxoplasmoză și un număr de celule CD4 <100 celule/µL. Trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimat de 800 mg sulfametoxazol zilnic) oferă o bună protecție împotriva toxoplasmozei, la fel ca și o combinație de pirimetamină, 25 mg oral o dată pe săptămână, plus dapsonă, 50 mg oral zilnic, plus acid folinic, 25 mg oral o dată pe săptămână. Înainte de începerea tratamentului cu dapsonă, este important să se măsoare nivelurile de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), iar nivelurile de methemoglobină sunt măsurate o lună mai târziu.

5. Profilaxia CMV. La pacienții cu SIDA avansată (de exemplu, număr de celule CD4 <50 celule/µL), se recomandă profilaxia CMV cu vanciclovir oral (1000 mg la fiecare 8 ore cu alimente). Cu toate acestea, deoarece acest medicament provoacă neutropenie, nu se administrează în mod curent. Medicul trebuie să ia în considerare măsurarea anticorpilor IgG CMV serici înainte de a începe terapia cu ganciclovir. Persoanele cărora le lipsește IgG CMV nu prezintă riscul de a dezvolta boala, dar este important să primească doar sânge fără CMV dacă este necesară o transfuzie. Peste 99% dintre bărbații care întrețin relații sexuale cu alți bărbați sunt pozitivi pentru IgG CMV, așa că aceste teste ar trebui rezervate bărbaților heterosexuali cu HIV.

6. Profilaxia împotriva criptococozei, candidozei și micozelor endemice . Un studiu a observat că frecvența criptococozei a scăzut odată cu profilaxia cu fluconazol, 200 mg administrat oral, o dată pe zi, dar grupul de tratament nu a înregistrat un beneficiu în ceea ce privește mortalitatea. S-a observat că fluconazolul (200 mg administrat oral, o dată pe săptămână) previne candidoza orală și vaginală la femeile cu număr de celule CD4 <300 celule/mm³.

În regiunile lumii în care histoplasmoza și coccidioidomicoza sunt endemice și complicații frecvente ale infecției cu HIV, administrarea profilactică de fluconazol sau itraconazol poate fi o măsură utilă. Cu toate acestea, dificultatea identificării persoanelor predispuse împiedică direcționarea adecvată a profilaxiei.

Cuadro 31-4. Profilaxis de la infección por *Pneumocystis jiroveci.*

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios	Limitaciones
Trimetoprim-sulfametoxazol	Una tableta con 800mg de sulfame- toxazol tres veces por semana a una diaria	Exantema, neutropenia, hepatitis, síndrome de Stevens-Johnson	Es frecuente la reacción de hipersensibilidad, pero cuando es leve puede resolverse con tratamiento.
Dapsona	50-100 mg diarios o 100 mg dos o tres veces por semana	Anemia, náusea, metahemoglobinemia, anemia hemolítica	Menos eficaz que la anterior. Debe revisarse la concentración de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) antes de iniciar el tratamiento. Se verifica la concentración de metahemoglobina al mes.
Atovacuona	1 500 mg diarios con alimentos	Exantema, diarrea, náusea	Menos eficaz que el trimetoprim-sulfametoxazol en suspensión; eficacia equivalente respecto de la dapsona, pero más cara.
Pentamidina en aerosol	300 mg al mes	Broncoespasmo (tratamiento previo con broncodilatadores); informes de pancreatitis muy poco frecuentes	Neumonía apical por *Pneumocystis jiroveci*, infecciones extrapulmonares por *P jiroveci*, neumotórax.

B. Tratamentul complicațiilor infecției cu HIV

Tabelul 31-5 prezintă tratamentul celor mai frecvente complicații ale SIDA. Înainte de apariția HAART, pacienții necesitau tratament pe tot parcursul vieții pentru multe infecții , inclusiv retinita cu CMV, toxoplasmoza și meningita criptococică. Cu toate acestea, la persoanele care răspund bine la HAART, terapia de întreținere pentru unele infecții oportuniste poate fi întreruptă. De exemplu, după consultarea unui oftalmolog, terapia de întreținere pentru infecția cu CMV poate fi întreruptă atunci când persoana care primește HAART prezintă o supresie persistentă a încărcăturii virale (adică <50 copii/ml) și un număr de celule CD4 >100 până la 150 celule/μL. Rezultate similare au fost observate la subiecții cu *bacteriemie cu M. avium.* Profilaxia pneumoniei *cu Pneumocystis* este, de obicei, întreruptă la persoanele care ating și mențin un număr de celule CD4 mai mare de 200 celule/μL cu un control viral bun.

Tratarea pacienților cu episoade recurente ale aceleiași infecții oportuniste poate prezenta provocări terapeutice dificile. De exemplu, persoanele care prezintă un al doilea sau al treilea episod de pneumonie *cu Pneumocystis* pot fi avut reacții alergice la tratamentele standard în timpul unui episod anterior. Din fericire, sunt disponibile mai multe tratamente alternative. Trimetoprimul cu dapsonă și prichina cu clindamicină sunt două combinații care sunt adesea bine tolerate de persoanele cu o reacție alergică anterioară la trimetoprim-sulfametoxazol și pentamidină intravenoasă. Din punct de vedere pozitiv, pacienții care prezintă episoade recurente de pneumonie *cu Pneumocystis* în timp ce primesc profilaxie tind să aibă o evoluție mai benignă.

Astăzi, există scheme terapeutice alternative bine stabilite pentru aproape toate infecțiile oportuniste asociate cu SIDA: amfotericină B sau fluconazol pentru meningita criptococică; ciclovir, cidofovir sau foscarnet pentru infecția cu CMV; și sulfadiazină sau clindamicină cu pirimetamină pentru toxoplasmoză.

Tratamente adjuvante. Deși conceptual pare recomandabil să se evite **corticosteroizii** la pacienții seropozitivi, s-a demonstrat că acest tratament îmbunătățește prognosticul pacienților cu pneumonie moderată până la severă cu *Pneumocystis jiroveci* (saturație de oxigen <90%, PaO2 < 65 mmHg) atunci când este administrat în primele 72 de ore după diagnosticare. Mecanismul aparent de acțiune este reducerea inflamației alveolare.

Corticosteroizii au fost administrați și pentru reconstituirea imună și sindroamele inflamatorii *(SIRI),* care uneori complică tratamentul inițial ART la pacienții cu SIDA în stadiu avansat (vezi secțiunea Reacții inflamatorii [Sindroame de reconstituire imună]).

Epoetina (eritropoietină) este aprobată pentru utilizare la pacienții cu HIV și anemie, inclusiv la cei cu anemie indusă de zidovudină; s-a demonstrat că reduce nevoia de transfuzii. Acest medicament este scump, așa că trebuie demonstrată o concentrație de eritropoetină sub 500 mU/ml înainte de începerea tratamentului. Doza inițială de epoetină este de 800 U subcutanat de trei ori pe săptămână. Hematocritul ideal este de 35 până la 40%. Această doză este crescută cu 12.000 U la fiecare patru până la șase săptămâni, după cum este necesar, până la o doză maximă de 48.000 U pe săptămână. Cel mai frecvent efect advers este hipertensiunea arterială.

G-CSF uman (filgrastim) , cât și **factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF [sargramostim])** s-au dovedit a crește concentrațiile de neutrofile la pacienții HIV-pozitivi. Din cauza costului ridicat al acestui tratament, doza trebuie monitorizată cu atenție și redusă la minimum pentru a obține un număr de neutrofile de 1.000/μL. Atunci când acest medicament este utilizat pentru alte indicații decât chimioterapia citotoxică, una sau două doze săptămânale de 5 pg/kg sunt de obicei suficiente.

C. Tratament antiretroviral

Disponibilitatea agenților care, atunci când sunt combinați, suprimă replicarea HIV (Tabelul 31-6) are un impact profund asupra istoricului natural al infecției cu HIV. De fapt, odată cu apariția terapiei antiretrovirale, speranța de viață a persoanelor infectate cu HIV se apropie de cea a persoanelor neinfectate.

Potența mai mare și profilul mai bun al efectelor secundare au condus la recomandări de a începe tratamentul în stadii incipiente ale bolii. Tratamentul trebuie inițiat pentru toți pacienții simptomatici și pentru pacienții asimptomatici care: 1) au un număr de celule CD4 <500 celule/μL; 2) prezintă o scădere rapidă a numărului de celule CD4 sau încărcături virale foarte mari (>100.000/μL); 3) au infecție dublă cu hepatită B sau C (se consideră că replicarea HIV accelerează progresia hepatitei B și C); 4) prezintă factori de risc pentru boli de inimă (replicarea rapidă a HIV poate crește riscul de boli de inimă); sau 5) prezintă factori de risc pentru cancere care nu sunt legate de HIV (replicarea rapidă a HIV poate crește riscul acestor cancere). Cu toate acestea, pentru pacienții cu dificultăți de aderență la tratament, amânarea ART până când pacientul este dispus să se angajeze în tratament poate fi o strategie mai bună. În plus, deoarece 5 până la 20% dintre pacienții din țările dezvoltate care nu au primit tratament au un virus rezistent la unele medicamente, testarea rezistenței este recomandată pentru toți pacienții înainte de începerea ART.

Odată ce decizia de a iniția tratamentul este luată, acesta trebuie să fie ghidat de câteva principii importante. În primul rând, deoarece persoanele cu HIV dezvoltă rezistență la medicamentele antiretrovirale, un obiectiv principal trebuie să fie suprimarea completă a replicării virale, care se evaluează prin măsurarea - încărcăturii virale serice. S-a demonstrat deja că tratamentul care atinge o încărcătură virală plasmatică mai mică de 40 sau 50 de copii/ml (în funcție de testul utilizat) produce un răspuns terapeutic durabil. Pentru a realiza acest lucru și a menține controlul viral în timp, este necesară terapia combinată cu cel puțin trei medicamente din cel puțin două clase diferite.

Tabelul 31-5. Tratamentul infecțiilor oportuniste și al cancerelor asociate cu SIDA. [1]

Infecție sau cancer	Tratament	Complicații
Infecția *cu Pneumocystis jiroveci* [2]	Trimetoprim-sulfametoxazol, 15 mg/kg/zi (pe bază de trimetoprim) po sau intravenos timp de 14-21 zile.	Greață, neutropenie, anemie, hepatită, erupție cutanată cauzată de medicamente, sindrom Stevens-Johnson.
	Pentamidină, 3-4 mg/kg/zi timp de 14-21 zile, intravenos.	Hipotensiune arterială, hipoglicemie, anemie, neutropenie, pancreatită, hepatită.
	Trimetoprim, 15 mg/kg/zi PO cu dapsonă, 100 mg/zi PO timp de 14-21 zile. [3]	Greață, erupții cutanate, anemie hemolitică la pacienții cu deficit de G6PD. [3] Methemoglobinemie (nivelurile săptămânale de methemoglobină trebuie să fie < 10% din hemoglobina totală).
	Primaquină, 15-30 mg/zi PO și clindamicină, 600 mg la fiecare 8 ore PO, timp de 14-21 zile.	Anemia hemolitică la pacienții cu deficit de G6PD. Methemoglobinemie, neutropenie, colită.
	Atovaquonă, 750 mg PO la fiecare 8 ore, timp de 14-21 de zile.	Erupții cutanate, creșterea aminotransferazelor, - neutropenie, anemie.
	Trimetrexat, 45 mg/ m^2 IV timp de 21 de zile (administrat cu leucovorin calcic), dacă alte scheme terapeutice nu sunt tolerate.	Leucopenie, erupție cutanată, mucozită.
Infecția cu complexul *Mycobacterium avium*	Claritromicină, 500 mg oral la fiecare 12 ore, cu etambutol, 15 mg/kg/zi oral (maxim 1 g). Se pot adăuga și următoarele:	Claritromicină: hepatită, greață, diaree; etambutol: hepatită, neurită optică.
	Rifabutină, 300 mg administrată oral zilnic.	Erupție cutanată, hepatită, uveită.
Toxoplasmoză	Pirimetamină, 100-200 mg PO ca doză de încărcare, urmată de 50-75 mg/zi în combinație cu sulfadiazină, 4-6 g PO zilnic, în patru doze divizate, și acid folinic, 10 mg zilnic, timp de 4-8 săptămâni; apoi pirimetamină, 25-50 mg/zi cu clindamicină, 2-2,7 g/zi, în trei sau patru doze divizate, și acid folinic, 5 mg/zi, până la obținerea rezoluției clinice și radiografice.	Leucopenie, erupție cutanată.
Limfom	Chimioterapie combinată (de exemplu, CHOP modificată, M-BACOD, cu sau fără G-CSF sau GM-CSF). Implicarea sistemului nervos central: radioterapie cu dexametazonă pentru edeme.	Greață, vărsături, anemie, leucopenie, toxicitate cardiacă (cu doxorubicină).
Meningita criptococică	Amfotericină B, 0,6 mg/kg/zi IV, cu sau fără flucitozină, 100 mg/kg/zi PO la fiecare 6 ore, timp de două săptămâni, urmată de:	Febră, anemie, hipokaliemie, hiperazotemie.
	Fluconazol, 400 mg oral zilnic timp de șase săptămâni, apoi 200 mg oral zilnic.	Hepatită.
Infecție prin citomegalovirus	Valganciclovir, 900 mg administrat oral la fiecare 12 ore timp de 21 de zile, cu alimente (inducție), urmat de 900 mg zilnic cu alimente (tratament de întreținere).	Neutropenie, anemie, trombocitopenie.
	Ganciclovir, 10 mg/kg/zi intravenos în două doze divizate timp de 10 zile, urmat de 6 mg/kg cinci zile pe săptămână, pe termen nelimitat. (Reduceți doza în caz de nefropatie.) Ganciclovirul poate fi administrat ca terapie de întreținere (1 g oral cu alimente grase la fiecare 8 ore).	Neutropenie (în special în cazul administrării concomitente cu zidovudină), anemie, trombocitopenie.
	Foscarnet, 60 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore timp de 10-14 zile (inducție), urmat de 90 mg/kg o dată pe zi. Ajustați doza după cum este necesar în funcție de modificările funcției renale.	Greață, hipokaliemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, hiperazotemie.
Candidoză esofagiană sau vaginală recurentă	Fluconazol, 100-200 mg oral pe zi, timp de 10-14 zile.	Hepatită, apariția rezistenței la imidazoli.
Infecția cu herpes simplex	Aciclovir, 400 mg oral de trei ori pe zi până la vindecare; sau aciclovir, 5 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore în cazurile severe.	Herpes simplex rezistent cu tratament cronic.
	Famciclovir, 500 mg oral la fiecare 12 ore până la vindecare.	Greață.
	Valaciclovir, 500 mg oral la fiecare 12 ore până la vindecare.	Greață.
	Foscarnet, 40 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, pentru cazurile rezistente la aciclovir . (Se ajustează doza dacă există modificări ale funcției renale.)	Vezi mai sus.

(continúa)

Tabelul 31-5. Tratamentul infecțiilor oportuniste și al cancerelor asociate cu SIDA. [1] *(Continuare)*

Infecție sau cancer	Tratament	Complicații
Șindrilă		
	Aciclovir, 800 mg oral, de patru sau cinci ori pe zi, timp de șapte zile. Tratament intravenos cu 10 mg/kg la fiecare 8 ore pentru afectare oculară, boală diseminată.	Vezi mai sus.
	Famciclovir, 500 mg oral la fiecare 8 ore, timp de șapte zile.	Greață.
	Valaciclovir, 500 mg PO la fiecare 8 ore, timp de șapte zile.	Greață.
	Foscarnet, 40 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore în cazurile rezistente la aciclovir. (Se ajustează dacă există modificări ale funcției renale.)	Vezi mai sus.
Sarcomul lui Kaposi		
Afecțiune limitată a pielii	Observație, vinblastină în interiorul leziunii.	Inflamație, durere la locul injectării.
Afecțiune cutanată extinsă sau agresivă	Chimioterapie sistemică (de exemplu, doxorubicină lipozomală). Interferon *alfa* (pentru pacienții cu > 200 celule CD4/ml fără simptome sistemice). Radioterapie (pentru ameliorarea edemelor).	Supresie a măduvei osoase, neurită periferică, sindrom asemănător gripei.
Boală viscerală (de exemplu, pulmonară)	Chimioterapie combinată (de exemplu, daunorubicină, bleomicină, vinblastină).	Supresie a măduvei osoase, toxicitate cardiacă, febră.

[1] Pentru tratamentul infecției cu Mycobacterium tuberculosis , vezi capitolul 9.

[2] Pentru infecția moderată până la severă *cu P. jiroveci* (saturație de oxigen < 90%), glucocorticoizii trebuie administrați cu tratament specific. Doza de prednison este de 40 mg la fiecare 12 ore timp de cinci zile, apoi 40 mg zilnic timp de cinci zile și apoi 20 mg zilnic până la finalizarea tratamentului.

[3] Atunci când se ia în considerare utilizarea dapsonei, nivelurile de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) trebuie verificate la pacienții americani de culoare și de origine mediteraneană.

CHOP, ciclofosfamidă, doxorubicină (hidoxidaunomicină), vincristină și prednisonă; G-CSF, factor de stimulare a coloniilor de granulocite (filgrastim); GM-CSF, factor de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (sargramostin); M-BACOD modificat, metotrexat, bleomicină, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină și dexametazonă.

deben evitarse las combinaciones que producen supresión parcial, como el tratamiento doble con nucleósidos. Además, en caso de toxicidad, es preferible interrumpir el régimen completo o cambiar el fármaco nocivo en lugar de reducir las dosis individuales.

Un estudio con asignación al azar comparó el inicio temprano de ART (en las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento de una infección oportunista) con el ART pospuesto hasta después de completar el tratamiento para la infección oportunista (seis semanas después del principio); los resultados demostraron que el inicio temprano redujo la muerte o la progresión del sida en 50%. Las tasas de progresión reducida se acompañaron de mejorías más rápidas en los recuentos de CD4 en pacientes con inmu- nodeficiencia avanzada. Además, IRIS y otros efectos adversos no fueron más frecuentes en el grupo con ART. Con base en estos resultados, la mayoría de los lineamientos terapéuticos recomiendan iniciar el ART tan pronto como sea posible en pacientes con una infección oportunista relacionada con sida. Para los enfermos hospitalizados, esta recomendación requiere coordinación estrecha entre los médicos del hospital y los de atención ambulatoria para asegurar la continuación del tratamiento una vez que el paciente salga del hospital.

El estándar actual es utilizar al menos tres fármacos simultáneos de dos clases distintas, por lo menos. Como el número de fármacos es limitado, es importante evitar la resistencia farmacológica, que ocurre cuando los pacientes toman fármacos en presencia de replicación viral activa. Por lo tanto, el mejor método para evitar la resistencia es que el paciente cumpla con un régimen eficaz. El cumplimiento puede fomentarse con el uso de pastilleros con compartimientos, asesoría o supervisión diaria del tratamiento. Por lo tanto, las decisiones de posponer el régimen terapéutico no deben basarse sólo en las circunstancias del paciente (p. ej., consumo activo de drogas o situación de vivienda). A menudo, una intervención de prueba, como el ofrecimiento de profilaxis para neumonía por *Pneumocystis* ayuda a establecer la probabilidad de cumplimiento con un régimen antirretroviral más complejo.

La vigilancia del ART tiene dos objetivos. La valoración de toxicidad mediante pruebas de laboratorio depende de fármacos específicos en la combinación, pero casi siempre debe hacerse cada tres o cuatro meses una vez que el paciente tenga un régimen estable. Las personas que no toleran al régimen inicial (p. ej., intolerancia a los efectos secundarios neurológicos de efavirenz) deben cambiar a un fármaco o régimen alternativo. El segundo aspecto de la vigilancia es medir en forma regular los marcadores objetivos de la eficacia. El recuento de células CD4 y la carga viral de VIH deben repetirse cada uno o dos meses después de iniciar o modificar el régimen antirretroviral, y después cada cuatro a seis meses en pacientes con cuadro clínico estable (aquellos con recuentos más altos de CD4 pueden someterse a prueba cada seis meses).

En el individuo que cumple un régimen eficaz, la carga viral debe ser indetectable en las primeras 12 a 24 semanas. Cuando la carga viral no se suprime o hay un rebote viral después de la su-

Tabelul 31-6. Tratament antiretroviral.

Droguri	Doza	Reacții adverse frecvente	Supraveghere specială [1]
Inhibitori nucleotidici ai transcriptazei inverse			
Zidovudină (AZT)	600 mg oral o dată pe zi, împărțit în două doze	Anemie, neutropenie, greață, stare generală de rău, cefalee, insomnie, miopatie	Fără supraveghere specială
Didanozină (ddI)	400 mg oral zilnic (capsulă enterică) pentru persoane cu greutatea > 60 kg	Neuropatie periferică, pancreatită, xerostomie, hepatită	Chestionar neurologic bilunar pentru neuropatie, K^+, amilază, bilirubină, trigliceride
Zalcitabină (ddC)	0,375-0,75 mg oral de trei ori pe zi	Neuropatie periferică, afte, hepatită	Chestionar neurologic lunar pentru neuropatie
Stavudină (d4T)	40 mg oral de două ori pe zi pentru persoanele cu greutatea > 60 kg	Neuropatie periferică, hepatită, pancreatită	Chestionar neurologic lunar pentru neuropatie, amilază
Lamivudină (3TC)	150 mg pe cale orală de două ori pe zi	Dermatoză, neuropatie periferică	Fără supraveghere specială
Emtricitabină	200 mg oral o dată pe zi	Schimbare a culorii pielii pe palme și tălpi (ușoară)	Fără supraveghere specială
Abacavir	300 mg pe cale orală de două ori pe zi	Dermatoză, febră; dacă are loc o reexpunere la medicament, aceasta poate fi fatală.	Fără supraveghere specială
Inhibitori nucleotidici ai transcriptazei inverse			
Tenofovir	300 mg pe cale orală o dată pe zi	Disconfort gastrointestinal	Funcția renală
Inhibitori de protează (IP)			
Indinavir	800 mg pe cale orală de trei ori pe zi	Pietre la rinichi	Colesterol, trigliceride, bilirubină
Saquinavir, gel tare	1000 mg de două ori pe zi cu 100 mg de ritonavir de două ori pe zi, administrat oral	Disconfort gastrointestinal	Colesterol, trigliceride
Ritonavir	600 mg oral de două ori pe zi sau în doze mici (de exemplu, 100 mg oral o dată sau de două ori pe zi) pentru a consolida alte plasturi	Disconfort gastrointestinal, parestezii periferice	Colesterol, trigliceride
Nelfinavir	750 mg oral de trei ori pe zi sau 1250 mg de două ori pe zi	Diaree	Colesterol, trigliceride
Fosamprenavir	Pentru pacienții cu experiență anterioară cu IP: 700 mg oral de două ori pe zi și 100 mg ritonavir oral de două ori pe zi. Pentru pacienții fără experiență anterioară cu IP: 1400 mg sau mai mult sau 1400 mg oral de două ori pe zi sau 1400 mg oral o dată pe zi și 200 mg ritonavir oral o dată pe zi.	Disconfort gastrointestinal, erupție cutanată	Colesterol, trigliceride
Lopinavir-ritonavir	400 mg/100 mg pe cale orală de două ori pe zi	Diaree	Colesterol, trigliceride
Atazanavir	400 mg oral o dată pe zi sau 300 mg atazanavir cu 100 mg ritonavir zilnic	Hiperbilirubinemie	Nivelurile de bilirubină; atunci când se utilizează împreună cu ritonavir: colesterol și trigliceride

(continuă)

Tabelul 31-6. Tratament antiretroviral. *(Continuare)*

Droguri	Doza	Reacții adverse frecvente	Supraveghere specială [1]
Tipranavir-ritonavir	500 mg tipranavir și 200 mg ritonavir, administrate oral, de două ori pe zi	Gastrointestinale, dermatoză	Colesterol, trigliceride
Darunavir-ritonavir	Pentru pacienții care au primit anterior IP: 600 mg darunavir și 100 mg ritonavir administrate oral la fiecare 12 ore Pentru pacienții care nu au primit anterior IP: 800 mg darunavir și 100 mg ritonavir, administrate oral, o dată pe zi	Exantem	Colesterol, trigliceride
Inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei			
Nevirapină	200 mg oral zilnic timp de 2 săptămâni, apoi 200 mg pe cale orală de două ori pe zi	Exantem	Fără supraveghere specială
Delavirdina	400 mg pe cale orală de 3 ori pe zi	Exantem	Fără supraveghere specială
Efavirenz	600 mg pe cale orală zilnic	Tulburări neurologice	Fără supraveghere specială
Etravirină	200 mg pe cale orală zilnic	Erupție cutanată, greață	Fără supraveghere specială
Inhibitori de intrare			
Enfuvirtida	90 mg subcutanat de două ori pe zi	Durere la locul injectării și reacție alergică	Fără supraveghere specială
Maraviroc	150-300 mg oral pe zi	Tuse, febră, dermatită	Fără supraveghere specială
Inhibitori de integrază			
Raltegravir	400 mg pe cale orală de două ori pe zi	Diaree, greață, dureri de cap	Fără supraveghere specială

[1] Supravegherea standard include hemoleucograma completă (CBC) cu numărătoare diferențială și aminotransferaze serice.

Sub presiune, principala întrebare pentru medic este dacă pacientul a respectat tratamentul, dacă s-a dezvoltat rezistență sau ambele. Această problemă este complicată deoarece mulți pacienți pretind că sunt mai complianți decât sunt în realitate, nu pentru că vor să mintă, ci pentru că vor să-i spună medicului ceea ce medicul vrea să audă. Persoanele care au dificultăți în a respecta tratamentul ar trebui consiliate cu privire la modul de îmbunătățire a complianței lor. La pacienții care sunt complianți sau care au omis suficiente doze pentru a crește posibilitatea rezistenței, ar trebui efectuate teste de sensibilitate. Pe baza rezultatelor acestor teste și după evaluarea capacității pacientului de a respecta scheme terapeutice complexe sau de a tolera efecte adverse previzibile, medicul va prescrie o combinație de trei medicamente pentru care rezistența este minimă sau inexistentă. Unii pacienți a căror încărcătură virală crește dramatic în urma ART și care obțin o supresie completă (de exemplu, încărcătură virală plasmatică <50 copii/ml) ar putea fi capabili să treacă de la un regim foarte puternic la un regim mai puțin puternic, cu mai puține efecte adverse. Cu toate acestea, această strategie de „inducție-menținere" este încă testată în studii clinice. Dacă tratamentul este întrerupt la un pacient cu un număr ridicat de CD4, acesta va reveni aproape întotdeauna la concentrația anterioară de CD4 în câteva luni, așa că această abordare nu este recomandată.

pentru toate situațiile clinice posibile nu a fost încă definită , opțiunile permise pot fi mai bine înțelese după o analiză a medicamentelor disponibile. Aceste medicamente pot fi grupate în cinci categorii principale: *inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai transcriptazei inverse (NRTI),* inhibitori de protează (IP), *inhibitori nonnucleozidici ai transcriptazei inverse* (NNRTI) , inhibitori de intrare (inclusiv inhibitori de fuziune și antagoniști CCR5) și inhibitori de integrază. Odată ce ART este inițiată la un pacient, nu este recomandabil să se întrerupă tratamentul decât dacă există un motiv convingător (de exemplu, efecte adverse, aderență slabă etc.). Așa-numitele „vacanțe medicamentoase" sau „întreruperi terapeutice structurate" s-au dovedit a crește riscul de complicații ale SIDA, a crește scăderea numărului de celule CD4 și a crește morbiditatea cauzată de complicațiile independente de SIDA (de exemplu, infarct miocardic și insuficiență hepatică) și, prin urmare, nu sunt recomandate.

1. Inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai transcriptazei inverse. În prezent, sunt aprobate pentru utilizare șapte medicamente nucleozidice sau nucleotidice. Alegerea medicației - depinde în principal de experiența terapeutică a pacientului, de rezultatele testelor de rezistență, de efectele secundare ale

medicamentului, de bolile concomitente și de comoditatea formulării. Cu toate acestea, majoritatea medicilor utilizează combinații cu doze fixe de tenofovir/emtricitabină (TDF/FTC) sau abacavir/lamivudină (ABC/3TC), iar ambele preparate pot fi administrate o dată pe zi. Combinația zidovudină/lamivudină (AZT/3TC) este în general rezervată schemelor de tratament de linia a doua sau a treia, din cauza toxicității și a schemei de administrare. Studii recente au ridicat îngrijorări cu privire la eficacitatea ABC/3TC la pacienții cu încărcături virale mari (de exemplu, >100.000 copii/ml) și cu privire la riscul crescut de infarct miocardic cu abacavir. Prin urmare, combinația cu doze fixe preferată pentru schemele de terapie inițială este TDF/FTC.

Dintre medicamentele disponibile, zidovudina este cea mai frecventă cauză de anemie . Neutropenia este mai probabilă în cazul utilizării zidovudinei și didanozinei. Stavudina este cea mai probabilă cauzatoare de lipoatrofie (pierdere de grăsime la nivelul feței, membrelor și feselor), urmată de zidovudină. Zalcitabina și didanozina sunt cele mai frecvente cauze ale neuropatiei periferice. Lamivudina, emtricitabina și tenofovirul au activitate împotriva virusului hepatitei B. Didanozina, lamivudina, emtricitabina și tenofovirul pot fi administrate zilnic. Informații specifice despre fiecare medicament sunt prezentate ulterior; recomandări privind modul de combinare a acestora se găsesc în secțiunea „Estructura schemei" de mai jos.

A. ZIDOVUDINĂ. Zidovudina a fost primul antiviral aprobat pentru tratarea infecției cu HIV și este încă un medicament important . Se administrează oral, în doză de 300 mg la fiecare 12 ore. O combinație de zidovudină, 300 mg, și lamivudină, 150 mg, este o doză mai convenabilă pentru persoanele care iau ambele. Reacțiile adverse observate la zidovudină sunt enumerate în Tabelul 31-6. Aproximativ 40% dintre pacienți prezintă reacții adverse subiective, care se rezolvă de obicei în șase săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse care restricționează doza sunt anemia și neutropenia, care trebuie monitorizate îndeaproape prin teste de laborator. Utilizarea pe termen lung a fost asociată cu lipoatrofie.

B. DIDANOZINĂ. Cea mai convenabilă formulă de didanozină (ddI) este capsula enteric acoperită. Pentru adulții cu o greutate de cel puțin 60 kg, doza este de o capsulă enteric acoperită a 400 mg, administrată oral, o dată pe zi; pentru cei cu o greutate cuprinsă între 30 și 59 kg, doza este de 250 mg din aceeași formulă. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol.

Didanozina nu provoacă anemie, dar poate provoca neutropenie . De asemenea, a fost asociată cu pancreatita, cu o incidență de 5 până la 10% și o rată de mortalitate mai mică de 0,4%. Persoanele cu antecedente de pancreatită, precum și cele care iau alte medicamente asociate cu boala (cum ar fi trimetoprim-sulfametoxazol și pentamidină intravenoasă), prezintă un risc crescut de a dezvolta această complicație. Pacienții trebuie sfătuiți că consumul de alcool trebuie să fie moderat în timp ce iau didanozină. Alte reacții adverse frecvente ale utilizării didanozinei includ neuropatia periferică dureroasă, reversibilă, legată de doză, care apare la aproximativ 15% dintre pacienți, precum și xerostomia. La persoanele care iau didanozină au fost raportate insuficiență hepatică fulminantă și anomalii electrolitice, cum ar fi hipokaliemia, hipocalcemia și hipomagneziemia.

C. STAVUDINĂ. Stavudina (d4T) a demonstrat o bună activitate antiretrovirală. Doza este de 40 mg administrată oral la fiecare 12 ore pentru persoanele cu greutatea de 60 kg sau mai mult. Cu toate acestea, din cauza efectelor sale secundare, inclusiv lipoatrofie, lipodistrofie, neuropatie periferică și, rareori, acidoză lactică și hepatită, acest medicament nu mai trebuie utilizat decât atunci când nu există nicio altă alternativă disponibilă. Pacienții care primesc stavudină trebuie trecuți în mod curent la abacavir sau tenofovir, care sunt mai puțin susceptibili de a provoca lipoatrofie.

D. LAMIVUDINĂ. Lamivudina (3TC) este un medicament sigur și bine tolerat, cu o doză de 150 mg administrată oral la fiecare 12 ore sau 300 mg administrată oral o dată pe zi. Doza trebuie redusă în cazurile de boală renală cronică. Nu există efecte adverse semnificative cu lamivudina și este activă și împotriva hepatitei B.

E. EMTRICITABINA este un analog nucleozidic administrat oral în doză de 200 mg. A fost dezvoltată în principal ca o alternativă la lamivudină, administrată o dată pe zi. Cu toate acestea, lamivudina poate fi administrată și la acest interval, eliminând astfel indicația specifică pentru emtricitabină. Ca și în cazul lamivudinei, emtricitabina este activă împotriva hepatitei B, iar doza acesteia trebuie redusă la pacienții cu boală renală cronică.

F. ABACAVIR. O doză zilnică de 300 mg administrată oral, de două ori pe zi, are o puternică activitate antiretrovirală. Înainte de începerea tratamentului cu abacavir, trebuie efectuată tipizarea HLA. Persoanele cu alela B*5701 nu trebuie tratate cu abacavir deoarece probabilitatea de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate este mare; reacția este caracterizată printr-un sindrom asemănător gripei, cu erupție cutanată și febră, care se agravează cu doze succesive. Din păcate, absența acestei alele nu garantează absența unei reacții de hipersensibilitate. Persoanele care prezintă această reacție nu trebuie reexpuse la medicament, deoarece reacțiile de hipersensibilitate ulterioare pot fi fatale. De asemenea, s-a demonstrat că abacavirul este asociat cu un risc crescut de infarct miocardic în unele studii de cohortă. Acest risc crescut este observat în general la pacienții cu factori de risc cardiovascular subiacenți. Prin urmare, administrarea de abacavir trebuie evitată la pacienții care sunt disponibile medicamente alternative cu analogi nucleozidici sau nucleotidici.

Abacavirul este formulat cu zidovudină și lamivudină într-un singur comprimat (Trizivir, un comprimat administrat oral de două ori pe zi). Această formulă nu este recomandată ca monoterapie pentru HIV, deoarece nu este la fel de eficientă ca combinația a doi analogi nucleozidici/nucleotidici cu un IP/ritonavir sau un NNRTI; utilizarea sa ca monoterapie trebuie rezervată pacienților care nu pot tolera un regim terapeutic mai complex. Abacavirul este disponibil și într-o formulă combinată cu doză fixă cu lamivudină, administrată ca un comprimat o dată pe zi.

G. ZALCITABINĂ. Zalcitabina (ddC) a fost unul dintre cele mai puțin eficiente medicamente antiretrovirale și nu se mai produce.

H. TENOFOVIRUL este singurul analog nucleotidic autorizat; se administrează ca o singură doză orală de 300 mg o dată pe zi și este în general bine tolerat. Este disponibil un comprimat combinat cu doză fixă (Truvada), care se administrează o dată pe zi și este singura combinație cu doză fixă recomandată pentru tratamentul inițial. Este, de asemenea, disponibil un comprimat combinat cu doză fixă, administrat o dată pe zi, care conține tenofovir, emtricitabină și efavirenz (Atripla). Tenofovirul este activ împotriva hepatitei B, inclusiv a tulpinilor rezistente la lamivudină.

2. Inhibitori de protează. Zece dintre aceștia sunt disponibili în prezent : indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir (în combinație cu ritonavir), atazanavir, darunavir și tipranavir. S-a demonstrat că inhibitorii de protează (IP *)* suprimă puternic replicarea HIV *in vitro* și *in vivo* și sunt

administrați ca parte a unui regim de terapie combinată.

Toți inhibitorii de protează (IP), în grade diferite, sunt scindați de sistemul citocromului P450 și fiecare poate inhiba și induce diverse izoenzime P450. Interacțiunile medicamentoase sunt frecvente și dificil de prevăzut. Medicii trebuie să consulte prospectul înainte de a prescrie IP împreună cu alte medicamente. Medicamente precum rifampicina sunt cunoscute pentru faptul că induc P450 și trebuie evitate.

Deoarece inhibitorii pompei de protoni (IPP) sunt metabolizați de sistemul citocromului P450, ritonavirul a fost utilizat pentru a crește concentrația de saquinavir, lopinavir, indinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir și amprenavir, permițând doze mai mici și scheme terapeutice mai simple pentru aceste IPP. De fapt, ghidurile actuale recomandă creșterea dozei de ritonavir în toate schemele terapeutice care conțin IPP. Singurele IPP care pot fi administrate în siguranță fără ritonavir sunt nelfinavir și atazanavir.

Atunci când se alege ce IP să se administreze, factorii importanți de luat în considerare sunt experiența pacientului, modelele de rezistență, efectele secundare și ușurința administrării. Primii trei IP dezvoltați (indinavir, saquinavir și ritonavir, ca medicamente individuale) sunt acum rareori utilizați datorită superiorității celei de-a doua generații a acestei clase de medicamente. Amprenavirul a fost aproape în întregime înlocuit de promedicamentul său, fosamprenavir. Din păcate, toți IP-urile, cu excepția atazanavirului fără potențator, au fost asociate cu diverse tulburări metabolice, inclusiv niveluri crescute de colesterol și trigliceride, rezistență la insulină, diabet zaharat și modificări ale compoziției grăsimilor corporale (de exemplu, cocoașă de bivol, obezitate abdominală). Aceste modificări ale lipidelor și modificări ale compoziției corporale sunt denumite lipodistrofie. Deși lipodistrofia este adesea asociată cu IP-uri, ea se găsește și la persoanele infectate cu HIV care nu au luat niciodată aceste medicamente. Mai exact, lipoatrofia observată la pacienții care primesc ART pare a fi secundară efectelor adverse ale analogilor nucleozidici și în special ale analogilor de timidină (stavudină și zidovudină).

Dintre diversele manifestări ale lipodistrofiei, dislipidemiile sunt deosebit de îngrijorătoare datorită probabilității creșterii nivelului de colesterol și trigliceride, inducând astfel o prevalență mai mare a bolilor de inimă. La persoanele care primesc IP sau NRTI, colesterolul seric à jeun, lipoproteinele cu densitate mică (LDL) și trigliceridele trebuie măsurate la fiecare trei până la șase luni. Medicul trebuie să calculeze riscul de boală coronariană pe 10 ani conform proiecțiilor Framingham (Capitolul 28) și să ia în considerare inițierea unui tratament alimentar sau farmacologic (sau a ambelor) pentru a atinge concentrația ideală de LDL, pe baza factorilor de risc individuali. Pacienții care nu ating ținta de LDL doar prin modificări ale dietei ar trebui să primească pravastatină (20 mg zilnic, pe cale orală) sau atorvastatină (10 mg zilnic, pe cale orală). Lovastatina și simvastatina trebuie evitate din cauza interacțiunilor lor cu IP. Uleiul de pește (3.000 mg zilnic), combinat cu exerciții fizice și consiliere nutrițională, reduce nivelul trigliceridelor cu 25%. Pacienții cu niveluri serice de trigliceride à jeun persistent ridicate de 500 mg/100 ml sau mai mari, care nu răspund la modificările dietei, trebuie tratați cu gemfibrozil (600 mg la fiecare 12 ore înainte de micul dejun și cină).

A. INDINAVIR. Doza standard de indinavir este de 800 mg administrată oral, de trei ori pe zi, deși aproape întotdeauna se administrează de două ori pe zi în combinație cu ritonavir. Greața și durerile de cap sunt reacții adverse frecvente ale acestui medicament. Cristalele de indinavir se găsesc în urină la aproape 40% dintre pacienți, rezultând o nefrolitiază evidentă clinic la aproape 15% dintre cei care primesc medicamentul. De asemenea, au fost raportate unele cazuri de simptome ale tractului urinar inferior și nefropatie acută. Pacienților trebuie să li se recomande să bea cel puțin 1,5 litri de lichide zilnic pentru a asigura o hidratare adecvată, în încercarea de a limita aceste complicații. Hiperbilirubinemia indirectă ușoară este, de asemenea, observată frecvent la persoanele care iau indinavir, dar nu reprezintă o indicație pentru întreruperea tratamentului.

B. SAQUINAVIR. Saquinavirul este formulat doar sub formă de - capsulă gelatinoasă tare. Trebuie utilizat numai împreună cu ritonavir (1000 mg de saquinavir gel tare cu 100 mg de ritonavir, administrat oral de două ori pe zi). Capsula gelatinoasă moale a fost retrasă de pe piață în Statele Unite. Cele mai frecvente reacții adverse ale saquinavirului sunt diareea, greața, dispepsia și durerile abdominale.

C. RITONAVIR. Utilizarea acestui inhibitor puternic de protează în doze complete (600 mg de două ori pe zi, administrat oral) este limitată de inhibarea căii citocromului P450, ceea ce duce la numeroase interacțiuni medicamentoase, precum și de efecte secundare frecvente, cum ar fi oboseala, greața și parestezia. Cu toate acestea, este utilizat pe scară largă în doze mici (de exemplu, 100 mg pe zi până la 100 mg de două ori pe zi) ca adjuvant la alți inhibitori de protează.

D. NELFINAVIR. Acest medicament este singurul IP pentru care nu se recomandă administrarea de potențator cu ritonavir. În general, nelfinavirul fără potențator nu este la fel de puternic ca un regim cu IP potențat (de exemplu, lopinavir plus ritonavir). Doza de nelfinavir este de 1250 mg administrată oral de două ori pe zi. Diareea este un efect secundar la 25% dintre pacienții care iau acest medicament, dar în majoritatea cazurilor, acest simptom poate fi controlat cu medicamente antidiareice fără prescripție medicală.

E. AMPRENAVIR. Amprenavirul are o eficacitate și efecte adverse similare cu alte medicamente numai cu progesteron (PIM). Reacțiile adverse frecvente includ greață, vărsături, diaree, erupții cutanate și parestezii periorale. Doza este de 1200 mg administrată oral de două ori pe zi. Concentrațiile de amprenavir scad atunci când este administrat concomitent cu etinilestradiol; prin urmare, amprenavirul trebuie utilizat cu precauție în tratamentul persoanelor transgender care necesită doze mari de estrogen.

F. FOSAMPRENAVIRUL este un promedicament al amprenavirului, al cărui principal avantaj este acela că necesită un număr mult mai mic de comprimate. Pentru pacienții care nu au primit un promedicament asociat promedicamentului (PAP), acesta poate fi administrat în doză de 1400 mg pe cale orală de două ori pe zi (patru capsule pe zi), sau 1400 mg pe zi (două capsule) cu 200 mg de ritonavir pe cale orală (două capsule), sau 700 mg cu 100 mg de ritonavir pe cale orală de două ori pe zi. Subiecții tratați anterior cu PAP trebuie să primească 700 mg cu 100 mg de ritonavir, ambele pe cale orală, de două ori pe zi. Reacțiile adverse sunt similare cu cele ale amprenavirului, cel mai adesea simptome gastrointestinale și hiperlipidemie. Ca și în cazul amprenavirului, concentrația de fosamprenavir scade atunci când este administrat cu etinilestradiol. Prin urmare, fosamprenavirul trebuie utilizat cu precauție în tratamentul persoanelor transgender care necesită doze mari de estrogen.

G. LOPINAVIR/R conține lopinavir (200 mg) formulat cu o doză mică de ritonavir (50 mg) pentru a maximiza biodisponibilitatea lopinavirului. S-a dovedit a fi mai eficient decât nelfinavirul atunci când este utilizat în combinație cu stavudină și lamivudină. Doza

uzuală este de 400 mg de lopinavir cu 100 mg de ritonavir (două comprimate) administrate oral de două ori pe zi, cu alimente. Când se administrează împreună cu efavirenz sau nevirapină, aproape întotdeauna se prescrie o doză mai mare (600 mg/150 mg, trei comprimate). Cel mai frecvent efect secundar este diareea, iar anomaliile lipidice sunt, de asemenea, frecvente. Din cauza acestor efecte secundare, lopinavir/r a fost eliminat de pe lista medicamentelor recomandate pentru utilizare în schemele de tratament de primă linie.

H. Atazanavir. Atazanavirul poate fi administrat în doză de 400 mg (două capsule a câte 200 mg) o dată pe zi, cu alimente, sau în doză de 300 mg combinată cu 100 mg de ritonavir o dată pe zi, cu alimente. Atunci când este utilizat fără ritonavir, are un impact minim sau deloc asupra nivelului de colesterol și trigliceride. Cel mai frecvent efect secundar este hiperbilirubinemia ușoară, care dispare la întreruperea administrării medicamentului. Atât tenofovirul, cât și efavirenzul scad concentrația serică de atazanavir. Prin urmare, atunci când oricare dintre aceste medicamente este utilizat concomitent cu atazanavir, acesta trebuie potențat cu ritonavir. Inhibitorii pompei de protoni sunt contraindicați la pacienții care iau atazanavir, deoarece acesta necesită un pH acid pentru a rămâne în soluție.

I. Tipranavir. Tipranavirul este singurul inhibitor de protează (IP) non-peptidic aprobat în prezent de *Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA* (FDA). Datorită structurii sale unice, este activ împotriva unor tulpini de HIV care sunt rezistente la alți IP. Se administrează împreună cu ritonavir (două capsule de tipranavir a câte 250 mg cu două capsule de ritonavir a câte 100 mg, administrate oral de două ori pe zi, cu alimente). Cele mai frecvente reacții adverse sunt greața, vărsăturile, diareea, oboseala și durerile de cap. Combinația tipranavir/ritonavir este, de asemenea, asociată cu leziuni hepatice și trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu boli hepatice preexistente. Rapoartele de hemoragii intracraniene la pacienții care urmează scheme de tratament cu tipranavir au ridicat preocupări suplimentare privind siguranța acestui IP puternic. Deoarece este un medicament cu sulfamidă, trebuie administrat sub monitorizare atentă la pacienții cu alergii la sulfamidă.

J. Darunavir. Darunavir are o activitate antivirală impresionantă în prezența rezistenței semnificative la IP și în tratamentul pacienților netratați anterior. Darunavir a fost adăugat pe lista IP recomandați pentru tratamentul inițial al HIV, la o doză zilnică de 800 mg cu 100 mg de ritonavir. Pentru pacienții tratați anterior sau rezistenți la IP, darunavirul trebuie administrat oral, la o doză de 600 mg de două ori pe zi, cu 100 mg de ritonavir administrat oral de două ori pe zi. Darunavirul are un profil de siguranță similar cu alți IP, cum ar fi lopinavir/ritonavir. La fel ca tipranavirul, darunavirul conține sulfamidă, iar utilizarea sa trebuie monitorizată îndeaproape la pacienții cu alergii la sulfamidă.

3. Inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse (NNRTI). NNRTI inhibă transcriptaza inversă la un loc diferit față de medicamentele nucleozidice și nucleotidice descrise mai sus. Toate cele patru NNRTI prezintă activitate antivirală atunci când se măsoară încărcătura virală HIV și răspunsul CD4. Principalul avantaj al NNRTI este că două dintre ele (nevirapina și efavirenz) au potențe comparabile cu cele ale IP-urilor, cu mai puține pilule și mai puține efecte secundare. În special, nu par să provoace lipodistrofie; pacienții cu colesterol și trigliceride crescute care trec de la un IP la un NNRTI pot experimenta o îmbunătățire a lipidelor. Modelele de rezistență la NNRTI diferă de cele ale IP-urilor, astfel încât utilizarea lor lasă încă deschisă opțiunea administrării IP-urilor în viitor.

INNRT-urile pot fi combinate cu IP-uri la pacienții care nu răspund la scheme terapeutice mai simple sau când este dificil să se identifice cel puțin două combinații nucleozidice/nucleotidice la care subiectul nu este rezistent. Deoarece aceste medicamente provoacă modificări ale eliminării IP-urilor, sunt necesare ajustări ale dozei atunci când aceste două clase de medicamente sunt administrate concomitent. Există un grad ridicat de rezistență încrucișată între INNRT-urile de „primă generație", astfel încât rezistența la un medicament din această clasă prezice în mod constant rezistența la celelalte. Cu toate acestea, etravirina a fost aprobată ca INNRT de „a doua generație" și pare să aibă o activitate antivirală constantă la persoanele care au primit-o și care sunt rezistente la medicamentele de „primă generație" din această clasă. În special, mutația K103N, asociată cu rezistență ridicată la nevirapină, efavirenz și delavirdină, pare să nu aibă niciun efect asupra etravirinei. Nu există motive terapeutice pentru a utiliza concomitent mai multe INNRT-uri.

A. Efavirenz. Principalul avantaj al efavirenzului este că poate fi administrat o dată pe zi, într-o singură doză (600 mg pe cale orală). Efectele secundare sunt neurologice; pacienții prezintă o gamă largă de simptome, de la dificultăți de concentrare și vise ciudate până la iluzii și manie. Din fericire, efectele secundare neurologice ale efavirenzului se rezolvă de obicei în timp, de obicei în decurs de o lună. Administrarea de efavirenz cu alimente, în special alimente grase, scade concentrațiile serice și neurotoxicitatea rezultată. Datorită teratogenității sale, efavirenzul trebuie evitat la femeile care încearcă să conceapă sau sunt deja însărcinate. O combinație cu doze fixe de efavirenz, tenofovir și emtricitabină într-un singur comprimat este probabil cea mai bună opțiune de primă linie pentru pacienții netratați anterior, fără rezistență semnificativă la medicamente.

B. Nevirapină. Doza ideală de nevirapină este de 200 mg administrată oral de două ori pe zi, dar tratamentul se inițiază cu 200 mg o dată pe zi pentru a reduce incidența erupțiilor cutanate, care ajunge la 40% atunci când se inițiază imediat doza completă. Dacă apare o erupție cutanată în timp ce un pacient ia 200 mg zilnic, trebuie măsurate enzimele hepatice, iar doza nu trebuie crescută până la dispariția leziunilor cutanate. Subiecții cu erupție cutanată ușoară și fără dovezi de hepatotoxicitate pot continua tratamentul cu nevirapină. Acest medicament nu trebuie utilizat la femeile netratate anterior cu număr mare de celule CD4 (>250/μL). Din cauza potențialului de hepatotoxicitate letală, nevirapina trebuie administrată numai pacienților care nu tolerează efavirenzul.

C. Delavirdină. Dintre INNRT-urile de „primă generație" disponibile , delavirdina este cea mai puțin utilizată datorită schemei sale de dozare complicate și a numărului de comprimate care trebuie administrate, în comparație cu alte INNRT-uri. Spre deosebire de nevirapină și efavirenz, delavirdina inhibă, mai degrabă decât induce, citocromul P450. Aceasta înseamnă că delavirdina poate acționa ca ritonavirul și poate potența alte antiretrovirale, deși nu este la fel de puternică ca ritonavirul. Doza este de 400 mg administrată oral, de trei ori pe zi. Principalul efect secundar este dermatita.

D. Etravirină. Etravirina este un NNRTI aprobat pentru tratamentul pacienților cu intoleranță sau rezistență anterioară la un NNRTI; este eficientă chiar și atunci când este prezent un anumit grad de rezistență la NNRTI, ceea ce o face un adevărat medicament de „a doua generație" din această clasă. Doza de etravirină este de

două comprimate a câte 100 mg de două ori pe zi. Trebuie utilizată împreună cu un IP și un analog nucleozidic/nucleotidic, nu doar cu doi analogi nucleozidici/nucleotidici. Reacțiile adverse frecvente sunt greața și erupția cutanată; rareori, erupția cutanată poate fi severă (necroliză epidermică toxică). Pacienții cu semne de erupție cutanată severă sau reacții de hipersensibilitate trebuie să întrerupă imediat administrarea medicamentului. Un istoric de erupție cutanată cu un alt NNRTI nu implică faptul că o erupție cutanată este mai probabilă în cazul etravirinei. Persoanele cu boli hepatice severe nu trebuie să utilizeze etravirină și nici nu trebuie administrată împreună cu tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ritonavir în doză completă sau IP fără ritonavir în doză mică.

4. Inhibitori de intrare

A. Enfurvitidă. Este cunoscută ca inhibitor de fuziune; previne pătrunderea HIV în celule prin blocarea fuziunii anvelopei HIV cu membrana celulară. Adăugarea de enfurvitidă la un regim antiretroviral optimizat a îmbunătățit numărul de celule CD4 și a redus încărcăturile virale la pacienții cu tratament intensiv anterior și HIV multirezistent. Din păcate, pacienții care primesc terapie non-supresivă dezvoltă rapid rezistență. Doza este de 90 mg prin injecție subcutanată de două ori pe zi; din păcate, majoritatea oamenilor dezvoltă reacții dureroase la locul injectării, ceea ce face problematică utilizarea pe termen lung.

B. Maraviroc. Maraviroc este un antagonist al coreceptorilor CCR5. Medicamentele din această clasă împiedică virusul să pătrundă în celulele neinfectate prin blocarea coreceptorului CCR5. O limitare este că această clasă de inhibitori de intrare este activă doar împotriva virusurilor cu tropism CCR5. Această formă de HIV-1 tinde să predomine în stadiile incipiente ale infecției, în timp ce așa-numitul „virus cu tropism dual/mixt" (care utilizează coreceptorii R5 sau CXCR4) apare mai târziu, pe măsură ce infecția progresează. Aproximativ 50 până la 60% dintre pacienții HIV-pozitivi care au primit deja tratament au HIV cu tropism CCR5. Medicamentul este eficient la persoanele infectate cu HIV cu replicare virală activă, în ciuda tratamentului intensiv, care au virusul cu tropism CCR5. Testarea trofismului se efectuează înainte de începerea administrării medicamentului. Doza de maraviroc este de 150 până la 300 mg administrată oral de două ori pe zi, în funcție de celelalte medicamente ale pacientului. Reacțiile adverse frecvente includ tuse, febră, erupții cutanate, probleme musculo-scheletice, dureri abdominale și amețeli.

5. Inhibitori de integrază

A. Raltegravirul este un inhibitor al integrazei HIV; acesta - încetinește rata de replicare a HIV prin blocarea enzimei integrazei HIV, care este necesară pentru replicarea virală. Raltegravirul a fost extrem de eficient (în combinație cu alte medicamente active) în tratarea pacienților HIV-pozitivi cu rezistență documentată la cel puțin un medicament din fiecare dintre cele trei clase principale de medicamente antiretrovirale (analogi nucleozidici, IP, NNRTI). Studiile clinice cu inhibitori de integrază relevă un model constant de scădere mai rapidă a încărcăturii virale în comparație cu schemele standard bazate pe IP/r sau NNRTI. Semnificația clinică a acestei descoperiri nu este încă cunoscută. În ciuda potenței antivirale impresionante a acestei noi clase de antiretrovirale, o rezistență intensă la inhibitorii de integrază se dezvoltă rapid atunci când apare eșecul virologic (ca în cazul NNRTI). Prin urmare, este crucial să se utilizeze raltegravirul în combinație cu alte antiretrovirale.

Cele mai recente studii efectuate pe pacienți netratați anterior demonstrează că raltegravirul combinat cu TDF/FTC este la fel de eficient ca regimul EFV/TDF/FTC preferat în prezent pentru tratamentul o dată pe zi și are mai puține efecte adverse. În plus, răspunsul CD4 este mai bun la pacienții care primesc combinația de raltegravir. Aceste rezultate au determinat FDA să aprobe raltegravirul pentru pacienții netratați anterior; doza este de 400 mg administrată oral la fiecare 12 ore. Cele mai frecvente efecte adverse sunt diareea, greața și cefaleea.

B. Elvitegravirul este un alt inhibitor de integrază aflat în prezent în studii clinice de fază 3. Doza sa este de 125 mg o dată pe zi și este combinată cu ritonavir (100 mg) ca potențator. Elvitegravirul a demonstrat un răspuns virologic pe termen scurt impresionant în studiile clinice de fază 2.

6. Scheme de tratament. Necesitatea combinării medicamentelor pentru a obține supresia HIV pe termen lung și beneficiul clinic asociat nu mai sunt controversate . Doar combinațiile de trei sau mai multe medicamente au redus încărcătura virală HIV cu 2 până la 3 logarithme și au permis supresia prelungită a ARN-ului HIV sub pragul de detecție.

Datele actuale susțin utilizarea Truvada (tenofovir și emtricitabină) ca „schemă principală nucleozidică/nucleotidică" în combinație cu efavirenz ca regim inițial. Acest regim s-a dovedit a fi mai eficient și mai bine tolerat decât combinațiile zidovudină/lamivudină și abacavir/lamivudină. Acesta oferă avantajul administrării o dată pe zi și este disponibil sub formă de pilule cu același interval de dozare. Deoarece 8 până la 10% dintre persoanele infectate recent din unele zone urbane ale Statelor Unite prezintă rezistență la NNRTI, testarea rezistenței este necesară - înainte de inițierea tratamentului cu efavirenz. Regimurile constând exclusiv din analogi nucleozidici și nucleotidici, fără medicamente non-nucleozidice sau IP, sunt clinic inferioare și ar trebui utilizate numai la pacienții care nu pot adera la un regim mai complex.

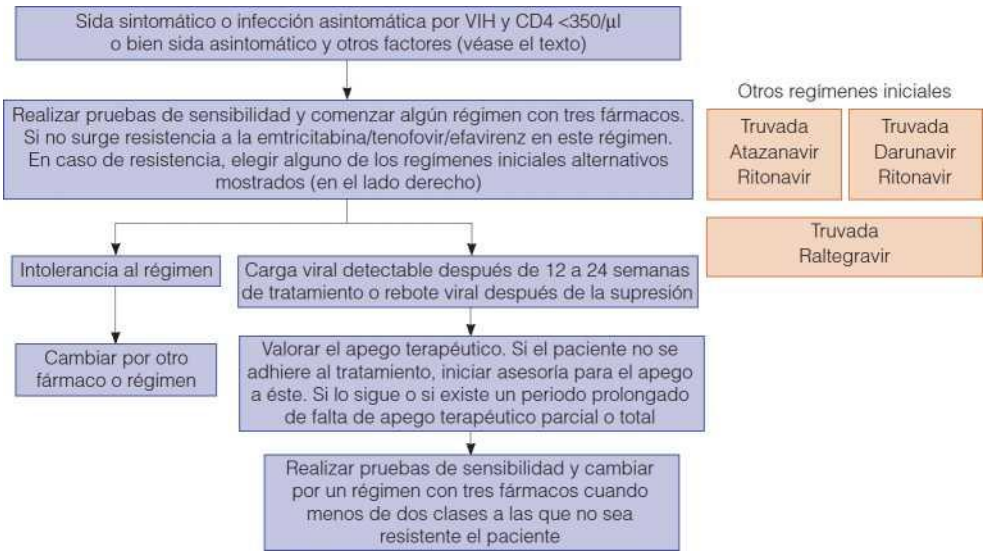
În absența unor comparații directe între diferite regimuri terapeutice și situații diverse, câteva principii generale ar trebui să ghideze selecția combinațiilor. Cel mai important factor determinant pentru un tratament eficient este respectarea regimului. Prin urmare, este vital ca pacientul să poată respecta cu ușurință regimul ales. În general, pacienții sunt mai complianți cu regimurile terapeutice care includ scheme de administrare o dată sau de două ori pe zi, nu necesită un moment special în raport cu mesele, pot fi administrate în același timp cu alte medicamente, nu necesită refrigerare sau preparare specială și nu produc efecte secundare supărătoare. În mod ideal, toxicitatea lor nu ar trebui să fie aditivă. Ar trebui luate în considerare contraindicațiile relative individuale pentru un anumit medicament sau mai multe medicamente. Regimul terapeutic nu ar trebui să includă medicamente care sunt antagoniste virusologic sau incompatibile în ceea ce privește interacțiunile medicamentoase. De exemplu, etravirina nu trebuie utilizată cu potențatorul de tipranavir din cauza interacțiunilor medicamentoase dintre acestea. Regimurile terapeutice compatibile, adică prescrierea de medicamente care pot fi administrate în același timp, îmbunătățesc respectarea tratamentului. În cele din urmă, sistemele terapeutice extrem de complexe ar trebui rezervate persoanelor capabile să îndeplinească cerințele riguroase ale administrării mai multor medicamente și să respecte cu strictețe tratamentul respectiv. În schimb, schemele de tratament simplificate, care includ cât mai puține pilule posibil administrate la intervale cât mai lungi posibil, sunt potrivite pentru persoanele care au dificultăți în a lua mai multe medicamente.

Figura 31-2 include modalități posibile de încorporare în combinație a medicamentelor non-nucleozidice și a inhibitorilor de protează.

Mai multe aspecte privind structura nucleozidică și nucleotidică a schemelor terapeutice au fost deja clarificate . Combinația de stavudină și didanozină trebuie evitată, deoarece prezintă un risc mai mare de efecte toxice, în special la femeile gravide, din cauza riscului crescut de acidoză lactică, care poate fi fatală. În plus, perechea de nucleozide zidovudină și stavudină trebuie evitată din cauza toxicității sale mai mari și a posibilității de antagonism rezultat din competiția celulară pentru fosforilarea intracelulară. În cele din urmă, este important să se evite combinația de didanozină cu tenofovir din cauza scăderii observate a numărului de celule CD4.

Atunci când se concep scheme terapeutice de linia a doua pentru pacienții rezistenți la tratamentul inițial, obiectivul este de a identifica cel puțin trei medicamente din două clase diferite la care virusul nu este rezistent. Acest lucru poate fi destul de complex din cauza problemei rezistenței încrucișate între medicamentele din cadrul aceleiași clase. De exemplu, modelele de rezistență la lopinavir/ritonavir și indinavir se suprapun, iar pacienții cu virusuri rezistente la aceste medicamente sunt puțin probabil să răspundă la nelfinavir sau saquinavir, chiar dacă nu au fost niciodată tratați cu acestea. În mod similar, modelele de rezistență la nevirapină și efavirenz se suprapun. Odată cu disponibilitatea noilor clase de medicamente și a noilor generații de medicamente existente, există o șansă mai mare de a oferi un regim terapeutic care poate realiza o supresie completă chiar și la pacienții cu tratament anterior și la cei rezistenți la medicamente. Prin urmare, obiectivul terapeutic ar trebui să fie suprimarea completă a încărcăturii virale la mai puțin de 50 de copii/ml, chiar și la persoanele cu tratament anterior.

Pe lângă efectuarea unei anchete atente despre medicamentele antivirale pe care le-a luat pacientul și momentul în care acestea au fost administrate, testele de rezistență genotipică și fenotipică oferă informații utile pentru conceperea schemelor de tratament de linia a



Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI)
- Zidovudina
- Didanosina
- Zalcitabina
- Estavudina
- Lamivudina
- Emtricitabina
- Abacavi r
- Tenofovir

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI)
- Nevirapina Delavirdina
- Efavirenz
- Etravirina

Inhibidores de la proteasa (PI)
- Saquinavir
- Ritonavir
- Indinavir
- Nelfinavir
- Amprenavir
- Fosamprenavir
- Lopinavir/r
- Atazanavir
- Tipranavir
- Darunavir

Inhibidores de entrada
- Enfuvirtida
- Maraviroc

Inhibidores de la integrasa
- Raltegravir

Combinaciones de dosis fijas
- Combivir (zidovudina/lamivudina)
- Truvada (emtricitabina/tenofovir)
- Epzicom (l amivudina/abacavir)
- Trizivir (zidovudina/lamivudina/abacavir)
- Atripla (emtricitabina/tenofovir/efavirenz)

▲ **Figura 31-2.** Pasos que deben seguirse en el tratamiento antirretroviral inicial y posterior.

doua.

Indiferent de regimul ales, pacienții ar trebui să primească consiliere cu privire la cea mai bună modalitate de a respecta tratamentul . Pentru anumite grupuri (de exemplu, persoanele din familii instabile), sunt necesare programe personalizate care includ furnizarea de medicamente.

Pentru unii pacienți, este imposibil să se structureze un regim tolerabil care să suprime complet HIV-ul. În astfel de cazuri, medicii și pacienții trebuie să își ia în considerare obiectivele. Persoanele care urmează o terapie antiretrovirală eficientă beneficiază adesea de astfel de regimuri (de exemplu, un număr mai mare de CD4, mai puține infecții oportuniste), chiar dacă virusul lor este detectabil. În unele cazuri, pacienții pot solicita o pauză de la administrarea medicamentului, timp în care nu își iau toate medicamentele. Adesea, aceste persoane se simt imediat mai bine datorită absenței efectelor secundare ale medicamentelor. Din păcate, întreruperile structurate ale tratamentului duc, în general, la o revenire virală și la o scădere a numărului de CD4, iar cei care își întrerup tratamentul au o evoluție mai proastă decât cei care îl continuă.

7. Problema rezistenței la medicamente. Rezistența HIV-1 la medicamente limitează capacitatea de a controla replicarea sa și este principala cauză a eșecului terapiei antiretrovirale. Rezistența a fost demonstrată la toate antiretroviralele disponibile în prezent, inclusiv la noua clasă de inhibitori de fuziune, inhibitori CCR5 și inhibitori de integrază. Problema rezistenței la medicamente este răspândită în rândul pacienților HIV-pozitivi care urmează tratament în țările în care se utilizează ART. Un studiu de cohortă a arătat că un anumit grad de rezistență se dezvoltă în primele 30 de luni de tratament la aproape o treime dintre pacienții care încep un regim HAART. Pacienții care au primit mai multe regimuri antiretrovirale și au HIV-1 rezistent reprezintă o provocare semnificativă pentru medicul curant. Rezistența a fost observată și la pacienții care nu au primit ART, dar care au fost infectați cu o tulpină rezistentă la medicamente („rezistență primară"). Studiile de cohortă efectuate pe pacienți care nu au primit niciodată tratament antiretroviral și au început regimul terapeutic în Statele Unite și Europa de Vest arată că aproape 10 până la 12% (și chiar 25%) dintre persoanele infectate recent au contractat anomalia cu o tulpină de HIV-1 rezistentă la medicamente.

Ghidurile de tratament actuale, elaborate de experți, recomandă testarea rezistenței ca parte a investigației standard pentru toți pacienții. De asemenea, este indicată la pacienții aflați sub terapie antiretrovirală care prezintă o supresie virală suboptimală (de exemplu, încărcături virale >1.000 copii/ml). Au fost efectuate teste disponibile comercial pentru stabilirea genotipului și fenotipului, iar studiile clinice randomizate controlate au arătat că utilizarea lor duce la un control virologic pe termen scurt mai bun în comparație cu deciziile de tratament luate fără testarea rezistenței. În plus, multiple studii retrospective au demonstrat în mod concludent că testarea rezistenței oferă informații prognostice despre răspunsul virologic la tratamentul nou inițiat, informații care nu pot fi obținute din informațiile clinice standard (de exemplu, istoricul tratamentului, examenul fizic, numărul de CD4 și testarea încărcăturii virale).

► Când să se facă referire

- Medicii cu puțină experiență în HIV/SIDA ar trebui să își îndrume pacienții către un specialist cu experiență, din cauza numărului și complexității tot mai mari a schemelor de tratament.
- Ar trebui depuse eforturi pentru a obține o consultație de specialitate pentru pacienții cu încărcătură virală detectabilă care primesc ART; cei care nu tolerează medicamentele tradiționale ; cei care necesită chimioterapie sistemică; și cei care suferă de infecții oportuniste, în special atunci când este necesară o procedură care implică penetrare corporală sau tratament experimental.

Din cauza complexității testelor de rezistență, mulți medici - necesită interpretarea expertă a rezultatelor. În cazul analizei genotipice, rezultatele pot arăta că mutațiile selectate în timpul tratamentului antiretroviral sunt specifice medicamentului sau contribuie la rezistența încrucișată la mai multe medicamente din cadrul aceleiași clase terapeutice. Un exemplu de mutație specifică medicamentului pentru inhibitorii transcriptazei inverse este mutația M184V, selectată pentru lamivudină sau emtricitabină, care provoacă rezistență doar la aceste două medicamente. În schimb, mutațiile analogilor de timidină („TAM") ale M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F și T219Q/K/E sunt selectate pentru tratamentul cu zidovudină sau stavudină, dar pot genera rezistență la toate medicamentele din clasă și se extind adesea la inhibitorul nucleotidic tenofovir atunci când sunt prezente trei sau mai multe astfel de TAM-uri. Pentru a complica și mai mult interpretarea testelor genotipice, unele mutații care induc rezistență la un medicament pot face de fapt virusul care îl poartă mai susceptibil la altul. Mutația M184V, de exemplu, este asociată cu o susceptibilitate crescută la zidovudină, stavudină și tenofovir. Cele mai frecvente mutații legate de rezistența la medicamente și de modelele de rezistență încrucișată pentru NRTI, NNRTI și IP pot fi găsite la http://hivdb.stanford.edu . Testele fenotipice necesită, de asemenea, interpretare, deoarece diferențierea dintre virusurile rezistente și cele sensibile nu este pe deplin definită pentru toate medicamentele disponibile.

Ambele metode de testare a rezistenței sunt limitate deoarece pot măsura rezistența doar la unele dintre tulpinile virale prezente la un individ. Rezultatele rezistenței pot fi, de asemenea, înșelătoare dacă pacientul nu ia medicamente antiretrovirale în momentul testării. Prin urmare , aceste rezultate trebuie privite cumulativ; adică, dacă rezistența la un agent este raportată într-un test, trebuie presupusă că este prezentă ulterior, chiar dacă testele ulterioare nu dau același rezultat.

În ciuda prevalenței rezistenței la pacienții care nu au răspuns la multiple scheme terapeutice anterioare și având în vedere disponibilitatea unor noi clase de medicamente și a unor medicamente de nouă generație, toți pacienții (indiferent de magnitudinea rezistenței lor) pot fi tratați cu o combinație de ART care ar trebui să producă o supresie completă.

► Evoluție și prognostic

Odată cu îmbunătățirile aduse tratamentului, pacienții trăiesc mai mult după ce primesc un diagnostic de SIDA. Un studiu populațional realizat în Danemarca a constatat că persoanele infectate cu HIV la vârsta de 25 de ani, fără hepatită C, aveau o speranță de viață cu 39 de ani mai mare. Din păcate, nu toate persoanele infectate cu HIV au acces la tratament. Studiile arată în mod constant un acces mai redus la tratament pentru persoanele de culoare, persoanele fără adăpost și persoanele care se injectează cu droguri. Pe lângă accesul la tratament, menținerea unei mortalități mai scăzute necesită dezvoltarea de noi scheme de tratament pentru persoanele care dezvoltă rezistență la medicamentele existente.

► Când să se spitalizeze

Pacienți cu infecții oportuniste și o problemă acută (de exemplu, cu febră, modificări mentale rapide sau insuficiență respiratorie) sau

función inmunitaria, con base en el incremento de las concentraciones de células CD4 por arriba de las empleadas para iniciar el tratamiento, los esquemas profilácticos se pueden suspender con seguridad.

care necesită administrare intravenoasă de medicamente .

Bhaskaran K și colab. Modificări ale riscului de deces după seroconversia HIV în comparație cu mortalitatea în populația generală. JAMA. 2 iulie 2008;300(1):51-9. [PMID: 18594040]

Clotet B și colab. Eficacitatea și siguranța darunavir-ritonavir în săptămâna 48 la pacienții tratați anterior cu infecție cu HIV-1 în POWER 1 și 2: o analiză a subgrupurilor cumulate a datelor din două studii randomizate. Lancet. 2007 Apr 7;369(9568):1169-78. [PMID: 17416261]

Cooper DA și colab. Echipele de studiu BENCHMRK. Analize de subgrupuri și rezistență la raltegravir pentru infecția rezistentă cu HIV-1. N Engl J Med. 24 iulie 2008;359(4):355-65. [PMID: 18650513]

Fätkenheuer G și colab. Echipele de studiu MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2. Analize pe subgrupuri ale maravirocului în infecția cu HIV-1 R5 tratată anterior . N Engl J Med. 2008 Oct 2;359(14):1442-55. [PMID: 18832245]

Lennox JL și colab. Investigatorii STARTMRK. Siguranța și eficacitatea terapiei combinate pe bază de raltegravir versus efavirenz la pacienți netratați anterior cu infecție cu HIV-1: un studiu controlat randomizat, dublu-orb, multicentric. Lancet. 5 septembrie 2009;374(9692):796-806. [PMID: 19647866]

Lohse N și colab. Supraviețuirea persoanelor cu și fără infecție cu HIV în Danemarca, 1995-2005. Ann Intern Med. 2007 ian. 16;146(2):87-95. [PMID: 17227932]

McNicholl IR. Strategii pentru îmbunătățirea aderenței, reducerea costurilor și îmbunătățirea calității vieții pacienților. J Manag Care Pharm. 2008;14:S12-S16.

Palella FJ Jr și colab. Cercetătorii HOPS (Studiul ambulatoriu HIV). Asocierea testării sensibilității la HIV cu supraviețuirea în rândul pacienților infectați cu HIV care primesc terapie antiretrovirală: un studiu de cohortă. Ann Intern Med. 21 iulie 2009;151(2):73-84. [PMID: 19620160]

Grupul de experți privind ghidurile antiretrovirale pentru adulți și adolescenți. Ghiduri pentru utilizarea agenților antiretrovirali la adulții și adolescenții infectați cu HIV-1 . Departamentul de Sănătate și Servicii Umane. 1 decembrie 2009; 1-161. Disponibil la: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf .

Sax PE și colab. Grupul de studiu clinic privind SIDA A5202. Abacavir-lamivudină versus tenofovir-emtricitabină pentru terapia inițială HIV-1. N Engl J Med. 2009 Dec 3;361(23):2230-40. [PMID: 19952143]

Steigbigel RT și colab. Echipele de studiu BENCHMRK. Raltegravir cu terapie de fond optimizată pentru infecția rezistentă cu HIV-1. N Engl J Med. 24 iulie 2008;359(4):339-54. [PMID: 18650512]

Zolopa A și colab. Terapia antiretrovirală precoce reduce progresia/decesul cauzat de SIDA la persoanele cu infecții oportuniste acute: un studiu strategic randomizat multicentric. PLoS One. 2009;4(5):e5575. [PMID: 19440326]

32 Infecții cu virus și rickettsia

Wayne X. Shandera, MD
Shruti Patel, doctor în medicină

V BOLNĂȚI VIRALE

VIRUSUL HERPESULUI UMAN

Herpesvirusurile cauzează o gamă largă de boli la om. Opt herpesvirusuri umane (HHV) *identificate* includ virusul herpes simplex *(HSV)* (tipurile 1 și 2), virusul varicelo-zosterian (VZV) (tipul 3), virusul Epstein-Barr (tipul 4) și citomegalovirusul (CMV) (tipul 5). Un al șaselea tip (herpesvirusul uman 6 [HHV-6]) a fost identificat ca agent cauzal al roseolei (exanthem subitum), precum și un al șaptelea (herpesvirusul uman 7 [HHV-7]), care, din punct de vedere serologic, este asociat cu mai multe sindroame. Un alt herpesvirus (herpesvirusul uman 8 [HHV-8]) este legat de sarcomul Kaposi (Capitolul 31).

Infecția subclinică primară cu herpesvirus este mai frecventă decât infecția manifestată clinic. Fiecare persistă într-o fază latentă pentru tot restul vieții unei persoane, virusurile herpes simplex și varicelo-zoster rămânând latente în ganglionii senzoriali. La reactivare, apar leziuni în distribuția nervilor senzoriali distali. Ca urmare a imunosupresiei induse de boli, medicamente sau radiații, reactivarea virală poate duce la leziuni extinse ale organelor afectate, cum ar fi viscerele sau sistemul nervos central (SNC). Boala severă sau fatală poate apărea la sugari și la persoanele imunocompromise. Herpesvirusurile pot transforma celulele în culturi de țesuturi. *Virusul Epstein-Barr (EBV)* a fost legat de tipuri de cancer precum limfomul Burkitt și carcinomul nazofaringian, iar HHV-8 a fost legat de limfomul primar cu efuzie și sarcomul Kaposi.

1. Herpesvirus 1 și 2

BAZA DIAGNOSTICULUI

► O varietate de boli, de la stomatită și leziuni urogenitale până la paralizia nervului facial (paralizia Bell) și encefalită.

► Intervale variabile între expunere și boala clinică, deoarece HSV provoacă atât boala primară (care poate fi subclinică), cât și boala generată prin reactivare.

► Tratament eficient cu aciclovir sau compuși aciclici înrudiți (valaciclovir, famciclovir).

► Generalități

Virusul herpes simplex tip 1 și 2 afectează în principal regiunile orale și genitale , respectiv. Seroprevalența ambelor virusuri crește odată cu vârsta; cea a HSV-2 crește odată cu activitatea sexuală. Boala este aproape întotdeauna o manifestare a reactivării. Deși HSV-2 este cea mai frecventă cauză a ulcerelor genitale în țările dezvoltate, HSV-1 este din ce în ce mai mult identificat ca o cauză a infecțiilor urogenitale primare. Recurențele genitale sunt mai frecvente cu HSV-2 și scad treptat în timp, în timp ce recurențele cu HSV-1 sunt neobișnuite după primul an. Factorii de risc pentru transmiterea acestor virusuri includ rasa de culoare, sexul feminin, antecedentele de infecții cu transmitere sexuală (ITS) , *partenerii sexuali multipli* , contactul cu lucrătorii sexuali, statutul socioeconomic scăzut, debutul precoce al activității sexuale și durata lungă a activității sexuale. Externarea asimptomatică a HSV-1 sau HSV-2 este frecventă, în special după infecția primară sau recurențele simptomatice și pare a fi o cauză a transmiterii. HSV-2 crește riscul de infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și este mai frecvent reactivat în infecțiile avansate cu HIV. În plus, replicarea HIV este crescută prin interacțiunea cu proteinele HSV. Suprimarea HSV-2 poate reduce concentrațiile plasmatice ale virusului imunodeficienței umane de tip 1 și prezența HIV în secrețiile urogenitale , ceea ce, la rândul său, poate contribui la o scădere a transmiterii sexuale a virusului imunodeficienței umane de tip 1.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Boala mucocutanată. Boala mucocutanată cauzată de HSV-1 afectează în mare parte gura și cavitatea bucală („herpes labial" sau „gingivostomatită", aceasta din urmă în principal la copii). Leziunile de pe degete (**paronichia**) reprezintă un risc ocupațional în medicină, asistență medicală și stomatologie (Fig. 32-1). Unele sporturi de contact (de exemplu, luptele) sunt asociate cu focare de infecții ale pielii („herpesul gladiatorului"). Eliberarea asimptomatică a HSV-1 este, de asemenea, frecventă, iar majoritatea persoanelor infectate elimină virusul prin eliberare cel puțin o dată pe lună.

Veziculele formează ulcere umede după câteva zile și se epitelizează în decurs de una până la două săptămâni fără tratament.

▲ **Figura 32-1.** Pandișul herpetic. (Cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

Mint. Infecția primară este de obicei mai severă decât recidivele , dar uneori este asimptomatică. Recidivele implică adesea mai puține leziuni, tind să fie labiale, se vindecă mai repede și pot fi induse de stres, febră, infecție, lumina soarelui, chimioterapie (de exemplu, fludarabină, azatioprină) sau alți factori nedeterminați.

Leziunile HSV-2 afectează în principal tractul urogenital . Virusul rămâne latent în ganglionii limfatici presacrali. Leziunile care apar la nivelul organelor genitale externe sunt multiple, dureroase, mici, grupate și veziculare. Ocazional, acestea apar în regiunea perianală sau pe fese și coapsele superioare. La femei, provoacă disurie, cervicită și retenție urinară.

Proctita și leziunile sacrale la persoanele infectate cu HIV cu citopenie CD4 sunt însoțite de leziuni ulcerative, exudative, extinse. Prezența ulcerelor mari și a leziunilor atipice sugerează posibilitatea unei tulpini rezistente la tratament (vezi mai jos).

2. Oftalmopatie. HSV poate provoca keratită, blefarită și keratoconjunctivită. Keratita este de obicei unilaterală, adesea cu afectarea acuității vizuale. Leziunile limitate la epiteliu se vindecă aproape întotdeauna fără a afecta vederea, dar afectarea stromală poate duce la uveită, cicatrici și, în cele din urmă, orbire. Recidivele sunt frecvente. Virusul herpes simplex este a doua cea mai frecventă cauză de necroză retiniană, după virusul herpes zoster.

3. Infecții neonatale și congenitale. Virusurile herpetice pot - infecta fătul și pot induce malformații congenitale (organomegalie, hemoragie și anomalii ale SNC). Transmiterea neonatală în timpul nașterii este mai frecventă decât infecția intrauterină. Infecția maternă în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină este asociată cu un risc crescut de transmitere neonatală; aproximativ 70% dintre aceste infecții sunt asimptomatice sau nu sunt detectate. Monitorizarea fetală care implică penetrarea corpului și nașterea cu forceps sau extracția cu vacuum poate crește riscul de transmitere a herpesului.

4. Infecții virale ale sistemului nervos central. HSV-1 provoacă în principal encefalită herpetică simplex, în timp ce HSV-1 și HSV-2 sunt asociate cu meningita limfocitară benignă recurentă (meningita Mollaret). Infecția cu virusul herpes simplex 1 poate exacerba boala Alzheimer prin promovarea fosforilării proteinei tau.

La femei, infecția primară cu HSV-2 se prezintă adesea ca o meningită aseptică. HSV-1 și HSV-2 sunt identificate din ce în ce mai mult ca cauze ale simptomelor neurologice ușoare, nespecifice.

Encefalita herpetică simplex se prezintă cu simptome nespecifice: un prodrom asemănător gripei, urmat de dureri de cap, febră, modificări de comportament și vorbire și convulsii focale sau generalizate. Adesea, afectează lobul temporal. Dacă nu este tratată și este însoțită de comă, rata mortalității este ridicată, iar mulți supraviețuitori suferă sechele neurologice.

5. Infecție diseminată. Infecția diseminată cu virusul herpes simplex apare în prezența imunosupresiei, fie ea primară sau iatrogenă, și rareori în timpul sarcinii. În boala diseminată, leziunile cutanate nu sunt întotdeauna prezente. Leziunile cutanate diseminate reprezintă o complicație deosebită la pacienții cu eczemă atopică (eczemă herpetică) și arsuri.

6. Paralizia Bell. S-a stabilit o relație între infecția cu HSV-1 și paralizia Bell.

7. Esofagită și proctită. Esofagita cu HSV-1 la pacienții cu SIDA și alte cauze de imunodeficiență este diagnosticată prin biopsie endoscopică și cultură. Esofagita cu CMV se distinge prin dimensiunea și profunzimea leziunii (mai mică și mai profundă - atunci când este cauzată de HSV). În fiziopatologia acalaziei, s-a propus că HSV-1 activează celulele mononucleare. Proctita este mai frecventă la bărbații care întrețin relații sexuale cu alți bărbați.

8. Eritem multiform. Virusurile herpes simplex , împreună cu medicamentele, continuă să fie principala cauză a eritemului multiform și a sindromului Stevens-Johnson, mai sever, care afectează membranele mucoase.

9. Altele. În cazuri rare, virusul herpes simplex provoacă hepatită fulminantă. Pe de altă parte, infecțiile tractului respirator inferior cauzate de HSV cu semnificație clinică necunoscută sunt frecvente la pacienții cu ventilație mecanică. Pneumonia cauzată de virusul herpes simplex 1 este asociată cu o morbiditate ridicată la pacienții cu tumori solide. Virusul herpes simplex 1 a fost, de asemenea, asociat cu ulcere gastrointestinale superioare negative pentru *Helicobacter pylori.* În mod similar, s-a sugerat o relație între HSV-1 și inflamația endocardică în patogeneza mixomului atrial.

B. Date de laborator

1. Boală cutaneomucoasă. Diagnosticul se stabilește de obicei pe baza datelor clinice, dar cultura virală a lichidului vezicular sau colorarea directă cu anticorpi fluorescenți a reziduurilor lezionale este încă instrumentul standard de diagnostic. Prezența corpilor de incluziune intranucleari și a celulelor gigante multinucleate pe un frotiu Tzanck sau pe o colorare cu calcofluor indică o infecție herpetică. Reacția în lanț a polimerazei (PCR) este un test de diagnostic mai sensibil . În prezent, testele de microarray ADN pentru detectarea simultană a HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HHV-6 și adenovirus la pacienții imunocompromiși s-au dovedit a fi sensibile, specifice, eficiente din punct de vedere al costurilor și care economisesc timp. Testele serologice pentru tipuri specifice sunt utile în consilierea persoanelor infectate cu HIV; femeilor însărcinate; partenerilor sexuali ai persoanelor infectate cu HSV și celor cu istoric clinic incert, comportament cu risc ridicat sau mulți parteneri sexuali.

2. Oftalmopatie. Diagnosticul keratitei herpetice se pune prin identificarea ulcerelor ramificate (dendritice) colorate cu fluoresceină. Extinderea leziunii epiteliale în keratita herpetică se corelează cu un test PCR pozitiv.

3. Encefalită și meningită recurente. Pleocitoza este frecvent prezentă în lichidul cefalorahidian, cu un număr aproximativ egal de eritrocite. PCR pentru ADN-ul virusului herpes simplex în lichidul cefalorahidian este un instrument rapid, sensibil și specific pentru diagnosticarea la timp. Anticorpii împotriva acestui virus din lichidul cefalorahidian confirmă diagnosticul, dar apar într-un stadiu avansat al bolii. Sensibilitatea culturii virale este de doar 10%. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este adesea un adjuvant valoros, arătând un semnal puternic în lobii temporali și frontali. Focarele din lobul temporal pot fi demonstrate prin electroencefalografie (EEG).

4. Esofagită și proctită. Esofagita este diagnosticată prin biopsie endoscopică și cultură. Proctita este diagnosticată cu o mostră de tampon rectal pentru PCR, cultură sau ambele, deși cazurile complicate necesită o biopsie.

► Tratament și profilaxie

Medicamentele care inhibă replicarea HSV-1 și HSV-2 includ - trifluridina și vidarabina (ambele pentru keratită), aciclovirul și compușii înrudiți, foscarnetul și cidofovirul (Tabelul 32-1).

A. Boală mucocutanată

Deși tratamentul este adesea inutil la pacienții cu un răspuns imun bun, simptomele pot fi atenuate , iar durata lor scurtată dacă tratamentul este început devreme. Medicamentele orale sunt aproape întotdeauna utilizate pentru infecția herpetică genitală primară; acestea includ aciclovir, 200 mg de cinci ori pe zi sau 400 mg de trei ori pe zi; valaciclovir, 1 g de două ori pe zi; sau famciclovir, 250 mg de trei ori pe zi, toate timp de șapte până la 10 zile. Cea mai extinsă experiență în tratarea herpesului labial primar este cu aciclovir (aceleași doze și durată ca și pentru infecția genitală). La persoanele cu un răspuns imun slab, trebuie luat în considerare aciclovirul intravenos (5 până la 10 mg/kg la fiecare 8 ore timp de șapte până la 14 zile).

Studiile controlate au arătat că aciclovirul, 800 mg de trei ori pe zi timp de două zile, valaciclovirul, 500 mg de două ori pe zi timp de trei zile sau famciclovirul, 1 g la fiecare 12 ore timp de o zi, sunt eficiente pentru herpesul genital recurent. O strategie comună și favorabilă este tratamentul inițiat de pacient cu cure scurte de antivirale la primul semn de recurență . Pentru tratamentul herpesului bucal recurent, leziunile se vindecă mai repede cu penciclovir topic decât cu aciclovir topic. Crema cu docosanol oferă beneficii reduse. Aciclovirul oral (aceleași doze menționate mai sus, timp de cinci zile) este mai eficient decât medicamentele topice. Date recente susțin un tratament scurt cu cele mai mari doze de antiretrovirale (de exemplu, valaciclovir, 2 g de două ori pe zi timp de o zi sau famciclovir, 1,5 g ca doză unică).

Izolatele atipice, ulcerațiile mari, leziunile noi sau răspunsul slab la tratament sugerează rezistență la aciclovir, care apare adesea la pacienții imunocompromiși. Opțiunile de tratament includ doze mari de aciclovir (4 până la 5 g), care este eficient în tratarea proctitei la persoanele HIV-pozitive, sau foscarnet (40 până la 60 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore); intervalul de dozare este ajustat la pacienții cu insuficiență renală. Cidofovirul este utilizat în cazuri rare de infecție rezistentă la aciclovir și foscarnet.

Pacienții cu infecții genitale recurente frecvente pot primi **profilaxie secundară** cu aciclovir, 400 mg de două ori pe zi; valaciclovir, 500 până la 1000 mg o dată pe zi; sau famciclovir, 250 mg de două ori pe zi. Pentru herpesul bucal, cea mai bună opțiune este valaciclovir, 500 mg zilnic. Crema de protecție solară poate fi utilizată pentru recurențele legate de expunerea la soare. Avantajele terapiei supresive includ o scădere semnificativă a incidenței bolii în rândul cuplurilor heterosexuale cu discordanță HSV-2. Pacienții cu SIDA și antecedente de boală mucocutanată ar trebui să continue terapia suprestivă, cu excepția cazului în care există o îmbunătățire susținută a stării imune. În rândul persoanelor infectate cu HIV, utilizarea terapiei antiretrovirale extrem de active (HAART) este asociată cu o durată mai scurtă a leziunilor HSV-1 sau HSV-2.

B. Keratită

Pentru tratamentul keratitei epiteliale acute, se recomandă antivirale topice (trifluridină, vidarabină, aciclovir și ganciclovir oftalmic, care au o eficiență echivalentă). Combinarea antiviralelor topice cu interferon sau debridare (sau ambele) accelerează vindecarea. Famciclovirul oral este o opțiune rezonabilă, în special la pacienții care nu tolerează tratamentul intravenos și sunt rezistenți la aciclovir. Utilizarea corticosteroizilor topici exacerbează infecția, deși corticosteroizii sistemici sunt utili în unele cazuri de infecție stromală. Tratamentul pe termen lung (mai mult de un an) cu aciclovir oral în doză de 800 mg zilnic scade rata de recurență.

C. Boala neonatală

Aciclovirul intravenos este eficient pentru leziunile diseminate în HSV neonatal. Doza este de 20 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, timp de 14 până la 21 de zile. Femeilor însărcinate trebuie să li se ofere consiliere serologică pentru screening. Terapia supresoare prenatală cu aciclovir (de obicei 400 mg la fiecare 8 ore), începând cu 36 de săptămâni de gestație, reduce prezența HSV detectabil, rata de recurență în timpul nașterii și necesitatea cezarienei. Cezariană este recomandată femeilor însărcinate cu leziuni genitale active sau simptome prodromale tipice.

D. Encefalită

Având în vedere necesitatea unui tratament prompt și problemele - asociate cu biopsia cerebrală, pacienții cu suspiciune de encefalită cu HSV trebuie să primească aciclovir intravenos (10 mg/kg la fiecare 8 ore timp de 10 zile sau mai mult; doza trebuie ajustată în cazurile de insuficiență renală) din momentul suspectării diagnosticului și întrerupt dacă se stabilește un alt diagnostic. Dacă reacția în lanț a polimerazei (PCR) este negativă și suspiciunea clinică rămâne ridicată în absența unei biopsii, tratamentul trebuie continuat timp de 10 zile, deoarece rata PCR fals negative poate ajunge până la 25% (în special la copii), iar aciclovirul este relativ lipsit de efecte toxice. Sechelele neurologice pe termen lung sunt frecvente și se știe că apar recurențe pediatrice tardive.

E. Boală diseminată

Boala diseminată răspunde cel mai bine la aciclovirul parenteral atunci când tratamentul este inițiat prompt.

Tabelul 32-1. Medicamente pentru infecții virale. [1]

Droguri	Dozare	Spectru	Purificare renală/hemodializă	Pătrunderea în SNC și LCR	Efecte toxice
Aciclovir	200 până la 800 mg oral de cinci ori pe zi; 250 până la 500 mg/ ^{m2} intravenos la fiecare 8 ore timp de șapte zile	HSV, VZV	Da/Da	Da	Reacții neurotoxice, disfuncție renală reversibilă, reacții locale
Adefovir	10 mg zilnic pe cale orală	VHB	Da/Da	N / A	Simptome gastrointestinale, creșterea transaminazelor, acidoză lactică, nefrotoxicitate
Amantadină	200 mg oral o dată pe zi pentru persoanele în vârstă	Gripa A (nu H1N1)	Da/Da	Da	Confuzie
Cidofovir	5 mg/kg intravenos în fiecare săptămână timp de două săptămâni, apoi o dată la două săptămâni	CMV	Da/N/A	N / A	Neutropenie, insuficiență renală, hipotonie oculară
Entecavir	0,5 mg zilnic pe cale orală, creștere la 1 mg zilnic pe cale orală la pacienții rezistenți la lamivudină	VHB	Da/NU	ȘI	Acidoza lactică, o exacerbare rară a infecției cu VHB
Famciclovir	500 mg oral de trei ori pe zi, timp de șapte zile pentru VZV acută; 250 mg de trei ori pe zi timp de șapte până la 10 zile pentru infecția genitală sau cutanată cu HSV-1/HSV-2; 125 mg de două ori pe zi timp de cinci zile în caz de recurențe (500 mg de două ori pe zi timp de șapte zile, dacă este prezent HIV)	HSV, VZV	Da/NU	ȘI	ȘI
Fomivirsenul	165 pg prin injecție intravitroasă o dată pe săptămână timp de trei săptămâni, apoi o dată la două săptămâni	CMV	N / A	N / A	Inflamația ochilor, dezlipirea de retină
Foscarnet	Bolus intravenos de 20 mg/kg, apoi 120 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore timp de două săptămâni ; se menține cu 60 mg/kg intravenos zilnic, timp de cinci zile pe săptămână	CMV, HSV rezistent la aciclovir, VZV, HIV-1	Da/Da	Variabilă	Nefrotoxicitate, ulcerații genitale , tulburări de calciu
Ganciclovir	Bolus intravenos de 5 mg/kg la fiecare 12 ore timp de 14 până la 21 de zile; se menține cu 3,75 mg/kg intravenos zilnic, timp de cinci zile pe săptămână	CMV	Da/Da	Da	Neutropenie, trombocitopenie, reacții adverse la nivelul SNC
Idoxiuridină	Topic 0,1% la fiecare 1 până la 2 ore timp de trei până la cinci zile	Keratită HSV	-	-	Reacții locale
Interferon a -2b	3 până la 5 milioane UI administrate subcutanat de trei ori pe săptămână sau în fiecare zi. Intralezional: 1 milion UI per 0,1 ml pentru până la cinci negi de trei ori pe săptămână, timp de trei săptămâni	VHB, VHC, HPV	Da/Da	-	Sindrom asemănător gripei, mielosupresie, neurotoxicitate
Interferon a -n3	0,05 ml per neg la fiecare două săptămâni, timp de până la opt săptămâni	HPV	NA/NA	N / A	Reacții locale
	3 mU intravenos de trei ori pe săptămână	VHC?	NA/NA	N / A	Sindrom asemănător gripei, mielosupresie, neurotoxicitate
Lamivudină (3TC)	12 mg/kg pe zi	HIV-1, HIV-2?, VHB	Da/N/A	Da	Erupție cutanată, dureri de cap, insomnie
Oseltamivir	75 mg de două ori pe zi timp de cinci zile, începând cu 48 de ore după debutul simptomelor	Gripa A și B	Da/N/A	N / A	Puțini
Palivizumab	15 mg/kg intramuscular în fiecare lună în acest - cation VSR	RSV	Nu, nu	Nu	Simptome ale infecției tractului respirator superior
Penciclovir	Cremă topică 1% la fiecare 2 ore, timp de patru zile	HSV	Nu, nu	Nu	Reacții locale

(continúa)

Tabelul 32-1. Medicamente pentru infecții virale. [1] *(Continuare)*

Droguri	Dozare	Spectru	Purificare renală/hemodializă	Pătrunderea în SNC și LCR	Efecte toxice
Peramivir [2]	Administrare intravenoasă, 600 mg zilnic, timp de cinci până la zece zile	Gripă (H1N1)	Da/N/A	N / A	Greață, vărsături, diaree, - neutropenie
Ribavirină	Aerosol: 1,1 g/zi într-o diluție de 20 mg/ml timp de 12 până la 18 ore, timp de trei până la șapte zile (vezi textul pentru dozaj în febra Lassa)	VSR, gripă severă A sau B, febră Lassa	Dar	Da	Respirație șuierătoare
Rimantadină	100 mg de două ori pe zi pe cale orală, o dată pe zi pentru vârstnici	Gripa A (nu H1N1)	Nu, nu	Da	Confuzie
Telbivudină	600 mg o dată pe zi, pe cale orală	VHB	Da/Da	Da	Miozită, obosеală, cefalee, diaree, tuse, greață, amețeli, erupții cutanate, artralgie, neutropenie; acidoză lactică și exacerbări ale VHB
Trifluridină	Topic, picături de 1% la fiecare 2 ore, până la nouă picături pe zi	Keratită HSV	—	—	Reacții locale
Valaciclovir	1 g oral de trei ori pe zi timp de șapte zile pentru VZV acută; 1 g de două ori pe zi pentru infecția genitală primară cu HSV-1/HSV-2 cu 500 mg de trei ori pe zi pentru recurențe	VZV, HSV	Da/puțin	N / A	Purpura trombotică trombocitopenică sau sindromul hemolitic-uremic în SIDA
Valganciclovir	900 mg oral de două ori pe zi timp de trei săptămâni; 900 mg zilnic ca doză de întreținere	CMV	Da/Da	Da	Vezi ganciclovir
Vidarabină	15 mg/kg intravenos zilnic timp de 10 zile	HSV, VZV	Da/Da	Da	Teratogen, megaloblastoză, neurotoxicitate
Zanamivir	2 până la 5 mg, prin inhalare de două ori pe zi, timp de cinci zile	Gripa A și B	Da/N/A	N / A	Puțini

[1] Agenți utilizați exclusiv pentru tratamentul infecției cu HIV și al SIDA, așa cum sunt descriși în Capitolul 31.

[2] Disponibil prin Autorizație de Utilizare în Caz de Urgență emisă de *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.*

SNC, sistem nervos central; LCR, lichid cefalorahidian; HSV, virus herpes simplex; VZV, virus varicelo-zosterian; VHB, virus hepatitei B; CMV, citomegalovirus; HPV, virus papiloma uman; VHC, virus hepatitei C; VSR, virus respirator sincițial.

F. Paralizia lui Bell

Prednisonul, 25 mg administrat oral de două ori pe zi, timp de 10 zile, început în primele 72 de ore de la debut, crește semnificativ rata de recuperare. Valaciclovirul (dar nu și aciclovirul), 1 g administrat oral pe zi, timp de cinci zile, poate fi benefic dacă este început în primele șapte zile, în asociere cu terapia cu corticosteroizi.

G. Esofagită și proctită

Pacienții cu esofagită trebuie să primească aciclovir intravenos în doză de 5 până la 10 mg/kg la fiecare 8 ore sau aciclovir oral în doză de 400 mg de cinci ori pe zi. Tratamentul de întreținere la pacienții cu SIDA constă în 400 mg de aciclovir de trei până la cinci ori pe zi. Proctita este tratată cu o doză similară și aproape întotdeauna răspunde în cinci zile.

H. Eritem multiform

Terapia supresoare cu aciclovir oral (400 mg de două ori pe zi timp de șase luni) scade rata de recurență a eritemului multiform asociat cu HSV. Valaciclovirul (500 mg de două ori pe zi) poate fi eficient în cazurile care nu răspund la aciclovir.

► Prevenirea

Pe lângă terapia supresoare antivirală, prevenția se bazează în mare măsură și pe consiliere și utilizarea metodelor de barieră în timpul activității sexuale. Cunoașterea statutului HIV al partenerului reduce riscul de infecție cu HSV-2 cu 50%. Argumentele în favoarea testării partenerului includ confirmarea expunerii, asistența în tratament, riscul redus de transmitere și sprijinul pentru strategiile de sănătate publică. Circumcizia masculină este asociată cu o incidență mai mică a infecției cu HSV-2.

Pentru a preveni răspândirea infecției la lucrătorii din domeniul sănătății și la alți pacienți din cazurile cu afecțiuni mucocutanate, diseminate sau genitale, izolarea este necesară, pe lângă spălarea mâinilor și utilizarea mănușilor și a halatelor. Personalul cu leziuni active (de exemplu, paronichia) nu trebuie să intre în contact cu persoanele bolnave. Transmiterea asimptomatică are loc, în special în cazul HSV-2. Se pare că un vaccin glicoproteic al acestui virus, aflat în prezent în curs de dezvoltare, ar putea preveni infecția și boala la femeile care sunt seronegative la screening-ul inițial.

Glenny AM și colab. Intervenții pentru prevenirea și tratamentul virusului pes simplex la pacienții tratați pentru cancer. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD006706. [PMID: 19160295]

Katzoli P și colab. Detectarea virusurilor herpetice la copiii cu apendicită acută . J Clin Virol. 2009 Apr;44(4):282-6. [PMID: 19233720]

Peña KC și colab. Izolarea rapidă a HSV-1 și HSV-2 din specimenele covaginale OneSwab cervi. J Virol Methods. 2009 aug.;159(2):146-51. [PMID: 19490968]
Remeijer L și colab. Prevalența și consecințele clinice ale ADN-ului virusului herpes simplex tip 1 în țesuturile corneei umane. J Infect Dis. 1 iulie 2009;200(1):11-9. [PMID: 19476433]
Tobian AA și colab. Circumcizia masculină pentru prevenirea infecțiilor cu HSV-2 și HPV și a sifilisului. N Engl J Med. 26 martie 2009; 360(13):1298-309. [PMID: 19321868]

2. Varicelă și zona zoster

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Expunere cu 14 până la 21 de zile înainte de debutul simptomelor clinice .
- Febră și stare generală de rău chiar înainte sau odată cu erupția cutanată.
- Exantem: pruriginos, centrifug, papular, transformându-se în vezicular („picături de rouă pe o petală de trandafir"), formare de pustule și, în final, cruste.

Generalități

Virusul varicelo-zosterian (VZV) este un tip HHV-3. Simptomele acestei afecțiuni sunt zona zoster sau varicela. Varicela este de obicei o boală a copilăriei . Perioada sa de incubație este de 10 până la 20 de zile (două săptămâni în medie) și este foarte contagioasă, răspândindu-se prin inhalarea picăturilor infecțioase sau prin contactul cu leziunile.

Incidența și severitatea zonei zoster cresc odată cu vârsta (deși au fost raportate cazuri la sugari și copii), deoarece imunitatea la VZV scade odată cu vârsta. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu zona zoster au peste 60 de ani. Incidența zonei zoster în Statele Unite este de cel puțin 1 milion de cazuri, iar acest număr este de așteptat să crească odată cu creșterea vârstei medii a populației.

Manifestări clinice

A. Varicelă

1. Semne și simptome. Febra și starea de rău sunt ușoare la copii și mai pronunțate la adulți. Erupția cutanată cu mâncărime începe proeminent pe față, scalp și trunchi și ulterior se extinde la extremități (Tabelul 32-2). Maculopapulele se transformă în câteva ore în vezicule, care apoi devin pustule și în cele din urmă formează o crustă (Fig. 32-2 și 32-3). Pot apărea noi leziuni în decurs de una până la cinci zile, astfel încât diferite stadii ale erupției cutanate apar simultan. Crustele cad în decurs de șapte până la 14 zile. Veziculele și pustulele sunt superficiale și eliptice, cu margini ușor zimțate. Cicatricile cu fisuri sunt, de asemenea, frecvente. Deși boala este aproape întotdeauna ușoară, în aproximativ 1% din cazuri pot apărea complicații precum infecția bacteriană, pneumonita și encefalita, care ar necesita de obicei spitalizare.

După infecția primară, virusul rămâne latent în nervii cranieni, ganglionii senzoriali și ganglionii rădăcinii dorsale. VZV latent se reactivează sub formă de herpes zoster în aproximativ 10 până la 30% din cazuri (vezi mai jos). Varicela este mai severă la pacienții mai în vârstă și la persoanele cu un răspuns imunitar slăbit. În cazul acestora din urmă, sunt adesea descrise manifestări atipice, inclusiv diseminarea infecției în absența leziunilor cutanate.

2. Date de laborator. Diagnosticul este de obicei stabilit clinic și confirmat prin colorare directă *cu anticorpi imunofluorescenți (DFA)* sau PCR a unor fragmente de leziuni. Celulele gigante multinucleate sunt adesea observate pe un frotiu Tzanck sau prin colorarea cu calcofluor a materialului din bazele veziculelor. Leucopenia și o creștere subclinică a transaminazelor sunt frecvente , iar trombocitopenia este observată ocazional.

Un test cutanat pentru varicelă și un test *imunospot legat de enzime (ELISPOT* [ELISA modificat]) pot fi utilizate pentru a verifica sensibilitatea la VZV.

B. Șindrilă

Această afecțiune apare aproape întotdeauna la adulți, deși există cazuri raportate la sugari și copii. Leziunile cutanate seamănă cu cele ale varicelei. Durerea este adesea intensă și precede frecvent erupția cutanată. Leziunile urmează distribuția dermatomală; rădăcinile nervoase toracice și lombare sunt cel mai frecvent afectate. În majoritatea cazurilor, este implicat doar un dermatom unilateral, dar ocazional există leziuni în zonele adiacente și îndepărtate. Leziunile de pe vârful nasului, cantusul intern al ochiului și baza și partea laterală a nasului (semnul Hutchinson) indică afectarea nervului trigemen (herpes zoster oftalmic). Paralizia facială, leziunile urechii externe cu sau fără afectarea membranei timpanice, vertijul și tinitusul, precum și surditatea, indică afectarea ganglionului geniculat (sindromul Ramsay Hunt). În special, herpesul este o complicație gravă și frecventă în rândul pacienților cu mielom multiplu care primesc tratament cu bortezomib.

Complicații

A. Varicelă

Cele mai frecvente complicații la copii sunt infecțiile bacteriene cutanate suprapuse, cauzate în principal de streptococi hemolitici de grup A și *Staphylococcus aureus.* Au fost raportate celulită, erizipel și scarlatină. Mai rar se observă impetigo bulos și fasciită necrozantă. Alte afecțiuni legate de varicelă includ epiglotita, pneumonia necrozantă, osteomielita, artrita septică, abcesul epidural, meningita, endocardita și purpura fulminans. Poate apărea și sindromul de șoc toxic.

Pneumonia interstițială cauzată de VZV este mai frecventă la adulți (în special fumători, persoane infectate cu HIV și femei însărcinate) decât la copii și poate provoca sindrom *de detresă respiratorie acută* (SDRA). După vindecare, pe radiografiile toracice se observă numeroase leziuni dens calcificate în câmpurile pulmonare.

Tabelul 32-2. Caracteristici diagnostice ale unor exanteme acute.

Boală	Semne și simptome prodromale	Natura erupției cutanate	Alte manifestări diagnostice	Teste de laborator
Eczema herpetică	Nici unul	Leziuni veziculopustulare într-o zonă de eczemă		Izolarea virusului herpes simplex în cultură celulară. Celule gigante multinucleate într-un frotiu de material lezional.
Varicelă (variolă sălbatică)	0-1 zi de febră, anorexie, cefalee	Evoluție rapidă a maculelor în papule, vezicule și cruste; toate stadiile sunt prezente simultan; leziunile sunt superficiale și centripete ca distribuție.	Leziuni ale scalpului și mucoaselor	Fixarea specializată a complementului și neutralizarea virusului în culturi celulare. Testul cu anticorpi fluorescenți al frotiurilor lezionale
Mononucleoza infecțioasă (EBV)	Febră, limfadenopatie, faringită	Erupție maculopapulară care imită rubeola, rareori papuloveziculară	Splenomegalie, exudat amigdalian	Limfocite atipice în frotiurile de sânge; aglutinare heterofilă
Exantem subitum (HHV-6, 7; rozeola)	3-4 zile de febră mare	Pe măsură ce febra scade în crize, pe piept și trunchi apar maculopapule rozalii, care dispar în una până la trei zile.		Concentrații scăzute de leucocite
Rujeolă (rubeolă)	3-4 zile de febră, nas curgător, conjunctivită și tuse	Maculopapulară, de culoare roșu-cărămiziu; începe pe cap și gât; se extinde în jos și în exterior; în cinci până la șase zile, erupția este maronie, cu descuamare. Vezi rujeola atipică mai jos.	Petele lui Koplik pe mucoasa orală	Izolarea virusului în culturi celulare. Testarea anticorpilor prin inhibarea hemaglutinării sau neutralizare.
Rujeola atipică	La fel ca în cazul rujeolei	Erupție maculopapulară centripetală cu confluență crescândă	Istoricul vaccinării împotriva rujeolei	Prezența anticorpilor anti-rujeolă în trecut, cu titruri crescânde în timpul bolii
Rubeolă	Ușoară sau fără prodrom	Maculopapulară, roz; începe pe cap și gât, se extinde în jos, dispare în trei zile. Nu există descuamare.	Limfadenopatie postauriculară sau occipitală	Număr normal sau scăzut de leucocite. Test serologic de imunitate și diagnostic definitiv (inhibarea hemaglutinării)
Eritem infecțios (parvovirusul B19)	Niciunul, în general în epidemii	Obraji roșii cu înroșire a feței; paloare periorală; maculopapule la nivelul extremităților	Aspectul unei „fețe pălmuite"	Număr normal de leucocite
Infecții cu enterovirusuri	1-2 zile de febră, stare generală de rău	Erupție maculopapulară care imită rubeola, rareori papuloveziculară sau petești	Meningită aseptică	Izolarea virusului din fecale sau lichidul cefalorahidian; creșterea titrului de fixare a complementului
Tifos	3-4 zile de febră, dureri de cap severe	Maculopapule, petești, distribuție centrifugă inițială (de la trunchi la extremități)	Regiune endemică, păduchi	Fixarea complementului
Febra Chikungunya - gunya	2-4 zile (ocazional de la una la 12 zile), febră, cefalee, dureri abdominale, mialgie, artralgie	Maculopapule distribuite central; pot fi pruriginoase cu vezicule la copii, ederne faciale ocazionale și petești	Istoricul mușcăturilor de țânțari, - factori epidemiologici	ELISA pe bază de IgM sau IgG (o creștere de patru ori a titrurilor); PCR și culturile sunt aproape niciodată disponibile
Febra pătată a Munților Stâncoși	3-4 zile cu febră , vărsături	Maculopapule, petești, distribuție centripetală inițială (de la extremități la trunchi, inclusiv palmele)	Istoricul mușcăturii de căpușă	Anticorpi fluorescenți indirecți; fixare a complementului
Ehrlichioză	Durere de cap, stare generală de rău	febra pătată a Munților Stâncoși	Pancitopenie, concentrații crescute în testele funcționale hepatice	Reacția în lanț a polimerazei, anticorpi imunofluorescenți
Scarlatină	De la o jumătate de zi până la două zile de stare generală de rău, faringită, febră, vărsături	Generalizată, punctuală, roșie; vizibilă pe gât, axile, zona inghinală și pliurile pielii; paloare periorală; descuamarea fină afectează mâinile și picioarele	Limbă de căpșună, amigdalită exudativă	Streptococi hemolitici de grup A în culturi faringiene; titru crescut de antistreptolizină O
Meningococcemie	Febră care durează ore întregi, vărsături	Maculopapule, petești, purpură	Semne meningeale, toxicitate, șoc	Culturi de sânge și lichid cefalorahidian . Creșterea numărului de leucocite
Boala Kawasaki	Febră, limfadenopatie, cu - conjunctivită	Fisuri labiale, limbă de căpșună, erupție maculopapulară polimorfă, descuamare celulară a degetelor de la mâini și de la picioare	Edem al extremităților. Arterita coronariană	Trombocitoză, modificări electrocardiografice
Variolă (pe baza experienței anterioare)	Febră, stare generală de rău , prostrație	De la maculopapule la vezicule, la pustule și apoi la cicatrici (leziunile se dezvoltă în același timp)	Erupție centrifugă; septicemie fulminantă la un procent mic de pacienți, hemoragii gastrointestinale și cutanate	Contactați CDC [1] în cazul unei erupții cutanate suspecte; analiza MS și difuzia gelului

1 http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/response-plan/.
EBV, virusul Epstein-Barr; HHV, virusul herpes uman; MS, microscopie electronică; ELISA, test imunosorbent legat de enzime.

▲ **Figura 32-2.** Lesiones cutáneas por varicela primaria. (Public Health Image Library, CDC.)

▲ **Figura 32-3.** Varicela con la clásica apariencia de "gotas de rocío sobre un pétalo de rosa". (Cortesía de Richard P Usatine, MD; con permiso de Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

Ataxia cerebeloasă apare la copiii mai mici cu o frecvență de 1 la 4.000. De obicei, are o evoluție limitată, cu recuperare completă. Encefalita este rară (1 la 1.000), apare în principal la adulți și se caracterizează prin delir, convulsii și semne neurologice focale. Rata mortalității și rata sechelelor neurologice pe termen lung sunt de 10% în ambele cazuri. Accidentele vasculare cerebrale ischemice, ca sechelă a infecției acute cu virusul varicelo-zosterian, apar în medie la patru luni după erupția cutanată și pot fi cauzate de vasculită concomitentă. La persoanele cu un răspuns imun slab, au fost descrise și encefalită multifocală, ventriculită, mieloradiculită, formarea de anevrisme arteriale și arterită.

Purpura fulminans este o complicație extrem de rară a varicelei, rezultată dintr-un deficit de proteină S, care provoacă coagulare intravasculară difuză și anomalii cutanate severe. Reactivarea virusului varicelo-zosterian aproape niciodată nu provoacă limfocitoză hemofagocitară la pacienții cu imunocompromisi sever.

Hepatita clinică este rară, apărând de obicei la pacienții cu un răspuns imun slab, dar poate fi fulminantă și fatală. Sindromul Reye (steatoză hepatică cu encefalopatie) complică, de asemenea, varicela (și alte infecții, în special gripa B), aproape întotdeauna în copilărie, și este asociat cu terapia cu aspirină (vezi Gripă, mai jos).

Când este contractată în primul sau al doilea trimestru de sarcină, varicela prezintă un risc foarte mic de malformații congenitale, inclusiv cicatrizarea membrelor, retard de creștere, microftalmie, cataractă, corioretinită, surditate și atrofie cerebrocorticală. Dacă varicela apare în jurul momentului nașterii, nou-născutul prezintă riscul de boală diseminată.

B. Șindrilă

Nevralgia postherpetică apare la 60 până la 70% dintre pacienții cu vârsta peste 60 de ani cu herpes zoster. Durerea poate fi prelungită și debilitantă. Factorii de risc pentru nevralgia postherpetică includ vârsta, sexul feminin, prodromul și severitatea erupției cutanate sau a durerii.

Alte complicații mai puțin frecvente includ infecțiile bacteriene suprapuse ale pielii; herpesul zoster oftalmic, care apare atunci când nervul trigemen este afectat și este o complicație care amenință vederea, în special atunci când afectează corneea sau irisul; afectarea ganglionului geniculat al nervului cranian VII și a nervilor cranieni V, VIII, IX și X; meningita aseptică; neuropatie motorie periferică; mielită transversă; encefalită; vasculopatie; necroză retiniană acută; și necroză retiniană externă progresivă (în special la persoanele infectate cu HIV). VZV este o cauză majoră a paraliziei Bell la persoanele seronegative pentru HSV. Diagnosticul complicațiilor neurologice necesită detectarea ADN-ului VZV sau a IgG împotriva VZV în lichidul cefalorahidian sau identificarea ADN-ului VZV în țesut. Zona zoster fără erupție cutanată *(zoster sine herpete)* poate fi asociată cu majoritatea complicațiilor menționate.

► Tratament

A. Măsuri generale

Pacienții cu varicelă trebuie, de obicei, izolați până la dispariția crustelor primare; aceștia trebuie să stea în pat până când febra scade. Pielea trebuie menținută curată.

Mâncărimea se ameliorează cu antihistaminice, loțiune de calamină și băi coloidale de ovăz. Paracetamolul este utilizat ca antipiretic . Unghiile trebuie ținute foarte scurte pentru a preveni abraziunea pielii și infecția.

B. Tratament antiretroviral

Aciclovirul, 20 mg/kg (până la 800 mg per doză), trebuie administrat oral de patru ori pe zi, timp de cinci zile, începând cu 24 de ore de la debutul erupției cutanate. La pacienții cu vârsta peste 12 ani, este esențial să se ia în considerare contacții secundari din gospodărie (cazurile secundare tind să fie mai severe), persoanele cu boli cronice cutanate și cardiopulmonare și copiii care primesc terapie prelungită cu salicilat (pentru a reduce riscul de sindrom Reye). Experiența cu valaciclovir și famciclovir în aceste situații este limitată.

La pacienții cu un răspuns imunitar slab, la femeile însărcinate în al treilea trimestru de sarcină și la cei cu boli extracutanate (encefalită , pneumonită), tratamentul antiretroviral cu doze mari de aciclovir (30 mg/kg/zi, împărțit în trei doze intravenoase, timp de cel puțin șapte zile) trebuie inițiat odată ce se suspectează diagnosticul. Corticosteroizii sunt utili atunci când este prezentă pneumonia.

Tratamentul profilactic pe termen lung cu aciclovir este important pentru suprimarea absolută a reactivării VZV la pacienții cu imunocompromisii severe. În cazurile de herpes zoster necomplicat, se recomandă aciclovir (800 mg oral de cinci ori pe zi) sau valaciclovir (1 g de trei ori pe zi) timp de șapte zile. Tratamentul trebuie inițiat în primele 72 de ore de la apariția leziunilor. Aciclovirul intravenos a fost utilizat pentru a trata complicațiile herpesului zoster în afara dermatomului, deși nu este pe deplin eficient în cazurile de afectare retiniană. Un antiviral topic, sorivudina, pare a fi sigur și bine tolerat ca terapie adjuvantă la valaciclovir pentru tratamentul critic al herpesului zoster. În mod similar, foscarnetul poate fi administrat pentru infecțiile cu VZV rezistente la aciclovir la persoanele imunocompromise. Sindromul Ramsay Hunt este mai rezistent la măsurile antivirale.

C. Tratamentul complicațiilor

Odată instalată, nevralgia postherpetică răspunde la plasturii cu gabapentină sau lidocaină (medicamente aprobate de *Administrația pentru Alimente și Medicamente* pentru durerea neuropatică). - Antidepresivele triciclice, opioidele și crema cu capsaicină sunt, de asemenea, foarte utile și eficiente. Injecțiile epidurale cu corticosteroizi și anestezicele locale par să reducă ușor durerea herpetică în decurs de o lună, dar nu sunt eficiente în prevenirea nevralgiei postherpetice pe termen lung. Infecțiile bacteriene secundare sunt tratate cu antibiotice care protejează împotriva stafilococilor.

► Prognoză

Durata totală a varicelei, de la debutul simptomelor până la dispariția crustelor, depășește rareori două săptămâni . Decesele sunt rare, cu excepția pacienților cu un răspuns imunitar slab.

Zona zoster se vindecă în două până la șase săptămâni. Anticorpii persistă mai mult timp și în concentrații mai mari decât în cazul varicelei primare. Ulterior, sunt necesare evaluări periodice ale funcției corneene din cauza afectării oculare a zonei zoster.

► Prevenirea

Lucrătorii din domeniul sănătății trebuie examinați pentru varicelă și vaccinați dacă sunt seronegativi. Pacienții cu varicelă activă sau zona zoster trebuie separați prompt de pacienții seronegativi. Pentru cei cu varicelă, se recomandă izolarea prin transmitere prin aer și prin contact, în timp ce pentru cei cu zona zoster, precauțiile de contact sunt suficiente. Pentru persoanele cu zona zoster care au un răspuns imun slab, precauțiile trebuie să fie aceleași ca în cazul varicelei. Este esențial să se izoleze pacienții expuși cu susceptibilitate serologică; angajații expuși cu susceptibilitate serologică trebuie ținuți în afara serviciului timp de 10 până la 21 de zile după expunere. Lucrătorii din domeniul sănătății cu zona zoster trebuie să primească tratament antiviral în primele 72 de ore de la boală și să rămână în afara serviciului până când leziunile s-au format o crustă. Trebuie luată în considerare utilizarea profilaxiei post-expunere (vezi mai jos).

A. Varicelă

1. Vaccinarea. Vaccinarea universală a copiilor împotriva varicelei este eficientă. Vaccinul împotriva varicelei este sigur și eficient în proporție de 98,1% atunci când este administrat după vârsta de 13 luni. Sunt disponibile un vaccin cu virus viu atenuat sau un vaccin tetravalent pentru rujeolă, varicelă, rubeolă și oreion. Prima doză trebuie administrată între 12 și 15 luni, iar a doua între patru și șase ani. Acidul acetilsalicilic (aspirina) trebuie evitat timp de cel puțin șase săptămâni din cauza riscului de sindrom Reye. Acest vaccin este sigur, bine tolerat și nu provoacă sechele neurologice. Erupțiile cutanate, atunci când sunt administrate după vaccinarea împotriva varicelei, apar între 15 și 42 de zile după vaccinare.

Pentru persoanele cu sensibilitate serologică, cu vârsta de 13 ani și peste, se recomandă două doze de vaccin împotriva varicelei (antigen unic), administrate la un interval de patru până la opt săptămâni. O a doua doză, de recuperare, este recomandată pentru cei care au primit anterior o singură doză. Contactele din gospodărie ale persoanelor cu un răspuns imun slab trebuie să respecte aceste recomandări. Femeile însărcinate sensibile trebuie să primească prima doză de vaccin înainte de externarea din spital, după naștere, și a doua doză la patru până la opt săptămâni mai târziu.

Vaccinul se administrează pe o perioadă de trei luni și trebuie luat în considerare și pentru adolescenții și adulții infectați cu HIV cu număr de celule T CD4+ >200 celule/µL. Vaccinul poate fi administrat și persoanelor cu imunitate umorală afectată sau care primesc corticosteroizi. Persoanele care au primit doze mari de corticosteroizi timp de mai mult de două săptămâni pot fi vaccinate la o lună după întreruperea tratamentului. Vaccinarea este posibilă pentru pacienții cu leucemie, limfom sau alte afecțiuni maligne a căror boală este în remisie și care nu au primit chimioterapie timp de cel puțin trei luni.

2. Vaccinarea **post-expunere** este recomandată la persoanele nevaccinate fără alte dovezi de imunitate. Trebuie luată în considerare utilizarea *imunoglobulinei varicelo-zosteriene (VZIG)* (în cantități limitate; producția a fost întreruptă în 2004) sau a unui produs liofilizat disponibil pe scară largă din decembrie 2007 pentru persoanele expuse sensibile care nu pot primi vaccinul, inclusiv cele cu răspuns imun slab, nou-născuții mamelor cu varicelă în apropierea sau în momentul nașterii, sugarii prematuri expuși născuți din mame sensibile la <28 de săptămâni de gestație, sugarii prematuri la mai puțin de 28 de săptămâni de gestație, indiferent de statusul imun al mamei și femeile însărcinate. Nu există studii controlate care să evalueze utilizarea aciclovirului în astfel de circumstanțe. Imunoglobulina varicelo-zosteriană se administrează prin injecție intramusculară la o doză de 12,5 U/kg până la un maxim de 625 U, cu o doză repetată administrată după trei săptămâni dacă pacientul cu risc crescut rămâne expus. VZIG nu are niciun rol în

tratamentul bolii deja stabilite.

Mai multe informații pot fi obținute telefonic de la *Linia telefonică dedicată informațiilor privind imunizarea din cadrul Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (800-232-2522).

B. Herpes zoster

Un vaccin împotriva virusului varicelo-zosterian viu atenuat este disponibil și ar trebui oferit persoanelor cu vârsta de 60 de ani și peste. La această populație, vaccinul reduce incidența nevralgiei postherpetice și a herpesului zoster cu 67%, respectiv 51%. Înainte de administrarea vaccinului împotriva herpesului zoster, nu este necesar să se întrebe pacienții despre antecedentele de varicelă sau să se efectueze teste serologice pentru a determina imunitatea la aceasta. Tratamentul profilactic cu aciclovir, 800 mg de două ori pe zi, poate fi luat în considerare la pacienții cu risc crescut de reactivare a infecției (de exemplu, pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice).

Gilden D și colab. Vasculopatii cauzate de virusul varicelo-zosterian: diverse manifestări clinice , caracteristici de laborator, patogeneză și tratament. Lancet Neurol. 2009 august;8(8):731-40. [PMID: 19608099]

Herr W și colab. Vaccinuri împotriva citomegalovirusului și virusului varicelo-zosterian în transplantul de celule stem hematopoietice. Expert Rev Vaccines. 2009 aug.;8(8):999-1021. [PMID: 19627184]

Lu PJ și colab. Vaccinarea împotriva herpesului zoster în rândul adulților cu vârsta de 60 de ani sau peste în Statele Unite, 2007: adoptarea primului vaccin nou destinat seniorilor. Vaccine. 5 februarie 2009;27(6):882-7. [PMID: 19071175]

Satyaprakash AK și colab. Viremia în herpes zoster acut. J Infect Dis. 2009 Iul 1;200(1):26-32. [PMID: 19469706]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Zona zoster. JAMA. 1 iulie 2009;302(1):108. [PMID: 19567448]

Vickrey E și colab. Aciclovir pentru prevenirea reactivării virusului varicelo-zosterian (herpes zoster) la pacienții cu mielom multiplu care primesc terapie cu bortezomib. Cancer. 1 ianuarie 2009;115(1): 229-32. [PMID: 19090004]

3. Virusul Epstein-Barr și mononucleoza infecțioasă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Stare generală de rău, febră și faringită, uneori cu exudat .
- Peteșii pe palat, limfadenopatie, splenomegalie și ocazional o erupție maculopapulară.
- Test de aglutinare heterofilă pozitiv.
- Limfocite atipice mari în frotiul de sânge; limfocitoză.
- Posibile complicații: hepatită, miocardită, neuropatie, encefalită, obstrucție a căilor respiratorii secundară măririi ganglionilor limfatici; anemie hemolitică cauzată de anticorpi anti-i, trombocitopenie.

Generalități

Virusul Epstein-Barr (EBV sau herpesvirusul uman 4 [HHV-4]) este unul dintre cele mai răspândite virusuri umane, infectând peste 90% din populația adultă la nivel mondial și persistând pe viață în gazdă. Mononucleoza infecțioasă poate apărea la orice vârstă, dar în Statele Unite, apare cel mai frecvent între 10 și 35 de ani, fie sporadic, fie în epidemii. În țările în curs de dezvoltare, această boală apare la vârste mult mai tinere și tinde să fie mai puțin simptomatică. Unele cazuri rare la persoanele în vârstă nu prezintă toate simptomele. Virusul Epstein-Barr se transmite în principal prin salivă, dar poate fi detectat și din secrețiile vaginale. Saliva își poate păstra potențialul infecțios în timpul convalescenței, timp de șase luni sau mai mult după apariția simptomelor. Perioada de incubație durează câteva săptămâni.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Manifestările versatile ale mononucleozei infecțioase reflectă diseminarea virusului în cavitatea bucală și prin limfocitele și plasma din sângele periferic (Fig. 32-4). Simptomele includ de obicei febră, faringită, oboseală și simptome de toxicitate (stare de rău, anorexie și mialgie) în faza incipientă a bolii. Constatările examenului fizic includ limfadenopatie (bine definită, nesupurativă și foarte sensibilă, în special în lanțul cervical posterior) și splenomegalie (în până la 50% din cazuri). O erupție maculopapulară sau, ocazional, peteșială se observă la mai puțin de 15% dintre pacienți, cu excepția cazului în care s-a administrat ampicilină (caz în care o erupție se observă la mai mult de 90%). Pot fi prezente faringită exudativă, amigdalită sau gingivită, iar peteșiile pot fi observate pe palatul moale.

Alte manifestări includ hepatita, colestaza, leziunile sistemului nervos (mononeuropatii și uneori meningită aseptică, encefalită, neurită optică, mielită transversă sau sindrom Guillain-Barré), tulburări renale (în principal nefrită interstițială), pneumonie, leziuni pleurale și miocardită. Obstrucția căilor respiratorii cauzată de mărirea ganglionilor limfatici, pericardita, trombocitopenia care pune viața în pericol, complicațiile severe ale SNC și splenomegalia masivă sunt considerate indicații pentru spitalizare sau observație.

▲ **Figura 32-4.** Hemoragie conjunctivală a ochiului cauzată de mononucleoza infecțioasă. (Prin amabilitatea Dr. Thomas F. Sellers, Universitatea Emory, Biblioteca de Imagini de Sănătate Publică, CDC.)

Evaluare riguroasă. Adenita mezenterică poate imita o afecțiune abdominală acută.

B. Date de laborator

Inițial, mononucleoza infecțioasă este asociată cu granulocitopenie, urmată o săptămână mai târziu de limfocitoză (>50% din totalul leucocitelor) cu limfocite atipice (limfocite mature mai mari decât cele normale, cu colorare mai închisă, citoplasmă vacuolizată, spumoasă și cromatină nucleară închisă la culoare) care cuprind mai mult de 10% din numărul de leucocite. Uneori este însoțită de anemie hemolitică cu anticorpi anti-i, precum și de trombocitopenie (uneori pronunțată). Diagnosticul mononucleozei infecțioase se bazează de obicei pe manifestările clinice caracteristice și pe dovezile serologice ale infecției (testul de aglutinare *cu anticorpi heterofili de oaie (HA)* sau testul rapid corelat pentru mononucleoza infecțioasă).

Aceste teste devin de obicei pozitive în decurs de patru săptămâni de la debutul bolii și sunt specifice, dar aproape niciodată sensibile pentru boala în stadiu incipient. Anticorpii heterofili pot fi absenți la sugari sau preșcolari și la până la 20% dintre adulți. În timpul bolii acute, există o creștere și o scădere bruscă a anticorpilor

imunoglobulinei M (IgM) împotriva *antigenului capsidei* virusului Epstein-Barr (EBV) (VCA) și o creștere a anticorpilor IgG împotriva aceluiași antigen al capsidei virale, care persistă toată viața. Anticorpii (IgG) împotriva antigenului nuclear al virusului Epstein-Barr (EBNA) apar la patru săptămâni de la debutul bolii și, de asemenea, persistă. Absența anticorpilor IgG și IgM împotriva antigenului capsidei virale sau prezența anticorpilor IgG împotriva antigenului nuclear EBNA ar trebui să determine medicul să reconsidere diagnosticul de infecție acută cu EBV. Testarea PCR pentru ADN-ul EBV poate fi utilă în evaluarea cancerelor legate de EBV. De exemplu, detectarea ADN-ului EBV în lichidul cefalorahidian a demonstrat o sensibilitate de 90% și o specificitate de aproape 100% pentru diagnosticul primar al limfomului primar al SNC la pacienții cu SIDA. Monitorizarea încărcăturii virale plasmatice a ADN-ului EBV poate fi utilă în detectarea precoce a tulburărilor limfoproliferative post-transplant la pacienții cu risc crescut. Analiza PCR poate fi utilă în identificarea infecțiilor primare din copilărie și a mononucleozei infecțioase, pentru a restrânge diagnosticul diferențial al anomaliilor SNC și în monitorizarea progresiei bolii și a răspunsului la tratament în limfomul primar al SNC și în tulburările limfoproliferative post-transplant. Detectarea anticorpilor IgA specifici a fost, de asemenea, studiată ca marker pentru infecția primară din copilărie. Anticorpii împotriva ZEBRA (o proteină de replicare) sunt produși în infecția timpurie, iar studiile asupra acestui anticorp sunt în prezent în curs de investigare pentru comercializare.

Diagnostic diferențial

Infecția cu CMV, toxoplasmoza, infecția acută cu HIV, HHV-6, rubeola și reacțiile de hipersensibilitate la medicamente pot fi imposibil de distins de mononucleoza infecțioasă cauzată de EBV, dar faringita exudativă este de obicei absentă, iar testarea anticorpilor heterofili este negativă. În infecția acută cu HIV, uneori se observă o erupție cutanată, dar atipia limfocitelor este mult mai puțin frecventă. Mononucleoza infecțioasă heterofil-negativă cu limfocitoză neglijabilă (în special dacă sunt prezente o erupție cutanată sau ulcere mucocutanate) justifică investigarea infecției acute cu HIV. Mononucleoza infecțioasă heterofil-negativă cu limfocitoză atipică poate rezulta din CMV, toxoplasmoză și uneori chiar EBV. Infecția cu Mycoplasma *se poate* prezenta și sub formă de faringită, deși predomină de obicei simptomele respiratorii inferioare. Un sindrom de hipersensibilitate indus de carbamazepină poate imita mononucleoza infecțioasă.

Diagnosticul diferențial al faringitei exudative acute include - difteria, infecțiile gonococice și streptococice, precum și pe cele cauzate de adenovirus și herpes simplex. Infecțiile țesuturilor moi ale capului și gâtului (abcesele faringiene și amigdaliene) sunt uneori confundate cu limfadenopatia mononucleozei.

Complicații

Poate apărea faringită bacteriană secundară, adesea streptococică. Ruptura splenică este o complicație rară, dar notabilă, iar în 50% din cazuri se poate identifica un istoric de traumatism. Alte complicații rare includ colecistita aliticuloasă, hepatita fulminantă cu necroză masivă, pericardita și miocardita. Leziunile neurologice, cum ar fi mielita transversă, encefalita și sindromul Guillain-Barré, sunt excepționale.

► Tratament

A. Măsuri generale

Peste 95% dintre pacienți se recuperează fără tratament antiviral specific. Tratamentul este simptomatic cu paracetamol sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și irigații faringiene cu soluție salină caldă sau gargară de trei sau patru ori pe zi. Aciclovirul reduce eliminarea virusului prin descuamare, dar nu oferă niciun beneficiu clinic suplimentar. Tratamentul cu corticosteroizi, deși utilizat pe scară largă, nu este recomandat la persoanele fără complicații; utilizarea sa este rezervată obstrucției iminente a căilor respiratorii din cauza măririi ganglionilor limfatici, anemiei hemolitice sau trombocitopeniei severe. Utilitatea tratamentului cu glucocorticoizi în ruptura splenică iminentă, pericardită, miocardită și afectarea sistemului nervos nu este bine definită. Dacă se obțin streptococi hemolitici de grup A într-o cultură orofaringiană, este indicat un tratament cu penicilină sau eritromicină timp de 10 zile. Ampicilina și amoxicilina sunt evitate din cauza asocierii lor frecvente cu erupții cutanate.

B. Tratamentul complicațiilor

Hepatita, miocardita și encefalita sunt tratate simptomatic . Ruptura splenică necesită splenectomie și este cel mai adesea cauzată de palparea profundă a splinei sau de activitatea viguroasă. Pacienții trebuie să evite sporturile de contact timp de cel puțin patru săptămâni pentru a reduce riscul de ruptură splenică (chiar dacă nu se detectează splenomegalie la examenul fizic, care poate fi insensibil la acest efect).

► Prognoză

La persoanele fără complicații, febra se remite în 10 zile, iar limfadenopatia și splenomegalia în patru săptămâni. Slăbiciunea persistă uneori timp de două până la trei luni.

Son excepcionales las muertes y por lo general se deben a rotura esplénica, fenómenos de hiperesplenismo (anemia hemolítica grave, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica) o encefalitis.

4. Alte sindroame ale virusului Epstein-Barr

Antigenele virale ale virusului Epstein-Barr au fost observate la peste 90% dintre pacienții cu limfom Burkitt din Africa sau cu carcinom nazofaringian (la care cuantificarea ADN-ului virusului Epstein-Barr poate fi utilizată pentru monitorizarea progresiei bolii). Factorii de risc pentru limfomul Burkitt includ antecedente de malarie, în timp ce factorii de risc pentru carcinomul nazofaringian includ fumatul intens pe termen lung și serologia pentru EBV (antigenul capsidei virale) și dezoxiribonuclează (DNază).

Infecția cronică cu virusul Epstein-Barr este asociată cu imunitate celulară atipică (o frecvență scăzută a celulelor CD8 specifice EBV), sindrom limfoproliferativ legat de X (boala Duncan) și tulburare limfoproliferativă letală cu celule T la copii. EBV este o cauză majoră a limfohistiocitozei hemofagocitare. Limfoproliferarea indusă de EBV dă naștere la limfoame cu celule B la persoanele cu imunitate compromisă, cum ar fi limfomul primar al sistemului nervos central la persoanele infectate cu HIV sau tulburarea limfoproliferativă post-transplant la pacienții cu transplant. Pacienții fără EBV care primesc o donație de organe de la un donator infectat cu EBV prezintă un risc ridicat de a dezvolta tulburare limfoproliferativă post-transplant. Rituximab (un anticorp monoclonal CD20) este eficient în tratarea unor tulburări limfoproliferative după transplant și este adesea administrat în timp ce se monitorizează nivelurile de ADN EBV în sânge și, dacă este indicat, în sistemul nervos central. A fost utilizată și infuzia de limfocite T citotoxice specifice VEB (terapie celulară adoptivă), dar rolul său este mai puțin clar.

Vârsta este un factor important în determinarea tipului de tumoră cauzată de EBV: tumorile cu celule T și celulele natural *killer (NK)* din copilărie sunt cauzate de infecții active și cronice cu EBV, în timp ce limfoamele periferice cu celule T și limfoamele difuze cu celule B mari la vârstnici se datorează imunității afectate. EBV este, de asemenea, asociat cu leiomioame la copiii cu SIDA și cu limfoame nazale cu celule T.

VEB participă, de asemenea, la patogeneza gazdei cu afecțiuni de la boala Hodgkin și carcinomul gastric până la scleroză multiplă, limfadenită histiocitară necrozantă (boala Kikuchi-Fugimoto), boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), boli reumatice și afecțiuni dentare (pulpită și parodontită apicală).

În trecut, virusul Epstein-Barr a fost asociat cu sindromul oboselii cronice, dar nu există dovezi concludente ale unei legături. Celulele mononucleare din sângele periferic obținute de la pacienți cu sindrom de oboseală cronică par a fi pozitive pentru retrovirusuri și virusul leucemiei murine xenotrope umane, sugerând că acestea au contribuit la patogeneza sindromului oboselii cronice.

Leucoplazia orală păroasă și relația acesteia cu EBV au fost descrise în Capitolul 8.

► Când trebuie spitalizat/ă

• Meningită acută, encefalită sau sindrom Guillain-Barré acut.

- Trombocitopenie severă.
- Posibilitatea rupturii splenice.
- Obstrucția căilor respiratorii din cauza adenitei pronunțate .
- Hemoliză severă.
- Pericardită.
- Date abdominale care simulează un abdomen acut.

Bravo D și colab. Evaluarea unui test de imunofiltrare care detectează anticorpi imunoglobulini M împotriva proteinei ZEBRA pentru diagnosticarea mononucleozei infecțioase a virusului Epstein-Barr la pacienții imunocompetenți. Clin Vaccine Immunol. 2009 iunie;16(6):885-8. [PMID: 19403783]

Engelmann I și colab. Detectarea ADN-ului virusului Epstein-Barr în sângele periferic este asociată cu dezvoltarea sindromului bronșiolitei obliterante după transplantul pulmonar. J Clin Virol. 2009 mai;45(1):47-53. [PMID: 19303808]

Lee JH și colab. Caracteristicile clinicopatologice și moleculare ale carcinomului gastric asociat cu virusul Epstein-Barr: o meta-analiză. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Mar;24(3):354-65. [PMID: 19335785]

Lombardi VC și colab. Detectarea unui retrovirus infecțios, XMRV, în celulele sanguine ale pacienților cu sindrom de oboseală cronică. Science. 23 octombrie 2009;326(5952):585-9. [PMID: 19815723]

Luo YL și colab. Determinarea combinată a anticorpilor și antigenelor legate de virusul Epstein-Barr pentru diagnosticarea carcinomului nazofaringian. Chin J Cancer. Ianuarie 2009;28(1):76-8. [PMID: 19448423]

5. Înfermare de citomegalovirus

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Sindrom asemănător mononucleozei.

► Microorganisme patogene frecvente la pacienții cu transplant.

► Diverse sindroame clinice în HIV (retinită, esofagită, pneumonie, encefalită).

► Un microorganism patogen important care trebuie luat în considerare la nou-născuți în diagnosticul diferențial al microorganismelor transmise pe cale maternă.

► Informații generale

Aproape toate infecțiile cu citomegalovirus (CMV) sunt asimptomatice. După infecția primară, virusul rămâne latent în diverse celule, inclusiv endoteliul vascular, monocite, macrofage, neutrofile polimorfonucleare și celule epiteliale renale și pulmonare. Prevalența serologică la adulții din țările occidentale dezvoltate variază de la 60% la 80%, dar este mai mare în țările în curs de dezvoltare. Prevalența serologică a CMV crește odată cu vârsta, numărul de parteneri sexuali, antecedentele de infecții cu transmitere sexuală și statutul socioeconomic scăzut. Virusul poate fi izolat din diverse țesuturi în condiții non-patologice. Transmiterea are loc prin contact sexual, alăptare, produse sanguine sau transplant; se întâmplă și de la persoană la persoană (de exemplu, în creșe) sau poate fi chiar congenitală. La persoanele cu un răspuns imun slab, boala poate deveni foarte severă.

Există trei sindroame clinice: 1) boala de incluziune perinatală cu citomegalovirus (CMV); 2) infecția la persoanele imunocompetente; și 3) infecția la persoanele imunocompetente. Cea mai frecventă infecție congenitală în țările dezvoltate este **infecția congenitală cu CMV** (1% din totalul nou-născuților). Transmiterea este mult mai mare la mamele cu infecție primară comparativ cu cele cu reactivare. Aproximativ 10% dintre nou-născuții infectați prezintă simptome ale bolii de incluziune cu CMV. La **persoanele imunocompetente** , CMV este cea mai frecventă cauză a sindromului asemănător mononucleozei cu anticorpi heterofili negativi. CMV pare a fi un factor important în infecția severă cu CMV la adulții imunocompetenți , unde reactivarea este asociată cu spitalizare prelungită și deces. Alte sindroame legate de CMV al căror rol în patogeneză necesită investigații suplimentare includ boala inflamatorie intestinală, ateroscleroza, afectarea cognitivă și cancerul de sân. La **persoanele imunocompromise** care suferă un transplant de măduvă osoasă și alte țesuturi, riscul este cel mai mare în primele 100 de zile post- transplant, în special în cazurile de boală grefă-contra-gazdă sau seropozitivitate CMV atât la donator, cât și la primitor. În funcție de seropozitivitatea donatorului și a receptorului, această boală se manifestă ca o infecție primară sau reactivare. Riscul de infecție cu CMV este direct

proporțional cu gradul de imunosupresie. CMV este în sine imunosupresor. Uneori contribuie la disfuncția organului transplantat, imitând adesea respingerea organului. Boala cu CMV la persoanele HIV-pozitive (retinită, tulburări gastrointestinale severe) este mai frecventă atunci când numărul de CD4 este < 50 celule/μL. HAART reduce frecvența retinitei și inversează boala activă. Retinita cu CMV poate apărea și după transplantul de organe solide sau de măduvă osoasă. Retinita cu CMV a fost asociată cu administrarea intravitroasă de corticosteroizi (injecții sau implanturi) sau cu administrarea sistemică de anticorpi împotriva factorului de necroză tumorală ***alfa*** . Ocazional, retinita cu CMV apare la persoanele cu un răspuns imun bun. Au existat, de asemenea, unele cazuri de boală gastrointestinală severă cu CMV în urma transplantului de organe, chimioterapiei împotriva cancerului sau tratamentului cu corticosteroizi. Virusul a fost identificat și (adesea împreună cu alți agenți patogeni, cum ar fi *Cryptosporidium)* la până la 15% dintre pacienții cu colangiopatie SIDA. Unii pacienți cu transplant (în principal transplanturi de măduvă osoasă și plămâni) dezvoltă pneumonită CMV, cu o rată a mortalității de până la 60 până la 80%, dar este mai puțin frecventă la pacienții cu SIDA. Pneumonita CMV în cancerele hematologice (de exemplu, limfoame) devine din ce în ce mai frecventă. CMV neurologic la persoanele cu SIDA avansată însoțește de obicei o infecție diseminată cu CMV.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Boli perinatale și incluzionale cauzate de citomegalovirus . Incluziunea CMV la nou-născuți este caracterizată prin icter, hepatosplenomegalie, trombocitopenie, purpură, microcefalie, calcificări periventriculare, dizabilitate intelectuală și afectare motorie. Pierderea auzului este prezentă la peste 50% dintre sugarii cu simptome la naștere. Majoritatea pacienților cu infecție congenitală cu CMV sunt asimptomatici, dar deficitele neurologice pot apărea mai târziu în viață. Infecția perinatală dobândită prin alăptare sau prin produse sanguine are de obicei o evoluție clinică benignă.

2. Infecția cu CMV apare la persoanele cu un răspuns imunitar bun. Infecția acută dobândită cu CMV este caracterizată prin febră, stare generală de rău, mialgie, artralgie și splenomegalie. Faringita exudativă și limfadenopatia cervicală sunt mai puțin frecvente , dar erupțiile cutanate (inclusiv erupția maculopapulară tipică după expunerea la ampicilină) sunt frecvent observate. Durata medie a simptomelor este de șapte până la opt săptămâni. Complicațiile notabile includ leziuni ale mucoasei gastrointestinale, encefalită, hepatită severă, sindrom Guillain-Barré, pericardită și miocardită.

3. Boala apare la persoanele cu un răspuns imunitar slab. Pe lângă pacienții infectați cu HIV, cei care suferă un transplant (organ solid sau celule stem) prezintă un spectru larg de boli, inclusiv cele ale tractului digestiv (inclusiv colecistită acută), rinichilor sau sistemului nervos central. Încărcătura virală CMV se corelează cu prognosticul după transplant.

A. Retinită cu citomegalovirus. Examinarea fundului de ochi relevă leziuni proliferative neovasculare (retinopatie de pizza). Restaurarea imunității prin HAART este însoțită de vitrită cu CMV și edem macular cistoid. Sugarii cu retinită cu citomegalovirus tind să aibă o afectare maculară mai mare decât una periferică.

B. Infecția cu citomegalovirus (CMV) a tractului digestiv și hepatobiliar se prezintă cu esofagită și odinofagie. Ocazional, gastrita duce la sângerare; anomaliile intestinului subțire pot imita boala inflamatorie intestinală sau pot prezenta ulcerații sau perforații. Boala colonică cauzată de CMV provoacă diaree, hematochezie, dureri abdominale, febră și pierdere în greutate și poate, de asemenea, imita boala inflamatorie intestinală. Hepatita cu CMV complică aproape întotdeauna transplantul hepatic și pare a fi mai prevalentă la pacienții cu infecție virală cu hepatită B sau C.

C. Citomegalovirus respirator. Pneumonita cu CMV este caracterizată prin tuse, dispnee și spută relativ puțină.

D. Citomegalovirus neurologic. Sindroamele neurologice - produse de CMV includ poliradiculopatia, mielita transversă, ventriculoencefalita (cu ependimită) și encefalita focală. Aceste manifestări sunt mai pronunțate la pacienții cu SIDA avansată, la care encefalita are un debut subacut.

B. Date de laborator

1. Nou-născuți. Pentru diagnosticul congenital al infecției cu citomegalovirus, se utilizează teste de reacție în lanț a polimerazei pe probe de sânge de la nou-născuți și testul imunosorbent *legat de enzime (ELISA) pe probe de urină sau sânge.*

2. Persoanele cu un răspuns imun bun. Sindromul acut asemănător mononucleozei este caracterizat prin leucopenie inițială; limfocitoza absolută cu limfocite atipice apare o săptămână mai târziu. Testele funcției hepatice sunt anormale în primele două săptămâni (adesea la două săptămâni după febră). Detectarea anticorpilor IgM specifici sau o creștere a IgG specifici cvadruplu reactivi susține diagnosticul de infecție acută.

3. Persoanele cu un răspuns imunitar slab. Retinita cu CMV este diagnosticată pe baza constatărilor oftalmoscopice caracteristice . La pacienții HIV-pozitivi, serologia CMV negativă reduce probabilitatea diagnosticului, dar nu îl exclude. Culturile singure au o valoare redusă în diagnosticarea infecțiilor cu CMV asociate cu SIDA, deoarece răspândirea virală a CMV este frecventă. Pentru a diagnostica infecția sistemului nervos central, este necesar un test PCR, deoarece culturile sunt insensibile.

Detectarea antigenului pp65 în sânge și determinarea încărcăturii virale a citomegalovirusului (CMV) prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) sunt din ce în ce mai utilizate la pacienții cu transplant ca ghiduri terapeutice și preventive și ar trebui interpretate în contextul datelor clinice și patologice. PCR pare a fi mai utilă pentru prezicerea bolii clinice. PCR cantitativă a lichidului de lavaj bronhoalveolar pare a fi eficientă în diagnosticarea pneumoniei cu CMV.

Culturile rapide cu centrifugare pentru detectarea precoce a antigenelor CMV cu anticorpi fluorescenți au înlocuit aproape complet cultura convențională în tuburi (pentru detectarea modificărilor citopatice), deoarece timpul de obținere a unui rezultat pozitiv este mult mai scurt (24 până la 48 de ore, comparativ cu săptămânile).

Există o varietate de teste imune fals pozitive în contextul infecțiilor acute cu CMV, care includ rezultate pozitive pentru factorul reumatoid, testul Coombs direct, crioglobuline și anticorpi antinucleari care cauzează colorare.

În bolile gastrointestinale, antigenemia CMV este mai degrabă specifică decât sensibilă.

C. Imagistică

Datele observate la radiografia toracică în pneumonita cu citomegalovirus indică pneumonie interstițială.

D. Biopsie

Confirmarea histologică este foarte utilă în diagnosticul pneumonitei cu CMV și al bolilor digestive cu CMV; diagnosticul bolii cu CMV colonice se stabilește prin intermediul unei biopsii mucoase, în care se observă datele histopatologice caracteristice ale corpilor de incluziune intranucleari („ochi de bufniță") și intracitoplasmatici.

► Tratament

Retinita CMV care amenință vederea (leziuni în apropierea foveei sau a capului nervului optic) se tratează cu ganciclovir de inducție (5 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore timp de 14 până la 21 de zile), urmată de terapie de întreținere la doze mai mici (5 mg/kg intravenos zilnic). Implanturile intraoculare de ganciclovir cu acțiune prelungită (întotdeauna însoțite de valganciclovir sistemic) reprezintă o altă opțiune. În bolile retiniene mai puțin severe, se preferă valganciclovirul (900 mg de două ori pe zi timp de 14 până la 21 de zile, urmate de 900 mg zilnic pentru întreținere). Având în vedere potențialele efecte adverse, foscarnetul, cidofovirul și fomivirsenul sunt utilizate în general numai pentru infecțiile cu CMV rezistente la ganciclovir. Combinațiile de ganciclovir și foscarnet s-au dovedit a fi sigure și eficiente în tratarea retinitei pigmentare cu citomegalovirus (CMV) rezistentă clinic. HAART este esențială pentru a reduce nevoia de antivirale CMV. Alte boli asociate cu CMV la pacienții cu SIDA sunt tratate inițial cu ganciclovir intravenos, urmat de valganciclovir oral; celelalte opțiuni (enumerate mai sus) sunt utilizate în cazurile de rezistență.

Tratamentul altor infecții sistemice cu CMV (colită, encefalită, pneumonie) implică utilizarea acelorași medicamente antivirale ca și în cazul retinitei cu citomegalovirus. Durata tratamentului depinde de gradul de imunosupresie, iar profilaxia secundară este de obicei menținută până când restaurarea imună este menținută timp de cel puțin șase luni. Profilaxia pe termen lung poate fi necesară la alți pacienți imunocompromiși, cum ar fi cei care primesc inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF) .

Tratamentul pentru boala cu citomegalovirus asociată transplantului (CMV) constă în administrarea de ganciclovir (în aceeași doză ca pentru retinită) timp de două până la trei săptămâni. Valganciclovirul oral (900 mg la fiecare 12 ore timp de 21 de zile, urmat de 900 mg zilnic timp de 28 de zile) este foarte similar cu tratamentul cu ganciclovir intravenos la pacienții cu transplant de organe solide cu boala CMV și este asociat cu o rezistență mai mică. În cazurile de disfuncție renală, doza tuturor medicamentelor trebuie ajustată. Este important să se minimizeze imunosupresia (în special atunci când se utilizează muromonab, azatioprină sau micofenolat de mofetil). Medicamentele mai noi, utile în infecțiile cu CMV rezistente, includ leflunomidă, sirolimus și artesunat.

La femeile gravide cu infecție primară cu CMV, datele preliminare sugerează că imunizarea pasivă cu hiperimunoglobulină este eficientă pentru tratamentul și prevenirea infecției fetale, dar nu există studii clinice controlate.

► Prevenirea

În prezent, nu există vaccin disponibil. HAART este eficient în prevenirea infecțiilor cu CMV la pacienții infectați cu HIV. Utilizarea produselor sanguine fără leucocite scade incidența bolii CMV la pacienții cu transplant. Strategiile profilactice și preventive (de exemplu, antiviralele numai atunci când detectarea antigenului sau PCR demonstrează dovezi ale replicării active a CMV) sunt eficiente în prevenirea bolii în stadiile incipiente ale transplantului, dar prezintă un anumit risc de boală CMV tardivă odată ce profilaxia este întreruptă. Toate medicamentele anti-citomegalovirus servesc ca profilaxie pentru pacienții cu transplant seropozitivi și la pacienții seronegativi ai transplanturilor de organe pozitive. Imunoglobulina CMV ajută la scăderea incidenței bronșiolitei obliterante la pacienții cu transplant de măduvă osoasă și este utilizată în unele centre ca parte a profilaxiei la pacienții cu transplant de rinichi, ficat și plămâni.

Scoaterea copiilor infectați din creșe, reducerea contactului dintre lucrătorii din domeniul sănătății și pacienți, screening-ul femeilor de vârstă reproductivă și restricționarea alăptării nu sunt recomandate, deoarece virusul este omniprezent.

► Când să se facă referire

- Infecții neonatale indicative pentru incluziunea CMV.
- Pacienți cu SIDA și retinită, esofagită, colită, boli hepatobiliare sau encefalită.
- Recipienti de transplant de organe cu suspiciune de reactivare a CMV.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Risc de perforație a colonului.
- Evaluarea unei encefalopatii inexplicabile și treptate.
- Biopsia tisulară în diagnosticul diferențial al rejetului de transplant versus infecție.
- Inițial tratament cu fármacos intravenos contra CMV

Gandhoke I și colab. Infecție congenitală cu CMV; diagnostic la sugarii simptomatici. Indian J Med Microbiol. Iulie-septembrie 2009; 27(3):222-5. [PMID: 19584502]
Moro JA și colab. Utilitatea valganciclovirului oral pentru profilaxia citomegalovirusului: îmbunătățește respectarea tratamentului? Transplant Proc. 2008 Nov;40(9):3063-4. [PMID: 19010195]
Schleiss MR. Vaccinuri împotriva citomegalovirusului: în sfârșit, un pas major înainte. Herpes. Ianuarie 2009;15(3):44-5. [PMID: 19306601]
Ziemann M și colab. Mortalitate crescută la pacienții internați pe termen lung în terapie intensivă cu infecție activă cu citomegalovirus. Crit Care Med. Decembrie 2008;36(12): 3145-50. [PMID: 18936696]

6. Virusul herpes uman 6, 7 și 8

HHV-6 este un virus limfotrop cu celule B, principala cauză a exantemului subit (roseola infantum, a șasea boală). Infecția primară cu HHV-6 apare cel mai adesea la copiii sub doi ani și este cea mai frecventă cauză a convulsiilor febrile la sugari. HHV-6 este, de asemenea, asociat cu encefalită și insuficiență hepatică acută. Infecția primară la adulții imunopozitivi este mai puțin frecventă și are ca rezultat o boală asemănătoare mononucleozei. Reactivarea HHV-6 la adulții imunopozitivi este, de asemenea, neobișnuită și se manifestă sub formă de encefalită. Au fost observate unele cazuri de infecție în timpul sarcinii și transmitere congenitală. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de reactivare apar la persoanele imunocompromise. Reactivarea este asociată cu respingerea grefei și supresia măduvei osoase la pacienții cu transplant și cu encefalită și pneumonită la pacienții cu SIDA și la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice. HHV-6 este uneori asociat și cu sindroame de hipersensibilitate induse de medicamente care pot progresa spre diabet zaharat. Nu s-a demonstrat că HHV-6 este implicat în scleroza multiplă, sindromul oboselii cronice, anumite tipuri de cancer, miocardită sau leucoencefalopatie multifocală progresivă. HHV-6 poate provoca insuficiență hepatică fulminantă și decompensare acută a bolilor hepatice cronice din copilărie. Este cunoscut un raport de caz de purpură fulminantă cu herpesvirus uman 6.

Au fost identificate două variante (A și B) de HHV-6. HHV-6B

este tulpina predominantă, atât la persoanele sănătoase, cât și la cele cu un răspuns imun slab. Ganciclovirul și foscarnetul (dar nu aciclovirul) par să aibă activitate clinică împotriva HHV-6.

HHV-7 este un virus limfotrop cu celule T asociat cu roseola (serologic), convulsii și, rareori, encefalită. Infectează frecvent femeile însărcinate. Infecția cu HHV-7 este sinergică cu CMV la pacienții cu transplant renal. Glicoproteina membranară CD4 este implicată în recunoașterea HHV-7, dar o interacțiune clinică între acest virus și virusul imunodeficienței umane nu este bine stabilită.

HHV-8 este asociat cu sarcomul Kaposi, boala Castleman multicentrică și limfomul cu revărsat primar (cavitatea corpului). Vezi Capitolul 31 pentru patogeneză și tratament.

Abdel Massih RC și colab. Infecții cu herpesvirusul uman 6 după transplant hepatic . World J Gastroenterol. 7 iunie 2009;15(21):2561-9. [PMID: 19496184]

Chevret L și colab. Infecția cu herpesvirusul uman 6: un studiu prospectiv care evaluează nivelurile de ADN HHV-6 în ficatul copiilor cu insuficiență hepatică acută. J Med Virol. 2008 iunie;80(6):1051-7. [PMID: 18428148]

de Pagter PJ și colab. Reactivarea herpesvirusului uman de tip 6 după transplantul de celule stem hematopoietice. J Clin Virol. Decembrie 2008;43(4):361-6. [PMID: 18829379]

INFECȚII VIRALE IMPORTANTE CARE POT FI PREVENITE PRIN VACCINARE

1. Pojar

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Expunerea cu 10 până la 14 zile înainte de debutul bolii la un pacient nevaccinat.
- Prodrom de febră, coriză, tuse, conjunctivită, stare generală de rău, iritabilitate, fotofobie, pete Koplik.
- Exanthem: erupție maculopapulară neregulată de culoare roșu-cărămiziu; apare la trei până la patru zile după prodrom; începe pe față și progresează „în jos și în exterior", afectând în cele din urmă palmele și tălpile picioarelor.
- Leucopenie.

Informații generale

Rujeola este o infecție sistemică acută cu paramixovirus, transmisă prin inhalarea picăturilor infecțioase. Este o cauză principală de morbiditate și mortalitate pediatrică la nivel mondial , deși programele de vaccinare au redus cu succes acest număr de la aproximativ 750.000 de decese în 2000 la aproximativ 197.000 de decese în 2007 (în special în Asia de Sud-Est). Boala conferă imunitate pe tot parcursul vieții. Este foarte contagioasă, transmiterea atingând vârful în fazele premergătoare erupției cutanate și catarale, dar transmiterea continuă pe tot parcursul erupției cutanate. Cel mai mare focar recent din America a avut loc în São Paulo, Brazilia, în 1997, cu peste 42.000 de cazuri în rândul adulților tineri, majoritatea nevaccinați. Acestea și alte focare sporadice recente ale bolii la adulți, adolescenți și preșcolari nevaccinați din zonele urbane dens populate subliniază necesitatea unor recomandări specifice privind prevenirea acesteia (vezi mai jos).

În Statele Unite, rujeola a fost declarată eradicată în anul 2000. Puținele cazuri raportate de atunci au fost în mare parte importate și dispersate geografic ; tulpinile cauzatoare nu au dat naștere unei tulpini recurente. Deși numărul de cazuri raportate în prima jumătate a anilor 2000 a fost considerabil mai mare decât în anii precedenți, din nou majoritatea cazurilor au fost importate, în special din Europa. Imigranții și refugiații recenți au o rată de serosensibilizare la rujeolă care depășește 35%.

► Manifestaciones clínicas

A. Semne și simptome

Febra atinge de obicei 40 până la 40,6°C și persistă în timpul stadiului prodromal și al debutului erupției cutanate (aproximativ cinci până la șapte zile) (Tabelul 32-2). Stare generală de rău poate fi pronunțată. Coriza (congestie nazală, strănut și faringită) imită cea observată în infecțiile tractului respirator superior. Tusea este persistentă și neproductivă. Conjunctivita se manifestă prin eritem, edem, fotofobie și secreții, simptome care se intensifică cu două până la patru zile înainte de debutul erupției cutanate și ating apogeul în prima zi a erupției.

Semnul patognomonic al rujeolei este pata Koplik (pete mici, neregulate, roșiatice, cu un centru alb pe membranele mucoase). Acestea apar cu aproximativ două zile înainte de erupție și persistă timp de una până la patru zile sub formă de mici „cristale de sare de masă" pe mucoasa bucală opusă molarilor și pe membranele vaginale. Erupția apare de obicei mai întâi pe față și în spatele urechilor, la patru zile după debutul simptomelor. Leziunile inițiale sunt papule de mărimea unui cap de ac, care se coagulează pentru a forma o erupție maculopapulară neregulată, roșu-cărămiziu, pătată. În cazurile severe, erupția se poate coagula pentru a forma un eritem aproape uniform pe unele regiuni ale corpului. Ulterior, erupția apare pe trunchi, urmată de extremități, inclusiv palmele (25 până la 50% dintre pacienții infectați) și tălpile; durează trei până la șapte zile și apoi dispare în aceeași secvență în care a apărut. Hiperpigmentarea persistă la persoanele cu pielea albă și în cazurile severe. Poate urma o ușoară descuamare.

Alte semne de rujeolă includ eritemul faringian, exudatul amigdalian gălbui, o acoperire în centrul limbii cu vârful și marginile roșii, limfadenopatie generalizată moderată și uneori splenomegalie.

Rujeola atipică este un sindrom care apare la adulții care au primit un vaccin inactivat împotriva rujeolei (disponibil între 1963 și 1968) sau un vaccin cu virus viu înainte de vârsta de 12 luni și, ca urmare, au dezvoltat hipersensibilitate în loc de imunitate protectoare. Atunci când oamenii sunt infectați ulterior cu virusul rujeolic nativ, se poate dezvolta o boală potențial fatală, cu febră mare; erupții cutanate neobișnuite (papulare, hemoragice), cele mai proeminente la nivelul extremităților, fără pete Koplik; dureri de cap; dureri articulare; hepatită; o rată ridicată de pneumonie; și uneori revărsat pleural. Titrurile de anticorpi împotriva rujeolei tind să fie foarte mari odată ce apare erupția cutanată.

Rujeola poate fi distinctă la persoanele infectate cu HIV, cu rate mai mari de pneumonie, mortalitate crescută și transmitere virală prelungită. Rata eșecului vaccinal, atât primar, cât și secundar, este mai mare la copiii infectați cu HIV. Dificultatea frecventă în stabilirea unui diagnostic sugerează că rujeola ar putea fi mai răspândită în epidemii decât se recunoștea anterior.

Rujeola în timpul sarcinii nu provoacă malformații congenitale la făt. Cu toate acestea, poate duce la avort spontan și naștere prematură, precum și la o infecție gravă la mamă. Nu toți copiii născuți de femei care contractează rujeolă în timpul sarcinii dezvoltă infecția, dar atunci când o fac, aceasta este adesea severă. Prin urmare, se recomandă ca acești copii să primească imunoglobulină antirujeolică la naștere.

Eliminarea virusului rujeolei poate dura luni de zile.

B. Date de laborator

Leucopenia este frecventă, cu excepția cazului în care sunt prezente complicații bacteriene secundare. Un număr de limfocite <2.000/μL este un semn de prognostic rezervat. Trombocitopenia este frecventă. Proteinuria este adesea observată. Deși cu unele dificultăți tehnice, virusul poate fi cultivat din tampoane nazofaringiene obținute prin spălare și din sânge. Detectarea anticorpilor IgM împotriva rujeolei prin test imunosorbent legat de enzime sau o creștere de patru ori a anticorpilor inhibitori de hemaglutinare serică susține diagnosticul. Colorația cu anticorpi fluorescenți a celulelor epiteliale respiratorii sau urinare poate, de asemenea, confirma diagnosticul. Tehnicile PCR sunt în curs de investigare.

Diagnostic diferențial

Rujeola este de obicei diagnosticată în cabinetul medicului, dar poate fi confundată cu alte infecții exantematoase (Tabelul 32-2).

Complicații

A. Sistemul nervos central

Encefalomielita postinfecțioasă apare în aproximativ 0,05 până la 0,1% din cazuri. Rate mai mari de encefalită sunt observate la adolescenți și adulți decât la copiii de vârstă școlară. Debutul este, în general, la trei până la șapte zile după apariția erupției cutanate. Pot apărea vărsături, convulsii, comă și semne și simptome neurologice severe. Tratamentul este simptomatic și de susținere. Virusurile sunt rareori găsite în sistemul nervos central, deși demielinizarea este pronunțată. Există o rată semnificativă a mortalității (10 până la 20%), iar 33% dintre supraviețuitori prezintă morbiditate neurologică.

encefalita cu corpi de incluziune", a fost raportată și ea , care apare după vaccinare, dar este legată de izolarea virusului rujeolei.

Panencefalita sclerozantă subacută (PSSS *)* este o complicație foarte tardivă a sistemului nervos central (SNC) (cinci până la 15 ani după infecție), în care virusul rujeolei acționează ca un „virus lent", provocând boli degenerative ale SNC la ani de la infecția inițială. PSS este foarte rară (1 din 100.000 de cazuri de rujeolă) și apare cel mai adesea atunci când boala apare în copilăria timpurie la bărbații care locuiesc în zonele rurale. PSS este foarte rară la adulți.

Virusul rujeolei invadează oportunist sistemul nervos central. Tratamentul este de susținere, cu întreruperea medicamentelor chimioterapice imunosupresoare atunci când este posibil. Interferonul și ribavirina au un succes variabil. La pacienții imunocompromiși, poate apărea encefalită acută progresivă (encefalită rujeolă subacută), caracterizată prin convulsii , deficite neurologice și adesea stupoare progresivă și deces.

B. Boli ale sistemului respirator

La debutul bolii, bronhopneumonia sau bronșiolita cauzate de virusul rujeolei pot apărea în până la 5% din cazuri, ducând la detresă respiratorie severă. Bronșiectazia apare la până la un sfert dintre copiii nevaccinați. Pneumonia, cu sau fără o erupție trecătoare, se observă în rujeola atipică.

C. Infecții bacteriene secundare

Imediat după rujeolă, apare o infecție bacteriană secundară, în special adenită cervicală, otită medie (cea mai frecventă) și pneumonie la aproape 15% dintre pacienți.

D. Reactivitate imună

Rujeola produce o anergie temporară la testele cutanate mediate celular.

E. Gastroenterită

Diareea și enteropatia cu pierdere de proteine (petele rectale Koplik pot fi observate în stadiul prodromal) sunt complicații majore atunci când rujeola afectează copiii malnutriți.

Son excepcionales las muertes y por lo general se deben a rotura esplénica, fenómenos de hiperesplenismo (anemia hemolítica grave, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica) o encefalitis.

F. Alte complicații

Alte complicații includ conjunctivita, keratita și otoscleroza.

► Tratament

A. Măsuri generale

Pacientul trebuie izolat timp de o săptămână după apariția erupției cutanate și ținut la pat până la afebrilitate. Tratamentul este simptomatic și include antipiretice și fluide, după cum este necesar. O doză zilnică de 200.000 UI de vitamina A administrată oral timp de două zile (beneficiul se obține prin conservarea mucoasei epiteliale a tractului digestiv și respirator) scade rata morbidității pediatrice, deși expunerea la doze mari de vitamina A crește severitatea și riscul de eșec antibiotic în pneumonia non-rujeolă și pare să crească mortalitatea atunci când vaccinul diftero-pertussis - *tetanos (DPT)* a fost administrat recent. Virusul rujeolic este sensibil la ribavirină *in vitro* și a fost utilizat în cazuri severe specifice de pneumonită (35 mg/kg pe zi intravenos, împărțit în trei doze timp de două zile, urmat de 20 mg/kg pe zi intravenos, împărțit în trei doze timp de cinci zile).

B. Tratament și complicații

Infecțiile bacteriene secundare, inclusiv pneumonia, sunt tratate cu un tratament adecvat cu antibiotice antibacteriene . Encefalita postrujeolă, inclusiv panencefalita sclerozantă subacută, poate fi tratată doar simptomatic.

Studiile în curs nu au reușit să demonstreze o legătură între vaccinare și autism. Prevalența bolilor asemănătoare astmului infantil pare a fi mai mică în rândul copiilor vaccinați. Date recente implică virusul rujeolei în patogeneza artritei reumatoide.

► Prognoză

Între 1999 și 2005, rata mortalității prin rujeolă a scăzut cu aproape 60%. În Statele Unite, în ultimul deceniu, această rată a rămas în jurul a trei la 1.000 de cazuri raportate; decesele au fost cauzate în principal de encefalită (rată a mortalității de 15%) și pneumonie bacteriană secundară. Decesele din țările în curs de dezvoltare sunt legate în principal de diaree și enteropatie cu pierdere de proteine.

► Prevenirea

În Statele Unite, copiii primesc prima doză între 12 și 15 luni și a doua doză între patru și șase ani, înainte de a începe școala. *Vaccinul combinat* împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei (MMR *) poate fi utilizat în locul vaccinului tradițional împotriva rujeolei, oreionului* și rubeolei (MMR) .

Absolvenții de liceu și lucrătorii din domeniul sănătății nou angajați ar trebui să își verifice statutul vaccinal sau să aibă dovezi serologice de imunitate dacă s-au născut după 1956. Pentru persoanele născute înainte de 1957, se poate presupune imunitatea colectivă. Lucrătorii din domeniul sănătății ar trebui să fie examinați și vaccinați, dacă este necesar, indiferent de data nașterii.

În focarele care apar la sugarii sub un an, primul vaccin se administrează la șase luni și se repetă la 15 luni. Când apar focare în creșe, instituții de învățământ preuniversitar sau licee și universități, revaccinarea poate fi indicată pentru toți, în special pentru elevi și frații/surorile lor non-gemeni, născuți după 1956, care nu au imunitate documentată, așa cum a fost definită anterior. Personalul susceptibil care a fost expus trebuie să se izoleze de contactul cu pacientul între a cincea și a douăzeci și una zi după expunere, indiferent dacă a fost vaccinat sau a primit imunoglobulină. Dacă rujeola se dezvoltă la aceste persoane, acestea trebuie să evite contactul cu pacienții până la șapte zile de la apariția erupției cutanate.

Când persoanele sensibile sunt expuse la rujeolă, vaccinul cu virus viu poate preveni boala dacă este administrat în primele cinci zile de la expunere. În plus, imunoglobulina (0,25 ml/kg [0,11 ml/450 g] greutate corporală) poate fi injectată intramuscular pentru a preveni sau modifica evoluția clinică a bolii, cu condiția să fie administrată în primele șase zile de la expunere. Aceasta trebuie urmată de imunizarea activă cu un vaccin cu virus viu trei luni mai târziu. Vaccinarea este importantă pentru toate persoanele imunopozitive născute după 1956 care călătoresc în țări în curs de dezvoltare. În aceste zone, administrarea unei a doua doze de vaccin este crucială pentru atingerea controlului rujeolei în comunitate.

Femeile însărcinate și persoanele cu sistem imunitar slăbit nu trebuie să primească acest vaccin. Excepția de la această contraindicație o reprezintă pacienții asimptomatici infectați cu HIV, inclusiv copiii, care nu au prezentat efecte adverse în urma vaccinării împotriva rujeolei. La copiii asimptomatici infectați cu HIV, expunerea la vaccin îmbunătățește supraviețuirea după rujeolă, iar terapia antiretroviralăextrem de activă este asociată cu un răspuns mai bun la vaccinare. Vaccinarea de rapel poate fi necesară la sugarii infectați cu HIV după restabilirea imunității. Imunoglobulina trebuie luată în considerare pentru profilaxia post-expunere la orice persoană cu risc crescut expusă la rujeolă.

Reacțiile alergice severe la vaccinul împotriva rujeolei, - oreionului și rubeolei (ROR), inclusiv anafilaxia, sunt rare; cu toate acestea, febra și erupțiile cutanate par să apară puțin mai frecvent la femei. Un vaccin împotriva rujeolei sub formă de aerosoli a arătat rezultate promițătoare în studii clinice de mici dimensiuni, existând speranța de a face această formulă disponibilă în viitorul apropiat. Alte vaccinuri pentru o varietate de microorganisme infecțioase pot utiliza vectori ai rujeolei; prin urmare, creșterea imunității la rujeolă implică utilizarea de imunogeni aerosolizați și sub formă de pulbere.

Cazurile neobișnuite de encefalită post-imunizare constituie o formă de encefalomielită acută diseminată (care poate apărea după alte vaccinuri, inclusiv cele pentru rabie, difterie-pertussis-tetanus, variolă și hepatită B).

► Când să se facă referire

- Orice caz suspect trebuie raportat autorităților de sănătate publică.
- Infecția cu HIV.
- Sarcina.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Meningită, encefalită sau mielită.
- Pneumonie severă.
- Diaree care provoacă dezechilibru hidroelectrolitic.

Benn CS și colab. Interacționează suplimentarea cu vitamina A cu vaccinările de rutină? O analiză a studiului privind suplimentarea cu vitamina A din Ghana. Am J Clin Nutr. 2009 sept.;90(3):629-39. [PMID: 19640958]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Progrese în controlul cărnii la nivel global și reducerea mortalității, 2000-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Dec 5;57(48):1303-6. [PMID: 19052529].

Gerber JS și colab. Vaccinurile și autismul: o poveste despre ipoteze schimbătoare. Clin Infect Dis. 15 februarie 2009;48(4):456-61. [PMID: 19128068]

Hviid A și colab. Vaccinarea rujeolă-oreion-rubeolă și boli asemănătoare astmului în copilărie. Am JEpidemiol.2008Dec 1;168(11):1277-83. [PMID: 18845551]

Omer SB și colab. Refuzul vaccinării, imunizarea obligatorie și riscurile bolilor prevenibile prin vaccinare. N Engl J Med. 2009 7 mai;360(19):1981-8. [PMID: 19420367]

Son excepcionales las muertes y por lo general se deben a rotura esplénica, fenómenos de hiperesplenismo (anemia hemolítica grave, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica) o encefalitis.

Rosenlund H și colab. Boala alergică și sensibilizarea atopică la copii în legătură cu vaccinarea împotriva rujeolei și infecția rujeolică. Pediatrics. 2009 Mar;123(3):771-8. [PMID: 19255001]

2. Parotidita epidemica (paperas)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Exposición 14 a 21 de zile înainte de început.
► Glandele salivare umflate și dureroase, de obicei glanda parotidă.
► Implicarea frecventă a altor țesuturi, inclusiv testicule, pancreas și meninge la persoanele nevaccinate.

► Generalități

Oreionul este o boală cauzată de un paramixovirus transmis prin picături respiratorii. Copiii sunt grupa de vârstă cea mai afectată, dar focare recente au apărut la persoane cu vârste cuprinse între douăzeci și treizeci de ani. Oreionul este cel mai frecvent întâlnit primăvara . Perioada sa de incubație este de 14 până la 21 de zile (în medie 18 zile). O persoană infectată poate transmite infecția prin salivă și urină cu o zi înainte de apariția simptomelor, iar transmiterea este cea mai mare timp de trei zile, deși uneori poate dura până la o săptămână. Până la 33% dintre persoanele infectate au o infecție subclinică. În 2006, un focar de rujeolă în Statele Unite a afectat aproape 6.000 de persoane, 85% din cazuri apărând în șase state din Midwest.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Parotida este mai severă la adulți decât la copii. Principalele manifestări fizice sunt sensibilitatea parotidei și edemul facial (Fig. 32-5), care apar în primele 48 de ore de la debutul simptomelor prodromale. De obicei, o glandă parotidă se umflă cu câteva zile înaintea celeilalte, dar afectarea este unilaterală în 25% din cazuri. Deschiderea canalului Stensen poate fi eritematoasă și edematoasă. Trismusul poate apărea din cauza parotidei. Glandele parotide revin la dimensiunea lor normală în decurs de o săptămână. În 10% din cazuri, infecția se extinde la alte glande salivare (submandibulare și sublinguale).

Febra și starea de rău sunt variabile și adesea minime la copiii mici. Febra mare însoțește de obicei meningita sau orhita. Rigiditatea gâtului, durerile de cap și letargia sugerează meningită. Umflarea și sensibilitatea testiculară (unilaterală în 75% din cazuri) denotă orhită; testiculele sunt cel mai frecvent afectat loc al glandelor non-salivare la adulți. Orhita se dezvoltă la șapte până la zece zile după debutul parotitei la aproximativ 25% până la 40% dintre bărbații care au deja parotită.

▲ **Figura 32-5. Parotită.** (Public Health Image Library, CDC.) Au trecut deja de pubertate, dar infertilitatea este mai puțin frecventă. Durerea în abdomenul superior, greața și vărsăturile sugerează pancreatită. Parotita este principala cauză a pancreatitei la copii. Durerea în abdomenul inferior și mărirea ovarelor sugerează ooforită (care apare la 5% dintre femeile postpubertare, aproape întotdeauna - unilaterală); este un diagnostic dificil de stabilit.

B. Date de laborator

Ocazional, parotidita este însoțită de leucopenie ușoară și limfocitoză relativă. Nivelurile serice de amilază reflectă mai degrabă afectarea glandelor salivare decât pancreatita. Pleocitoza limfocitară (cu hipoglicorahie) în meningită este de obicei asimptomatică. În până la 60% din cazuri, este însoțită de anomalii ușoare ale funcției renale.

Tabloul clinic caracteristic este aproape întotdeauna suficient pentru a stabili diagnosticul. Cu toate acestea, confirmarea se realizează prin izolarea virusului, de preferință dintr-o probă din canalul parotidian sau din altă glandă salivară afectată. Virusul poate fi izolat și din lichidul cefalorahidian în stadiile incipiente ale meningitei aseptice. Izolarea din urină nu mai este recomandată. Tehnicile de amplificare a acidului nucleic sunt mai sensibile decât culturile virale, dar disponibilitatea lor este limitată. Nivelurile serice crescute de IgM sunt, de asemenea, considerate diagnostice și se recomandă repetarea testului la două până la trei săptămâni după apariția simptomelor dacă primul test este negativ din cauza unei întârzieri în creșterea IgM, în special la persoanele vaccinate. O altă modalitate de a confirma infecția este printr-o creștere de patru ori a anticorpilor fixatori ai complementului împotriva virusului oreionului în testele serice de IgG.

Diagnostic diferențial

Edemul glandei parotide poate fi cauzat de prezența calculilor, tumorilor sau chisturilor în canalele sale sau de o reacție la ioduri. Alte cauze includ ingestia de amidon, sarcoidoza , ciroza, diabetul, bulimia, utilizarea de pilocarpină și sindromul Sjögren. Parotidita poate fi cauzată de microorganisme piogene (de exemplu, *S. aureus,* microorganisme gram-negative), în special la persoanele slăbite cu nutriție deficitară, reacții la medicamente (fenotiazine, propiltiouracil) și alte virusuri (gripă A, parainfluenza, infecția cu EBV, virusul Coxsackie, adenovirus, HHV-6). Edemul glandei parotide trebuie diferențiat de inflamația ganglionilor limfatici situați mai posterior și inferior față de glandă.

Son excepcionales las muertes y por lo general se deben a rotura esplénica, fenómenos de hiperesplenismo (anemia hemolítica grave, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica) o encefalitis.

Complicații

Alte manifestări ale bolii sunt mai puțin frecvente decât inflamația glandelor salivare și de obicei urmează parotitei, dar o pot preceda sau pot apărea fără implicarea glandelor salivare. Acestea includ meningita (30%), orhita (rareori provocând priapism sau infarct testicular), pancreatita (de obicei ușoară), ooforita, tiroidita, neurita, hepatita, miocardita, trombocitopenia, artralgiile migratoare (rareori observate la adulți și aproape niciodată la copii) și nefrita. Parotitita epidemică a fost, de asemenea, asociată cu cazuri de fibroelastoză endocardică.

Complicațiile neurologice sunt rare și includ encefalita, sindromul Guillain-Barré, ataxia cerebeloasă, paralizia facială și mielita transversală. Encefalita este asociată cu edem cerebral, manifestări neurologice severe și, ocazional, deces. Surditatea cauzată de neurita nervului cranian optulea apare, iar cercetări recente din Japonia sugerează că este prezentă la aproximativ 0,1% dintre pacienți.

► Tratament

A. Măsuri generale

Pacientul trebuie izolat până când umflarea dispare (aproximativ nouă zile de la debut) și ținut la pat pe durata febrei. Tratamentul este simptomatic. Aplicarea topică de comprese poate ameliora disconfortul parotidian. Unii medici recomandă imunoglobulină intravenoasă (IVIG) *pentru* afecțiuni complicate (de exemplu, trombocitopenie), deși rolul său definitiv nu a fost încă stabilit .

B. Tratamentul complicațiilor

1. Meningită. Tratamentul meningitei aseptice este simptomatic. Controlul encefalitei necesită gestionarea edemului cerebral, a căilor respiratorii și a funcțiilor vitale.

2. Orhiepididimită. Scrotul trebuie susținut cu un jockstrap sau o „punte" din prosop și se aplică comprese cu gheață. În cazurile severe, poate fi necesară incizia tunicii albuginee. Durerea este Este mai eficient în contexte epidemice decât în contexte non-epidemice. Reacțiile sunt analizate în secțiunea Rujeolă. Nu trebuie administrat femeilor însărcinate sau persoanelor cu un răspuns imunitar slab, deși vaccinul a fost administrat persoanelor asimptomatice HIV-pozitive fără efecte adverse, în special celor care primesc HAART. În țările dezvoltate, o persoană care are oreion este mai puțin probabil să fi primit o a doua doză de vaccin. Testele cutanate pentru oreion sunt mai puțin fiabile pentru determinarea imunității decât titrurile de neutralizare serică.

► Când să se facă referire

Orice caz suspect trebuie raportat autorităților de sănătate publică.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Trismus.
- Meningită, encefalită.
- Dolor abdominal intenso o vómito que indique pancreatitis.
- Durere testiculară intensă.
- Priapism.
- Trombocitopenie pronunțată.
- Miocardită

Dayan GH și colab. Focare de oreion în populațiile vaccinate: sunt vaccinurile anti-oreion disponibile suficient de eficiente pentru a preveni focarele? Clin Infect Dis. 1 decembrie 2008;47(11):1458-67. [PMID: 18959494]

ameliorată cu opiacee sau prin injectarea a 10 până la 20 ml de soluție de procaină 1% în cordonul spermatic la nivelul inelului inghinal extern. Utilitatea succinatului de sodiu de hidrocortizon (100 mg intravenos, urmat de 20 mg oral la fiecare 6 ore timp de două până la trei zile) în reducerea reacției inflamatorii nu a fost clar stabilită. Interferonul alfa-2b poate fi eficient în prevenirea atrofiei testiculare.

3. Pancreatită. Tratamentul simptomatic trebuie administrat cu accent pe hidratarea parenterală.

► Prognoză

Cursul complet al oreionului rareori depășește două săptămâni. Decesele mai puțin frecvente sunt aproape întotdeauna cauzate de encefalite.

► Prevenirea

Vaccinul cu virus viu atenuat al oreionului este sigur și eficient (există o oarecare variabilitate între vaccinuri; tulpina Jeryl Lynn este foarte eficientă, Urabe are o eficacitate moderată, iar Rubini este cea mai puțin eficientă) cu imunitate pe termen lung. Este recomandat pentru imunizarea de rutină la copiii cu vârsta de aproximativ un an, fie singur, fie în combinație cu alte vaccinuri (de exemplu, în vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei sau ca imunizare tetravalentă cu varicelă). O a doua doză este recomandată copiilor (cu vârsta cuprinsă între patru și șase ani) înainte de începerea școlii. De asemenea, ar trebui luată în considerare administrarea a două doze de vaccin persoanelor cu risc crescut (de exemplu, lucrătorilor din domeniul sănătății) născute înainte de 1957, fără dovezi de imunitate. Nu au fost raportate cazuri de reacții adverse la vaccinul împotriva oreionului, iar tulpina utilizată în prezent (de la Jeryl Lynn) are cea mai mică rată de meningită aseptică după administrare (de la unul la 150.000 la unul la 1,8 milioane). Acest vaccin este mai puțin...

Dayan GH și colab. Recenta recrudescență a oreionului în Statele Unite. N Engl J Med. 10 aprilie 2008;358(15):1580-9. [PMID: 18403766]
Hashimoto H și colab. Un studiu prospectiv, efectuat în cabinet, privind surditatea la oreion. Pediatr Infect Dis J. 2009 Mar;28(3):173-5. [PMID: 19209100]
LeBaron CW și colab. Persistența anticorpilor anti-oreion după 2 doze de vaccin anti-rujeolă-oreion-rubeolă.JInfectDis.15 februarie 2009;199(4):552-60. [PMID: 19113988]
Senanayake SN. Oreionul: o boală reaparitivă cu manifestări multiple. Med J Aust. 20 octombrie 2008;189(8):456-9. [PMID: 18928441]

3. Poliomielită

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Perioada de incubație de nouă până la 12 zile după expunere.
- ► Slăbiciune musculară, dureri de cap, rigiditate a gâtului, febră, greață și vărsături, faringită.
- ► Leziune a neuronului motor inferior (paralizie flască) cu diminuarea reflexelor tendinoase profunde și atrofie musculară.
- ► Lichidul cefalorahidian prezintă un exces de leucocite, cu predominanță de limfocite; concentrația este rareori > 500/ pl .

► Informații generale

Virusul poliomielitic, un enterovirus, se găsește în tampoane

faringiene și fecale (din care poate fi excretat timp de câteva săptămâni după infecție). Această infecție este extrem de contagioasă pe cale fecal-orală, în special în prima săptămână. În 1988, a fost lansată inițiativa globală de eradicare a poliomielitei, care a eliminat practic virusul poliomielitic sălbatic din emisfera vestică (câteva cazuri de poliomielită indusă de vaccin au fost raportate pe insula Hispaniola; vezi mai jos). Poliomielita pare să fi fost complet eradicată de-a lungul coastei Pacificului și în mare parte a Asiei Centrale. Între 1988 și 2007, numărul de cazuri la nivel global a scăzut de la 350.000 la puțin peste 1.000. Doar patru țări nu au demonstrat întreruperea transmiterii virusului poliomielitic sălbatic (Afganistan, India, Nigeria și Pakistan). Reapparirea unor cazuri de virus poliomielitic sălbatic și virus poliomielitic asociat vaccinului continuă să prezinte provocări pentru eradicarea virusului poliomielitic. Cazuri recente legate de vaccinare au fost raportate în Cambodgia, Myanmar și Nigeria; În plus, au fost raportate cazuri la persoane cu răspunsuri imunitare slabe în China, Iran, Siria și Egipt. Ultimul caz legat de vaccin din Statele Unite a avut loc în 2005; femeia a contractat infecția în timp ce călătorea în America Centrală.

Au fost identificate trei tipuri antigenice distincte de virus poliomielitic, cu imunitate încrucișată redusă între ele. În special, poliomielitica de tip 2 este pe cale de dispariție.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cel puțin 95% dintre infecții sunt asimptomatice, dar la cei care prezintă simptome, manifestările includ poliomielita abortivă (boală benignă), poliomielita non-paralitică și paralitică.

1. **Poliomielită abortivă (boală benignă).** Apare în 4 până la 8% din infecții, iar simptomele includ febră, cefalee, vărsături, diaree, constipație și faringită care durează două până la trei zile. Această entitate patologică poate fi suspectată doar clinic în timpul unei epidemii.

2. **Poliomielită non-paralitică.** Pe lângă simptomele menționate mai sus, se observă semne de iritație meningeală și spasm muscular fără paralizie evidentă. Această formă a bolii este imposibil de distins de meningita aseptică cauzată de alte virusuri.

3. **Poliomielita paralitică.** Aceasta reprezintă 0,1% din cazurile de poliomielită . Incidența este mai mare atunci când infecțiile sunt dobândite mai târziu în viață. Paralizia poate apărea oricând în timpul perioadei febrile. Se pot observa, de asemenea, tremor, slăbiciune musculară, constipație și ileus. Poliomielita paralitică este împărțită în două manifestări care pot coexista: 1) **poliomielita spinală** , care afectează mușchii inervați de nervii spinali și 2) **poliomielita bulbară , care afectează mușchii inervați de nervii cranieni (în special al nouălea și al zecelea) și** centrii respiratori și vasomotori .

În poliomielita spinală, paralizia umărului precede de obicei - paralizia intercostală și diafragmatică, ducând la scăderea expansiunii toracice și a capacității vitale. Paralizia se dezvoltă în decurs de două până la trei zile, este flască, are o distribuție asimetrică și afectează cel mai adesea mușchii proximali ai extremităților. Pierderea senzorială este foarte rară.

În poliomielita bulbară, simptomele includ diplopie (foarte rar), slăbiciune facială, disfagie, disfonie, voce nazală, slăbiciune a mușchilor sternocleidomastoidian și trapez, dificultăți de mestecare, incapacitatea de a înghiți sau de a expulza salivă și regurgitarea fluidelor pe nas. Cel mai amenințător aspect al poliomielitei bulbare este paralizia respiratorie. Letargia sau coma pot rezulta din hipoxie, cel mai adesea din hipoventilație. Modificările tensiunii arteriale și ale ritmului cardiac sunt frecvente. Convulsiile sunt rare. Poliomielita bulbară este mai frecventă la adulți.

B. Date de laborator

Numărul de leucocite periferice poate fi normal sau doar ușor crescut. Presiunea lichidului cefalorahidian și conținutul de proteine sunt normale sau ușor crescute. Nivelurile de glucoză nu scad. Leucocitele (leucocite/μL), în principal limfocitele, sunt de obicei mai mici de 500/μL după primele 24 de ore. Lichidul cefalorahidian este normal în 5% din cazuri. Virusul poate fi detectat din spălările faringiene (inițial) și din probele de scaun (inițial și ulterior). Anticorpii neutralizanți și fixatori ai complementului apar în prima sau a doua săptămână de boală. Testarea serologică nu poate face distincția între infecția cauzată de virusul natural și cea cauzată de virusul asociat vaccinului.

Diagnostic diferențial

Poliomielita nonparalitică este similară cu alte forme de meningită enterovirală; diferențierea se face prin serologie. Paralizia flască acută este termenul utilizat în țările în curs de dezvoltare pentru a descrie o varietate de boli neurologice care includ și imită poliomielita. Paralizia flască acută cauzată de poliovirus se distinge prin frecvența mai mare a febrei și a semnelor neurologice asimetrice. Polinevrita inflamatorie acută (sindromul Guillain-Barré) și paralizia cauzată de mușcătură de căpușă pot imita inițial poliomielita. În sindromul Guillain-Barré (Capitolul 24), slăbiciunea este mai simetrică și ascendentă în aproape toate cazurile, dar varianta Miller-Fisher este destul de similară cu poliomielita bulbară. Paresteziile sunt mai puțin frecvente în poliomielită, dar frecvente în sindromul Guillain-Barré. Lichidul cefalorahidian are aproape întotdeauna un conținut ridicat de proteine, dar o concentrație normală de celule în acest sindrom.

Complicații

infecții ale tractului urinar, atelectazie, pneumonie , miocardită, ileus paralitic, dilatație gastrică și edem pulmonar. Insuficiența respiratorie poate rezulta din paralizia mușchilor respiratori, obstrucția căilor respiratorii din cauza afectării nucleilor nervilor cranieni sau leziuni ale centrului respirator.

► Tratament

În faza acută a poliomielitei paralitice, spitalizarea este esențială. Repausul strict la pat în primele zile ale bolii reduce rata paraliziei. Trebuie acordată atenție evaluării afectării nervilor cranieni. Într-un „pat pentru pacientul cu poliomielită” trebuie adoptate poziții confortabile, dar alternante: o saltea fermă, un suport pentru picioare, perne sau suluri din spumă cauciucată, saci de nisip și - chingi ușoare. Kinetoterapia intensivă ajută la restabilirea unor funcții motorii în cazurile de paralizie. Retenția fecală și urinară (în special în prezența paraplegiei) este tratată corespunzător. În cazurile de slăbiciune respiratorie sau paralizie, este necesară terapie intensivă. Antiviralul pleconaril nu oferă niciun beneficiu clar în cazurile de meningoencefalită poliomielitică.

► Prognoză

În perioada febrilă, poate apărea sau progresa paralizia. Slăbiciunea ușoară a mușchilor mici este mai probabil să se rezolve decât slăbiciunea severă a mușchilor mari. Poliomielita bulbară are o rată

a mortalității de până la 50%. Sechelele pe termen lung includ durere, slăbiciune și oboseală. Atunci când slăbiciunea musculară și durerea reapar și progresează lent de-a lungul anilor după recuperarea după poliomielita paralitică acută, afecțiunea se numește **sindrom postpoliomielitic** . Acest sindrom se prezintă cu semne de denervare nouă și cronică, care este asociată cu o disfuncție crescută a neuronilor motori supraviețuitori și nu este de origine infecțioasă; pacienții nu transmit virusul. Modulatorii imuni, cum ar fi prednisonul, interferonul și imunoglobulina intravenoasă, nu au demonstrat un beneficiu clar în tratamentul sindromului postpoliomielitic.

► Prevenirea

Având în vedere distribuția epidemiologică a poliomielitei și îngrijorarea continuă cu privire la boala asociată cu vaccinul trivalent oral *cu virus poliomielitic viu (OPV)* (estimat la 1 la 750.000 de receptori), vaccinul poliomielitic inactivat (IPV) este utilizat în prezent în Statele Unite în cele patru doze recomandate (la vârsta de două, patru, șase până la optsprezece luni și patru până la șase ani). Vaccinul poliomielitic inactivat este, de asemenea, utilizat în mod curent în țările dezvoltate. Imunizările orale sunt limitate la controlul focarelor, călătoriile în regiunile endemice în luna următoare și protecția copiilor ai căror părinți nu au primit numărul recomandat de imunizări. Avantajele vaccinării orale includ ușurința administrării, costul redus, imunitatea gastrointestinală și circulatorie locală eficientă și imunitatea de turmă.

În Statele Unite, imunizarea de rutină a adulților nu mai este recomandată din cauza incidenței scăzute a bolii. Excepțiile includ adulții care nu au fost vaccinați în deceniul precedent și care sunt expuși la poliomielită sau intenționează să călătorească în regiuni endemice (menționate mai sus). Vaccinarea ar trebui luată în considerare și pentru adulții care desfășoară activități cu risc ridicat (de exemplu, lucrătorii de laborator care manipulează materii fecale). Aceste persoane ar trebui să primească vaccinul poliomielitic inactivat (Salk), la fel ca și persoanele imunocompromise sau imunocompromise și membrii familiilor acestora.

În țările în curs de dezvoltare, trei doze de vaccin cu virus poliomielitic viu par a fi suficiente pentru a obține o imunizare adecvată, iar intervalul dintre doze poate necesita o perioadă mai lungă de o lună (din cauza interferenței agenților patogeni intestinali). Injecțiile intramusculare trebuie evitate în luna următoare vaccinării orale pentru a preveni paralizia. În al doilea rând, măsurile optime de control („activități complementare de imunizare") în țările endemice pentru poliomielită includ zile naționale de vaccinare (campanii în masă în care toți copiii sunt vaccinați de două ori, la un interval de patru până la șase săptămâni, indiferent de istoricul vaccinărilor); activități de vaccinare transfrontaliere; supravegherea paraliziei flasce acute, un indicator al poliomielitei; focare agresive; și activități intensive de imunizare în națiunile afectate recent de conflicte armate.

Poliomielita asociată cu vaccinul oral Sabin este cauzată de mutații care duc la neurovirulență. La nivel mondial sunt raportate focare sporadice de poliomielită asociată vaccinului (enumerate mai sus); ultimul focar major din emisfera vestică a avut loc pe insula Hispaniola (atât în Haiti, cât și în Republica Dominicană) între 2000 și 2001. Aceste incidente servesc drept o reamintire a necesității de a menține o protecție vaccinală foarte largă, chiar și în absența unei boli manifeste. Un vaccin oral monovalent de tip 1 imunogen (de multe ori mai eficient decât vaccinul oral trivalent) este utilizat cu succes în India, Egipt și Nigeria. Considerațiile de cost și administrative, împreună cu necesitatea unei imunități colective eficiente, sunt principalele motive pentru care vaccinul oral Sabin este încă administrat.

Nu există date epidemiologice care să sugereze că vaccinul antipoliomielitic provoacă agravarea recurentă a respirației șuierătoare sau a eczemelor în timpul copilăriei.

► Când să se facă referire

- Leziuni neurologice.
- Orice caz suspect trebuie raportat autorităților de sănătate publică.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Progrese către eradicarea poliomielitei - India, ianuarie 2007 - mai 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 10 iulie;58(26): 719-23. [PMID: 19590492]

Chumakov K și colab. Nouă generație de vaccinuri cu virus poliomielitic inactivat pentru imunizarea universală după eradicarea poliomielitei. Clin Infect Dis. 15 decembrie 2008;47(12):1587-92. [PMID: 18990066]

Jenkins HE și colab. Eficacitatea imunizării împotriva poliomielitei paralitice în Nigeria. N Engl J Med. 16 octombrie 2008; 359(16):1666-74. [PMID: 18923171]

Virusul poliomielitic derivat din vaccinul minor P. (VDPV): Impact asupra eradicării poliomielitei. Vaccin. 5 mai 2009;27(20):2649-52. [PMID: 19428874]

4. Rubeolă

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Expunerea cu 14 până la 21 de zile înainte de începere.
- ► Artralgie, în special la femeile tinere.
- ► Nicio fază prodromală la copii, ușoară la adulți; precum și simptome ușoare (febră, stare generală de rău, coriza) care - coincid cu erupția cutanată.
- ► Limfadenopatie cervicală posterioară și postauriculară cu cinci până la zece zile înainte de erupția cutanată.
- ► Erupție maculopapulară fină cu durată de trei zile; de la față la trunchi și apoi la extremități.
- ► Leucopenie, trombocitopenie.

► Generalități

Rubeola este o boală sistemică cauzată de un togavirus care se transmite prin inhalarea picăturilor infecțioase; este doar moderat contagioasă. De obicei, o singură infecție conferă imunitate pe viață, dar reinfectarea este posibilă. Perioada de incubație este de 14 până la 21 de zile (16 în medie). Boala este contagioasă de la o săptămână înainte de apariția erupției cutanate până la 15 zile după aceasta.

Tabloul clinic al rubeolei este dificil de distins de alte boli virale, cum ar fi mononucleoza infecțioasă și infecțiile cu echovirus și coxsackievirus, deși artrita este mai pronunțată în cazul rubeolei. Rubeola endemică și sindromul rubeolic congenital au fost eliminate în Statele Unite. Cu toate acestea , observațiile recrutelor militare sugerează că protecția serologică împotriva rubeolei, rujeolei și oreionului este insuficientă. În 2008, au fost raportate 2.038 de cazuri în America, majoritatea originare din Brazilia. Cele 11 cazuri din Statele Unite au fost importate, unde transmiterea endemică a fost declarată eliminată în 2005. În alte părți ale lumii (de exemplu, Europa de Est), unde vaccinarea împotriva rubeolei a fost introdusă recent, încă apar focare semnificative.

Cea mai mare îngrijorare legată de rubeolă constă în efectele sale devastatoare asupra fătului *in utero,* deoarece produce efecte teratogene și o infecție congenitală continuă. Peste 100.000 de cazuri

de sindrom rubeolic congenital sunt raportate anual în țările în curs de dezvoltare. Organizația Panamericană a Sănătății, însă, a raportat mai puțin de 975 de cazuri pentru America în 2007, iar obiectivul de eradicare a rubeolei în America era pe drumul cel bun la momentul scrierii acestui articol.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Deși rubeola fetală poate fi devastatoare, rubeola postnatală este de obicei inofensivă și până la 50% din cazuri sunt asimptomatice. Când infecția este postnatală, cu o săptămână înainte de apariția erupției cutanate, pacientul dezvoltă febră și stare generală de rău, care sunt de obicei ușoare și însoțite de limfadenită suboccipitală. Poate fi prezent și coriza ușoară. Artrita poliarticulară apare în aproximativ 25% din cazurile la adulți și afectează degetele, încheieturile mâinilor și genunchii. Artrita cronică este rară. Poliartrita se vindecă de obicei în decurs de șapte zile, dar poate persista și timp de săptămâni. Limfadenopatia cervicală posterioară și postauriculară precoce este foarte frecventă. Se observă eritemul palatului și al faringelui, uneori în pete.

Apoi apare o erupție maculopapulară fină, roz, pe față, trunchi și extremități, care progresează rapid (două sau trei zile) și dispare imediat. Aproape întotdeauna durează o zi în fiecare zonă (Tabelul 32-2). Rubeola fără erupție este probabil la fel de frecventă ca și varietatea exantematoasă. Diagnosticul, atunci când se suspectează transmiterea comunitară, necesită confirmare serologică.

B. Date de laborator

Leucopenia poate fi prezentă în stadiile incipiente, posibil urmată de o creștere a numărului de plasmocite. Un diagnostic definitiv de rubeolă acută se stabilește prin creșterea anticorpilor IgM, o creștere de patru ori a titrurilor de anticorpi IgG sau prin izolarea virală. Cu toate acestea, pot apărea rezultate fals pozitive pentru anticorpii IgM în cazul virusului Epstein-Barr, citomegalovirusului, parvovirusului și factorului reumatoid. Detectarea anticorpilor anti-rubeolă în alte fluide corporale, cum ar fi urina și saliva, este o abordare promițătoare, fiind disponibile și tehnici PCR.

Complicații

A. Contactul în timpul sarcinii

Când o femeie însărcinată intră în contact cu un posibil caz de rubeolă, concentrația anticorpilor anti-rubeolă care inhibă hemaglutinarea trebuie măsurată imediat pentru a verifica imunitatea, deoarece infecția fetală în primul trimestru de sarcină generează rubeolă congenitală în cel puțin 80% din cazuri.

Un test pozitiv pentru anticorpi IgG indică o infecție sau o vaccinare anterioară. Testarea IgG pentru rubeolă cu afinitate mare poate diferenția între o infecție anterioară și vaccinare . Dacă anticorpii nu sunt detectați, observația clinică și monitorizarea serologică devin relevante. Un singur test IgM pozitiv trebuie interpretat cu prudență, deoarece acest rezultat nu implică neapărat o infecție acută. Un caz confirmat de rubeolă la femeile însărcinate justifică luarea în considerare a unui avort terapeutic, o opțiune care trebuie evaluată pe baza diverșilor factori, inclusiv considerații personale, religioase și legale.

Este necesară evaluarea stării imune a mamei, deoarece titrurile scad la seronegativ în 10% din cazuri după 12 ani de la vaccinare.

B. Rubeola congenitală

Un sugar care dobândește infecția in utero poate fi normal la naștere, dar este probabil ca 50% dintr-un grup de aproape 70 de femei cu rubeolă din Mexic să prezinte o gamă largă de manifestări, inclusiv cataractă cu debut precoce, microftalmie, glaucom, pierderea auzului, întârziere psihomotoră, malformații cardiace congenitale, organomegalie și erupție maculopapulară. În general, cu cât fătul este mai tânăr la momentul infectării, cu atât afecțiunea este mai severă. Eliminarea virală în gât și urină persistă timp de mai multe luni, în ciuda prezenței unor concentrații mari de anticorpi. Principala complicație în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină este surditatea. La nou-născuți, un test specific pentru identificarea anticorpilor IgM împotriva rubeolei este foarte util. Diagnosticul se confirmă prin izolarea virusului sau prin reacția în lanț a ARN polimerazei virale în țesuturi. Tratamentul trebuie direcționat către diversele anomalii.

C. Encefalopatia postinfecțioasă

Encefalopatia postinfecțioasă apare la 1 din 6.000 de cazuri, între una și șase zile după apariția erupției cutanate; virusul nu poate fi întotdeauna izolat. Rata mortalității este de 20%, dar efectele pe termen lung sunt rare la cei care se recuperează. Mecanismul este necunoscut.

Alte complicații neobișnuite ale rubeolei includ manifestări hemoragice datorate trombocitopeniei și leziunilor musculare, precum și hepatită ușoară.

► Tratament

Paracetamolul oferă ameliorare simptomatică. Encefalita și trombocitopenia care nu pun viața în pericol trebuie tratate simptomatic.

► Prognoză

Rubeola este o boală ușoară și rareori durează mai mult de trei până la patru zile. Rubeola congenitală, pe de altă parte, are o rată ridicată a mortalității, iar malformațiile congenitale asociate sunt de obicei permanente.

► Prevenirea

Vaccinul împotriva virusului rubeolic viu atenuat trebuie administrat tuturor copiilor, iar a doua doză trebuie administrată copiilor de vârstă școlară. Este important ca fetele să fie imunizate împotriva rubeolei înainte de menarhă. Când o femeie este imunizată, aceasta nu trebuie să fie însărcinată, iar absența anticorpilor trebuie stabilită (în Statele Unite, aproape 80% dintre femeile de 20 de ani sunt imune la rubeolă). Se recomandă ca angajații spitalului cu predispoziție să primească vaccinul în perioada postpartum. Femeilor li se recomandă să nu rămână însărcinate timp de cel puțin o lună după vaccinare. Cu toate acestea, nu există raportări de sindrom rubeolic congenital în urma imunizării împotriva bolii, iar imunizarea accidentală a unei femei însărcinate nu este considerată o indicație pentru avort terapeutic. Artrita este mai pronunțată după vaccinarea împotriva rubeolei decât în cazul bolii naturale și pare a fi mediată imun. O acutizare a artritei reumatoide juvenile a fost raportată în urma vaccinării împotriva rubeolei. Relația dintre bolile cronice și vaccinarea împotriva rubeolei rămâne controversată. Reacțiile anafilactoide după vaccinare sunt mai puțin frecvente.

Au fost documentate răspunsuri serologice adecvate atunci când vaccinul împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (ROR) este administrat în asociere cu vaccinul diftero-pertussis-tetanos (DPT) sau cu rapeluri împotriva varicelei (vărsat de vânt). Administrarea a două sau mai multe doze pare să depășească riscul imunogen de eșec asociat cu unele vaccinuri. Imunogenitatea este similară atât pentru vaccinul ROR, cât și pentru cel împotriva varicelei, după administrarea intramusculară sau intracutanată. Copiii cu atrezie

biliară au prezentat răspunsuri deosebit de inadecvate la vaccinurile ROR și varicelei. Informațiile preliminare sugerează că vaccinarea la pacienții cu transplant (organ solid, măduvă osoasă și celule progenitoare) care urmează terapie imunosupresoare poate fi sigură.

► Când să se facă referire

- Sarcina.
- Meningită și encefalită.
- Reacții importante la vaccinare.
- Cualquier caz sospecoso se trebuie notificat las autoridades de salud pública.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Progrese către eliminarea rubeolei și a sindromului rubeolic congenital - America, 2003-2008. MMWRMorb Mortal Wkly Rep. 2008Oct 31;57(43):1176-9. [PMID: 18971920]

Halperin SA și colab. Siguranța și imunogenitatea unui vaccin împotriva rujeolei-oreionului-rubeolei-varicelei administrat ca a doua doză la copiii cu vârsta de până la șase ani. Vaccine. 5 mai 2009;27(20): 2701-6. [PMID: 19428882]

Hamkar R și colab. Distincția dintre infecția primară și reinfecția cu virusul vaccinului împotriva rubeolei prin testul de aviditate IgG la femeile însărcinate. East Mediterr Health J. 2009 ian.-feb.;15(1): 94-103. [PMID: 19469431]

LeBaron CW și colab. Persistența anticorpilor antirubeolă după 2 doze de vaccin anti-oreion-rubeolă.JInfectDis.15 septembrie 2009;200(6):888-99. [PMID: 19659440]

ALTE VIRUȘURI NEUROTROPICE

1. Furie

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Istoric de mușcături de animale.
- ► Parestezii, hidrofobie, furie alternând cu calm.
- ► Convulsii, paralizie, salivă groasă și lipicioasă.

► Informații generale

Rabia este o encefalită virală (rabdovirus) transmisă prin saliva infectată care pătrunde în organism printr-o mușcătură dură de animal sau o rană deschisă. Se estimează că rabia provoacă între 50.000 și 100.000 de decese la nivel mondial în fiecare an, majoritatea apărând în zonele rurale din Africa și Asia. În Statele Unite, cazurile de rabie domestică sunt rare, dar este probabil ca nu toate să fie raportate. În 2008, în SUA au fost raportate 6.841 de cazuri de rabie la animale și două cazuri de rabie la om cauzate de lilieci. În ultimii ani, varianta canină a rabiei a fost practic eradicată; cu toate acestea, a crescut semnificativ în rândul animalelor sălbatice. Cele mai frecvente rezervoare din fauna sălbatică includ ratonii, sconcșii, liliecii și vulpile. În Statele Unite, distribuția geografică a speciilor purtătoare de rabie este următoarea: ratonii spre est, inclusiv New England; sconcșii sunt răspândiți în Midwest, Sud-Vest și California; vulpi în Sud-Vest și Alaska. Hawaii este singurul stat din Statele Unite fără rabie. Liliecii sunt a doua cea mai frecventă cauză de transmitere a rabiei după ratoni. Rozătoarele și lagomorfele (de exemplu, iepurii) rareori răspândesc rabia, deoarece nu supraviețuiesc suficient de mult pentru a o transmite; cu toate acestea, marmotele pot fi infectate și pot transmite virusul. În țările în curs de dezvoltare, peste 90% din cazurile de rabie umană rezultă din mușcături de câine. Rabia la călătorii în zone endemice pentru rabie (de obicei, Orientul Mijlociu sau Africa Subsahariană) este aproape întotdeauna legată de răni transmise de animale. Fauna sălbatică epizootică reprezintă o amenințare constantă pentru sănătatea publică și este un pericol pentru reintroducerea rabiei la animalele domestice. Vaccinarea este esențială pentru controlul rabiei la animalele mici și transmiterea acesteia la oameni.

Virusul pătrunde în glandele salivare ale câinilor cu cinci până la șapte zile înainte ca aceștia să moară de rabie, limitând astfel perioada de infecțiozitate. Căile de transmitere mai puțin frecvente includ contaminarea membranelor mucoase cu salivă sau țesut cerebral, transmiterea prin aerosoli și transplantul de cornee. Există, de asemenea, raportări de transmitere prin transplant de organe solide și segmente vasculare de la donatori cu infecție neidentificată.

Perioada de incubație variază de la 10 zile la mulți ani, dar este aproape întotdeauna de trei până la șapte săptămâni, în funcție parțial de distanța dintre rană și sistemul nervos central. Virusul călătorește de-a lungul nervilor până la creier, unde se multiplică și apoi migrează de-a lungul nervilor eferenți către glandele salivare. Infecția cu virusul rabic formează corpi de incluziune citoplasmatici similari cu corpii Negri. Se consideră că aceste structuri asemănătoare lui Negri sunt locuri de transcripție și replicare virală.

Rabia este aproape întotdeauna fatală, existând doar șase cazuri documentate de supraviețuitori până în prezent. Cinci dintre aceste cazuri au primit tratament profilactic înainte sau după expunere. În 2004, un adolescent a supraviețuit exclusiv datorită imunității dobândite natural, deși a primit tratament antiviral intensiv și a fost plasat într-o comă indusă medical (cunoscută și sub numele de protocolul Milwaukee).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Deși există de obicei un istoric de mușcătură de animal, mușcăturile de lilieci nu sunt întotdeauna identificate . Sindromul prodromal constă în durere la locul mușcăturii, însoțită de febră, stare generală de rău, dureri de cap, greață și vărsături. Pielea este sensibilă la schimbările de temperatură, în special la curenții de aer (aerofobie). Mioedemul la percuție este probabil și poate persista pe tot parcursul bolii. Stadiul sistemului nervos central începe la aproximativ 10 zile după prodrom și poate fi encefalitic („furios”) sau paralitic („asimptomatic”). Forma encefalitică (aproximativ 80% din cazuri) produce manifestările clasice ale rabiei: delir alternant cu perioade de calm, spasme laringiene foarte dureroase la încercarea de a bea (hidrofobie), stimulare autonomă (hipersalivație) și convulsii. În forma paralitică, mai puțin frecventă, predomină paralizia ascendentă acută, asemănătoare sindromului Guillain-Barré, fără implicarea inițială a funcțiilor corticale superioare. Ambele manifestări progresează incontrolabil spre comă, disfuncție a sistemului nervos autonom și moarte.

B. Date de laborator

Când animalul mușcat pare sănătos, acesta trebuie pus în carantină și ținut sub observație timp de 10 zile. Testarea pentru rabie este obligatorie pentru cei care se îmbolnăvesc sau mor. Dacă un animal sălbatic este capturat, acesta trebuie eutanasiat, iar capul său trebuie trimis la gheață la cel mai apropiat laborator calificat pentru examinarea creierului. Când animalul nu poate fi testat, ratonii, sconcșii, liliecii și vulpile trebuie considerați turbați.

Testarea directă cu anticorpi fluorescenți pe material de biopsie cutanată din porțiunea posterioară a gâtului (unde foliculii de păr sunt puternic inervați) oferă o sensibilitate de 60 până la 80%.

Studiile diagnostice recomandate includ PCR cu transcriptază inversă, amplificarea secvenței de acid nucleic , testarea imunohistochimică rapidă și directă și izolarea virală din lichidul cefalorahidian sau salivă. Anticorpii pot fi detectați în ser și lichidul

cefalorahidian. Probele patologice prezintă adesea corpi de incluziune eozinofilici rotunzi sau ovali (corpi Negri) în citoplasma celulelor neuronale, dar această constatare nu este nici sensibilă, nici specifică. Constatările imagisticii prin rezonanță magnetică sunt difuze și nespecifice.

► Tratament și prognostic

Tratamentul necesită îngrijire intensivă, cu atenție la căile respiratorii, menținerea oxigenării și controlul convulsiilor . Precauțiile universale sunt esențiale. Există rapoarte conform cărora inducerea comei cu ketamină, midazolam și barbiturice adjuvante, împreună cu utilizarea de amantadină și ribavirină, a fost utilă într-un caz, dar acest succes nu a putut fi reprodus în două cazuri ulterioare. Corticosteroizii sunt ineficienți.

Dacă profilaxia post-expunere (discutată mai târziu) este administrată prompt înainte de apariția semnelor clinice, prevenirea bolii se realizează în aproape 100% din cazuri. Odată ce simptomele s-au dezvoltat, moartea este aproape inevitabilă și survine după șapte zile, aproape întotdeauna din cauza insuficienței respiratorii. Majoritatea deceselor apar la persoane care nu știau că au boala și nu au solicitat asistență medicală sau la persoane care nu au primit profilaxie post-expunere.

► Prevenirea

Imunizarea câinilor și pisicilor acasă, precum și imunizarea activă a persoanelor care au contact apropiat cu animalele (de exemplu, medicii veterinari), este importantă. Cu toate acestea, cele mai critice decizii implică aproape întotdeauna mușcături de animale.

În țările în curs de dezvoltare, programele de dresaj, observare și vaccinare a animalelor (în special a canidelor) sunt preferate sacrificării pe scară largă a câinilor, care este de obicei urmată de un aflux de animale sălbatice vulnerabile în zonele urbane. În țările Europei de Vest, campaniile de vaccinare orală a animalelor sălbatice au dus la eliminarea rabiei în rândul animalelor sălbatice.

A. Tratamentul local al mușcăturilor și zgârieturi de animale

Curățarea temeinică, debridarea și irigarea repetată cu apă și săpun sunt importante. Imunoglobulina antirabică sau antiserul trebuie administrate conform descrierii de mai jos. Rănile cauzate de mușcăturile de animale nu trebuie suturate.

B. Imunizarea post-expunere

Decizia de a administra tratamentul trebuie să se bazeze pe circumstanțele mușcăturii, inclusiv extinderea și localizarea acesteia , animalul care a cauzat-o, istoricul vaccinărilor și dacă rabia este endemică în localitate. Orice contact sau suspiciune de contact cu un liliac este, în general, considerată o dovadă suficientă pentru a justifica profilaxia. Se recomandă consultarea cu departamentele de sănătate de stat și locale. Tratamentul post-expunere, inclusiv imunoglobulină și vaccinare, trebuie administrat cât mai curând posibil, atunci când este indicat.

Metoda optimă de imunizare pasivă este *imunoglobulina umană antirabică (HRIG)* (20 UI/kg), administrată o singură dată. Cât mai mult posibil din doza totală trebuie infiltrată în jurul plăgii, iar orice doză rămasă trebuie injectată intramuscular, într-un loc îndepărtat de plagă. Injectarea în spațiile interdigitale este sigură și nu provoacă sindrom de compartiment. Dacă HRIG nu este disponibilă, se poate utiliza antiser antirabic ecvin (20 până la 40 UI/kg), dacă este disponibil (ultima dată produs în 2001), după testarea adecvată a sensibilității la serul ecvin.

În Statele Unite, există două vaccinuri autorizate pentru uz uman: un vaccin cu celule diploide umane (HDCV *)* și un vaccin purificat cu celule embrionare de pui (PCEC *).* Vaccinurile actuale se administrează sub formă de cinci injecții intramusculare a câte 1 ml în mușchiul deltoid sau, la copiii mici, în coapsa anterolaterală, în zilele 0, 3, 7, 14 și 28 după expunere. Vaccinul nu trebuie administrat în regiunea fesieră, deoarece nu produce un răspuns optim.

Vaccinul antirabic și HRIG nu trebuie administrate niciodată în aceeași seringă sau în același loc de injectare. Reacțiile alergice la vaccin sunt rare, deși reacțiile locale (mâncărime, erupție cutanată, sensibilitate) apar la aproximativ 25% dintre destinatari, iar reacțiile sistemice ușoare (durere de cap, dureri musculare, greață) la aproape 20%. Reacțiile adverse la HRIG par a fi mai frecvente la femei și sunt mai puțin frecvente la copiii mici. Vaccinul este disponibil comercial sau poate fi obținut de la departamentele de sănătate.

Diverse vaccinuri antirabice sunt utilizate în întreaga lume. În urma cercetărilor lui Pasteur din secolul al XIX-lea cu tulpini din ce în ce mai virulente, primul vaccin autorizat (1911) a fost inactivat și cultivat în țesut cerebral bovin. Ulterior, vaccinurile au fost cultivate în celule embrionare de rață sau de pui, dar acestea au rămas alergene. Vaccinurile mai recente sunt extrem de purificate și sunt cultivate în verocell-uri; de fapt, un vaccin antirabic cu verocell de a șasea generație (VRVg *) este în prezent în curs de dezvoltare.* În unele țări, este disponibil întregul spectru de vaccinuri, de la vaccinul antirabic diploid uman (HDRV *)* până la vaccinul antirabic purificat cromatografic (CPRV *),* în timp ce în altele varietatea este mai mică, iar dozele mai mici de vaccin sunt de obicei administrate intradermic în cicluri multiple și la momente diferite pentru a reduce costurile; Organizația Mondială a Sănătății consideră această măsură sigură și eficientă.

La pacienții vaccinați anterior, HRIG nu mai este necesară (rezerva globală de imunoglobulină antirabică este scăzută), dar vaccinarea post-expunere este în continuare necesară . Vaccinul trebuie administrat sub formă de injecție de 1 ml în mușchiul deltoid de două ori (în zilele 0 și 3). Profilaxia post-expunere activă și pasivă nu este asociată cu anomalii fetale; prin urmare, sarcina nu este considerată o contraindicație pentru vaccinare.

C. Imunizarea pre-expunere

Profilaxia pre-contact cu trei injecții intramusculare de vaccin cu celule diploide umane (1 ml în zilele 0, 7 și fie 21, fie 28) este recomandată pentru persoanele cu risc crescut de contact: medicii veterinari (ale căror titruri de anticorpi antirabici trebuie verificate la fiecare doi ani și amplificate cu 1 ml intramuscular sau 0,1 ml intradermic dacă sunt seronegativi); persoanele care manipulează animale; lucrătorii de laborator; personalul Corpului Păcii; și turiștii care stau mai mult de o lună în regiuni îndepărtate din țările endemice din Africa, Asia și America Latină. Este disponibilă și o cale intradermică. Profilaxia intradermică pre-contact (0,1 ml în zilele 0, 7 și 21 în mușchiul deltoid) nu este disponibilă în Statele Unite. Boli și medicamente imunosupresoare

► Când să se facă referire

Când se suspectează un caz de rabie, este necesar să se notifice autoritățile de sănătate publică pentru a iniția o profilaxie activă și pasivă adecvată și pentru a ține cazurile suspecte sub observație.

► Când să se spitalizeze

- Disfuncție respiratorie, neuromusculară sau a sistemului nervos central care coincide cu rabia.
- La pacienții cu suspiciune de rabie, tratamentul trebuie inițiat până când boala este exclusă la animalul suspect, iar acest lucru necesită coordonarea îngrijirii în funcție de probabilitatea ca

Son excepcionales las muertes y por lo general se deben a rotura esplénica, fenómenos de hiperesplenismo (anemia hemolítica grave, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica) o encefalitis.

pacientul să respecte tratamentul, disponibilitatea facilităților - pentru a oferi tratament ambulatoriu și spitalicesc, precum și răspunsul grupurilor locale de sănătate publică.

Blanton JD și colab. Supravegherea rabiei în Statele Unite în cursul anului 2008. J
Am Vet Med Assoc. 2009 15 septembrie;235(6):676-89. [PMID: 19751163]
Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Rabie umană importată - California, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 10 iulie;58(26):713-6. [PMID: 19590490]

Jackson AC. Actualizare privind diagnosticul și tratamentul rabiei. Curr Infect Dis Rep. Iulie 2009;11(4):296-301. [PMID: 19545499]
Lahaye X și colab. Caracterizarea funcțională a corpilor Negri (NB) în celulele infectate cu virusul rabiei: dovezi că NB sunt situsuri de transcripție și replicare virală. J Virol. 2009 august; 83(16):7948-58. [PMID: 19494013]
Nadin-Davis SA și colab. Dezvoltarea metodelor de reacție în lanț a polimerazei cu transcriptază inversă în timp real pentru diagnosticarea rabiei umane. J Med Virol. 2009 august;81(8):1484-97. [PMID: 19551825]

2. Encefalita arbovirală

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Febră, stare generală de rău, rigiditate a gâtului, faringită, greață și vărsături care progresează spre stupoare, comă și convulsii.
- Semne de leziuni ale neuronului motor superior (reflexe tendinoase profunde exagerate, absența reflexelor superficiale, reflexe patologice și paralizie spastică).
- Proteinele din lichidul cefalorahidian și presiunea de deschidere sunt adesea crescute, cu pleocitoză limfocitară.

► Informații generale

Arbovirusurile sunt microorganisme patogene transmise de artropode care produc manifestări clinice la om. Agenții patogeni **transmiși de țânțari** care cauzează encefalită includ trei togavirusuri (care cauzează encefalita ecvină occidentală, estică și venezueleană), cinci flavivirusuri (care cauzează febra West Nile, encefalita St. Louis, encefalita japoneză B, dengue și encefalita Murray Valley) și bunyavirusuri (virusuri din serogrupul californian, inclusiv virusul lacrosse care cauzează encefalita californiană). Cauzele encefalitei **transmise de acarieni** includ flavivirusurile encefalitei Powassan (nord-estul Statelor Unite și Canada), virusul encefalitei europene transmise de acarieni și reovirusul febrei Colorado. Sunt descrise următoarele: virusul encefalitei transmise de acarieni, febra căpușelor (acarienilor) Colorado și arbovirusurile care cauzează febră hemoragică virală (inclusiv dengue); în această carte, vor fi analizate doar virusurile care cauzează encefalită în principal în Statele Unite.

Numărul total de cazuri în Statele Unite este scăzut pentru toate tipurile, cu excepția virusului West Nile. În octombrie 2009, numărul de cazuri raportate a fost următorul: 27 de encefalită californiană (agent La Crosse); șapte de encefalită St. Louis; patru de encefalită ecvină estică; unul de encefalită Powassan; și niciunul de encefalită ecvină vestică.

Infecția cu virusul West Nile a fost identificată pentru prima dată în Statele Unite, în zona orașului New York, în 1999. Virusul s-a răspândit rapid; astăzi, au fost raportate cazuri în toată țara. Persoanele fără adăpost reprezintă un grup cu risc deosebit de ridicat de infecție. La mijlocul lunii octombrie 2009, *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC)* au raportat 474 de cazuri de virus West Nile (în scădere față de 1.356 raportate în 2008), cel mai mare număr de cazuri raportate în Texas (82), California (77), Colorado (51) și Mississippi (46). Cu toate acestea, cele mai mari incidențe (>100 la un milion de locuitori) au fost raportate în statele din centrul-nord și din vest.

Rezervoarele de microorganisme patogene specifice (de obicei mamifere mici sau păsări) sunt motivul pentru producerea continuă a encefalitei virale sălbatice. Păsările sunt principalul rezervor al virusului West Nile, iar focarele de febră West Nile sunt însoțite de o mortalitate aviară semnificativă. Focarele tind să apară la sfârșitul verii și începutul toamnei, existând o corelație între creșterea infecției cu virusul West Nile și factorii climatici, inclusiv temperaturi medii și precipitații mai ridicate. Doar virusul dengue și virusul encefalitei ecvine venezuelene generează niveluri de viremie suficient de ridicate pentru a perpetua transmiterea virusului la țânțari și căpușe (acarieni). Transmiterea de la om la om a altor arbovirusuri este aproape întotdeauna asociată cu transfuzia de sânge sau transplantul de organe (deși majoritatea donatorilor infectați au un istoric de boală semnificativă clinic). Poate apărea și transmiterea perinatală, transplacentară, prin alăptare (rareori), de laborator sau posibil prin aerosoli a virusului West Nile. Se estimează că febra se dezvoltă la unul din cinci pacienți infectați cu virusul West Nile, în timp ce deficitele neurologice severe apar la unul din 150 de pacienți. Encefalita din St. Louis și Powassan este de obicei observată la adulți; Encefalita ecvină occidentală și venezueleană, precum și encefalita californiană, apar de obicei la copii, în timp ce febra West Nile și encefalita ecvină estică sunt boli întâlnite atât la copii, cât și la adulți.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Perioada de incubație pentru encefalita arbovirală la om este de două până la paisprezece zile. Simptomele includ febră, stare generală de rău , dureri în gât, dureri de cap, disconfort gastrointestinal, letargie și stupoare care progresează spre comă. Aceste simptome sunt uneori însoțite de o erupție maculopapulară non-pruriginoasă. Cele mai frecvente semne neurologice sunt rigiditatea gâtului și starea mentală alterată. Aproximativ 50% dintre pacienții spitalizați cu infecție cu virusul West Nile din Statele Unite prezintă slăbiciune musculară semnificativă, care este inițial confundată cu sindromul Guillain-Barré. Paralizia flască acută (similară poliomielitei) este observată în 10% din cazurile de boli neuroinvazive cauzate de virusul West Nile, dar este mai puțin frecventă în cazul altor arbovirusuri. Alte semne includ tremor, convulsii, paralizii ale nervilor cranieni și reflexe anormale. Au fost raportate și unele cazuri de miocardită și surditate. Manifestările infecției cu virusul West Nile depind în mare măsură de vârstă: sindromul febril acut și simptomele neurologice ușoare (uneori meningita) sunt mai frecvente la tineri, în timp ce meningita aseptică și sindromul asemănător poliomielitei sunt mai frecvente la adulți, iar encefalopatia evidentă se observă doar la vârstnici.

B. Date de laborator

Concentrațiile de leucocite periferice sunt variabile. Proteinele din lichidul cefalorahidian sunt crescute; glucoza din lichidul cefalorahidian este normală; pleocitoza limfocitară este de obicei prezentă, iar celulele polimorfonucleare pot predomina inițial. Diagnosticul encefalitei arbovirale depinde de testarea serologică. Anticorpii împotriva arbovirusurilor persistă pe tot parcursul vieții, iar prezența IgG în absența creșterii treptate a titrurilor de IgM indică o expunere anterioară, mai degrabă decât o infecție acută. Diagnosticul este confirmat de o creștere de patru ori a concentrației acute sau de convalescență de IgG sau de prezența anticorpilor IgM. Pentru virusul West Nile, testul imunoenzimatic (ELISA) al probelor

Son excepcionales las muertes y por lo general se deben a rotura esplénica, fenómenos de hiperesplenismo (anemia hemolítica grave, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica) o encefalitis.

de urină sau sânge pentru IgM în ser sau lichidul cefalorahidian este aproape întotdeauna pozitiv atunci când se manifestă boala, iar prezența IgM în lichidul cefalorahidian indică faptul că tulburarea a invadat sistemul nervos central. Aceste teste sunt disponibile comercial, dar pot fi obținute și prin intermediul serviciilor de sănătate locale sau de stat. Teste serologice specifice pentru alte encefalitide arbovirale sunt disponibile de la *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/misc/specimen-submission.htm). Există reactivitate încrucișată între diverși flavivirusuri, astfel încât uneori este necesar un test de reducere a plăcii pentru a distinge definitiv între febra West Nile și encefalita St. Louis. Testele de reacție în lanț a polimerazei (PCR) (disponibile și prin intermediul *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor*) sunt mai puțin sensibile decât testele serologice pentru diagnosticarea infecțiilor acute, dar reprezintă metoda preferată pentru studierea produselor hematologice și sunt utile în special la pacienții cu un răspuns imun slab și un răspuns anticorp anormal. Tomografia computerizată a creierului nu arată de obicei boala acută, dar RMN-ul poate dezvălui o creștere a leptomeningelui, a ganglionilor bazali, a talamusului sau a regiunii periventriculare.

Diagnostic diferențial

Trebuie făcută o distincție între formele ușoare de encefalită și - meningită aseptică, coriomeningită limfocitară și poliomielita non-paralitică.

De asemenea, este important să se facă diferența între formele severe de encefalită arbovirală și alte cauze de encefalită virală (HSV, virusul oreionului, poliovirusul sau alte enterovirusuri, HIV), encefalita asociată cu boli exantematoase infantile (rujeolă, varicelă, mononucleoză infecțioasă, rubeolă), encefalita postvaccinare (un tip demielinizant după vaccinările împotriva rabiei, rujeolei sau pertussisului), encefalita toxică (cauzată de medicamente, otrăvuri sau toxine bacteriene, cum ar fi *Shigella dysenteriae tip 1),* sindromul Reye și formele severe de accident vascular cerebral, tumori cerebrale, abcese cerebrale , procese autoimune, cum ar fi encefalita lupică și otrăviri. În cadrul *Proiectului Encefalită din California,* cauza nu a fost identificată în aproape niciun caz de encefalită.

Complicații

Pot apărea pneumonie bacteriană, retenție urinară și infecție, slăbiciune prelungită și ulcere de presiune. Encefalita din St. Louis este însoțită de encefalomielită postinfecțioasă.

► Tratament

Deși nu există un tratament antiviral specific pentru aproape niciuna dintre patologiile subiacente, măsurile intensive de susținere, inclusiv reducerea presiunii intracraniene (manitol) și monitorizarea presiunii intraventriculare, pot fi utile. Eficacitatea glucocorticoizilor în tratarea acestor infecții nu a fost stabilită. Dovezile preliminare sugerează că ribavirina a fost utilă pentru encefalita West Nile. Eficacitatea altor opțiuni terapeutice, cum ar fi IVIG sau interferon-alfa, trebuie încă confirmată. O serie mică de studii din Israel sugerează că această imunoglobulină ar putea fi utilă.

► Prognoză

Deși majoritatea infecțiilor sunt ușoare sau asimptomatice, prognosticul este rezervat, în special la vârste extreme. Homozigoția pentru o deleție de 32 pb în gena care codifică receptorul chemokinic CCR5, asociată cu pierderea totală a funcției, predispune indivizii la infecție simptomatică cu virusul West Nile. Persoanele cu această mutație sunt rezistente la infecția cu HIV. Rata mortalității din cauza bolii neuroinvazive cu virusul West Nile în Statele Unite a fost de 5,8% în 2008. Cel mai semnificativ factor de risc pentru boala severă și fatală cu virusul West Nile este vârsta peste 50 de ani. Alți factori de risc pentru mortalitate includ rasa neagră, boala renală cronică, infecția cu virusul hepatitei C și imunosupresia. Recuperarea pacienților cu probleme neurologice severe durează luni de zile. Unele dintre sechelele infecției cu virusul West Nile includ sindromul asemănător poliomielitei, afectarea cognitivă, diskinezia, epilepsia și depresia; acestea apar uneori la sfârșitul a ceea ce pare a fi o recuperare satisfăcătoare. Prognosticul este aproape întotdeauna mai bun pentru encefalita ecvină occidentală decât pentru encefalita ecvină estică sau St. Louis.

► Prevenirea

În prezent, nu există un vaccin pentru oameni împotriva - arbovirusurilor nord-americane, deși se dezvoltă vaccinuri pe bază de virusuri himerice împotriva febrei galbene și vaccinuri recombinante împotriva virusului West Nile. Controlul țânțarilor (repeleente, îmbrăcăminte de protecție și insecticide) este eficient pentru prevenție. În Statele Unite, din 2003, toate donațiile de sânge au fost testate pentru virusul West Nile folosind teste de amplificare a acidului nucleic. [Următoarele par a fi niște neînțelegeri și posibil traduse automat:]

Un vaccin împotriva encefalitei japoneze B este recomandat persoanelor care călătoresc în zonele rurale din Asia de Est, deși riscul de a contracta boala la cei expuși este estimat la doar 1 la 1.000.000. Acest vaccin oferă o oarecare protecție împotriva virusului West Nile (ambele microorganisme sunt flavivirusuri similare).

Ben-Nathan D și colab. Utilizarea imunoglobulinei intravenoase cu titru ridicat de virus West Nile de la donatori israelieni selectați pentru tratamentul infecției cu virusul West Nile. BMC Infect Dis. 17 februarie 2009; 9:18. [PMID: 19222853]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Centrul Național pentru Boli Infecțioase. Divizia de Boli Infecțioase Transmise prin Vectori. Virusul West Nile. Disponibil la: http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/west-nile/index.htm

Lindsey NP și colab. Boala virusului West Nile la copii, Statele Unite, 1999-2007. Pediatrics. Iunie 2009;123(6):e1084-9. [PMID: 19482742] Petersen LR și colab. Virusul West Nile în America. Med Clin North Am.

2008 noiembrie;92(6):1307-22. [PMID: 19145778]

Reisen WK și colab. Ipoteci restante, piscine neglijate și virusul West Nile, California. Emerg Infect Dis. 2008 Nov;14(11):1747-9. [PMID: 18976560]

Soverow JE și colab. Boli infecțioase într-o lume în curs de încălzire: cum a influențat vremea virusul West Nile în Statele Unite (2001-2005). Environ Health Perspect. Iulie 2009;117(7): 1049-52. [PMID: 19654911]

Studiul Geologic al Statelor Unite. Hărți ale bolilor 2009: Virusul Nilului de Vest.

Disponibil la: http://diseasemaps.usgs.gov/wnv_us_human.html

3. Coriomeningita limfocitară

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Prodromuri asemănătoare gripei cu febră, frisoane, stare generală de rău și tuse, urmate de meningită cu redoare la nivelul gâtului.

► Meningită aseptică cu semn Kernig pozitiv, cefalee, greață, vărsături și letargie.

► Lichidul cefalorahidian: ușoară creștere a proteinelor, pleocitoză limfocitară (500 până la 3000/ µl); glicemie scăzută în 25% din

Son excepcionales las muertes y por lo general se deben a rotura esplénica, fenómenos de hiperesplenismo (anemia hemolítica grave, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica) o encefalitis.

cazuri.

► Anticorpi fixatori ai complementului în două săptămâni .

► Informații generale

Virusul coriomeningitei limfocitare (LCMV) este un arenavirus (similar microorganismului patogen care provoacă febra Lassa, discutat anterior) care infectează sistemul nervos central. Principalul rezervor de LCMV este șoarecele de casă. Alte rozătoare (cum ar fi șobolanii, cobaii și chiar șoarecele de casă comun), maimuțele, câinii și porcii sunt, de asemenea, potențiali rezervori. LCMV este transmis de animalele infectate prin secreții nazale, urină și fecale. Transmiterea la oameni are loc probabil prin particule aerosolizate, contact direct sau mușcături de animale. Cazurile umane sunt mai frecvente toamna. Virusul nu se transmite de la persoană la persoană, deși există o transmitere verticală și este, de asemenea, un neuroteratogen slab recunoscut. Au fost raportate câteva cazuri rare în asociere cu transplantul de organe solide și autopsiile persoanelor infectate. Focarele tind să apară în rândul persoanelor care au contact cu rozătoare (de exemplu, în laboratoare). Complicațiile acestei boli sunt mai puțin frecvente.

Această boală este răspândită în principal pe Coasta de Est și în statele nord-estice ale Statelor Unite. În aceste regiuni, aproximativ 5% dintre adulții din unele zone urbane au dovezi serologice că au fost infectați, iar această cifră este mai mare în rândul femeilor, vârstnicilor și persoanelor cu statut socioeconomic scăzut.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Perioada de incubație este de opt până la 13 zile înainte de debutul manifestărilor generalizate și de 15 până la 21 de zile înainte de apariția simptomelor meningeale. Aceste simptome sunt bifazice, constând dintr-o fază prodromală caracterizată prin febră, frisoane, cefalee, mialgie, tuse și vărsături, uneori cu limfadenopatie și erupție maculopapulară. După trei până la cinci zile, febra scade și reapare două până la patru zile mai târziu, în timpul fazei meningeale, care este însoțită de cefalee, greață și vărsături, letargie și semne meningeale variabile. O complicație neobișnuită este hidrocefalia obstructivă. Uneori este prezentă artralgia întârziată.

Corioretinita pare a fi o altă sechelă. Ocazional, la pacienții cu limfoame și la cei cu organe infectate a fost descris un sindrom asemănător febrei hemoragice virale (vezi mai jos).

B. Date de laborator

Pot fi prezente leucocitoza sau leucopenia și trombocitopenia. Pleocitoza limfocitară se găsește în lichidul cefalorahidian (- concentrația totală este de obicei de 500 până la 3.000/µL), cu o ușoară creștere a proteinelor și niveluri normale până la scăzute ale glucozei în cel puțin 25% din cazuri. Virusul poate fi obținut din sânge și lichidul cefalorahidian prin inocularea șoarecilor. Anticorpii fixatori ai complementului apar în a doua săptămână. Detectarea specifică a IgM prin ELISA este din ce în ce mai frecventă. În laboratoarele de cercetare, virusul coriomeningitei limfocitare poate fi detectat prin PCR.

Diagnostic diferențial

Simptomele prodromale similare cu cele ale gripei și perioada latentă ajută la diferențierea acestei meningite de alte meningite aseptice, precum și de meningita bacteriană și granulomatoasă. Un istoric de expunere la șoareci sau alți vectori potențiali este un indiciu diagnostic important.

► Tratament

Tratamentul este simptomatic. La un supraviețuitor al unui focar asociat unui transplant, ribavirina (care este eficientă împotriva altor arenavirusuri) a fost utilizată cu succes, pe lângă reducerea - imunosupresiei.

► Prognoză

Decesele sunt rare. Boala durează de obicei una până la două săptămâni, deși recuperarea poate fi prelungită. Infecția congenitală este mai severă, cu o rată a mortalității de aproape 30% în rândul sugarilor infectați, iar peste 90% dintre supraviețuitori suferă de deficiențe neurologice pe termen lung.

► Prevenirea

Femeilor însărcinate trebuie sfătuite să ceară sfaturi cu privire la pericolele expunerii la rozătoare pentru făt.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Raport scurt: Virusul coriomeningitei limfocitare transmis prin transplant de organe solide - Massachusetts, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 25 iulie;57(29):799-801. [PMID: 18650788]

Palacios G și colab. Un nou arenavirus într-un grup de boli fatale asociate transplantului. N Engl J Med. 2008 Mar 6;358(10):991-8. [PMID: 18256387]

4. Boli prionice

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Mai puțin frecvent la oameni.

► Deficiență cognitivă.

► Fasciculații mioclonice, ataxie, tulburări de vedere, simptome piramidale și extrapiramidale.

► Variantă a bolii la tineri la care predomină simptomele psihiatrice sau senzoriale.

► Modele EEG specifice.

► Informații generale

Există o serie de boli neurodegenerative pentru care nu există tratament, cauzate de microorganisme patogene transmisibile care conțin proteine, dar par să nu aibă acizi nucleici, deoarece sunt rezistenți la majoritatea procedurilor care le modifică. Aceștia sunt numiți „prioni" deoarece sunt particule infecțioase proteice . *Aceste* microorganisme se pot multiplica și pot prezenta perioade de latență prelungite în gazdă. Induc o modificare conformațională a unei proteine cerebrale normale (proteina prionică, PrPc ***) pentru a forma o*** izoformă *anormală* (PrPsc) care se acumulează și provoacă vacuolizare neuronală (spongioză), proliferare reactivă a astrocitelor și microgliei și, în unele cazuri, plăci amiloide. Termenul „encefalopatii spongiforme transmisibile" (EST) se referă la aspectul spongiform al țesutului cerebral observat în aceste tulburări. EST-urile sunt considerate a fi anomalii cauzate de plierea incorectă a proteinelor, în care prionii se agregă în fibrile amiloide bogate în foi plisate p, care pot provoca boli. Mai multe entități patologice la animale prezintă caracteristicile EST, dar cele care afectează oamenii includ boala **Creutzfeldt-Jakob clasică** (cCJD) și **varianta sa** (vCJD), **kuru** , **sindromul Gerstmann** - *Straussler-Scheinker* (GSS) și insomnia **familială** *fatală* (IFF). Transmiterea contagioasă a acestei boli a fost descrisă doar pentru varianta BCJ (vCJD), kuru și varianta iatrogenă a bolii Creutzfeldt-Jakob (BCJ) (vezi mai jos), în timp ce restul sunt cauzate de mutații genetice ale proteinei prionice normale din creier. **Kuru** (caracterizat prin ataxie

Son excepcionales las muertes y por lo general se deben a rotura esplénica, fenómenos de hiperesplenismo (anemia hemolítica grave, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica) o encefalitis.

cerebeloasă, tremor, dizartrie și instabilitate emoțională) a fost odată comun în centrul Noii Guinee, dar acum este neobișnuit de când canibalismul a fost abandonat la sfârșitul anilor 1950. **Insomnia familială fatală** apare la rude (cazurile sporadice sunt rare), iar **sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker** (ataxie și dizartrie care degenerează în demență și paraparează spastică) este foarte rar . Doar cCJD și vCJD vor fi descrise mai jos.

Există trei tipuri de BCJc: sporadică (80–85%), familială (15%) și iatrogenă (<1%). Acestea nu prezintă factori de risc cunoscuți, iar incidența anuală este de aproximativ una la un milion de persoane pe an. Cazurile familiale sunt moștenite într-un model autosomal dominant cu penetranță variabilă.

Forma variantă a bolii Creutzfeldt-Jakob este probabil rezultatul consumului de carne de vită contaminată cu țesut nervos (creier, măduvă spinării) de la bovine cu **encefalopatie** *spongiformă bovină* (ESB) („boala vacii nebune"). La acești pacienți , frecvența unei variații genetice la codonul 129 al proteinei prionice normale din creier este foarte mare. De la primele cazuri demonstrate în Marea Britanie la mijlocul anilor 1990, au fost raportate peste 200 de cazuri de boală Creutzfeldt-Jakob variantă, majoritatea în Regatul Unit. Până în prezent, doar trei cazuri de **boală Creutzfeldt-Jakob variantă au fost raportate** în Statele Unite (ultimul în 2005), iar toți acești pacienți locuiseră în Regatul Unit sau Arabia Saudită. În octombrie 2009, în Statele Unite (Washington, Texas și Alabama) fuseseră documentate doar trei cazuri de encefalopatie spongiformă bovină (ESB), ultimul în 2006. În Canada, până în prezent fuseseră raportate 15 cazuri, ultimele trei în 2008. Prin urmare, în aceste țări, riscul de a contracta variante ale bolii Creutzfeldt-Jakob prin consumul de produse din carne de vită este minim. ESB nu se transmite între animale, iar laptele și produsele lactate nu sunt contaminate. În Regatul Unit, s-a demonstrat că se transmite prin transfuzii de sânge.

► Tratament și prevenție

Nu există un tratament specific pentru boala Creutzfeldt-Jakob, iar odată ce apar simptomele, infecția duce invariabil la deces. Flupirtin (un analgezic) încetinește rata declinului cognitiv, dar nu afectează supraviețuirea.

BCJ iatrogenă poate fi prevenită prin restricționarea contactului pacientului cu surse potențial infecțioase, cum ar fi hormonii de creștere de la cadavre umane, gonadotropinele, grefele corneene, grefele de dura mater sau prin limitarea contactului inutil cu electrozii utilizați în electroencefalografia stereotactică. Pentru a dezinfecta echipamentul, acesta trebuie autoclavizat la 15 psi timp de 1 oră. Pentru a dezinfecta suprafețele contaminate, trebuie utilizată o soluție de hipoclorit 5% sau hidroxid de sodiu 0,1 N. Pentru a preveni varianta bolii Creutzfeldt-Jakob, este important să se monitorizeze animalele care pot fi infectate.

Referințe și baze de date internaționale pentru boala Creutzfeldt-Jakob sunt disponibile la http://www.cjdsurveillance.com/index.html .

Frost B și colab. Domeniul în expansiune al fenomenelor prionice în bolile neurodegenerative. Prion. Aprilie 2009;3(2):74-7. [PMID: 19448400]
Moore RA și colab. Plierea greșită a proteinelor prionice și bolile asociate. Curr Opin Struct Biol. 2009 Feb;19(1):14-22. [PMID: 19157856]

5. Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o afecțiune demielinizantă rară a sistemului nervos central, cauzată de reactivarea virusului JC (JCV, un poliomavirus). Acest virus infectează în principal copiii; seropozitivitatea la adulți este raportată a fi mai mare de 60%. Virusul rămâne latent în rinichi și organele limfoide până la reactivare. LMP este cea mai răspândită la adulții cu imunitate mediată celular afectată, în special la pacienții cu SIDA, dar și la cei cu tulburări limfoproliferative și mieloproliferative, boli granulomatoase, inflamatorii și reumatice,

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cazurile sporadice și familiale de **boală Creutzfeldt-Jakob clasică** se manifestă de obicei între a șasea și a șaptea decadă de viață, în timp ce varietatea iatrogenă tinde să apară la o vârstă mult mai fragedă. Tabloul clinic tipic este demența care se agravează pe parcursul a câteva luni, fasciculații mioclonice, ataxie, tulburări de vedere, simptome piramidale sau extrapiramidale (sau ambele) și mutism akinetic. În schimb, **vCJD** predomină la persoanele mai tinere, are o durată mai lungă și se prezintă cu un tablou clinic unic (cu simptome psihiatrice și senzoriale proeminente).

B. Date de laborator

Diagnosticul de **BCJ trebuie luat în considerare** atunci când tabloul clinic este clar și nu există alte opțiuni de diagnostic după evaluarea sistematică. Anomaliile lichidului cefalorahidian (LCR) sunt ușoare și rareori utile. Detectarea proteinei 14-3-3 în LCR susține diagnosticul de **BCJc** , dar nu este utilă în **varianta bolii Creutzfeldt-Jakob.** Până în prezent, prezența altor proteine în LCR , cum ar fi proteina T și enolaza specifică neuronilor, nu a demonstrat utilitate clinică. Electroencefalografia (EEG) arată un model de paroxisme cu voltaj ridicat și unde lente în **boala Creutzfeldt-Jakob clasică** , iar imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este caracteristică, dezvăluind zone bilaterale cu intensitate crescută a semnalului, în special în nucleul caudat și putamen. În schimb, în **variantele bolii Creutzfeldt-Jakob,** se observă o electroencefalogramă cu anomalii difuze , dar nu...

precum și la cei cu transplanturi de organe solide și celule stem hematopoietice. Anticorpii monoclonali asociați cu LMP includ natalizumab, rituximab și efalizumab. Natalizumab este asociat cu o incidență a leucoencefalopatiei multifocale progresive de 1 la 1.000 după 18 luni de tratament, în timp ce intervalul mediu dintre cea mai recentă utilizare a rituximabului și diagnosticul acestei afecțiuni este de 5,5 luni. Fumatul este asociat cu un risc crescut pentru această afecțiune.

Virusul JC provoacă infecții litice ale oligodendrocitelor din substanța albă, iar simptomele subacute prezente reflectă un efect asupra diferitelor zone ale sistemului nervos central. Simptomele - includ stare mentală alterată, afazie, ataxie, hemipareză sau hemiplegie și defecte ale câmpului vizual. Convulsiile apar în aproximativ 18% din cazuri. Implicarea nervilor cranieni și a coloanei cervicale este mai puțin frecventă.

Reacția în lanț a polimerazei (PCR) a lichidului cefalorahidian este utilizată pentru diagnosticul pacienților cu manifestări clinice și radiografice compatibile cu virusul JC. PCR cantitativă este mai sensibilă. Viremia JC persistentă și creșterea ADN-ului virusului JC în urină pot prezice leucoencefalopatia multifocală progresivă.

RMN-urile cerebrale arată zone multifocale de demielinizare a substanței albe, fără efect de masă sau creștere a contrastului. HAART pentru HIV îmbunătățește supraviețuirea, precum și rezultatele clinice și radiografice, deși un număr mic de cazuri se agravează aparent odată cu răspunsul inflamator de reconstituire imună (IRIS). Sindroamele inflamatorii de reconstituire imună nu modifică mortalitatea, dar sunt legate de o variantă unică de leucoencefalopatie multifocală progresivă numită leucoencefalopatie nedeterminată, care este însoțită de un polimorfism chemokinic definit. Leucoencefalopatia multifocală progresivă are aproape întotdeauna sechele neurologice semnificative.

La pacienții cu SIDA și leucoencefalopatie multifocală progresivă (de exemplu, pacienți cu transplant), se recomandă îmbunătățirea imunosupresiei. Cidofovirul este util în cazurile non-SIDA; corticosteroizii sunt utili pentru reconstituirea imună. Terapia

fases aguda y convaleciente. También es posible cultivar el virus, lo cual se ha realizado en casos de epidemias. Cada vez se emplean más pruebas rápidas con protocolos de reacción en cadena de polimerasa e inmunoanálisis de anticuerpos monoclonales contra los antígenos virales circulantes.

antiretrovirală combinată scade incidența leucoencefalopatiei multifocale progresive, precum și rata mortalității la un an, indiferent de numărul inițial de celule CD4. Au fost publicate rapoarte anecdotice privind răspunsurile la risperidonă și mirtazapină (virusul JC infectează celulele prin intermediul receptorilor serotoninei). Importanța inhibitorilor de ARN mic va fi evaluată în publicații viitoare.

Carson KR și colab. Leucoencefalopatie multifocală progresivă asociată cu anticorpi monoclonali la pacienții tratați cu rituximab, natalizumab și efalizumab: o analiză a proiectului de cercetare privind evenimentele și rapoartele adverse la medicamente (RADAR). Lancet Oncol. 2009 august;10(8):816-24. [PMID: 19647202]

Chen Y și colab. Reactivarea asimptomatică a virusului JC la pacienții tratați cu natalizumab. N Engl J Med. 10 septembrie 2009; 361(11):1067-74. [PMID: 19741227]

Tan CS și colab. Detectarea ADN-ului și a proteinelor virusului JC în măduva osoasă a pacienților HIV-pozitivi și HIV-negativi: implicații pentru latența virală și transformarea neurotropă. J Infect Dis. 15 martie 2009; 199(6):881-8. [PMID: 19434914]

6. Virus limfotrópico de celule T humanas

Virusurile limfotrope cu celule T umane (HTLV *)* tipurile 1 și 2 sunt retrovirusuri. HTLV-1 este endemic în multe regiuni ale lumii, inclusiv Caraibe, sudul Japoniei (unde peste 10% din populație este infectată), Africa Subsahariană, America Latină, Europa de Est, Oceania și sud-estul Statelor Unite (unde prevalența serologică este cea mai mare în rândul consumatorilor de droguri injectabile). Virusul se transmite pe orizontală (sexuală), pe verticală (intrauterină, peripartum și alăptare) și parenteral (prin consumul de droguri injectabile și transfuzie de sânge).

Asocierea dintre HTLV-1 și limfomul */leucemia cu celule T (ATL) la adulți* este bine stabilită. Riscul estimat pe durata vieții de a dezvolta ATL în rândul persoanelor seropozitive este de 3% la femei și 7% la bărbați, cu o perioadă de incubație de cel puțin 15 ani. Vârsta medie la momentul diagnosticării acestei boli este de 40 până la 50 de ani în America Centrală și de Sud, dar de 60 de ani în Japonia.

Sindroamele clinice ale ATL pot fi clasificate ca cronice , acute (leucemice), subclinice sau limfomatoase. A fost descrisă și o prezentare ca o tumoră cutanată primară, care are un prognostic mai slab decât tipul subclinic. Manifestările clinice ale ATL includ limfadenopatie difuză, leziuni cutanate maculopapulare care pot progresa spre eritrodermie, organomegalie, leziuni osoase litice și hipercalcemie. Infecțiile oportuniste, cum ar fi pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci* și meningita criptococică, sunt mai frecvente. Seropozitivitatea HTLV este asociată cu un risc crescut de tuberculoză . Identificarea anticorpilor împotriva HTLV-1 susține diagnosticul. Frotiurile de sânge periferic prezintă uneori celule limfoide atipice cu citoplasmă bazofilă și nuclei sinuoși („celule florale"), dar standardul de aur pentru diagnostic este dovada integrării clonale a ADN-ului proviral în celula tumorală. Tratamentul pentru ATL este similar cu cel pentru limfomul non-Hodgkin. Utilizarea interferonului alfa, zidovudinei, anticorpilor monoclonali sau inhibitorilor proteici este în curs de evaluare.

HTLV-1 provoacă, de asemenea, mielopatie asociată cu HTLV (*mielopatie asociată cu HTLV,* parapareză spastică tropicală). Mielopatia asociată cu HTLV apare la 0,3 până la 4% dintre indivizii seropozitivi și este mai frecventă la femei. Inflamația cronică a măduvei spinării produce slăbiciune motorie progresivă și parapareză spastică simetrică sau paraplegie cu hiperreflexie. Disfuncțiile vezicii urinare și sexuale, tulburările senzoriale și constipația sunt, de asemenea, frecvente. Tipurile HTLV 1 și 2 provoacă, de asemenea, tulburări motorii, cum ar fi slăbiciunea picioarelor, afectarea coordonării mersului și tulburări senzoriale vibratorii, fără mielopatie evidentă asociată cu HTLV. Încărcarea provirală de tip 1 a acestui virus în celulele mononucleare din sângele periferic și în celulele lichidului cefalorahidian și încărcătura de ARNm a HTLV-1 au fost propuse ca markeri ai riscului și evoluției mielopatiei asociate cu HTLV. Pozitivitatea HTLV este legată de eritrocitoză și limfocitoză (HTLV-2) și trombocitoză (HTLV-1 și 2).

Mielopatia asociată cu HTLV este tratată cu o varietate de agenți imunomodulatori (inclusiv corticosteroizi) fără rezultate consistente. Terapia antiretrovirală combinată nu a demonstrat niciun beneficiu. Interferonul ***alfa*** pare să aibă o oarecare eficacitate. Studiile clinice de mici dimensiuni, necontrolate, arată că plasmafereza oferă o oarecare îmbunătățire a mersului și a tulburărilor senzoriale la pacienții cu leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Pacienții infectați cu HTLV-1 prezintă riscul de a dezvolta o hiperinfecție cu Strongyloides stercoralis . Alte asocieri includ tuberculoza, scabia crustoasă și dermatita infecțioasă. Anomaliile inflamatorii asociate cu infecția cu HTLV-1 includ artropatia, polimiozita, uveita, sindromul Sjögren, vasculita, crioglobulinemia, pneumonita infiltrativă și ihtioza. Pacienții infectați cu acest tip de virus tind să dezvolte pneumonie mai severă.

HTLV-2 nu mai este considerat a fi asociat cu leucemia cu celule păroase. Seropozitivitatea pentru acest virus este frecventă la utilizatorii de droguri injectabile. Acest virus provoacă o mielopatie mai ușoară și cu progresie mai lentă decât mielopatia asociată cu HTLV.

Infecția concomitentă cu HTLV-1/HIV este asociată cu un număr mai mare de celule CD4 și un risc crescut de mielopatie asociată cu virusul limfotrop cu celule T umane.

Detectarea HTLV-1 în băncile de sânge este obligatorie în Statele Unite. Există o reactivitate încrucișată semnificativă între HTLV-1 și HTLV-2 în studiile serologice, dar PCR permite diferențierea între cele două tipuri de virus.

Atsumi E și colab. Influența infecției cu virusul limfotrop T uman de tip I asupra etiologiei pneumoniei dobândite în comunitate. Intern Med. 2009;48(12):959-65. [PMID: 19525581]

Cooper SA și colab. Neurologia infecției cu HTLV-1. Pract Neurol. 2009 Feb;9(1):16-26. [PMID: 19151234]

1. Febre hemoragice

Acest grup divers de boli rezultă din infecția cu unul dintre mai multe virusuri ARN monocatenare (membri ai familiilor - Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae și Flaviviridae). Flavivirusurile, cum ar fi microorganismele patogene care cauzează febra dengue și febra galbenă (ambele cu complicații hemoragice ocazionale), sunt descrise în secțiunile următoare.

Modalitățile de transmitere sunt diverse. Febra Lassa (un arenavirus din Lumea Veche) este transmisă de rozătoare prin - particule aerosolizate (de la rozătoare sau indivizi infectați), deși s-a demonstrat că se transmite și prin contact direct cu fluide sau țesuturi corporale infectate. Modul de transmitere pare a fi similar pentru febra hemoragică Junin și alte boli din Lumea Nouă cauzate de Arenaviridae. Febrele Ebola și Marburg (focare în Republica Democrată Congo între 1998 și 2000 și în Angola între 2004 și 2005) sunt cauzate de filovirusuri cu vectori necunoscuți. Liliecii (liliecii fructiferi pentru Ebola) par a fi rezervorul pentru virusurile Ebola și Marburg, iar infecția cu acesta din urmă este legată de activitățile miniere din Congo. Un nou subtip de Ebola (Bundibugyo) a fost izolat recent în Uganda (focare anterioare de Ebola au avut loc în Republica Democrată Congo, Sudan și un singur caz în Coasta de Fildeș). Virusurile Bunya cauzează febra hemoragică Crimeea-Congo, transmisă de căpușe, febra Rift Valley, transmisă de țânțari (care a provocat un focar major în Arabia Saudită în 2000-2001, care a implicat peste 800 de persoane) și xantovirusuri (legate de contactul cu rozătoarele și descrise separat mai jos). Transmiterea nosocomială a febrei hemoragice Crimeea-Congo a fost demonstrată în Iran.

fases aguda y convaleciente. También es posible cultivar el virus, lo cual se ha realizado en casos de epidemias. Cada vez se emplean más pruebas rápidas con protocolos de reacción en cadena de polimerasa e inmunoanálisis de anticuerpos monoclonales contra los antígenos virales circulantes.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Perioada de incubație variază de la două zile pentru febra Rift Valley până la 21 de zile pentru febra Lassa. Simptomele clinice în stadiile incipiente ale febrei hemoragice virale sunt foarte similare , indiferent de virusul cauzator, și seamănă cu cele ale gripei sau gastroenteritei. Hepatita este frecventă.

Faza târzie este mai specifică; se caracterizează prin insuficiență de organe, leucopenie persistentă, stare mentală alterată și - hemoragie. Spectrul entităților patologice descrise în febra hemoragică Crimeea-Congo continuă să se extindă, iar rapoartele recente includ insuficiență cardiacă, hemoragie alveolară bilaterală și hemoragie retiniană. Febra Văii Riftului este asociată în mod repetat cu encefalita și retinita. Disfuncția suprarenală este o sechelă frecventă a acestui tip de infecție și o cauză a șocului terminal asociat cu aceasta. Rata mortalității variază între 5 și 30% și poate ajunge până la 90% în febra Ebola. Perioada de convalescență poate fi lungă și complicată. Nu există dovezi ale infecției cronice în rândul supraviețuitorilor. Factorii de risc pentru complicații la pacienții cu febră hemoragică Crimeea-Congo includ vârsta înaintată, trombocitopenia, timpii prelungiți de coagulare a factorilor de coagulare și hepatita; factorii de risc pentru mortalitate includ afectarea senzorială și un raport internațional normalizat prelungit.

B. Date de laborator

Constatările de laborator includ trombocitopenie, leucopenie (deși leucocitoza se observă în febra Lassa), anemie,

Trebuie acordată o atenție deosebită manipulării probelor clinice provenite de la cazuri suspecte. Personalul de laborator trebuie informat cu privire la diagnosticul probabil, iar *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) trebuie contactate* pentru îndrumare (Agenți patogeni speciali, 404-639-1115). Diagnosticul se stabilește prin cultivarea virusului din sângele obținut la începutul bolii, detectarea antigenelor (folosind ELISA), amplificarea acizilor nucleici (tehnici PCR) sau demonstrarea unei creșteri de patru ori sau mai mari a titrurilor de anticorpi. Antigenul virusului Ebola poate fi detectat și în probele de fluid oral folosind ELISA și PCR (RT-PCR, *reacție în lanț cu transcriptază inversă-polimerază);* obținerea probelor în acest mod este utilă deoarece unele obiceiuri etnice interzic colectarea de sânge. Aceste teste sunt, în general, disponibile numai prin intermediul CDC.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial pentru febra hemoragică include meningococemia și alte septicemii, febra pătată a Munților Stâncoși, febra dengue și malaria. Probabilitatea ca călătorii să contracteze febre hemoragice este scăzută.

► Tratament

Pacienții trebuie plasați în camere private și trebuie respectate măsurile de precauție standard pentru a preveni transmiterea prin contact și prin picături mici. Personalul care îngrijește pacientul trebuie să utilizeze măsuri de precauție de tip barieră pentru a preveni contaminarea pielii sau a membranelor mucoase. La pacienții cu boli pulmonare semnificative sau care sunt supuși unor proceduri care stimulează tusea, trebuie luate și măsuri de precauție pentru a preveni transmiterea pe calea aerului.

Unele arenavirusuri (cum ar fi febra Lassa și febra Junin în faza sa viscerotropă și virusul Machupo) și bunyavirusuri (febra hemoragică Crimeea-Congo și febra Văii Riftului) răspund la ribavirină administrată oral, cu condiția ca aceasta să fie inițiată imediat: 30 mg/kg ca doză de încărcare, urmată de 16 mg/kg la fiecare 6 ore timp de patru zile, apoi 8 mg/kg la fiecare 8 ore timp de trei zile. Eficacitatea ribavirinei în tratarea febrei hemoragice Crimeea-Congo dobândite în spital post-expunere este anecdotică.

Filovirusurile și flavivirusurile nu răspund la ribavirină. Există vaccinuri cu virusuri vii atenuate împotriva febrei hemoragice Junin și a febrei Rift Valley, iar vaccinurile împotriva febrei hemoragice Crimeea-Congo, a virusurilor Ebola și Marburg sunt în curs de studiu. De asemenea, se dezvoltă vaccinuri recombinante împotriva majorității acestor agenți patogeni (inclusiv virusul febrei Lassa, dar nu și virusul febrei hemoragice Junin). Acțiunile terapeutice care vizează sistemul hematologic sunt ineficiente sau au o eficacitate foarte limitată.

► Când să se spitalizeze

- Persoanele cu simptome compatibile cu orice febră hemoragică care au călătorit într-o regiune posibil endemică trebuie izolate pentru diagnostic și tratament simptomatic.

- Izolarea este foarte importantă deoarece bolile cauzate de unii dintre acești agenți, cum ar fi virusul Ebola, sunt extrem de transmisibile și au o rată a mortalității de 50 până la 90%.

Engin A și colab. Febra hemoragică Crimeea-Congo: implică inima? Int J Infect Dis. Mai 2009;13(3):369-73. [PMID: 189890852] Mohamadzadeh M și colab. Cum luptă virusurile Ebola și Marburg împotriva sistemului imunitar. Nat Rev Immunol. Iulie 2007;7(7):556-67. [PMID: 17589545]
Tasdelen Fisgin N și colab. Factori de risc pentru deces la pacienții cu febră hemoragică Crimeea-Congo. Trop Doct. Iulie 2009; 39(3):158-60. [PMID: 19535753]

Tasdelen Fisgin N și colab. Rolul ribavirinei în terapia febrei hemoragice Crimeea-Congo: utilizarea timpurie este promițătoare. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009 Aug;28(8):929-33. [PMID: 19301047]
Towner JS și colab. Virusul Ebola recent descoperit, asociat cu focarul de febră hemoragică din Uganda. PLoS Pathog. 2008 Nov;4(11):e1000212. [PMID: 19023410]

2. Dengue

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Expunerea cu șapte până la zece zile înainte de începere.

► Apariție bruscă de febră mare, frisoane, mialgie intensă, cefalee, faringită, prostrație și depresie.

► Curbă febrilă bifazică: faza inițială de trei până la șapte zile; remisie , de câteva ore până la două zile; a doua fază, de una până la două zile.

► Exantem bifazic: evanescent, apoi maculopapular, scarlatiniform, morbiliform sau cu modificări petețiale de la extremități spre trunchi.

► Leucopenie și trombocitopenie în forma hemoragică .

► Informații generale

Dengue este cauzată de un flavivirus transmis prin mușcătura țânțarului *Aedes* . Poate fi cauzată de unul dintre cele patru serotipuri răspândite pe scară largă în Tropicele Capricornului și Racului. Incidența anuală este estimată la 50 până la 100 de milioane de cazuri de dengue și câteva sute de mii de cazuri de febră hemoragică dengue, un număr care este în creștere din cauza factorilor climatici, a călătoriilor și a urbanizării. Perioada de incubație este de trei până la 15 zile (de obicei șapte până la 10). Atunci când virusul este introdus într-un grup susceptibil, aproape întotdeauna călători

fases aguda y convaleciente. También es posible cultivar el virus, lo cual se ha realizado en casos de epidemias. Cada vez se emplean más pruebas rápidas con protocolos de reacción en cadena de polimerasa e inmunoanálisis de anticuerpos monoclonales contra los antígenos virales circulantes.

viremici, apar focare epidemice în 50 până la 70% din cazuri. Dengue este endemică în sudul Văii Rio Grande și în zonele adiacente, unde 40% din populația din Brownsville, Texas, prezintă dovezi serologice ale unei infecții anterioare, iar virusul este detectat în larvele de țânțari la 30% dintre rudele care locuiesc în aceeași gospodărie.

În ultimii 20 de ani, epidemii severe de febră hemoragică dengue (serotipul 3) au avut loc în Africa de Est, Sri Lanka și America Latină. În general, cele mai severe forme ale acestei boli (febra hemoragică și șocul) sunt mai puțin frecvente în America decât în Asia. Primul focar de febră hemoragică dengue în Statele Unite continentale a avut loc în 2005. Acest focar a fost binațional și a afectat peste 6.000 de persoane din Brownsville, Texas, și Matamoros, Mexic.

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Un istoric de călătorie într-o zonă endemică de dengue în primele 14 zile de la debutul simptomelor este util în stabilirea unui diagnostic de dengue. Infecția cu această boală poate varia de la asimptomatică la febră hemoragică severă și șoc care pune viața în pericol (sindromul de șoc dengue). Febra dengue este aproape întotdeauna o boală febrilă bifazică, nespecifică, autolimitată. Boala este mai severă și are un debut mai rapid la adulți. După o perioadă de incubație de patru până la cinci zile, apare brusc febră, frisoane și dureri de cap, spate și extremități, însoțite de dureri în gât, prostrație și stare generală de rău. Poate fi prezentă roșeață a conjunctivei. Inițial, pielea apare înroșită sau pătată, dar la trei până la patru zile după ce febra dispare, se dezvoltă o erupție maculopapulară, care se răspândește pe palme și tălpi în până la 50% din cazuri. Pe măsură ce erupția dispare, încep să apară grupuri de peteșii pe suprafețe mari ale extremităților. Până la 25% din cazuri pot prezenta semne de afectare cardiacă. Febra dengue este adesea complicată de hepatită acută fulminantă în până la 5% din cazuri.

Febra hemoragică dengue este mai frecventă la copiii care trăiesc în regiuni endemice și este mai probabil să apară în infecțiile secundare și infecțiile cu serotipul 2. Semnele de sângerare, cum ar fi vânătăile, sângerările gastrointestinale și sângerările nazale, apar la câteva zile după debutul bolii. Simptomele cel mai des observate în subgrupul de pacienți cu febră hemoragică includ agitație, sângerări nazale și dureri abdominale. Complicațiile gastrointestinale, inclusiv sângerarea, sensibilitatea de rebound și ascita, sunt mai frecvente în febra hemoragică dengue și necesită observație într-o unitate de terapie intensivă.

Un subgrup de pacienți, adesea cu infecții secundare , suferă de sindromul de șoc dengue, care este însoțit de febră acută, manifestări hemoragice și scurgeri capilare pronunțate; aceasta din urmă se manifestă sub formă de revărsate pleurale și ascită, existând o tendință de a dezvolta șoc. Deși este dificil să se facă distincția între această infecție și malarie, febră galbenă sau gripă, erupția cutanată crește probabilitatea apariției dengue. Durerea abdominală persistentă însoțită de vărsături, scăderea nivelului de conștiență și hipotermia ar trebui să ridice îngrijorări cu privire la sindromul de șoc dengue. Leziunile renale acute cauzate de dengue apar aproape întotdeauna în asociere cu sindromul de șoc dengue și sunt asociate cu o mortalitate ridicată.

Este dificil să se facă diferența între febra dengue și alte boli febrile în zonele endemice. Febra dengue este de obicei asociată cu neutropenie și trombocitopenie, precum și cu mialgie, artralgie/artrită și letargie la adulți.

B. Date de laborator

Leucopenia este caracteristică, iar transaminazele sunt adesea crescute în febra dengue febrilă. Trombocitopenia, fibrinoliza crescută și hemoconcentrația sunt mai frecvente în forma hemoragică a bolii. Anomaliile funcției hepatice sunt aproape universale. Natura nespecifică a acestei boli necesită teste diagnostice, aproape întotdeauna cu IgM sau IgG prin ELISA, după faza febrilă. De asemenea, este posibil să se obțină virusul din sânge în timpul fazei acute. În primele zile de infecție, PCR sau detectarea proteinei virale specifice NS1 prin ELISA este diagnostică. Imunohistochimia este, de asemenea, utilizată pentru detectarea antigenului în probele de țesut. Deoarece rata de sedimentare a eritrocitelor este normală în majoritatea cazurilor, o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor poate fi utilă în diagnosticul diferențial. În febra hemoragică dengue, radiografiile toracice arată infiltrate și efuziuni care urmează evoluția anomaliilor de laborator.

Complicații

Cele mai frecvente complicații sunt pneumonia; insuficiența măduvei osoase; hepatita; irita, hemoragiile retiniene și maculopatia; orhita; și ooforita. Depresia și oboseala cronică au fost, de asemenea, raportate, în special la femeile în vârstă. Complicațiile neurologice (cum ar fi encefalita, sindromul Guillain-Barré, neuropatia frenică, hematomul subdural și mielita transversă) sunt mai puțin frecvente, deși complicațiile encefalitei sunt raportate cu o frecvență tot mai mare. Anemia aplastică și sindromul hemofagocitar sunt complicații foarte rare.

Suprainfecția bacteriană este mai frecventă la vârste înaintate, febră mare, sângerări gastrointestinale, nefropatie sau stare mentală alterată.

► Tratament

Tratamentul implică administrarea adecvată de lichide (soluție Ringer lactat pentru șoc moderat sever și coloizi pentru cazuri mai severe), produse sanguine, vasopresoare și paracetamol în loc de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pentru ameliorarea durerii. Activitățile sunt reluate treptat în timpul convalescenței prelungite. Tratamentul endoscopic permite evaluarea și tratarea sângerărilor gastrointestinale, deși injectarea de agenți sclerozanți nu este benefică în aproape nicio etapă a febrei hemoragice dengue. Numărătoarea trombocitelor nu reflectă cu exactitate sângerările severe. Cu toate acestea, transfuzia de trombocite trebuie luată în considerare în cazurile de trombocitopenie severă (<10.000/μL) sau când există dovezi de sângerare. Monitorizarea hemoconcentrației poate ajuta la anticiparea complicațiilor febrei hemoragice dengue sau ale sindromului de șoc.

Eficacitatea corticosteroizilor în tratamentul febrei dengue nu a fost demonstrată. Există dovezi anecdotice privind eficacitatea globulinei anti-D intravenoase pentru tratamentul febrei hemoragice dengue.

► Prognoză

Cazurile fatale sunt rare, dar apar, în special în timpul focarelor, cu decese ocazionale cauzate de hepatită fulminantă. Insuficiență renală în sindromul de șoc

► Prevenirea

Măsurile preventive disponibile includ controlul țânțarilor prin supraveghere și utilizarea de repelenți, în special în timpul expunerii dimineața devreme sau după-amiaza târziu. Recoltarea de probe de sânge este imperativă, mai ales în zonele endemice, deoarece febra dengue se răspândește.

Vaccinul tetravalent cu virus atenuat, precum și vaccinul cu virus himeric sunt în curs de studiu și în studii clinice.

Lee IK și colab. Caracteristici clinice, factori de risc și rezultate la adulții care prezintă febră hemoragică dengue complicată de insuficiență renală acută. Am J Trop With Hyg. 2009 Apr;80(4):651-5. [PMID: 19346394]
Matlani M et al. Encefalita dengue: o entitate comună acum în regiunile predispuse la dengue. Prea mult Doct. 2009 Apr;39(2):115-6. [PMID: 19299303]
Potts JA și colab. Caracteristici clinice și de laborator care disting febra dengue de alte boli febrile la populațiile endemice. Too Med Int Health. 2008 Nov;13(11):1328-40. [PMID: 18803612]
Rocha C și colab. Îmbunătățirea indicatorilor spitalici după schimbările în gestionarea cazurilor de dengue în Nicaragua. Am J Trop With Hyg. 2009 august;81(2):287-92. [PMID: 19635885]
Webster DP și colab. Progrese către un vaccin împotriva febrei dengue. Lancet Infect Dis. 2009 noiembrie;9(11):678-87. [PMID: 19850226]
Webster-Smith A și colab. Expansiunea geografică a febrei dengue: impactul

fases aguda y convaleciente. También es posible cultivar el virus, lo cual se ha realizado en casos de epidemias. Cada vez se emplean más pruebas rápidas con protocolos de reacción en cadena de polimerasa e inmunoanálisis de anticuerpos monoclonales contra los antígenos virales circulantes.

călătoriilor internaționale. Med Clin North Am. 2008 Nov;92(6): 1377-90. [PMID: 19061757]

Yadav SP și colab. Controlul sângerărilor masive în febra hemoragică dengue cu trombocitopenie severă prin utilizarea intravenoasă de globuline anti-D. Pediatr Blood Cancer. Decembrie 2008;51(6):812-3. [PMID: 18683235]

3. Hantavirus

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Este transmis por roedores și cauza dos sindroms clíni cos.
- Fiebre hemorrágica con sindrom renal (HFRS, febră *hemoragică cu sindrom renal):* boala de levă a gravă.
- Sindromul pulmonar cu hantavirus: rată a mortalității de 40%.
- Ribavirina este utilizată cu unele rezultate bune în febra hemoragică cu sindrom renal.

► Informații generale

Hantavirusurile sunt bunyavirusuri ARN provenite de la rozătoare, cu mai multe serotipuri. Acestea diferă în funcție de tipul de gazdă rozătoare, distribuția geografică și gradul de patogenitate pentru oameni. Acestea provoacă două tipuri principale de sindroame: **febra hemoragică cu sindrom renal** și **sindromul pulmonar cu hantavirus** *(* HPS *).* Șapte hantavirusuri sunt asociate cu febra hemoragică cu sindrom renal, iar 15 cu sindromul pulmonar cu hantavirus. Virusul Sin Nombre *(Muerto Canyon, Four Corners)* este cea mai frecventă infecție cu hantavirus în Statele Unite și este principala cauză a HPS în America de Nord. Se găsește în general în sud-vestul Statelor Unite. Între 1993 și 2006, au fost raportate 438 de cazuri în 32 de state, într-o zonă aproximativ similară cu distribuția ciumei. Focare de HPS cauzate de alte tipuri de hantavirus au fost raportate din America Centrală până în America de Sud. În fiecare an, aproximativ 150.000 de cazuri ale acestor două sindroame apar la nivel mondial, iar HPS este cel mai puțin frecvent dintre ele.

Ubicuitatea hantavirusurilor este bine stabilită, infecțiile fiind raportate din America de Nord și de Sud (hantavirusuri din Lumea Nouă) până în Europa și Asia (hantavirusuri din Lumea Veche). Serotipurile virusului Hantaan provoacă febră hemoragică severă cu sindrom renal și se găsesc în principal în Coreea, China și estul Rusiei. Virusurile Seul produc o formă mai puțin severă a bolii, întâlnită în principal în Coreea și China. Virusurile Puumala și Dobrava se găsesc în Scandinavia și Europa și sunt asociate cu o prezentare mai puțin severă a sindromului, nefropatie epidemică, care se manifestă de obicei prin febră, cefalee, simptome gastrointestinale și disfuncție renală.

Aerosolii contaminați cu urină și posibil fecale de la rozătoare infectate cu hantavirus sunt considerați principalul vehicul de transmitere la oameni. Transmiterea de la om la om este neobișnuită și este asociată doar cu un singur tip, virusul Andes. Unul dintre principalii factori în transmiterea hantavirusului este activitatea ocupațională, vânătorii de capcane, pădurarii, fermierii și personalul militar fiind printre grupurile cu cel mai mare risc. Încălzirea globală și schimbările climatice par să afecteze incidența infecției cu hantavirus prin impactul asupra ecologiei rezervorului.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Febra hemoragică cu sindrom renal poate varia de la ușoară la severă. Există o perioadă de incubație de două până la trei săptămâni, urmată de o evoluție clinică tipică cu cinci etape: febrilă, hipotensivă, oligurică, diuretică și convalescență.

Sindromul pulmonar cu hantavirus (SHP) este o formă de infecție mai severă decât febra hemoragică cu sindrom renal, cu o rată a mortalității de aproximativ 40%. Evoluția clinică a sindromului pulmonar cu hantavirus este împărțită în trei faze: faza febrilă prodromală, faza cardiopulmonară și faza de convalescență. Există o perioadă de incubație de 14 până la 17 zile, urmată de o fază prodromală de trei până la șase zile, timp în care apar mialgie, stare generală de rău și febră cu debut brusc în absența tusei sau a unei răceli comune. Alte simptome precoce includ tulburări gastrointestinale, cefalee și frisoane. Faza cardiopulmonară este caracterizată prin debutul acut al edemului pulmonar. În această etapă, tusea este aproape întotdeauna prezentă, iar manifestările gastrointestinale pot domina tabloul clinic. În cazurile severe, se observă depresie miocardică. Pot apărea leziuni renale acute și miozită. La unii supraviețuitori ai sindromului pulmonar cu hantavirus se pot dezvolta tulburări neuropsihologice.

Acestea includ hemoconcentrația, valori crescute ale lactat dehidrogenazei , lactatului seric și enzimelor hepatice. Trombocitopenia și leucocitoza precoce sunt observate atât în febra hemoragică cu sindrom renal, cât și în HPS. HPS se poate manifesta prin leucocitoză, atingând valori de până la 90.000 de celule/µL, și prezența imunoblastelor. Viremia din infecția cu hantavirus este pe termen scurt, iar ARN-ul viral nu este ușor detectat în sânge sau urină. Un test de fluorescență indirectă și un test imunosorbent legat de enzime sunt disponibile pentru detectarea anticorpilor IgM specifici sau IgG specifici cu afinitate scăzută împotriva virusului. Un test de neutralizare a reducerii plăcii este standardul de aur pentru studiile serologice și este utilizat pentru a diferenția între speciile de hantavirus; acest test este efectuat într-un laborator cu măsuri optime de biosecuritate (nivelul 3).

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Expunerea într-o zonă endemică (zonele tropicale din America Centrală și de Sud, precum și Africa, dar nu și Asia).
- Apariție bruscă a durerilor de cap severe, durerilor la nivelul extremităților inferioare și tahicardiei.
- Remisie scurtă (o zi), urmată de bradicardie, hipotensiune arterială , icter, tendință hemoragică.
- Proteinurie, leucopenie, bilirubinemie, bilirubinurie.
- Reacții neobișnuite și potențial letale la vaccin .

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial pentru un sindrom febril acut observat în febra hemoragică cu sindrom renal sau în stadiul incipient al febrei hemoragice pulmonare (PHF) include febrele pătate, leptospiroza și dengue. PHF trebuie diferențiată de alte infecții respiratorii cauzate de alte microorganisme, cum ar fi *Legionella, Chlamydia* și *Mycoplasma.* Infecția cu virusul Coxsackie trebuie, de asemenea, luată în considerare în diagnosticul diferențial.

fases aguda y convaleciente. También es posible cultivar el virus, lo cual se ha realizado en casos de epidemias. Cada vez se emplean más pruebas rápidas con protocolos de reacción en cadena de polimerasa e inmunoanálisis de anticuerpos monoclonales contra los antígenos virales circulantes.

► Tratament

Tratamentul este de susținere. Ribavirina intravenoasă a fost utilizată cu un oarecare succes în febra hemoragică cu sindrom renal (virusul Hantaan), dar studiile efectuate în HPS sugerează că nu este eficientă. Trebuie luat în considerare suportul cardiorespirator cu medicamente vasopresoare și uneori oxigenare extracorporală cu membrană. Utilizarea corticosteroizilor pentru tratarea febrei hemoragice cu sindrom renal și a HPS sever este anecdotică.

► Prevenirea

Întrucât se crede că infecția apare prin inhalarea deșeurilor de rozătoare, măsurile preventive vizează eradicarea rozătoarelor din locuințe, precum și evitarea expunerii la excremente de șoarece în zonele rurale, inclusiv în instalațiile de servicii forestiere.

Guan P și colab. Investigarea efectelor variabilelor climatice și ale rezervorului asupra incidenței febrei hemoragice cu sindrom renal în orașul Huludao, China: o analiză a datelor pe 17 ani bazată pe modelul ecuației structurale. BMC Infect Dis. 8 iulie 2009;9:109. [PMID: 19583875]

Klempa B. Hantavirusurile și schimbările climatice. Clin Microbiol Infect. Iunie 2009;15(6):518-23. [PMID: 19604276]

Rivers MN și colab. Sindromul pulmonar cu hantavirus în Texas: 1993-2006. South Med J. Ianuarie 2009;102(1):36-41. [PMID: 19077779]

Wang M și colab. Răspunsul imun celular la proteina nucleocapsidă a virusului Hantaan în faza acută a febrei hemoragice cu sindrom renal: corelație cu severitatea bolii. J Infect Dis. 15 ianuarie 2009;199(2):188-95. [PMID: 19072554]

► Generalități

Febra galbenă este o infecție zoonotică cu flavivirus transmisă de *Aedes* și alți țânțari de junglă. În Africa, apare atât în cicluri urbane, cât și în cicluri de junglă, în timp ce în America de Sud, apare în principal în cicluri de junglă (studiile genetice sugerează că provine din comerțul cu sclavi de acum 300 până la 400 de ani). Epidemiile s-au răspândit în zonele temperate în timpul anotimpurilor mai calde.

Țânțarul transmite infecția mușcând mai întâi o persoană infectată și apoi o persoană susceptibilă, după ce virusul s-a multiplicat în corpul insectei. Perioada de incubație la om este de trei până la șase zile. Adulții și copiii au o susceptibilitate echivalentă, deși ratele de atac sunt cele mai mari în rândul bărbaților adulți, datorită obiceiurilor lor ocupaționale. Între 5 și 50% dintre infecții sunt asimptomatice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Formă ușoară. Simptomele includ stare generală de rău, cefalee, febră, durere retroorbitală, greață, vărsături și fotofobie. Pot fi prezente și bradicardie relativă, injecție conjunctivală și înroșirea feței.

2. Formă severă. În aproximativ 15% din cazuri, infecția este severă. Simptomele inițiale sunt similare cu cele ale formei ușoare, dar o scurtă remisie care durează de la câteva ore până la câteva zile este urmată de o „perioadă de intoxicație", care se manifestă prin febră și bradicardie relativă (semnul Faget), hipotensiune arterială, icter, hemoragie (din tractul digestiv, nas sau gură), precum și delir, care poate evolua spre comă.

B. Date de laborator

Leucopenia apare, deși nu este întotdeauna prezentă inițial. Este însoțită de nefropatie cu proteinurie, care uneori atinge 5 până la 6 g/l și de obicei se rezolvă complet odată cu recuperarea. Nivelurile enzimelor hepatice și ale bilirubinei pot fi semnificativ anormale, iar nivelul aspartat aminotransferazei (AST *)* este aproape întotdeauna dublu față de cel al alanin aminotransferazei (ALT *)* . Timpul de protrombină este, de asemenea, crescut. Diagnosticul serologic se stabilește în principal prin măsurarea nivelurilor de IgM folosind un test ELISA de captură în timpul...

Diagnostic diferențial

Poate fi dificil să se facă distincția între febra galbenă și hepatită, malarie , leptospiroză, febră recurentă transmisă de păduchi și alte febre hemoragice, bazându-se exclusiv pe constatările clinice. Albuminuria este o caracteristică constantă la persoanele cu febră galbenă, iar prezența acesteia ajută la diferențierea bolii de alte hepatite virale. Confirmarea serologică este de obicei necesară.

► Tratament

Nu există un tratament antiviral specific disponibil; prin urmare, măsurile terapeutice vizează ameliorarea simptomatică și gestionarea complicațiilor. Dacă zona nu este endemică, pacientul trebuie izolat de țânțari pentru a preveni transmiterea, deoarece sângele în faza acută este potențial infecțios.

► Prognoză

Rata mortalității pentru forma severă este de 20 până la 50%, iar decesul survine cel mai frecvent între a șasea și a zecea zi. La supraviețuitori, temperatura revine la normal până în a șaptea sau a opta zi. Prognosticul pentru orice caz individual este inițial rezervat, deoarece adesea se deteriorează brusc. Semnele mai puțin favorabile includ sughiț refractar, vărsături negre abundente, melenă, anurie, icter și niveluri crescute de aspartat aminotransferază. Convalescența este prelungită și include una până la două săptămâni de slăbiciune. Infecția conferă imunitate pe viață celor care se recuperează.

► Prevenirea

Transmiterea este prevenită prin controlul țânțarilor. Vaccinul cu virus viu este extrem de eficient și trebuie administrat persoanelor bine imunizate cu vârsta peste nouă luni, care locuiesc sau călătoresc în regiuni endemice. Revaccinarea la fiecare 10 ani este recomandată pentru persoanele cu expunere continuă. Au fost raportate reacții induse de vaccin, inclusiv boli neurotrope (sindromul asemănător encefalitei) și boli viscerotrope (asemănătoare febrei galbene și un grup de boli febrile cu patru decese raportate în Peru în 2007) (în special în rândul pacienților cu vârsta peste 60 de ani și al persoanelor cu disfuncții ale sistemului imunitar, inclusiv disfuncție a timusului). Persoanele în vârstă nu trebuie vaccinate, iar cele cu disfuncții ale sistemului imunitar nu trebuie vaccinate în niciun caz, deși persoanele infectate cu HIV cu un număr ridicat de CD4 pot primi vaccinul cu o rată a efectelor adverse de 3%. Siguranța vaccinului la femeile însărcinate nu a fost documentată și este, de asemenea, important ca aceste femei să evite călătoriile în zone endemice (Capitolul 30). Eradicarea este dificilă din cauza ciclului silvatic (menținut în principal la primatele neumane).

Vaccinul împotriva virusului febrei galbene prezintă omologie genetică cu antigenul melanomului, iar într-un studiu retrospectiv , pacienții care au primit acest vaccin au prezentat un risc scăzut de a dezvolta melanom la 10 ani de la aplicarea sa.

Barrett AD și colab. Vaccinul împotriva febrei galbene - cum funcționează și de ce apar cazuri rare de evenimente adverse grave? Curr Opin Immunol. 2009 iunie;21(3):308-13. [PMID: 19520559]

fases aguda y convaleciente. También es posible cultivar el virus, lo cual se ha realizado en casos de epidemias. Cada vez se emplean más pruebas rápidas con protocolos de reacción en cadena de polimerasa e inmunoanálisis de anticuerpos monoclonales contra los antígenos virales circulantes.

Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Febră galbenă. JAMA. 27 august 2008; 300(8):986. [PMID: 18728274]
Mastrangelo G și colab. Vaccinul împotriva febrei galbene 17D protejează împotriva melanomei ? Vaccin. 22 ianuarie 2009;27(4):588-91. [PMID: 19010368]
Veit O și colab. Studiul de cohortă elvețian HIV. Imunogenitatea și siguranța vaccinării împotriva febrei galbene la 102 pacienți infectați cu HIV. Clin Infect Dis. 1 martie 2009;48(5):659-66. [PMID: 19191654]
Whittembury A și colab. Boala viscerotropă în urma vaccinării împotriva febrei galbene în Peru. Vaccin. 9 octombrie 2009;27(43):5974-81. [PMID: 19679215]

5. Encefalita cauzată de căpușe (acariene)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Encefalita cu flavivirus a fost observată în estul, centrul și ocazional nordul Europei, precum și în Asia.
- Se transmite prin căpușe sau prin ingerarea de lapte nepasteurizat.
- Sechelele neurologice pe termen lung apar în 2 până la 25% din cazuri.
- Tratamentul este în principal de susținere.
- Prevenirea se bazează pe evitarea expunerii la căpușe, pasteurizarea laptelui și administrarea vaccinurilor.

► Informații generale

Encefalita transmisă de căpușe (ETC) este o infecție cu flavivirus cauzată de virusul encefalitei transmise de căpușe (ETC). Această infecție este endemică în Rusia și Europa de Est și Centrală, dar au apărut cazuri și în Europa de Vest, China și Japonia. Se estimează că aproximativ 10.000 până la 12.000 de cazuri apar anual în unele regiuni din Europa și Marea Baltică, cu creșteri anuale despre care se crede că sunt legate de un diagnostic mai precis, schimbările climatice și obiceiurile personale sau sociale. ETC este cea mai răspândită de la sfârșitul primăverii până în toamnă. Este aproape întotdeauna cauzată de contactul cu căpușe infectate, deși ingerarea de lapte nepasteurizat de la bovine viremice poate, de asemenea, transmite infecția. Se consideră că creșterea numărului de cazuri din ultimii 20 de ani se datorează politicilor agricole care modifică utilizarea terenurilor, prevalența gazdei, factorii climatici și comportamentul uman (inclusiv utilizarea pesticidelor). Perioada de incubație este de șapte până la 14 zile pentru infecțiile transmise de căpușe, dar numai de trei până la patru zile pentru infecțiile transmise prin ingerarea de lapte. Rozătoarele mici sunt principalul rezervor al virusului ETC; oamenii sunt gazde accidentale. Vectorii pentru majoritatea cazurilor sunt *Ixodes ricinus* (găsit în cea mai mare parte a Europei, inclusiv Turcia, Iranul și Caucazul) și *Ixodes persulcatus* (cu o distribuție de tip centură din Europa Centrală până în China și Japonia).

Virusurile înrudite găsite în estul și centrul-vest al Statelor Unite includ agentul Powassan și virusul căpușei (acarianului) de cerb.

că prevalența crescută a acestui tip de căpușă în țara respectivă este cauza numărului de cazuri ale acestor două tipuri de virus care sunt serologic imposibil de distins.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea cazurilor sunt subclinice, iar multe imită un sindrom asemănător gripei. Tabloul clinic are două variante: subtipul vestic, care apare în principal în timpul toamnei și este mai sever la vârstnici, și subtipul estic, care este mai sever la copii.

Subtipul vestic este bifazic prin natura sa, iar după două până la zece zile de febră (aproape întotdeauna însoțită de stare generală de rău, dureri de cap și mialgii), un interval asimptomatic de una până la 21 de zile dă loc unei a doua faze cu febră urmată de simptome neurologice. Subtipul estic este progresiv și nu are un interval asimptomatic . Manifestările neurologice variază de la cefalee febrilă (până la 50% din cazurile de subtip estic) la meningită aseptică și encefalită cu sau fără mielită (predominant a cornului cervical anterior) și paralizie spinală (aproape întotdeauna flască). Există, de asemenea, o variantă mieloradiculitică, dar este mai puțin frecventă. Co-infecția cu *Borrelia burgdorferi* (microorganismul care provoacă boala Lyme și este transmis de aceeași căpușă sau acarian) are ca rezultat o boală mai severă. Persoanele homozigote pentru o deleție de 32 pb în gena care codifică receptorul de chemokină CCR5, care îi dezactivează complet funcția, sunt mai predispuse la boală severă. Totuși, persoanele cu această mutație au rezistență naturală la infecția cu HIV, iar CCR5 este țința blocadei produse de medicamentele antiretrovirale mai noi (de exemplu, maraviroc și vicriviroc). Mortalitatea cauzată de encefalita transmisă de căpușe se datorează aproape întotdeauna edemului cerebral sau anomaliilor bulbare.

B. Diagnostic

Leucocitoza și neutrofilia sunt frecvente. Una dintre constatările anormale din lichidul cefalorahidian este pleocitoza, care poate persista până la patru luni. Neuroimagistica evidențiază leziuni hiperintense în talamus, trunchi cerebral și ganglionii bazali. Tehnicile ELISA pot detecta anticorpi IgM și IgG împotriva -virusului TBE odată ce apar simptomele neurologice. Ocazional, apar reacții încrucișate cu alte flavivirusuri sau când persoana a fost vaccinată (vezi mai jos), așa că confirmarea trebuie făcută prin detectarea anticorpilor specifici împotriva virusului TBE în lichidul cefalorahidian. Reacția de polimerizare în lanț cu transcripție inversă (RT-PCR) în sânge (la debutul bolii) sau în lichidul cefalorahidian ajută uneori la diagnostic.

Complicații

Principala sechelă a bolii este pareza, care apare în până la 10% din subtipul vestic și 25% din subtipul estic. Alte cauze de morbiditate pe termen lung includ disfuncția cognitivă prelungită și paraliziile persistente ale nervilor spinali. Sindromul postencefalitic, caracterizat prin cefalee, dificultăți de concentrare, tulburări de echilibru, disfazie, pierderea auzului și oboseală cronică, apare în ambele subtipuri. Boala progresivă a neuronului motor poate fi prezentă în subtipul estic.

Diagnostic diferențial

Aceasta include și alte cauze de meningită aseptică, cum ar fi infecțiile enterovirale, encefalita herpetică simplex și o varietate de afecțiuni patogene transmise de căpușe (acarieni), inclusiv tularemia, rickettsiile, babesioza, boala Lyme și altele cauzate de flavivirusuri.

► Tratament

Tratamentul este în mare parte simptomatic. Unii medici consideră că corticosteroizii sunt utili, dar nu există studii clinice comparative.

► Prevenirea

Există două vaccinuri cu virus TBE inactivat pentru adulți și două vaccinuri pentru copii, autorizate în Europa. Eficacitatea lor este de 99% atunci când sunt administrate corect. Schema inițială de vaccinare recomandă un an, cu rapeluri la fiecare trei până la cinci ani. Alte măsuri preventive includ evitarea contactului cu căpușele și pasteurizarea laptelui.

Kindberg E și colab. O deleție a genei receptorului chemokinic 5 (CCR5) este asociată cu encefalita transmisă de căpușe. J Infect Dis. 15 ianuarie 2008;197(2): 266-9. [PMID: 18179389]
Lindquist L și colab. Encefalita transmisă de căpușe. Lancet. 31 mai 2008; 371(9627):1861-71. [PMID: 18514730]
Sumilo D și colab. Schimbările climatice nu pot explica creșterea numărului de encefalite transmise de căpușe în țările baltice. PLoS One. 6 iunie 2007;2(6):e500. [PMID: 17551580]
Tavakoli NP și colab. Caz fatal de encefalită cauzată de virusul căpușelor de cerb. N Engl J Med. 14 mai 2009;360(20):2099-107. [PMID: 19439744]

6. Febra căpușelor (acarienilor) din Colorado

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Debutează la una până la 19 zile (în medie patru) după mușcătura de căpușă.
► Febră, frisoane, mialgie, cefalee, prostrație.
► Leucopenie, trombocitopenie.
► Al doilea episod de febră după remisie, cu o durată de două până la trei zile.

► Informații generale

Febra căpușelor din Colorado este o infecție acută cu reovirus, cu declarare obligatorie, transmisă prin mușcătura căpușei *Dermacentor andersoni.* Boala este limitată la estul Statelor Unite și Canada și este cea mai răspândită în timpul sezonului căpușelor (martie-noiembrie). Există un istoric clar de expunere sau mușcătură de căpușă în 90% din cazuri. Virusul infectează precursorii globulelor roșii din măduva osoasă, producând viremie care durează pe întreaga durată de viață a globulelor roșii infectate. Transfuziile de sânge pot fi o modalitate de transmitere.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Perioada de incubație este de trei până la șase zile. Debutul este de obicei brusc, cu febră (până la 38,9 până la 40,6°C) și, ocazional, frisoane. Predomină mialgia intensă, cefaleea, fotofobia, anorexia, greața și vărsăturile, împreună cu slăbiciune generalizată. - Constatările examenului fizic se limitează la o erupție cutanată ușoară ocazională. Simptomele acute se rezolvă în decurs de o săptămână. Remisiunea este urmată în 50% din cazuri de febră recurentă și o recidivă completă care durează două până la patru zile. Unii pacienți prezintă trei episoade de febră.

febra pătată a Munților Stâncoși , numeroase infecții virale diferite și, în contextul adecvat, febra recurentă.

B. Date de laborator

Leucopenia (2.000 până la 3.000/µL) cu deplasare la stânga și limfocite atipice apare, atingând punctul cel mai scăzut la cinci până la șase zile după debutul bolii. Poate fi prezentă și trombocitopenia. Viremia poate fi demonstrată prin inocularea șoarecilor cu sânge sau prin colorarea eritrocitelor pacientului cu anticorpi fluorescenți (cu adsorbție a virusului). Un test PCR cu transcriptază inversă poate fi utilizat pentru a detecta viremia. La două săptămâni după debutul simptomelor, IgM poate fi detectat prin ELISA de captare sau neutralizare reducătoare a plăcii, care este cea mai frecvent utilizată metodă de diagnostic.

Complicații

Meningita aseptică (în special la copii), encefalita și febra hemoragică sunt rare. Stare generală de rău persistă săptămâni sau luni. Decesul este foarte rar. Există un caz raportat de avort spontan și multiple anomalii congenitale asociate cu această infecție în timpul sarcinii.

► Tratament

Nu există un tratament specific disponibil. Ribavirina a demonstrat eficacitate într-un model animal. Se administrează antipiretice, deși aspirina trebuie evitată. Cea mai bună măsură preventivă este evitarea contactului cu căpușele.

► Prognoză

Boala se vindecă de obicei spontan și este benignă.

► Prevenirea

Esența prevenției este controlul vectorilor (căpușelor), în special din martie până în noiembrie.

Romero JR și colab. Encefalita Powassan și febra căpușelor din Colorado. Infect Dis Clin North Am. 2008 sept.;22(3):545-59. [PMID: 18755390]

Febra *Chikungunya*

Chikungunya (care înseamnă „ ceea ce se îndoaie" în limba bantu) este o infecție cu flavivirus transmisă oamenilor de *Aedes aegypti* și *Aedes albopictus* (țânțarul tigru asiatic). Deși anterior era limitată la Africa tropicală și Asia, o epidemie majoră din 2004 a răspândit boala în subcontinentul indian și nord-estul Italiei, unde rata de atac a ajuns la 50% în unele regiuni. Turiștii care călătoresc în aceste regiuni se întorc adesea cu viremie. Natura endemică a *A. aegypti* în America și introducerea *A. albopictus* în Europa și „Lumea Nouă" (America) ridică îngrijorări cu privire la o răspândire globală a acestei epidemii. Recent, au fost diagnosticate cazuri în Franța și Italia. Populația Rh-negativă pare a fi imună. Coinfecția cu *chikungunya a fost raportată* în timpul unei epidemii de febră galbenă în Sudan în 2005 și cu malarie în mai multe locații.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

După o perioadă de incubație de una până la 12 zile (în medie două până la patru), febra, cefaleea, disconfortul gastrointestinal, mialgia și artralgia sau artrita apar brusc la nivelul articulațiilor mici, mari sau atlantoaxiale. Sunt caracteristice afectarea simultană a mai mult de 10 articulații și sinovita însoțitoare (în special la nivelul încheieturii mâinii). Postura aplecată a pacienților dă numele bolii.

Simptomele articulare persistă timp de patru luni în 33% din cazuri și continuă ani de zile în 10%. O erupție maculopapulară pruriginoasă, localizată central, apare la 50% dintre pacienți, fiind buloasă și descuamativă la copii. Afectarea mucoasei apare la aproximativ 15%. Au fost raportate edeme faciale și peteșii localizate. Complicațiile neurologice, inclusiv encefalita, mielopatia, neuropatia periferică, mieloneuropatia și miopatia, sunt în general asociate cu rezultate bune. La copii, manifestările primare ale bolii includ febra, letargia, acrocianoza și eritemul, care progresează spre leziuni veziculare cu vezicule. Manifestările asemănătoare febrei hemoragice sunt neobișnuite. Coinfecția cu alte virusuri respiratorii, în special dengue, este frecventă. Decesul este rar și aproape întotdeauna asociat cu alte afecțiuni preexistente.

B. Date de laborator

Diagnosticul se stabilește prin mijloace epidemiologice și clinice. Leucopenia și trombocitopenia sunt prezente, dar rareori severe. - Creșterea markerilor inflamatori nu este legată de severitatea artritei. Radiografiile articulațiilor dureroase sunt normale.

Pentru confirmarea serologică, sunt necesare titruri IgM ridicate sau o creștere de patru ori a concentrației de IgG la pacienții convalescenți, utilizând testul ELISA. Reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă și cultura sunt rareori posibile (prin izolarea virusului în linii celulare de insecte sau mamifere sau prin inocularea țânțarilor sau șoarecilor). Cazurile suspecte din Statele Unite trebuie raportate imediat autorităților sanitare, inclusiv Diviziei de Arbovirusuri a CDC, 970-221-6400. Diagnosticul diferențial include alte boli febrile tropicale, cum ar fi malaria, dengue sau leishmanioza.

► Tratament și prevenție

Tratamentul este în mare parte simptomatic, cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Când artrita este rezistentă la tratament, se poate încerca clorochina. Nu există vaccin, iar prevenția constă în evitarea vectorilor de țânțari. Au fost documentate cazuri de transmitere verticală, dar nu s-a observat teratogenitate. Profilaxia cu imunoglobuline specifice *chikungunya* poate fi utilă la nou-născuți sau la persoanele imunocompromise.

Chandak NH și colab. Complicații neurologice ale infecției cu virusul Chikungunya. Neurol India. Martie-Aprilie 2009;57(2):177-80. [PMID: 19439849]

Couderc T și colab. Profilaxia și terapia infecției cu virusul Chikungunya . J Infect Dis. 15 august 2009;200(4):516-23. [PMID: 19572805]

Gould LH și colab. Un focar de febră galbenă cu transmitere concomitentă a virusului Chikungunya în Kordofanul de Sud, Sudan. Trans R Soc Trop Med Hyg. Decembrie 2008;1002(12):1247-54. [PMID: 18502458]

INFECȚII RESPIRATORII VIRALĂ FRECVENTĂ

1. Virusul sincițial respirator și alte paramixovirusuri

► Informații generale

Virusul sincițial respirator (VSR) este un paramixovirus care provoacă focare anuale de pneumonie, bronșiolită și traheobronșită în timpul iernii și la începutul primăverii. Majoritatea cazurilor apar la tineri, cu rate anuale de spitalizare de 17 la 1.000 de copii sub șase luni și trei la 1.000 de copii sub cinci ani. VSR provoacă, de asemenea, infecții ale tractului respirator superior și inferior la adulți. Factorii de risc la copii includ prematuritatea, greutatea mică la naștere, vârsta fragedă (în special sub șase luni), displazia bronhopulmonară, cardiopatia congenitală, nașterea post-termen și expunerea la creșe. Bolile cardiopulmonare reprezintă un factor de risc la adulți. Reinfecțiile sunt frecvente, dar de obicei ușoare. La copiii mai mari și la adulți, infecția cu virusul sincițial respirator (VSR) se manifestă aproape întotdeauna ca o infecție a tractului respirator superior și traheobronșită. Virusul pătrunde prin membranele mucoase, cum ar fi ochii sau nasul. Perioada medie de incubație este de cinci zile. Unele studii au asociat infecția cu VSR la copii cu reactivitatea respiratorie persistentă mai târziu în viață.

La pacienții imunocompromiși, cum ar fi cei cu transplant de măduvă osoasă, poate apărea pneumonie severă și există raportări de focare cu o rată ridicată a mortalității (>70%).

Alte paramixovirusuri importante care cauzează boli la om sunt metapneumovirusurile umane și virusurile paragripale. **Metapneumovirusul uman** este mai puțin frecvent și mai puțin patogen decât virusul sincițial respirator. Se pare că provoacă bronșiolită, crup, exacerbarea pneumoniei și pneumonie în timpul iernii și primăverii la copiii puțin mai mari; de asemenea, provoacă infecții ale tractului respirator inferior la adulții și vârstnicii imunocompromiși. **Virusurile paragripale , cea mai frecventă cauză a crupului, provoacă, de asemenea, infecții respiratorii la copiii foarte mici sau la vârstnici, la persoanele imunocompromise și la cei cu boli cronice.** Infecțiile **cu bocavirus** sunt descrise în secțiunea despre parvovirusuri.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În bronșiolita cauzată de virusul sincițial respirator (VSR), există proliferare și necroză a epiteliului bronșiolar, provocând obstrucție de către epiteliul detașat și creșterea secreției de mucus. Semnele includ febră ușoară, tahipnee și respirație șuierătoare. Apneea este un simptom frecvent de prezentare. Se observă hiperinflație pulmonară, scăderea schimbului de gaze și creșterea efortului respirator. La copii, VSR este o cauză frecventă a otitei medii acute și recurente. Bronșiolita cu VSR la copiii sub 13 ani este adesea însoțită de astm. Pneumonia cu VSR este o boală gravă la vârstnici și debilitați, precum și la persoanele cu un răspuns imunitar slăbit.

B. Date de laborator

Diagnosticul rapid al infecției cu VSR este posibil prin identificarea antigenului viral în spălările nazale utilizând ELISA sau testul de imunofluorescență. Cultura secrețiilor nazofaringiene sau ale tractului respirator inferior rămâne standardul de aur pentru diagnostic, deși PCR este din ce în ce mai utilizat. Infecția bacteriană concomitentă este mai puțin frecventă în țările industrializate. Infecția concomitentă cu

B. Pertussisul și alte virusuri apar la un subgrup de pacienți spitalizați pentru infecție cu virusul sincițial respirator. Depistarea virusului paragripal necesită aproape întotdeauna cultură, dar există și teste rapide de detectare a antigenului viral folosind imunofluorescență sau ELISA, precum și tehnici PCR. Cea mai bună metodă de diagnosticare a metapneumovirusului uman nu este prin reacție în lanț a polimerazei.

► Tratament și prevenție

Tratamentul infecției cu VSR constă în măsuri de susținere, inclusiv hidratare, umidificarea aerului inspirat și suport ventilator, după cum este necesar. Nici bronhodilatatoarele, nici corticosteroizii nu s-au dovedit a fi eficienți în bronșiolită, deși anumiți pacienți cu bronhospasm semnificativ sau antecedente de astm pot răspunde la

aceste medicamente. Ribavirina nebulizată poate fi luată în considerare la unii copii cu risc crescut, în stare critică (de exemplu, cei cu răspuns imun slab, boli pulmonare sau cardiace congenitale subiacente și insuficiență respiratorie severă), dar dovezile eficacității sale nu sunt bine documentate, iar acest tratament este costisitor și incomod. Macrolidele nu s-au dovedit a fi utile la sugarii și copiii cu infecții ale tractului respirator inferior cu VSR.

La adulții cu risc crescut, cum ar fi pacienții cu antecedente de transplant de măduvă osoasă, se poate lua în considerare ribavirina. Cu toate acestea, femeile însărcinate, inclusiv cele care lucrează în spitale, trebuie să evite contactul cu acest medicament. De asemenea, terapia cu surfactanți nu s-a dovedit a fi eficientă. Imunoterapia pasivă este, de asemenea, ineficientă în tratarea infecțiilor acute la copii. Combinația dintre imunoglobulina G (RSVIG) *împotriva virusului sincițial respirator (VSR)* și ribavirină a fost utilă în unele studii necomparative efectuate pe adulți infectați care au suferit un transplant de măduvă osoasă. În Statele Unite, RSVIG nu mai este disponibilă și a fost înlocuită de palivizumab, un anticorp monoclonal împotriva virusului sincițial respirator. Palivizumab este recomandat profilactic (15 mg/kg pe lună parenteral în timpul sezonului de transmitere maximă) la sugarii cu factori de risc crescut, cum ar fi cardiopatia congenitală. Este probabil ca utilizarea moleculelor mici de ARN inhibitoriu și a anticorpilor monoclonali de nouă generație, cum ar fi motavizumab, să fie studiată în viitor.

Vaccinul cu virus viu atenuat nu a demonstrat o protecție clinică semnificativă sau o imunogenitate suficientă la adulți, iar utilizarea sa la copii ridică îngrijorări. Pentru prevenția în spitale, este important să se stabilească un diagnostic rapid, să se practice spălarea mâinilor, să se izoleze pacientul contagios și, eventual, să se implementeze imunizarea pasivă. Una dintre metodele terapeutice investigate împotriva infecțiilor cu metapneumovirus uman și parainfluenzavirus este ribavirina. În unele țări, utilizarea vaccinului pneumococic conjugat pare să reducă incidența pneumoniei concomitente legate de infecțiile virale la copii. Un studiu clinic randomizat a arătat că imunizarea cu un vaccin cu subunitate A a virusului sincițial respirator la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este sigură și imunogenă. Sunt necesare studii suplimentare privind eficacitatea.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Activitatea virusului sincițial respirator - Statele Unite, iulie 2007 - decembrie 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 19 decembrie; 57(50):1355-8. [PMID: 19092759]

Duncan CB și colab. Factori de risc pentru insuficiența respiratorie asociați cu infecția cu virusul sincițial respirator la adulți. J Infect Dis. 15 octombrie 2009; 200(8):1242-6. [PMID: 19758094]

Hall CB și colab. Povara infecției cu virusul sincițial respirator la copiii mici. N Engl J Med. 5 februarie 2009;360(6):588-98. [PMID: 19196675] Johnstone J și colab. Infecția virală la adulții spitalizați cu pneumonie dobândită în comunitate: prevalență, agenți patogeni și prezentare. Chest. Decembrie 2008;134(6):1141-8. [PMID: 18689592]

Langley JM și colab. Un studiu de evaluare a dozelor unui vaccin cu subunități împotriva virusului sincițial respirator de subtip A, cu și fără adjuvantare cu fosfat de aluminiu, la adulți cu vârsta > 65 de ani. Vaccine. 25 septembrie 2009;27(42):5913-9. [PMID: 19651171]

2. Gripa sezonieră

BAZA DIAGNOSTICULUI

- De obicei, are un model epidemic.
- Debut brusc cu febră, frisoane, stare generală de rău, tuse, coriza și mialgii.
- Durere, febră și prostrație disproporționate față de simptomele catarale.
- Leucopenie.

► Informații generale

Virusul gripal (un ortomixovirus) provoacă o boală extrem de contagioasă, transmisă pe cale respiratorie. Transmiterea are loc în principal prin picături respiratorii, mai degrabă decât prin fomite sau contact direct. Există trei tipuri de virus gripal. Tipul A infectează o mare varietate de mamifere (oameni, porci, cai etc.) și păsări, în timp ce tipurile B și C infectează aproape exclusiv oamenii. Virusurile de tip A sunt subdivizate în continuare în funcție de proteinele hemaglutinină (H) și neuraminidază (N) exprimate pe suprafața lor. Există 16 subtipuri de hemaglutinină și nouă subtipuri de neuraminidază. Epidemiile anuale apar de obicei toamna sau iarna (deși focare sporadice apar vara în diferite regiuni nordice, cum ar fi Alaska). În medie, epidemiile afectează între 10 și 20% din populația lumii în fiecare an și sunt în mod caracteristic rezultatul unor variații antigenice frecvente și mici ale virusului - variabilitate antigenică - care sunt mai frecvente la virusurile gripale A. Pandemiile, pe de altă parte (asociate cu o mortalitate mai mare), apar la intervale mai lungi și mai variabile (decenii) ca o consecință a unor reorganizări genetice majore ale virusului (deplasare antigenică) sau a mutației unui virus animal care se adaptează la oameni (așa cum s-a întâmplat în cazul pandemiei din 1918 și al modificărilor proprietăților virusului H1N1). În prezent, principalele virusuri gripale circulante sunt subtipurile de origine umană A (H1N1 și H3N2) și tipul B. În martie 2009, un nou virus gripal A de origine porcină (H1N1) cu potențial pandemic a apărut în Mexic și s-a răspândit rapid în America de Nord și în restul lumii. În plus, există un subtip aviar înalt patogen (H5N1) care a provocat infecții umane ocazionale în Asia și Europa în ultimul deceniu și rămâne o cauză majoră de îngrijorare globală. Infecțiile sezoniere cu virusul gripal sunt descrise mai jos, în timp ce gripa aviară și varianta H1N1 din 2009 sunt analizate în alte secțiuni.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Virusurile gripale umane de tipuri antigenice A și B produc infecții clinic identice , în timp ce tipul C produce o boală mai ușoară. Perioada de incubație este de obicei de una până la patru zile. La persoanele nevaccinate, gripa tipică necomplicată începe brusc. Simptomele includ febră, frisoane, stare generală de rău, mialgie, durere retrosternală, dureri de cap, congestie nazală și ocazional greață. Febra durează de una până la șapte zile (de obicei trei până la cinci). Apar coriza, tusea neproductivă și faringită. Adulții în vârstă se pot prezenta doar cu letargie și confuzie, adesea fără febră sau simptome respiratorii. Semnele includ roșeață și umflare faringiană ușoară, înroșirea feței și eritem conjunctival. Poate fi prezentă o mărire moderată a ganglionilor limfatici cervicali. Prezența febrei (>38,2°C) și a tusei în timpul sezonului gripal este un factor de diagnostic foarte important pentru această infecție la persoanele cu vârsta peste patru ani.

B. Date de laborator

Adesea este însoțită de leucopenie, dar poate fi prezentă și leucocitoza. Uneori se găsește și proteinurie. Virusul poate fi cultivat din tampoane faringiene sau spălări nazale prin inoculare în ouă embrionate sau culturi celulare. Testele rapide de imunofluorescență

și testele imunoenzimatice sunt din ce în ce mai utilizate pentru a detecta antigenele gripale din tampoane nazale sau faringiene; cu toate acestea, sensibilitatea lor...

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

Fiabilitatea testelor este insuficientă (60 până la 80%) și foarte puțini pot distinge între gripa A și B. Tehnicile cu acid nucleic (PCR) sunt și mai puțin accesibile. Anticorpii care inhibă hemaglutinarea și fixarea complementului apar în timpul celei de-a doua săptămâni. În viitor, microarray-urile vor fi utilizate pentru a monitoriza răspândirea variantelor patogene ale virusului.

Complicații

Virusul gripal provoacă necroza epiteliului respirator, ceea ce predispune la infecții bacteriene secundare. La rândul lor, enzimele bacteriene (de exemplu, proteaze, compuși asemănători tripsinei, streptokinaza) activează virusul gripal. Complicațiile frecvente includ sinuzita acută, otita medie, bronșita purulentă și pneumonia. Copiii (6-59 de luni), femeile însărcinate, vârstnicii (65 de ani și peste) și persoanele cu alte afecțiuni medicale preexistente (inclusiv cei cu boli de inimă și plămâni și persoanele infectate cu HIV) prezintă un risc ridicat de a dezvolta complicații.

Pneumonia gripală primară poate apărea, în special la pacienții cu boli cardiovasculare și la femeile însărcinate, cu o rată a mortalității ridicată. Pneumonia bacteriană secundară, adesea cauzată de pneumococ sau, mai rar, de stafilococ sau *Haemophilus, este frecventă.* Pericardita și miocardita sunt, de asemenea, mai puțin frecvente . Rabdomioliza este o complicație tardivă neobișnuită.

Sindromul Reye (steatoză hepatică cu encefalopatie) este o complicație rară și gravă a gripei (de obicei tip B) și a altor infecții virale (de exemplu, varicelă), în special la copiii mici. Constă în insuficiență hepatică cu progresie rapidă și encefalopatie, cu o rată a mortalității de 30%. Patogeneza este necunoscută, dar sindromul este asociat cu utilizarea aspirinei într-o varietate de infecții virale. La două până la trei săptămâni de la debutul infecției virale, se dezvoltă hipoglicemie, aminotransferaze serice crescute și amoniac în sânge, timp de protrombină prelungit și stare mentală alterată. Histopatologic, periferia lobulilor hepatici prezintă infiltrare grasă marcată și depleție de glicogen. Tratamentul este de susținere și vizează reducerea edemului cerebral. Alte complicații encefalopatice ale gripei sunt, de asemenea, rare și includ encefalopatie acută necrozantă cu coagulare intravasculară diseminată și furtună citokinică, care se agravează cu anumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (diclofenac și acid mefenamic) și encefalopatie acută cu convulsii febrile asociate cu teofilină. Gripa pare a fi un declanșator rar al sindromului Guillain-Barré.

► Tratament

Mulți pacienți cu gripă preferă să stea la pat. Aceștia pot utiliza o combinație de analgezice și antitusive. Tratamentul trebuie luat în considerare atunci când tabloul clinic sugerează gripă sau când gripa este confirmată prin teste de laborator și riscul de complicații este ridicat (rezidenți ai căminelor de bătrâni, pacienți cu boli pulmonare cronice, boli cardiovasculare, boli renale sau hepatice; diabetici, persoane cu cancer activ, răspuns imunitar slab sau dificultăți de eliminare a secrețiilor respiratorii) sau atunci când locuiesc cu persoane care prezintă un risc.

Inhibitorii de neuraminidă, fie că sunt zanamivir inhalatori (două inhalări a câte 5 mg la fiecare 12 ore timp de cinci zile), fie oseltamavir oral (75 mg la fiecare 12 ore timp de cinci zile), au o eficacitate similară în tratarea tulpinilor de gripă sensibile. Studiile clinice cu aceste medicamente au arătat că reduc atât durata simptomelor, cât și complicațiile secundare, cum ar fi otita, sinuzita sau pneumonia, dar nu și rata de spitalizare sau mortalitatea. Aceste medicamente, dacă sunt administrate devreme, sunt deosebit de eficiente la pacienții cu risc crescut cu vârsta peste 12 ani. Atunci când sunt utilizate pentru perioade lungi de timp la persoanele cu un răspuns imun slăbit sau cu gripă aviară (H5N1), se poate dezvolta rezistență la inhibitorii de neuraminidă. Datele de supraveghere din mai multe regiuni din Europa și Africa au arătat o rată mai mare (>25%) de rezistență la oseltamivir în cazul virusurilor gripale de tip A. Din păcate, rezistența la oseltamivir este în creștere și în Statele Unite, în special în rândul tulpinilor de gripă de tip A (H3N2). Informațiile privind apariția globală a rezistenței la zanamivir sunt incomplete. Atât oseltamivirul, cât și zanamivirul par a fi mai puțin eficiente în tratarea gripei B decât a gripei A. Zanamivirul este parțial contraindicat la persoanele cu astm din cauza riscului de bronhospasm și nu este formulat pentru utilizare la pacienții ventilați mecanic. În mod similar, zanamivirul nu este indicat pentru tratamentul copiilor sub șapte ani. În urma lansării comerciale a ambilor inhibitori de neuraminidază, au fost raportate episoade neuropsihiatrice tranzitorii, care au dus ocazional la auto-vătămări sau deces. Pacienții care primesc aceste medicamente trebuie monitorizați pentru riscul de comportament neobișnuit, iar profesioniștii din domeniul sănătății trebuie notificați imediat dacă apare oricare dintre aceste semne. Atât amantadina, cât și rimantadina sunt inactive împotriva gripei A (H3N2) și B, dar pot fi utilizate pentru tratament în Statele Unite, în combinație cu inhibitori de neuraminidază, atunci când tulpina predominantă în comunitate este gripa A (H1N1) de origine umană.

Ribavirina (indicație neaprobată, 1,1 g zilnic, diluată la 20 mg/ml, administrată sub formă de aerosol cu particule de oxigen pe o perioadă de 12 până la 18 ore zilnic, timp de trei până la șapte zile [Tabelul 32-1]) poate fi eficientă la pacienții cu gripă A sau B severă.

Noul inhibitor de neuraminidază, peramivir, este indicat pentru administrare intravenoasă la pacienții cu H1N1 2009 (disponibil printr-o autorizație de utilizare de urgență de la *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor),* dar nu are indicații pentru gripa sezonieră.

Antibioticele trebuie utilizate doar pentru tratarea complicațiilor bacteriene. Pentru tratarea febrei la copii, se administrează paracetamol în loc de acid acetilsalicilic.

► Prognoză

Durata bolii necomplicate este de una până la șapte zile, iar prognosticul este excelent la adulții sănătoși, care nu sunt vârstnici. Bronșita purulentă și bronșiectazia pot provoca boli pulmonare cronice și fibroză care persistă pe tot parcursul vieții. Majoritatea deceselor sunt cauzate de pneumonie bacteriană, deși uneori s-au observat exacerbări ale altor boli, în special ale bolilor de inimă, contribuind la creșterea generală a mortalității. Pneumonia gripală are o rată ridicată a mortalității la femeile însărcinate și la persoanele cu antecedente de cardiopatie reumatică. În epidemiile recente, rata mortalității a fost scăzută, cu excepția persoanelor debilitate.

Dacă febra persistă mai mult de patru zile, însoțită de tuse productivă și un număr de leucocite >10.000/μL, trebuie suspectată o infecție bacteriană secundară. Pneumonia pneumococică este cea mai frecventă; pneumonia stafilococică este cea mai severă.

► Prevenirea

Imunizarea anuală cu vaccin trivalent inactivat împotriva virusului gripal este recomandată în fiecare toamnă pentru persoanele cu vârsta de 50 de ani și peste; copii (cu vârsta cuprinsă între șase luni și 18 ani); rezidenți aziluri de bătrâni; pacienți de orice vârstă cu

afecțiuni medicale cronice, inclusiv boli de inimă și plămâni, cancer activ, diabet, boli renale, boli hepatice cronice, imunodeficiențe (cum ar fi infecția cu HIV sau transplantul de organe), hemoglobinopatii, tulburări neurologice care afectează eliminarea secrețiilor respiratorii, femei însărcinate (unele limitează vaccinarea la a doua jumătate a sarcinii, deși morbiditatea este ridicată indiferent de trimestru) și contacți ai grupurilor cu risc, cum ar fi profesioniștii din domeniul sănătății, personalul de servicii și îngrijitorii copiilor sub doi ani (Capitolul 30). Pacienții cu vârsta sub nouă ani care nu au fost vaccinați anterior trebuie să primească două doze de vaccin la un interval de cel puțin patru săptămâni.

Un vaccin antigripal viu atenuat sub formă de spray nazal (vaccin antigripal *viu atenuat [LAIV])* este disponibil pentru utilizare la persoanele sănătoase cu vârsta cuprinsă între doi și 49 de ani; acest vaccin nu trebuie administrat femeilor însărcinate.

Vaccinul este contraindicat la persoanele cu hipersensibilitate bine documentată la ouăle de găină (pe baza istoricului alimentar) sau la alte componente ale vaccinului (un test cutanat poate fi efectuat de către un alergolog), la pacienții cu sindrom Guillain-Barré sau la persoanele cu boală febrilă acută până la ameliorarea simptomatică. Tratamentul concomitent cu warfarină sau glucocorticoizi nu reprezintă o contraindicație. Reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente și includ hipersensibilitate, roșeață sau indurație la locul injectării vaccinului trivalent cu virus inactivat (intramuscular), precum și simptome respiratorii atunci când - vaccinul cu virus viu atenuat este administrat intranazal.

Chimioprofilaxia poate fi luată în considerare pentru unele persoane expuse la o persoană infectată în decurs de două săptămâni de la vaccinarea cu un vaccin trivalent inactivat. Chimioprofilaxia nu este necesară în cazul vaccinului intranazal cu virus viu atenuat, deoarece conferă protecție mai rapid. Chimioprofilaxia poate fi, de asemenea, o opțiune pentru cei pentru care vaccinarea este contraindicată sau nu este disponibilă. Alte circumstanțe care pot necesita chimioprofilaxie includ focarele în unitățile de îngrijire pe termen lung, persoanele care locuiesc cu sau sunt în contact strâns cu persoane cu risc ridicat, persoanele imunocompromise care nu răspund la vaccin, persoanele nevaccinate în timpul unui răspuns la un focar într-o instituție închisă cu rezidenți cu risc ridicat și persoanele care trebuie să fie principalii respondenți la epidemii. Chimioprofilaxia împotriva gripei A și B se realizează aproape întotdeauna cu inhibitorii de neuraminidază oseltamivir (75 mg oral zilnic) și zanamivir (10 mg inhalat zilnic). Cu toate acestea, rezistența la acesta din urmă este în mare parte prevalentă în tulpinile sezoniere H1N1. Aceste medicamente scad rata de atac în rândul persoanelor nevaccinate în decurs de 48 de ore de la expunere. În Statele Unite, inhibitorii proteinei M2, sau adamantinele, cum ar fi amantadina și rimantadina, sunt eficienți împotriva tulpinilor umane de H1N1, dar nu și împotriva virusului H1N1 de origine porcină care a cauzat epidemia din 2009 (vezi mai jos). În plus, aceste medicamente nu sunt active împotriva altor virusuri gripale A (H3N2) sau B circulante, limitându-le astfel utilizarea ca agenți de primă linie. Zanamivir nu trebuie administrat ca chimioprofilaxie persoanelor cu astm, rezidenților din aziluri de bătrâni sau copiilor sub cinci ani. Chimioprofilaxia poate fi uneori continuată atâta timp cât activitatea gripală persistă în comunitate, dar costul, conformitatea și potențialul de efecte adverse limitează utilizarea sa.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Puține servicii de asistență.
- Pneumonie.
- Schimbări ale stării mentale.
- Când se suspectează o sarcină.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Gripa sezonieră: tulpini rezistente la medicamente antivirale ale virusului gripal sezonier. Disponibil la: http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/resistance.htm

Dharan NJ și colab. Infecții cu virusul gripal A(H1N1) rezistent la oseltamivir în Statele Unite. JAMA. 11 martie 2009;301(10):1034-41.

Glezen WP Practică clinică. Prevenirea și tratamentul gripei sezoniere. N Engl J Med. 11 decembrie 2008;359(24):2579-85. [PMID: 19073977]

Gooskens J și colab. Morbiditatea și mortalitatea asociate cu transmiterea nosocomială a virusului gripal A(H1N1) rezistent la oseltamivir. JAMA. 11 martie 2009;301(10):1042-6. [PMID: 19255111]

Hayden F. Dezvoltarea de noi agenți antivirali pentru tratamentul gripei: ce ne rezervă viitorul? Clin Infect Dis. 1 ianuarie 2009;48 Suppl 1:S3-13. [PMID: 19067613]

Khazeni N și colab. Revizuire sistematică: siguranța și eficacitatea chimioprofilaxiei antivirale cu durată extinsă împotriva gripei pandemice și sezoniere. Ann Intern Med. 6 octombrie 2009; 151(7):464-73. [PMID: 19652173]

Lackenby A și colab. Impactul potențial al gripei rezistente la inhibitorii de neuraminidază. Curr Opin Infect Dis. Decembrie 2008; 21(6): 626-38. [PMID: 18978531]

Skowronski DM și colab. Este justificată imunizarea antigripală de rutină la începutul sarcinii? Vaccin. 30 iulie 2009;27(35):4754-70. [PMID: 19515466]

Taubenberger JK și colab. Patologia infecțiilor cu virusul gripal. Annu Rev Pathol. 2008;3:499-522. [PMID: 18039138]

3. Gripe aviar (H5N1)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Astăzi, există cazuri excepționale la oameni, majoritatea din Asia de Sud-Est.
- Clinic indistinguibil de gripă.
- Factorii epidemiologici ajută la diagnosticare.
- Metoda de confirmare a diagnosticului constă în teste rapide de antigen.

► Generalități

Păsările de apă sunt gazdele normale ale virusurilor gripale aviare. Gripa aviară a fost descrisă pentru prima dată în Italia în 1878, dar focarul modern de gripă aviară extrem de patogenă subtip A (H5N1) a fost recunoscut în 1997 în Hong Kong și a fost urmat de primele cazuri umane confirmate. A fost efectuată o sacrificare în masă a păsărilor pentru a controla infecția. Cu toate acestea, în 2003, au apărut noi focare de gripă H5N1 la păsări, care s-au răspândit în peste 65 de țări din Asia de Est și de Sud-Est, Eurasia, Europa de Vest și de Est și Africa de Nord. Cele 442 de cazuri umane raportate până în septembrie 2005 au inclus 262 de decese (din Azerbaidjan, Bangladesh, Cambodgia, China, Djibouti, Egipt, Indonezia, Irak, Laos, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Thailanda, Turcia și Vietnam).

Deși este extrem de contagioasă în rândul păsărilor, transmiterea tulpinii H5N1 între oameni este ineficientă și inconsistentă. Drept urmare, apar doar câteva cazuri de infecție de la om la om. Au fost demonstrate și unele cazuri de transmitere la alte mamifere, cum ar fi câinii și pisicile domestice.

Majoritatea cazurilor umane apar după contactul cu păsări infectate sau suprafețe contaminate cu fecale de păsări. Deoarece infecția umană are o rată a mortalității >50% (>80% [91 din 113] în cazurile din Indonezia) și subtipul aviar H5N1 continuă să se răspândească printre păsări (multe regiuni din Asia de Sud-Est sunt considerate acum endemice pentru virus), există o îngrijorare globală că virusul ar putea suferi modificări genetice sau mutații (așa cum s-a întâmplat cu tulpina din 1918) și ar putea crește transmiterea sa între oameni, ceea ce ar putea duce la o pandemie globală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Este dificil să se distingă gripa aviară de gripa obișnuită. Este - important să se investigheze orice istoric de contact cu păsări moarte sau bolnave în ultimele 10 zile, călătorii recente în Asia de Sud-Est sau contact cu cazuri cunoscute. Semnele și simptomele includ în principal manifestări respiratorii (tuse și dificultăți de respirație), dar pot fi afectate și alte sisteme, în special dureri de cap și disconfort gastrointestinal. Boala subclinică este relativ rară. Deoarece majoritatea citokinelor sunt responsabile pentru o mare parte din datele patologice, febra prelungită și starea de rău sunt frecvente. Copiii sunt afectați în principal. Insuficiența respiratorie este cauza obișnuită a decesului. Testele rapide de antigen disponibile în prezent pe piață nu au o sensibilitate sau specificitate optimă pentru detectarea gripei H5N1, dar sunt încă testele de diagnostic de primă linie datorită disponibilității lor pe scară largă. Randamentul diagnostic poate fi îmbunătățit prin colectarea mai timpurie a probelor. Testele de reacție în lanț a polimerazei cu transcriptază inversă (RT-PCR), mai sensibile, sunt aproape întotdeauna disponibile prin intermediul departamentelor locale de sănătate. Când rezultatul inițial este negativ într-un context clinic adecvat, testul trebuie repetat. Tampoanele prelevate din faringe sau din

B. Datos de laboratorio

tractul respirator inferior sunt mai fiabile pentru detectare decât tampoanele nazale. Când se suspectează o tulpină extrem de patogenă (de exemplu, H5N1), este important să se acorde o atenție deosebită manipulării acestor probe în timpul testelor preliminare. Rezultatele pozitive trebuie raportate autorităților sanitare competente pentru investigații suplimentare (de exemplu, culturi) în laboratoare cu un nivel de biosecuritate adecvat (nivelul 3).

► Tratament

În majoritatea regiunilor geografice în care se găsesc virusurile gripale asiatice H5N1, tulpinile sunt rezistente la amantadină și rimantadină. Cu toate acestea, este posibilă recâștigarea sensibilității la aceste medicamente prin reasortiment genetic. În prezent, recomandarea de primă linie este administrarea inhibitorului de neuraminidază oseltamivir, 75 mg la fiecare 12 ore timp de cinci zile, în primele 48 de ore de la debutul bolii. La pacienții cu pneumonie sau o infecție progresivă, se poate lua în considerare o doză mai mare (150 mg la fiecare 12 ore), un tratament mai lung și posibila combinație cu rimantadină sau amantadină (în țările în care virusurile A[H5N1] sunt susceptibile la amantidină). Au fost raportate cazuri recente de rezistență la oseltamivir. Deși s-a demonstrat că zanamivirul inhalator este eficient în tratarea gripei sezoniere, nu există informații despre eficacitatea sa împotriva tulpinilor H5N1. În orice caz, acest tratament ar trebui considerat o posibilitate pentru pacienții cu gripă aviară severă, chiar dacă au trecut mai multe zile de la debutul simptomelor. De asemenea, este important să se administreze profilaxie cu 75 mg de oseltamivir zilnic, timp de șapte până la zece zile, persoanelor care locuiesc cu persoane infectate. În plus, personalul care intră în contact cu acești pacienți trebuie monitorizat pentru simptome. Două metode esențiale pentru limitarea acestei infecții sunt monitorizarea atentă a noilor cazuri umane și asigurarea unor aprovizionări suficiente cu medicamente prin stabilirea unei infrastructuri de distribuție. Metodele non-farmacologice pentru limitarea infecției includ utilizarea măștilor de față, distanțarea socială, carantina, restricțiile de călătorie și crearea anumitor infrastructuri, în special în departamentele de urgență.

► Prevenirea

Un vaccin uman împotriva gripei H5N1 este autorizat , dar nu este comercializat în Statele Unite, așa că proviziile guvernamentale sunt stocate în caz de urgență. Acest vaccin nu conține adjuvanți, deci imunogenitatea sa este moderată. Un vaccin cu emulsii ulei-în-apă ca adjuvant este disponibil în Europa.

Prevenirea expunerii la tulpinile de gripă aviară include practici igienice în timpul manipulării produselor din carne de pasăre, inclusiv spălarea mâinilor și prevenirea contaminării încrucișate, precum și gătirea acestor produse la o temperatură de până la 70°C. Nu există riscul de a contracta gripă aviară prin consumul de produse din carne de pasăre, deși există un risc asociat cu manipularea penelor sau a păsărilor din zonele endemice, motiv pentru care guvernul Statelor Unite a instituit o interdicție privind importul de carne de pasăre din aceste zone.

Gambetto A și colab. Infecția umană cu virusul gripal H5N1, extrem de patogen. Lancet. 26 aprilie 2008;371(9622):1464-75. [PMID: 18440429]

Keitel WA și colab. Pregătirea pentru o posibilă pandemie: dezvoltarea vaccinului împotriva gripei A/H5N1. Curr Opinion Pharmacol. Octombrie 2007;7(5):484-90. [PMID: 17644429]

Uyeki TM. Infecția umană cu virusul gripei aviare înalt patogene A (H5N1): o analiză a izolatelor clinice. Clin Infect Dis. 15 iulie 2009; 49(2):279-90. [PMID: 19522652]

fases aguda y convaleciente. También es posible cultivar el virus, lo cual se ha realizado en casos de epidemias. Cada vez se emplean más pruebas rápidas con protocolos de reacción en cadena de polimerasa e inmunoanálisis de anticuerpos monoclonales contra los antígenos virales circulantes.

Organizația Mondială a Sănătății. Întrebări frecvente despre gripa aviară . http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/print.html
Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor. Date privind gripa aviară. http://www.oie.int/

4. Gripa H1N1 din 2009

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Boală asemănătoare gripei cu istoric epidemiologic compatibil.
- Spălarea nazală permite o verificare locală și analize mai specifice de către laboratoarele de sănătate publică de stat.

► Informații generale

Un focar de virus gripal de origine porcină (H1N1) (virusul gripal *de origine porcină [S-OIV]* sau H1N1/A/California/04/2009) a apărut în Mexico City în martie 2009. În Statele Unite, primele cazuri au apărut în orașele San Diego și San Antonio și s-au răspândit rapid în toată țara. Până la mijlocul anului 2009, au fost raportate cazuri suplimentare în aproape 40 de țări de pe cinci continente, ceea ce a dus la declararea unei pandemii pe 11 iunie 2009. Această infecție este cauzată de o nouă tulpină de gripă A, care este o reasociere a tulpinilor porcine, aviare și umane (adică triplă reasociere). Ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății sugerează ca virusurile gripale să fie denumite după tipul lor (A, B sau C), gazda de origine (dacă nu este umană), originea geografică, numărul de înregistrare al tulpinii și anul izolării (separate printr-o bară oblică). Prin urmare, un termen mai potrivit pentru a identifica acest virus este Influenza A/California/04/2009, dar utilizarea sa este limitată la clinicieni sau oameni de știință, iar denumirea utilizată în această carte este H1N1 2009 (gripă porcină). Numărul global al infecțiilor cu gripă H1N1 2009 la 30 decembrie 2009 include rapoarte de aproape 12.000 de decese în 208 țări.

► Date clinice

A. Semne și simptome

Tulpina H1N1 din 2009 pare să provoace simptome tipice gripei - (febră, stare generală de rău, mialgie, tuse, dureri în gât, nas curgător, dificultăți de respirație), aproape întotdeauna însoțite de simptome gastrointestinale (în special diaree). Boala are o perioadă de incubație de două până la nouă zile și afectează în mod obișnuit copiii sau adulții tineri. Această specificitate de vârstă poate reflecta expunerea anterioară la tulpini înrudite la persoanele cu vârsta de aproximativ 40 de ani (ceea ce conferă un anumit grad de protecție Ghidurile emise de *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (800-CDC-INFO) prevăd că doza este de 600 mg zilnic, timp de cinci până la zece zile. Peramivir este indicat pentru administrare intravenoasă la adulți sau copii spitalizați care nu tolerează medicamentele administrate pe cale orală sau a căror boală continuă să progreseze în ciuda tratamentului. Reacțiile adverse includ diaree, greață, vărsături și neutropenie.

Informații actualizate pot fi găsite la http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm .

► Prevenirea

Vaccinurile antigripale sezoniere (descrise anterior) nu oferă protecție împotriva virusului gripal H1N1 din 2009. În prezent, sunt disponibile două tipuri de vaccinuri pentru acest nou tip de gripă: un vaccin monovalent inactivat, care poate fi administrat persoanelor cu vârsta de șase luni și peste, și un vaccin cu virus viu atenuat, sub formă de spray nazal, care poate fi administrat persoanelor cu vârsta cuprinsă între doi și 49 de ani, cu excepția femeilor însărcinate.

Printre cei care ar trebui să se imunizeze împotriva virusului gripal H1N1 din 2009 se numără femeile însărcinate, îngrijitorii sau personalul domestic care au contact cu copii sub șase ani, personalul medical și al serviciilor de urgență, persoanele sănătoase cu vârsta cuprinsă între șase și 24 de ani și adulții cu vârsta cuprinsă între 24 și 64 de ani cu o afecțiune medicală preexistentă care îi predispune la gripă (așa cum este enumerat mai sus).

În general, persoanele cu gripă H1N1 din 2009 ar trebui considerate potențial infectate din prima zi înainte și până la șapte

încrucișată), dar și detectarea cazurilor datorită testării crescute a tinerilor în urma focarelor din școli sau la locul de muncă. Virulența acestei noi tulpini este neobișnuit de mare. Majoritatea pacienților raportează o boală relativ ușoară, cu recuperare completă. Deși au fost raportate decese printre primele cazuri detectate în Mexico City, rata mortalității asociată cu această tulpină la începutul focarului a fost probabil mai mică decât în cazul altor tulpini de gripă care au provocat pandemii (de exemplu, pandemia din 1918). Cu toate acestea, rata mortalității (1,2%) pare a fi mai mare decât cea a gripei sezoniere (rata mortalității <0,5%).

B. Date de laborator

Testarea pentru H1N1 2009 poate fi efectuată utilizând probe din tampon nazofaringian, probe de aspirat nazal, probe combinate nazofaringiene și orofaringiene sau lichid de lavaj bronhoalveolar. Probele trebuie păstrate la 4°C timp de până la patru zile (nu se congela) și expediate cu o pungă cu gheață. Centrele *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* sau multe laboratoare de sănătate publică de stat pot efectua PCR în timp real sau culturi virale. Pentru definițiile actuale ale cazurilor și îndrumările privind colectarea și procesarea probelor, precum și testarea de confirmare , vă rugăm să vizitați www.cdc.gov/h1n1flu/ sau să contactați departamentul local de sănătate publică. În așteptarea rezultatelor de confirmare, laboratoarele locale pot efectua un test rapid pentru antigenul enzimatic al gripei sau un test de imunofluorescență directă pentru a diferenția între tipurile A și B. Cu toate acestea, rezultatele acestor teste trebuie interpretate cu prudență, deoarece sensibilitatea lor este limitată (de obicei aproape de 60%), precum și o incapacitate de a distinge între virusul sezonier și H1N1 2009.

Datele patologice la pacienții infectați cu gripă pandemică arată o predispoziție particulară pentru dezvoltarea leziunilor alveolare difuze, similară cu leziunile observate la pacienții cu gripă aviară. Acest lucru, la rândul său, explică predispoziția de a prezenta - sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) asociat cu H1N1 pandemic.

► Tratament

Aceasta implică utilizarea inhibitorilor de neuraminidază (oseltamivir sau zanamivir, dozele sunt disponibile în Tabelul 32-1) cât mai curând posibil. Formulările intravenoase de zanamivir sunt în curs de investigare și sunt disponibile în anumite zone.

Virusul este de obicei rezistent la adamantane (amantadină și rimantadină). Cititorul este îndrumat să consulte secțiunea despre gripa sezonieră pentru o analiză a efectelor adverse și a preocupărilor legate de aceste medicamente.

Peramivirul este un inhibitor de neuraminidază, disponibil doar cu autorizație de utilizare în caz de urgență.

zile după debutul bolii. Copiii și persoanele imunocompromise pot fi infectate pentru o perioadă mai lungă. Pacienții spitalizați suspectați de această infecție trebuie izolați în camere individuale , respectând precauțiile standard și de contact, pe lângă protecția ochilor. Este foarte important să se spele mâinile cu apă și săpun sau cu un dezinfectant de mâini pe bază de alcool și să se arunce imediat mănușile și alte echipamente după contactul cu secrețiile respiratorii. Pentru procedurile generatoare de aerosoli (de exemplu, bronhoscopie, intubație electivă, aspirație, administrarea de medicamente prin nebulizare), *se poate utiliza o cameră de izolare a infecțiilor transmise prin aer (AIIR),* din care aerul este fie evacuat direct în exterior, fie recirculat după trecerea printr-un *filtru de particule de aer de înaltă eficiență (HEPA).* Pacientul trebuie să poarte o mască de față pentru a conține secrețiile atunci când se află în afara camerei; Personalul medical care intră în contact cu pacientul trebuie să utilizeze o mască respiratorie N95 de unică folosință (care filtrează 95% din particulele din aer) sau un echivalent (de exemplu, o mască respiratorie purificatoare de aer). Această ultimă recomandare diferă de cea aplicată în cazurile de gripă sezonieră, deoarece potențialul de transmitere a acestui nou tip de virus nu este încă pe deplin înțeles. Aceste precauții trebuie respectate timp de șapte zile de la debutul simptomelor sau până la dispariția acestora, oricare survine prima. Profilaxia post-contact trebuie luată în considerare pentru contactele casnice ale pacienților confirmați, probabili sau suspectați care prezintă un risc ridicat de complicații gripale (vezi secțiunea despre gripa sezonieră) și pentru personalul medical, lucrătorii din domeniul sănătății publice sau personalul de intervenție de urgență care au avut contact apropiat, neprotejat, cu un pacient cu noul virus gripal (H1N1) (confirmat, probabil sau suspectat) în perioada infecțioasă a acelei persoane. În ciuda informațiilor limitate privind siguranța inhibitorilor de neuraminidază, Centrele *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* recomandă luarea în considerare a profilaxiei post-contact la această populație. Medicii ar trebui să consulte frecvent ghidurile Centrelor pentru actualizări ale acestor recomandări (http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm). În prezent, nu există indicii documentate sau confirmate pentru restricții de călătorie pe scară largă, sacrificarea animalelor sau închiderea școlilor. Există îngrijorări cu privire la transmiterea aproape continuă (nesezonieră) a acestui agent patogen și la impactul potențial al răspândirii virusului în zonele urbane dens populate, cum ar fi cele din Asia sau Africa. Profesioniștii interesați ar trebui să consulte site-urile web ale MMWR sau ale *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (www.gov/h1n1flu) și ale Organizației Mondiale a Sănătății (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/) pentru cele mai recente detalii despre această pandemie.

Garten RJ și colab. Caracteristici antigenice și genetice ale virusurilor gripale A(H1N1) din 2009 de origine porcină care circulă la om. Science. 10 iulie 2009;325(5937):197-201. [PMID: 19465683]

Greenberg ME și colab. Răspuns la un vaccin monovalent împotriva gripei A (H1N1) din 2009. N Engl J Med. 17 decembrie 2009;361(25):2405-13. [PMID: 19745216]

Khan K și colab. Răspândirea unei noi gripe A (H1N1) prin intermediul transportului aerian global. N Engl J Med. 2009 Jul 9;361(2):212-3. [PMID: 19564630]

Kidd IM și colab. Pneumonită H1N1 tratată cu zanamivir intravenos. Lancet. 19 septembrie 2009;374(9694):1036. [PMID: 19733390]

Michaelis M și colab. Noul virus gripal A de origine porcină la om: o altă pandemie bate la ușă. Med Microbiol Immunol. 2009 aug.;198(3):175-83. [PMID: 19543913]

Peiris JS și colab. O nouă gripă H1N1 provoacă prima pandemie a secolului XXI. Eur J Immunol. 29 septembrie 2009;39(11):2946-54. [PMID: 19790188]

5. Sindromul respirator acut sever

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Boli respiratorii ușoare, moderate sau severe.

► Călătoria într-o zonă endemică în cele 10 zile anterioare debutului simptomelor, inclusiv China continentală, Hong Kong, Singapore, Taiwan, Vietnam și Toronto.

► Febră persistentă; tuse seacă, dificultăți de respirație în majoritatea cazurilor.

► Diagnosticul se confirmă prin teste de anticorpi sau izolarea virusului.

► Nu există un tratament specific; mortalitatea ajunge la 10% în cazurile diagnosticate clinic.

► Informații generale

respirator acut sever (SARS) este un sindrom respirator de severitate variabilă, dar capabil să provoace decesul în până la 10% din cazurile clinic stabilite. Este cauzat de un coronavirus, aparent un singur virus. Primele cazuri au apărut la un lucrător din domeniul sănătății din provincia Guangdong, China, la sfârșitul anului 2002, cu o răspândire rapidă ulterioară în Hong Kong, Singapore, Vietnam, Taiwan și Toronto. Principala cale de transmitere pare a fi contactul direct sau indirect al membranelor mucoase (ochi, nas sau gură) cu picături respiratorii infecțioase sau fomite. Datele epidemiologice sugerează, de asemenea, transmiterea pe cale aeriană. Utilizarea procedurilor generatoare de aerosoli (intubație endotraheală, bronhoscopie, tratamente de nebulizare) în spitale amplifică transmiterea coronavirusului SARS. Virusul este eliminat prin fecale, dar rolul transmiterii fecal-orale este necunoscut. Aparent, rezervorul natural este liliacul potcoavă (care mănâncă și excretă fructele ingerate de zibetă, care este presupusul rezervor anterior și probabil o gazdă amplificatoare).

Distribuția variabilă a cazurilor în Asia și Canada este considerată o consecință a transmiterii legate de călătorii. Virusul este suficient de virulent pentru a fi transmis și dobândit în timpul unor șederi scurte în aeroporturi. Drept urmare, în Statele Unite au apărut cazuri sporadice confirmate și suspectate. Focarul din 2003 a inclus 8.096 de cazuri probabile în aproximativ 30 de țări, cu 774 de decese. În 2004, au fost raportate nouă cazuri legate de contactul de laborator și contactul secundar ulterior la Beijing, China. De atunci, nu au mai fost raportate cazuri noi.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

SARS este considerată o pneumonie atipică ce afectează persoane de toate grupele de vârstă. CDC recunoaște cazurile asimptomatice sau ușoare, bolile moderate și bolile respiratorii severe. Perioada de incubație este de două până la șapte zile, iar virusul poate fi transmis prin contacții pacienților infectați timp de până la 10 zile. Timpul mediu de la debutul simptomelor clinice până la internarea în spital este de trei până la cinci zile. În toate cazurile clinice, există febră persistentă; frisoane, rigiditate (sau ambele), tuse, dificultăți de respirație și crepitături sunt frecvente. Mulți pacienți prezintă, de asemenea, dureri de cap, dureri musculare și faringită. Diaree apoasă apare la unii pacienți în stadii avansate ale bolii. Adulții în vârstă pot raporta stare generală de rău și delir fără răspunsul febril obișnuit. Niciun simptom sau semn singular nu este diagnostic sau foarte

sugestiv, iar istoricul și examenul fizic al unui pacient suspectat de SARS trebuie interpretate în acest context.

B. Date de laborator și imagistică

Leucopenia, și în special limfopenia, sunt frecvent observate. - Coagularea intravasculară diseminată de grad scăzut (trombocitopenie, timp parțial de tromboplastină activată prelungit și D-DIMER CRESCUT) ESTE OBSERVATĂ LA MULȚI PACIENȚI. Alanin aminotransferaza și creatin kinaza sunt, de asemenea, moderat crescute. Saturația arterială a oxigenului este mai mică de 95% la 80% dintre persoanele afectate, iar infiltratele pulmonare sunt prezente la toate. Modelul radiografic este nespecific, iar cazurile severe pot progresa spre SDRA cu consolidare bilaterală extinsă. CT-ul de înaltă rezoluție este anormal la 67% dintre pacienții cu radiografii toracice inițial normale (opacități în sticlă mată sau consolidare focală). Testarea serologică, inclusiv testele imunoenzimatice și testele cu anticorpi fluorescenți, este disponibilă la departamentele de sănătate publică de stat, deși seroconversia poate să nu apară decât la trei săptămâni de la debutul simptomelor.

Ratele de detectare a virusului utilizând PCR convențională cu transcriptază inversă sunt în general scăzute în prima săptămână de boală. Probele de urină, aspirațiile nazofaringiene și scaunul sunt pozitive în 42%, 68% și, respectiv, 97% din cazuri, până în ziua 14 de boală. Deși izolarea virală este posibilă, este o procedură lungă și laborioasă din punct de vedere tehnic.

Complicații

Ca în cazul oricărei pneumonii virale, decompensarea pulmonară - este cea mai temută problemă. SDRA apare la aproximativ 16% dintre pacienți; aproape 20 până la 30% necesită intubație și ventilație mecanică. Sechelele terapiei intensive includ infecția cu agenți patogeni dobândiți în spital, pneumotoraxul în tensiune din cauza ventilației cu presiuni maxime ridicate și edem pulmonar non-cardiogen.

► Tratament

Cazurile severe necesită sprijin intensiv. Deși mai mulți agenți diferiți, inclusiv ribavirină (400 până la 600 mg/zi și 4 g/zi), lopinavir și ritonavir (400 mg și 100 mg), interferon de tip I, imunoglobulină intravenoasă și corticosteroizi sistemici, au fost utilizați pentru a trata pacienții cu SARS în timpul epidemiei din 2003, eficacitatea terapeutică a acestor medicamente rămâne neconcludentă și sunt necesare cercetări suplimentare. Studiile ulterioare cu ribavirină nu arată nicio activitate împotriva virusului *in vitro* , iar analiza retrospectivă a epidemiei de la Toronto sugerează rezultate mai slabe la pacienții care au primit medicamentul. Medicamentele experimentale includ anticorpi monoclonali, inhibitori de protează și terapii pe bază de interferon.

► Prognoză

Rata generală a mortalității în rândul pacienților identificați este de aproape 14%. Decesele sunt legate de vârstă, variind de la mai puțin de 1% la persoanele sub 24 de ani la peste 50% la cele peste 65 de ani. Factorii de prognostic slab includ vârsta înaintată, hepatita cronică B tratată cu lamivudină, niveluri inițiale ridicate sau maxime ale lactat dehidrogenază, neutrofilia inițială, diabetul zaharat, nefropatia acută și numărul inițial scăzut de CD4 și CD8. Multe cazuri asimptomatice sunt probabil nedetectate. Ca și în cazul gripei, sezonalitatea acesteia nu a fost stabilită.

► Prevenirea

Lucrătorii din domeniul sănătății care efectuează proceduri precum intubația, aspirația și nebulizarea prezintă un risc ridicat de a contracta virusul. Transmiterea poate avea loc la scurt timp după apariția simptomelor și poate chiar înainte de apariția febrei, tusei și dificultăților de respirație. Prin urmare, este esențial să rămânem vigilenți în ceea ce privește probabilitatea ridicată de transmitere și să izolăm pacienții cu risc ridicat. Măsurile simple de igienă (cum ar fi spălarea mâinilor după atingerea pacienților, purtarea de măști adecvate și bine fixate și implementarea la timp a măsurilor de control al infecțiilor, inclusiv carantina) ajută la reducerea transmiterii.

Utilizarea termometrelor cu infraroșu pentru screening-ul călătorilor are o eficacitate limitată, deoarece simptomele și febra pot fi mascate de medicamente, iar cazurile inițiale pot trece nedetectate. Alte măsuri de control includ carantina pentru persoanele cu risc ridicat de expunere și utilizarea măștilor pentru a preveni transmiterea în spitale, deși eficacitatea lor în comunitate rămâne neclară. Raportarea continuă a cazurilor potențiale este crucială, la fel ca și creșterea gradului de conștientizare cu privire la restricțiile de călătorie în străinătate. Abordările mai prudente includ monitorizarea timp de 10 zile după ultima expunere potențială și izolarea pacientului pentru o perioadă similară.

Bitar D și colab. Călătorii internaționale și screening pentru febră în timpul epidemiilor: o analiză a literaturii de specialitate privind eficacitatea și utilizarea potențială a termometrelor cu infraroșu fără contact. Euro Surveill. 12 februarie 2009;14(6). pii: 19115. [PMID: 19215720]
Golda A și colab. Strategii antivirale recente împotriva bolilor respiratorii legate de coronavirusul uman . Curr Opin Pulm Med. 2008 mai;14(3):248-53. [PMID: 18427249]
Hui DS și colab. Caracteristici clinice, patogeneza și imunobiologia sindromului respirator acut sever. CurrOpin Pulm Med. 2008Mai;14(3):2417. [PMID: 18427248]
Nishiyama A și colab. Factori de risc pentru infecția cu SARS în spitalele din Hanoi, Vietnam. Jpn J Infect Dis. 2008;61(5):388-90. [PMID: 18806349]
Perlman S și colab. Coronavirusuri post-SARS: actualizare privind replicările și patogeneza. Nat Rev Microbiol. 2009 iunie;7(6):439-50. [PMID: 19430490]

INFECȚII CU ADENOVIRUS

Adenovirusurile (există peste 51 de serotipuri) produc o varietate de sindroame clinice. Aceste infecții se rezolvă adesea spontan sau nu prezintă dovezi clinice și apar cel mai frecvent la sugari, copii mici și recruți militari. Cu toate acestea, adenovirusurile provoacă morbiditate și mortalitate considerabile la persoanele cu sistem imunitar compromis, cum ar fi cele infectate cu HIV, beneficiarii de transplanturi hepatice, renale, pulmonare și de celule stem hematopoietice, pacienții cu cancer care urmează chimioterapie și pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Perioada de incubație este de patru până la nouă zile. Deși reprezintă o cauză comună a bolilor umane, adenovirusurile sunt, de asemenea, recunoscute pentru potențialul lor în terapia genică.

Sindroamele clinice ale infecției cu adenovirus, care se suprapun adesea, includ următoarele. Răceala comună (Capitolul 8) este caracterizată prin rinită, faringită și stare generală de rău ușoară, fără febră. Faringita exudativă nestreptococică este caracterizată prin febră care durează între două și 12 zile și este însoțită de stare generală de rău și mialgie. Conjunctivita este adesea prezentă. Pot apărea infecții ale tractului respirator inferior, inclusiv bronșiolită (evidențiată prin tuse și crepitături) sau pneumonie (tipurile 3, 4 și 7 provoacă în general boli respiratorii acute și pneumonie). Adenovirusul de tip 14 este din ce în ce mai des întâlnit ca o cauză a pneumoniei severe și uneori fatale la pacienții cu neuropatie cronică,

dar este observat și la adulții tineri sănătoși. Febra faringoconjunctivală este caracterizată prin febră și stare generală de rău, conjunctivită (adesea unilaterală), faringită ușoară și adenită cervicală. Keratoconjunctivita epidemică (transmisibilă de la persoană la persoană) apare la adulți și se manifestă prin roșeață conjunctivală bilaterală, durere, lăcrimare și mărirea ganglionilor limfatici preauriculari (pot fi implicate mai multe tipuri într-un singur focar). Keratita poate duce la opacități subepiteliale (în special cu tipurile 8, 19 sau 37). Cistita hemoragică acută este o afecțiune a copiilor, adesea asociată cu tipurile de adenovirus 11 și 21. Ulcerele genito-urinare și uretrita transmise prin contact sexual sunt cauzate în special de tipurile 2, 8 și 37. Adenovirusurile provoacă, de asemenea, gastroenterită acută (tipurile 40 și 41), adenită mezenterică, apendicită acută și invaginație intestinală. Rareori, acestea sunt asociate cu encefalită, paralizie flască acută și pericardită. Adenovirusul este frecvent identificat în țesutul endomiocardic al pacienților cu miocardită și cardiomiopatie dilatativă. Unii factori de risc asociați cu severitatea infecției includ vârsta fragedă, infecțiile cronice subiacente, transplantul recent și serotipurile 5 sau 21.

La pacienții infectați cu transplant de ficat, plămâni sau rinichi, provoacă hepatită (adenovirus tip 5), pneumonie și cistită hemoragică (tipurile 11 și respectiv 34). La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice, uneori provoacă sindroame precum hepatită, pneumonie, cistită hemoragică, nefrită tubulointerstițială, colită și encefalită.

Testele de detectare a antigenului includ fluorescență directă sau imunotest enzimatic, ambele fiind rapide și având o sensibilitate de 40 până la 60% în comparație cu cultura virală (considerată standardul de aur). Probele care au un rezultat negativ la testele rapide necesită PCR sau cultură virală pentru diagnostic. PCR-ul rapid cantitativ în timp real este util pentru diferențierea bolii de colonizare, în special la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice.

Tratamentul este simptomatic. La pacienții cu un răspuns imun slab, ribavirina și cidofovirul sunt administrate cu rezultate ocazionale bune, dar acesta din urmă are efecte nefrotoxice considerabile la pacienții imunocompromiși, pentru care este indicată reducerea imunosupresiei. Imunoterapia adoptivă cu transfuzie de celule T specifice adenovirusului este în prezent investigată. Tipizarea tulpinilor are utilitate epidemiologică și permite diferențierea între transmitere și reactivare endogenă. Bronșiolita obliterantă este o complicație a pneumoniei cu adenovirus la copii.

Vaccinurile nu sunt disponibile pentru uz general. Vaccinurile orale vii care conțin tipurile de virus atenuat 4 și 7 au fost utilizate la personalul militar, dar au fost întrerupte.

Russell WC. Adenovirusuri: actualizare privind structura și funcția. J Gen Virol. Ianuarie 2009;90(Pt 1):1-20. [PMID: 19088268]

Tate JE și colab. Focar de boală respiratorie severă asociată cu adenovirus uman emergent serotipul 14 la un centru de antrenament al Forțelor Aeriene ale SUA în 2007. J Infect Dis. 15 mai 2009;199(10): 1419-26. [PMID: 19351260]

ALTE INFECȚII VIRALE EXANTEMATOASE

1. Infecții cu parvovirus

Parvovirusul B19 infectează celulele precursoare eritroide umane. Este destul de răspândit (până la vârsta de 15 ani, peste 50% dintre copii au IgG detectabil) și se transmite prin secreții respiratorii și salivă, placentă (transmitere verticală) și administrarea de produse sanguine. Perioada sa de incubație este de patru săptămâni.

fases aguda y convaleciente. También es posible cultivar el virus, lo cual se ha realizado en casos de epidemias. Cada vez se emplean más pruebas rápidas con protocolos de reacción en cadena de polimerasa e inmunoanálisis de anticuerpos monoclonales contra los antígenos virales circulantes.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Parvovirusul B19 provoacă diverse sindroame și se manifestă diferit la diferite populații.

1. Copii. La aceștia, o boală exantematoasă („a cincea boală ", eritem infecțios) se caracterizează printr-un aspect roșu aprins de „obraz palmat", paloare circumorală și o erupție maculopapulară evanescentă, marginită, ulterioară pe trunchi și extremități. Este însoțită de stare generală de rău, cefalee și prurit (în special la nivelul palmelor și tălpilor). Simptomele generale și febra dispar aproape întotdeauna odată cu apariția erupției.

2. Pacienți cu un răspuns imun slab. Poate apărea la pacienții cu un răspuns imun slab, cum ar fi cei infectați cu HIV, pacienții cu transplant de organe sau persoanele cu afecțiuni hematologice, cum ar fi anemie falciformă, criza aplastică tranzitorie sau aplazia pură a celulelor roșii. Biopsia prin aspirație a măduvei osoase demonstrează absența precursorilor eritroizi maturi și a pronormoblastelor giganți caracteristice.

3. Adulți. La adulți (în special la femei), se observă uneori o poliarterită limitată, neerozivă, simetrică, care imită lupusul eritematos sau artrita reumatoidă, în principal la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene ale mâinilor, încheieturilor mâinilor și genunchilor ; uneori se observă și la copii. Erupțiile cutanate, în special cele faciale, sunt mai puțin frecvente la adulți.

Manifestările clinice raportate rar includ miocardită cu infarct, pericardită constrictivă, sindrom asemănător lupusului, vasculită a sistemului nervos central și sindrom de oboseală cronică. Infecția asimptomatică a fost observată la pacienții cu anemie falciformă . Alte manifestări ale parvovirusului la nivelul sistemului nervos central includ encefalită, meningită, accident vascular cerebral (de obicei la pacienții cu anemie falciformă cu crize aplastice) și neuropatie periferică (sindromul de tunel carpian și plexită brahială) cu sechele cronice ocazionale.

Simptomele infecției cu parvovirus pot semăna cu cele ale bolilor autoimune, cum ar fi lupusul, scleroza sistemică, sindromul antifosfolipidic sau vasculita. Asemănările moleculare dintre parvovirus și citokeratina umană, precum și factorii de transcripție implicați în hematopoieză stau la baza teoriilor care leagă parvovirusul de patogeneza bolilor autoimune menționate anterior.

În timpul sarcinii, au fost raportate avorturi spontane și hidrops fetal ca și complicații. Femeile însărcinate care au fost expuse recent sau care prezintă simptome sugestive trebuie să fie supuse unor teste adecvate pentru a exclude această boală și să fie monitorizate dacă rezultatele sunt pozitive.

B. Date de laborator

Diagnosticul este clinic (Tabelul 32-2), dar poate fi confirmat prin observarea unor niveluri ridicate de anticorpi IgM împotriva parvovirusului în ser sau prin PCR în ser sau măduvă osoasă. De asemenea, este însoțit de anticorpi anti-imun (anticorpi citoplasmatici, antifosfolipidici și antineutrofile) care sunt considerați o consecință a mimetismului molecular.

Complicații

Complicațiile mai puțin frecvente includ bolile sistemului nervos central enumerate mai sus, anemia hemolitică cronică , sindromul purpurei trombotice trombocitopenice, glomerulonefrita acută postinfecțioasă și hepatita.

► Tratament

Tratamentul la persoanele sănătoase este simptomatic (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene pentru artralgie și transfuzii pentru crize aplastice tranzitorii). La pacienții cu un răspuns imunitar slab, imunoglobulina intravenoasă ajută la reducerea anemiei. Imunoglobulina intravenoasă nu reduce complicațiile encefalitei parvovirale. În cazurile de anemie fetală severă, se poate efectua o transfuzie intrauterină.

► Prevenirea și prognosticul

Screening-ul sângelui donat ajută la prevenirea infecțiilor legate de transfuzii. De asemenea, au fost documentate mai multe focare spitalicești. În aceste cazuri, este esențial să se respecte protocoalele standard de izolare, cum ar fi spălarea mâinilor după contactul cu pacienții și evitarea contactului cu femeile însărcinate.

Prognosticul este aproape întotdeauna excelent la persoanele cu un răspuns imun bun. La acești pacienți, anemia persistentă necesită uneori transfuzii prelungite . La pacienții cu SIDA, infecția cu parvovirus se rezolvă adesea prin HAART, deși au fost raportate și cazuri de sindrom inflamator de reconstituire imună.

Colmegna I și colab. Parvovirusul B19: rolul său în artrita cronică. Rheum Dis Clin North Am. 2009 Feb;35(1):95-110. [PMID: 19480999]
Douvoyiannis M și colab. Manifestări neurologice asociate cu infecția cu parvovirusul B19. Clin Infect Dis. 15 iunie 2009; 48(12):1713-23. [PMID: 19441978]
Lunardi C și colab. Infecția cu parvovirusul uman B19 și autoimunitatea. Autoimmun Rev. Decembrie 2008;8(2):116-20. [PMID: 18700174]

2. Infecții cu varicelă

Printre cele nouă tipuri de poxvirusuri care cauzează boli la om, următoarele sunt cele mai importante: variola, molluscum contagiosum, virusul ORF, paravaccinia și variola maimuței.

1. Variolă-vacină. Variola a fost o boală extrem de contagioasă, cu mortalitate ridicată și sechele debilitante. Printre manifestările sale s-au numărat durerile de cap intense, febra bruscă, prostrația și o erupție cutanată caracterizată prin transformarea uniformă a maculelor în papule și vezicule sau pustule dure și adânci. Această transformare sincronă a variolei o distinge ușor de leziunile varicelei (Capitolul 6).

Variola a fost complicată de superinfecții bacteriene (celulită și pneumonie), encefalită și keratită cu ulcere corneene , care au reprezentat un factor de risc pentru orbire. Vaccinarea eficientă a dus la eliminarea sa la nivel mondial în 1979, iar vaccinarea de rutină a fost întreruptă în 1985. În ciuda recomandărilor de a distruge probele rămase ale acestui virus, potențiala utilizare abuzivă a acestor stocuri în activități militare sau teroriste rămâne o preocupare. Variola trebuie exclusă, conform Planului de răspuns la variolă al CDC (www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/response-plan/index.asp), la orice pacient cu febră și o erupție cutanată caracteristică (vezi mai sus) care este puțin probabil să fie cauzată de herpes, o reacție la medicament, exantem multiform sau alte infecții. Acești pacienți trebuie să rămână în izolare atât prin transmitere aeriană, cât și prin contact, iar cazul trebuie raportat instituției oficiale (*Centrul de pregătire și răspuns pentru situații de urgență* CDC ; 770-488-7100). Departamentul *Apărării* și *Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al SUA* (DHHS) au lansat programe de vaccinare pentru personalul militar și civil în ianuarie 2003.

Prezența oricăruia dintre următoarele la persoana vaccinată sau la membrii familiei acesteia constituie o contraindicație pentru administrarea vaccinului: orice tip de imunosupresie, eczeme și alte

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

tipuri de dermatită (activă sau în remisie) sau alergie la oricare dintre componentele vaccinului. De asemenea, nu trebuie să se vaccineze copiii sub un an și femeile însărcinate sau care alăptează.

Printre reacțiile adverse la vaccin se numără: erupție cutanată generalizată a venelor varicoase; eczema vaccinală, care este o erupție veziculară localizată sau diseminată mai severă la pacienții cu eczemă preexistentă sau dermatită atopică; și varice progresive la persoanele cu un răspuns imunitar slab, cu necroză extinsă și mortalitate ridicată chiar și după administrarea de *imunoglobuline vaccinale (VIG).* Alte reacții adverse includ simptome generale (oboseală, dureri de cap, dureri musculare și febră, denumite sindrom **acut de varice**), miocardită, pericardită, episoade neașteptate de ischemie cardiacă, encefalită postvaccinare și eritem multiform major. De asemenea, a fost raportată o boală legată de varice la contacții ale persoanelor care au primit acest vaccin, inclusiv unele cazuri rare de boli cu transmitere sexuală. Cazuri rare de infecție cu vaccinul variolic (două raportate până în prezent) apar după contactul cu rămășițe animale utilizate pentru controlul rabiei, transmise oral și utilizând vectorul vaccinului variolic. Din păcate, inocularea vaccinului în locuri nepotrivite (de exemplu, ochii) este frecventă. Viremia asimptomatică a vaccinului împotriva variolei poate fi detectată până la 21 de zile după vaccinare și nu trebuie efectuată nicio donare de sânge în această perioadă. Cidofovirul poate fi luat în considerare pentru tratamentul infecțiilor cu poxvirus, iar administrarea intravenoasă de imunoglobuline umane împotriva variolei poate fi utilă pentru tratarea bolii induse de vaccinul împotriva variolei.

2. Molluscum contagiosum. Acesta se poate transmite pe cale sexuală sau prin alt contact apropiat. Se manifestă prin noduli cutanați ridicați, umbilicați, perlați, care nu afectează palmele sau tălpile picioarelor. Poate fi prezentă keratoconjunctivită, precum și o asociere cu dermatita atopică și eczeme. Leziunile marcate și persistente la pacienții cu SIDA răspund bine la terapia antiretrovirală combinată. Chiuretajul este cel mai eficient în leziunile bine definite. Se pare că cele mai utile modalități terapeutice includ cantaridina (veziculele și disconfortul sunt efecte adverse), cimetidina și laserul CO2 $_{\text{combinat}}$ cu gel natural de interferon P, acid

3. Bolile profesionale includ ORF (dermatită pustulară contagioasă sau ectima) și **paravaccinia** (noduli ai mulgătorului), dobândite prin contactul cu ovine , respectiv bovine.

4. Variola maimuței. Identificată pentru prima dată în 1970, este enzootică în pădurile tropicale din Africa ecuatorială și apare la om ca un sindrom asemănător variolei. Perioada de incubație este de aproximativ 12 zile, iar transmiterea de la persoană la persoană este limitată. Ratele de mortalitate în Africa variază de la 3% la 11%, în funcție de starea imună a pacientului. Rata atacurilor secundare, care sunt dificil de determinat din cauza confuziei diagnostice cu varicela la populațiile mai în vârstă, pare a fi de aproximativ 10%. Primul focar de variolă maimuțe dobândit în comunitate în Statele Unite a avut loc în 2003 în Wisconsin și în alte state centrale. Originea pare să fi fost importată de la șobolanii gigantici gambieni prin expunerea ulterioară a câinilor de prerie. Alte animale sensibile includ primatele (pe lângă oameni), iepurii și rozătoarele. Variola maimuței poate fi confundată cu varicela. Cu toate acestea, limfadenopatia (observată la până la 90% dintre persoanele nevaccinate) și un prodrom febril sunt cele mai relevante caracteristici ale infecției cu variolă maimuței. Caracteristicile distinctive ale acestei infecții sunt erupția cutanată bine stabilită, clar circumscrisă, care apare în același stadiu de dezvoltare (similară variolei, dar diferită de varicelă) și distribuția sa centrifugă (inclusiv palmele și tălpile). În cazul suspectării unui caz, trebuie respectate precauțiile standard pentru a preveni contactul și transmiterea prin picături; trebuie contactate autoritățile locale și statale de sănătate publică și Centrele pentru *Controlul și Prevenirea Bolilor* pentru asistență în confirmarea diagnosticului (microscopie electronică, cultură virală, ELISA, PCR). Cidofovirul este eficient împotriva variolei maimuței, iar în unele cazuri se poate administra imunoglobulină intravenoasă.

Alte precauții generale de urmat includ: evitarea contactului cu câinii de preerie și șobolanii uriași gambieni (a căror boală se manifestă prin căderea părului, erupții cutanate și secreții oculare sau nazale); acordarea îngrijirii adecvate și izolarea persoanelor care au avut contact cu aceste animale în ultimele trei săptămâni; și supunerea animalului unor teste specializate prin intermediul serviciilor de sănătate. Vaccinarea este eficientă împotriva variolei maimuței și este recomandată, cu condiția să nu existe contraindicații (așa cum este descris mai sus), pentru persoanele implicate în investigațiile focarelor și pentru medicii și asistentele medicale care îngrijesc pacienții infectați. Vaccinarea este, de asemenea, recomandată după contactul cu persoane sau animale infectate. În prezent, agențiile federale din SUA interzic importul de rozătoare din Africa.

MMWR Raport Săptămânal Morbiditate și Mortalitate 2008 18 aprilie;57(15):401-4. [PMID: 18418346]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Ghid interimar actualizat al CDC privind utilizarea vaccinului împotriva variolei, cidofovirului și imunoglobulinei vaccinale (VIG) pentru prevenirea și tratamentul în contextul unui focar de infecții cu variolă maimuței. Disponibil la: http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/treatmentguidelines.htm .

MacNeil A și colab. Variolă maimuței sau varicelă? Lecții dintr-o investigație a unei erupții cutanate în Republica Congo. Am J Trop Med Hyg. 2009 aprilie;80(4):503-7. [PMID: 19346366]

Ramdial PK și colab. Criptococoză cutanată asemănătoare moluscumului: o - evaluare histopatologică și patogenetică. J Cutan Pathol. 2008 Nov;35(11): 1007-13. [PMID: 18537859]

Taub DD și colab. Imunitatea la vaccinul antivariolic persistă timp de decenii: un studiu longitudinal. Am J Med. Decembrie 2008;121(12): 1058-64. [PMID: 19028201]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Infecția umană cu vaccinia după contactul cu o momeală pentru vaccinul antirabic pe bază de raton - Pennsylvania, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 6 noiembrie;58(43):1204-7. [PMID: 19893480]

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Expuneri și infecții cu vaccinia dobândite în laborator - Statele Unite, 2005-2007.

VIRUS ȘI GASTROENTERITĂ

În Statele Unite, virusurile cauzează cel puțin 30 până la 40% din cazurile de diaree infecțioasă. Acestea includ rotavirus, calicivirus (inclusiv norovirus, cum ar fi virusul Norwalk), astrovirus , adenovirus intestinal și, mai rar, torovirus, coronavirus, picornavirus și pestivirus. Rotavirusul și norovirusul sunt sursa majorității cazurilor de gastroenterită nonbacteriană.

Rotavirusurile sunt principala cauză a gastroenteritei la copiii mici la nivel mondial , aceasta fiind asociată cu morbiditate **și** mortalitate ridicate (cel puțin 500.000 de copii sub cinci ani sunt infectați cu rotavirus în fiecare an). Sugarii cu vârsta cuprinsă între șase luni și doi ani sunt cei mai afectați. Până la vârsta de cinci ani, practic toți copiii au fost infectați cu acest agent patogen. Diversele serotipuri de rotavirus (clasificate prin glicoproteine și proteine sensibile la protează [antigene de tip G și de tip P], care sunt secretate independent) au multe fenotipuri, deși doar patru dintre ele cauzează mai mult de 90% din cazuri. Infecțiile cu rotavirus au un model

endemic, în special în zonele tropicale, deși ating vârful în lunile de iarnă în regiunile temperate. Virusul se transmite pe cale fecal-orală și poate fi eliminat prin fecale timp de până la trei săptămâni în cazurile severe. În focare (de exemplu, creșe), virusul se găsește în mediu, iar rata de transmitere secundară este între 16% și 30% (inclusiv contactele din gospodărie). Boala este de obicei ușoară și se vindecă spontan. După o perioadă prodromală de două până la trei zile cu febră și vărsături, se dezvoltă diaree fără sânge (10 până la 20 de scaune pe zi), care durează una până la patru zile. Metoda de diagnostic preferată este testarea reacției în lanț a polimerazei (PCR) pe probe de scaun. Se consideră că boala sistemică este rară. Tratamentul este simptomatic, cu înlocuirea fluidelor și electroliților. Imunitatea intestinală locală protejează împotriva unor infecții ulterioare. În Statele Unite, există două vaccinuri orale împotriva rotavirusului: *vaccinul pentavalent uman-bovin reasortimentat împotriva rotavirusului (PRV;* administrat la vârsta de două, patru și șase luni) și vaccinul uman atenuat împotriva rotavirusului (HRV *;* administrat la vârsta de două și patru luni). Contraindicațiile includ alergia la oricare dintre ingredientele vaccinului, reacția alergică anterioară la vaccin și imunodeficiența.

Norovirusurile , cum ar fi **virusul Norwalk** (o varietate de virusuri mici **și** rotunde, împărțite în trei genogrupuri și cel puțin 25 de genotipuri), sunt principala cauză a gastroenteritei epidemice. Acestea reprezintă un procent semnificativ din internările în spital pentru gastroenterită la copiii din țările în curs de dezvoltare (15% conform studiilor din India și 31% în Peru). Se pare că evoluează prin schimbare antigenică (similar gripei). Deși 90% dintre adulții tineri prezintă dovezi serologice ale unei infecții anterioare, aceștia nu dezvoltă imunitate protectoare pe termen lung și sunt adesea reinfectați. În Statele Unite, norovirusurile provoacă peste 90% din focarele de gastroenterită non-bacteriană în timpul vremii reci (de unde și denumirea colocvială „gripă stomacală"). Printre locurile în care s-a produs focarul se numără restaurante, aziluri de bătrâni, spitale, școli, creșe, destinații turistice (inclusiv nave de croazieră) și baze militare din Orientul Mijlociu desfășurate în străinătate. Persoanele cu risc deosebit de ridicat includ copiii mici, vârstnicii, cei din instituții și persoanele imunocompromise. Deși transmiterea este de obicei fecal-orală, poate apărea și transmitere pe cale aeriană sau pe cale apei. O perioadă de incubație scurtă (24 până la 48 de ore), o boală simptomatică de scurtă durată (12 până la 60 de ore, dar până la cinci zile în cazurile dobândite în spital și la copiii sub 11 ani), o frecvență ridicată a vărsăturilor (>50%) și absența bacteriilor patogene în probele de scaun sunt factori predictivi puternici pentru gastroenterita cu norovirus. Testarea reacției de polimerizare în lanț cu transcripție inversă (RT-PCR) a probelor de scaun este utilizată în scopuri epidemiologice. Tratamentul este în mare parte simptomatic.

Pentru a opri focarele atât de rotavirus, cât și de norovirus, este important să se respecte măsurile generale de igienă, să se monitorizeze pacienții, să se respecte precauțiile pentru a evita contagiunea prin contactul cu pacienții spitalizați simptomatici, să se țină personalul simptomatic departe de muncă până la dispariția simptomelor (sau la 48 până la 72 de ore după aceasta, când este vorba de o infecție cu norovirus) și să se urmeze tehnicile adecvate de decontaminare.

Prezența anticorpilor nu protejează împotriva reinfectării. Îmbunătățirea vaccinurilor este însoțită de complicații legate de evoluția rapidă („variabilitatea antigenică") a norovirusurilor și de necesitatea potențială a selecției anuale a tulpinilor care corespund variantelor care circulă în mediu.

Glass RI și colab. Gastroenterita cu norovirus. N Engl J Med. 29 octombrie 2009; 361(18):1776-85. [PMID: 19864676]
Greenberg HB și colab. Rotavirusuri: de la patogeneză la vaccinare. Gastroenterologie. Mai 2009;136(6):1939-51. [PMID: 19457420]
Ward RL. Rotarix: un vaccin împotriva rotavirusului pentru lume. Clin Infect Dis. 15 ianuarie 2009;48(2):222-8. [PMID: 19072246]

ENTEROVIRUSURI CARE PRODUC DIVERSE SINDROMAZE

1. Infecțiile cu virusul Coxsackie

Infecțiile cu acest virus provoacă mai multe sindroame clinice . Ca și în cazul altor enterovirusuri, infecțiile sunt mai frecvente în timpul verii. Două grupe, A și B, sunt definite prin metode serologice sau prin teste biologice pe șoareci. Există peste 50 de serotipuri.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Sindroamele clinice asociate cu infecția cu virusul Coxsac-Kiewicz pot fi descrise succint după cum urmează:

1. Gripă de vară (A și B). O boală febrilă, care afectează în principal copiii, care durează între una și patru zile. De obicei, este însoțită de simptome minore și de o infecție respiratorie.

2. Herpangina (A2-6, 10: B3). Febră cu debut brusc, care atinge 40,6°C, uneori cu convulsii febrile. Alte simptome includ cefalee, mialgie și vărsături. În plus, este prezentă faringita, caracterizată inițial prin peteșii sau papule pe palatul moale , care se dezvoltă în ulcere superficiale în aproximativ trei zile și apoi se vindecă. Tratamentul este simptomatic.

3. Pleurodinie epidemică (boala Bornholm) (B1-5). Durerea pleuritică este pronunțată și există sensibilitate, hiperestezie și edem muscular la locul de inserție a diafragmei. Alte manifestări includ cefalee, faringită, stare generală de rău, greață și febră. Orhita și meningita aseptică apar în mai puțin de 10% din cazuri. Majoritatea pacienților prezintă boală timp de patru până la șase zile.

4. Meningita aseptică (A și B) și alte sindroame neurologice sunt asociate cu febră, cefalee, greață, vărsături, rigiditate a gâtului , somnolență și limfocitoză în lichidul cefalorahidian fără anomalii chimice. Au fost raportate și unele focare pediatrice de meningită de grup B (în special B5). Au fost raportate encefalită focală și mielită transversă cu coxsackievirus de grup A, precum și encefalită diseminată în urma infecției cu virus de grup B și paralizie flască acută cu ambele tipuri de coxsackievirus A și B. Au fost raportate boli neonatale severe cu infecții de tip B1, inclusiv encefalomiocardită, cu șase decese neonatale aferente între 2007 și 2008.

5. Pericardită acută nespecifică (tipul B). Apariția bruscă a durerii toracice anterioare este frecventă, adesea agravându-se la inspirație și în decubit dorsal. Inițial, pot apărea febră, mialgie, cefalee și frecare pericardică, care sunt de obicei tranzitorii . Studiile imagistice arată adesea dovezi de revărsat pericardic, iar unii pacienți prezintă puls paradoxal. Constatările electrocardiografice ale pericarditei sunt frecvente. Pot apărea recurențe.

6. Miocardită (B1-5). Infecțiile din grupa B (în special B3) provoacă insuficiență cardiacă în perioada neonatală după miocardita intrauterină și în peste 20% din cazurile de miocardită și cardiomiopatie dilatativă la adulți.

7. Boala mână-gură-picior (A5, 10, 16). Această afecțiune este

uneori epidemică și se caracterizează prin stomatită și o erupție veziculară pe mâini și picioare. Enterovirusul 71 este, de asemenea, un agent cauzal.

8. Conjunctivită epidemică. Ca și în cazul enterovirusului 70 (vezi mai jos), varianta A24 a virusului coxsackie provoacă conjunctivită hemoragică epidemică acută în regiunile tropicale , iar recent au existat unele focare în China și Pakistan.

9. Alte sindroame asociate cu infecțiile cu coxsackievirus . Acestea includ rabdomioliza, hepatita neonatală fulminantă (rară), glomerulopatia (infecții de grup B), diabetul zaharat de tip 1 (în principal infecții de grup B) și bolile tiroidiene (grupa B4), deși nu a fost stabilită o cauzalitate definitivă. De asemenea, s-a propus ca infecțiile cu coxsackievirus de grup B având un rol patogen în sindromul Sjögren și infarctul miocardic acut.

B. Date de laborator

Studiile sistematice de laborator nu arată anomalii caracteristice. Anticorpii neutralizanți apar în timpul convalescenței. Virusul poate fi izolat din spălări faringiene sau fecale inoculate la șoareci sugari. Cultura virală este costisitoare, necesită multă muncă, iar rezultatele durează câteva zile. Există un test de reacție în lanț a polimerazei pentru ARN-ul enterovirusului și, deși nu identifică serotipul, pare util, în special în cazurile de meningită.

► Tratament și prognostic

Tratamentul este simptomatic. Cu excepția miocarditei, pericarditei, posibil diabetului și a unor boli foarte rare, cum ar fi pancreatita sau un sindrom asemănător poliomielitei, sindroamele induse de virusul coxsackie sunt benigne și se remită spontan. Două studii controlate au demonstrat un beneficiu clinic potențial al pleconarilului la pacienții cu meningită enterovirusă care prezintă dureri de cap severe. Există rapoarte anecdotice privind eficacitatea pleconarilului, precum și a imunoglobulinei intravenoase, în cazuri severe.

Brunetti L și colab. Tratamentul miocarditei virale cauzate de coxsackievirus rus B. Am J Health Syst Pharm. 15 ianuarie 2008; 65(2):132-7. [PMID: 18192257]

Wikswo ME și colab. Activitate crescută a tulpinilor de Coxsackievirus B1 asociate cu boli severe la sugarii mici din Statele Unite, 2007-2008. Clin Infect Dis. 1 septembrie 2009; 49(5):e44-51. [PMID: 19622041]

2. Infecții cu echovirus

Echovirusurile sunt enterovirusuri care cauzează diverse sindroame clinice, în special la copii. Infecția este mai frecventă în timpul verii. Printre cazurile raportate, decesul survine în 3%. Bărbații sub 20 de ani sunt infectați mai des decât alte persoane.

Au fost identificate peste 30 de serotipuri, tipurile 6, 9, 11 și 30 fiind cele mai frecvente cauze ale bolii. Majoritatea acestora produc meningită aseptică, care poate fi asociată cu o erupție cutanată similară cu cea a rubeolei. Focarele cauzate de tipurile 30 și 13 (acesta din urmă fiind asociat și cu meningita) devin din ce în ce mai frecvente la nivel mondial, iar în Statele Unite au fost raportate cinci epidemii de tip 13. Transmiterea este în principal fecal-orală. Spălarea mâinilor este o măsură eficientă de control pentru focarele de meningită aseptică. Anterior, focarele au fost raportate în asociere cu contaminarea fecală a apei, inclusiv a apei potabile și a apei din piscine și băi.

Pe lângă meningită, alte boli cauzate de echovirusuri includ infecțiile tractului respirator (frecvent bronșiolită la copii) și diareea epidemică, miocardita, sindromul hemoragic obstetrical, keratoconjunctivita, hepatita cu coagulopatie, vasculita leucocitoclastică și cazuri de encefalită și septicemie atât la neonat, cât și la adulți, pneumonită interstițială, sindrom hemofagocitar (la copiii cu cancer), surditate bruscă, neurită optică, uveită și șoc septic. Echovirusurile și enterovirusurile sunt, de asemenea, cauze frecvente ale erupțiilor cutanate nespecifice.

Echovirusul 1 (EV1) este un virus oncolitic care vizează selectiv și distruge celulele maligne ale cancerului de prostată și ovarian *in vivo* și este studiat ca un potențial tratament adjuvant pentru controlul răspândirii cancerului gastric prin peritoneu.

Ca și în cazul altor infecții cu enterovirus, cea mai bună metodă de stabilire a diagnosticului este prin corelarea dovezilor clinice, epidemiologice și de laborator. Efectele citopatice se observă în culturile de țesuturi după recuperarea virusului din spălările faringiene, sânge sau lichidul cefalorahidian. PCR pentru enterovirus în lichidul cefalorahidian ajută la stabilirea -diagnosticului. O creștere de patru ori sau mai mare a titrului de anticorpi indică o infecție sistemică.

Tratamentul este de obicei simptomatic, iar prognosticul este excelent , deși există raportări de paralizie ușoară în urma unei infecții a sistemului nervos central. Pleconarilul, un medicament aflat în prezent în curs de investigare, pare a fi util la pacienții cu meningită severă în scurtarea duratei bolii.

Din perspectiva sănătății publice, bolile dobândite în medii contaminate, cum ar fi înotul în ape marine unde se deversează ape uzate, sugerează o sursă specifică de expunere. Prevenirea contaminării fecale-orale și menținerea igienei piscinei prin clorinare și controlul pH-ului sunt măsuri importante de control al sănătății publice.

Begier EM și colab. Un focar de infecții concomitente cu echovirus 30 și virus coxsackie A1 asociate cu înotul în mare în rândul unui grup de călători în Mexic. Clin Infect Dis. 1 septembrie 2008;47(5):616-23. [PMID: 18637756]

Haley ES și colab. Administrarea regională a Echovirusului oncolitic 1 ca terapie nouă pentru diseminarea peritoneală a cancerului gastric. J Mol Med. 2009 Apr;87(4):385-99. [PMID: 19139835]

3. Enterovirus 70 și 71

Au fost descrise mai multe sindroame clinice asociate cu enterovirusuri noi. **Enterovirusul 70** este un agent omniprezent, -identificat pentru prima dată în 1969, care provoacă secreții oculare bilaterale cu debut brusc și hemoragie subconjunctivală, cu simptome sistemice ocazionale; este de obicei asociat cu **conjunctivită hemoragică acută .** Infecția cu enterovirus a pancreasului poate declanșa distrugerea autoimună mediată celular a celulelor p, ducând la dezvoltarea diabetului. Miocardita cu enterovirus poate fi o infecție gravă la nou-născuți, complicată de disfuncție cardiacă și aritmii. Enterovirusul **71** este asociat cu **boala mână-gură-picior (** HFMD *),* herpangina și o formă de **encefalită epidemică** uneori asociată cu edem pulmonar și **paralizie flască acută** . Focare recente de infecție cu enterovirus 71 au avut loc în Olanda în 2007 și în China în 2008, aceasta din urmă fiind legată de 176.000 de cazuri (în principal boala mână-gură-picior) și 40 de decese (în mare parte din cauza encefalitei). Mortalitatea este deosebit de mare în cazul encefalitei măduvei spinării cauzate de enterovirusul 71, care este aproape întotdeauna complicată de edem pulmonar, în special la copiii sub cinci ani. O complicație a acestei afecțiuni este disfuncția sistemului nervos autonom, care poate apărea înainte de edemul pulmonar. Din cauza imunității scăzute a comunității, boala mână-gură-picior tinde să infecteze copiii mai mici (sub cinci ani) din zonele non-endemice. Boala este de obicei mai severă, iar sechelele sunt mai frecvente decât în cazul altor

enterovirusuri. Sechelele includ hipoventilație centrală, disfagie și slăbiciune a membrelor.

Diagnosticul ambelor tipuri de meningită este posibil folosind date clinice și epidemiologice, împreună cu izolarea microorganismului suspectat din prelevate de conjunctivă pentru enterovirusul 70 sau din probe prelevate de vezicule, secreții corporale și lichid cefalorahidian pentru enterovirusul 71. Metodele serologice, inclusiv testele imunoenzimatice și fixarea complementului, sunt în curs de perfecționare. Aceste teste prezintă o specificitate bună, dar o sensibilitate scăzută (<80%). Reacția de polimerizare în lanț cu transcripție inversă (RT-PCR) poate crește rata de detectare a infecțiilor cu enterovirus, ceea ce este util pentru analiza probelor de lichid cefalorahidian de la pacienți cu meningită și a probelor de sânge de la copii cu boală asemănătoare sepsisului.

Tratamentul pentru ambele boli este încă simptomatic, deși pleconarilul (vezi mai sus) poate fi de o oarecare utilitate. Principala complicație a enterovirusului 70 este o boală neurologică rară, acută, cu paralizie motorie similară poliomielitei . În 20% din cazurile confirmate, acesta provoacă tulburare de deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD).

Contactele casnice, în special sugarii cu vârsta sub șase luni, prezintă un risc deosebit de a contracta enterovirusul 71. Se pare că există un dezinfectant comercial care reduce titrurile infecțioase. Pentru infecțiile cu enterovirus 71, este important tratamentul de susținere în funcție de stadiu, recunoscând posibilitatea apariției unor tulburări tardive ale sistemului nervos central și a insuficienței cardiopulmonare.

Enterovirusurile **72** constituie o altă denumire pentru virusul hepatitei A (capitolul 16).

Qiu J. Infecția cu enterovirus 71: o nouă amenințare la adresa sănătății publice globale?
Lancet Neurol. Octombrie 2008;7(10):868-9. [PMID: 18848307]
Simpson KE și colab. Tahiaritmii atriale în miocardita enterovirusă neonatală . Pediatr Cardiol. 2009 Aug;30(6):827-30. [PMID: 19294461] Tebruegge M și colab. Infecții enterovirus la nou-născuți. Semin Fetal
Med. Neonatal. 2009 august;14(4):222-7. [PMID: 19303380]

Wang SM și colab. Enterovirusul 71: epidemiologie, patogeneză și gestionare .
Expert Rev Anti Infect Ther. 2009 august;7(6): 735-42. [PMID: 19681701]

4. Infecție cu parechovirus uman

Până în 2007, fuseseră identificate patru tipuri de parechovirus (un picornavirus recunoscut pentru prima dată în 2000). Acestea provoacă pneumonie și tulburări gastrointestinale la copiii mici , precum și sepsis neonatal, paralizie flască și encefalită. Boala severă este mai frecventă la al treilea serotip. Au fost primite rapoarte de cazuri din Europa și America de Nord. Boala poate apărea și la adulții în vârstă.

Studiul recent adăugat privind reacția în lanț a polimerazei specifice parechovirusului uman oferă o creștere cu 31% în determinarea cauzei virale a sepsisului neonatal.

Simptome neonatale sau ale sistemului nervos central la copiii sub cinci ani. Parechovirusurile umane sunt a doua cauză principală de sepsis viral și meningită la copiii mici. Tratamentul este în principal de susținere, iar identificarea rapidă a antigenului viral prin reacția în lanț a polimerazei poate reduce utilizarea inutilă a antibioticelor și poate reduce spitalizarea. Complicațiile infecțiilor cerebrale neonatale includ dificultăți de învățare, epilepsie și paralizie cerebrală.

Harvala H și colab. Epidemiologie și asocieri clinice ale infecțiilor respiratorii cu par echovirus uman . J Clin Microbiol. Octombrie 2008;46(10): 3446-53. [PMID: 18753351]
Harvala H și colab. Asocierea specifică a parechovirusului uman de tip 3 cu sepsisul și febra la sugarii mici, identificată prin tipizarea directă a probelor de lichid cefalorahidian. J Infect Dis. 15 iunie 2009; 199(12): 1753-60. [PMID: 19456229]

BOLI RICKETTSIENE

GRUPUL DE TIFOS

1. Tifosul epidemic transmis prin păduchi

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Prodrom de cefalee urmată de frisoane și febră.
- Durere de cap intensă, incontrolabilă, prostrație, febră mare persistentă .
- Erupție maculară care apare în a patra până la a șaptea zi pe trunchi și axile, cu răspândire la restul corpului, dar fără a afecta fața, palmele și tălpile picioarelor.
- Diagnosticul se confirmă prin anticorpi specifici utilizând fixarea complementului, microaglutinarea sau imunofluorescența.

► Informații generale

Tifosul epidemic transmis de păduchi este cauzat de infecția cu *Rickettsia prowazekii,* un parazit al păduchilor de corp (Tabelul 32-3). Transmiterea este facilitată de condiții de aglomerare și insalubre, foamete, război sau orice circumstanță care predispune la o infestare gravă cu păduchi. Când un păduche se hrănește cu sângele unei persoane infectate cu *R. prowazekii,* microorganismul se stabilește în intestinul păduchiului și proliferează . Când păduchele este transmis unei alte persoane (prin contact sau îmbrăcăminte) și ingeră sânge, acesta defecează în același timp, iar fecalele infectate sunt frecate de rana mușcăturii sau de membranele mucoase. Fecalele uscate și infecțioase ale păduchilor pot pătrunde și în tractul respirator. Boala poate fi dobândită în timpul călătoriilor în regiuni în care există infecția (de exemplu, Africa Centrală și de Nord-Est, America Centrală și America de Sud). Există rapoarte despre focare recente în Peru, Burundi și Rusia. *R. prowazekii* este considerat un potențial agent de terorism biologic.

R. prowazekii poate supraviețui în țesuturile limfoide după infecția primară, iar ani mai târziu are loc o recrudescență a infecției (boala Brill-Zinsser) fără expunere.

Un rezervor non-uman de *R. prowazekii* în Statele Unite este veverița zburătoare. Transmiterea la oameni poate avea loc prin intermediul ectoparaziților, care aproape întotdeauna provoacă boli ușoare, atipice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Vezi Tabelul 32-2. Stare generală prodromală de rău, tuse, cefalee, dureri de spate, dureri articulare și dureri în piept, care debutează după o perioadă de incubație de 10 până la 14 zile, urmate de apariția bruscă a frisoanelor, febrei mari și prostrației, cu simptome asemănătoare gripei care progresează spre delir și stupoare. Cefaleea este severă, iar febra este prelungită.

Alte manifestări includ conjunctivită, pierderea auzului din cauza neuropatiei nervului cranian VIII, ten înroșit, crepitături la bazele plămânilor și adesea splenomegalie. O erupție maculară (care poate deveni confluentă) apare mai întâi la axile și apoi pe trunchi, răspândindu-se la extremități , dar rareori afectând fața, palmele sau tălpile. La pacienții foarte bolnavi, erupția devine hemoragică, iar hipotensiunea este pronunțată. Uneori este însoțită de nefropatie acută, stupoare și delir. Ameliorarea începe la 13 până la 16 zile de la debutul simptomelor, cu o scădere rapidă a febrei și recuperare spontană clasică.

B. Date de laborator

Numărul de leucocite este variabil. Trombocitopenia, valorile crescute ale enzimelor hepatice, proteinuria și hematuria sunt frecvente . Serul obținut la cinci până la doisprezece zile după debutul simptomelor prezintă de obicei anticorpi specifici împotriva antigenelor *R. prowazekii* , demonstrate prin fixarea complementului, microaglutinare sau imunofluorescență. În infecția rickettsială primară, primii anticorpi sunt IgM; în recrudescență (boala Brill), primii anticorpi sunt în mare parte IgG. Există un test PCR, dar disponibilitatea sa este limitată. *R.*

prowazekii are șapte genotipuri.

C. Imagistică

Radiografiile toracice pot arăta o consolidare pulmonară neuniformă.

Diagnostic diferențial

Simptomele prodromale și stadiul febril inițial nu sunt suficient de specifice pentru a permite diagnosticul în circumstanțe non-epidemice. Erupția cutanată este de obicei distinctivă și sugestivă pentru diagnostic, dar poate fi omisă în până la 50% din cazuri sau poate fi dificil de observat la persoanele cu pielea închisă la culoare. Trebuie luate în considerare o varietate de alte boli febrile acute, inclusiv febra tifoidă, meningococemia și rujeola.

Boala Brill-Zinsser (tifos epidemic recrudescent) are un debut mai gradual decât infecția primară cu R. prowazekii *;* febra și erupția cutanată sunt de durată mai scurtă, iar afecțiunea este mai ușoară și rareori fatală.

Tabelul 32-3. Boli rickettsiotice.

Boală	Rickettsii patogene	Zone geografice de prevalență	Insectă vectorială	Rezervor de mamifere	Relația cu călătoriile
Grupul de tifos					
Epidemie (transmisă prin păduchi)	*Rickettsia prowazekii*	America de Sud, Africa Centrală	Păduche	Oamenii, veveriţele zburătoare	Queer
Endemic (murin)	*Rickettsia typhi*	La nivel mondial; zone fierbinți mici (Statele Unite: coasta de sud-est a Golfului)	Purice	Rozătoare	Frecvent
Grupul de tifos exfoliant					
Scrub tifos	*Orientia tsutsugamushi*	Asia de Sud-Est, Japonia, Australia, căpușe rozătoare Siberia de Vest	(acarian) [1]		frecvente
Grupul de febră eruptivă					
Febra exantematică a Munții Stâncoși	*Rickettsia rickettsii*	Emisfera vestică; Statele Unite (în special regiunea de coastă a Atlanticului de mijloc)	Bifă (acarian) [1]	Rozătoare, câini	Queer
Rickettsioza cauzată de purici din California	*Rickettsia felis*	Lume?	Purice	Pisici, opossumi	
Febră pătată mediteraneană, febră pătată, tifos de căpușe kenyan, tifos de căpușe sud-african, tifos de căpușe indian	*Rickettsia conorii*	Africa, India, regiunile mediteraneene	Bifați [1]	Rozătoare, câini	Frecvent
Tifosul transmis de căpușe din Queensland	*Rickettsia australis*	Australia de Est	Bifați [1]	Rozătoare, marsupiale	Queer
Tifosul siberian asiatic	*Rickettsia sibirica*	Siberia, Mongolia	Bifați [1]	Rozătoare	Queer
Febra mușcăturilor de căpușă africană	*Rickettsia africana*	Africa Subsahariană rurală, Caraibe de Est	Bifați [1]	Bovine	Frecvent
Rickettsioza exantematoasă	*Rickettsia akari*	Statele Unite, Coreea, fosta Uniune a Republicilor Socialiste Sovietice	Bifați [1]	Șoareci	
Alte					
Ehrlichioza și anaplasmoza umană Monocitar	*Ehrlichia chaffeensis, Anaplasma equi, Ehrlichia canis*	Sud-estul Statelor Unite	Bifați [1]	Câini	
Granulocitar	*Anaplasma phagocytophilum, Ehrlichia ewingii*	Nord-estul Statelor Unite	Bifați [1]	Rozătoare, cerbi, oi	
Febra Q	*Coxiella burnetii*	În întreaga lume	Nici unul[88] [89]	Bovine, ovine,	

[88]De asemenea, servește ca rezervor pentru artropode prin menținerea rickettsiilor prin transmitere transovariană.

► Generalități

Tifosul de mărunțiș este cauzat de *Orientia tsutsugamushi,* un parazit al rozătoarelor transmis de acarieni în regiunile endemice menționate anterior (Tabelul 32-3). Acarienii trăiesc în vegetație, dar își desăvârșesc dezvoltarea mușcând oamenii care intră în contact cu vegetația infestată. Transmiterea verticală are loc, precum și prin transfuzii de sânge. Transmiterea ocupațională a fost demonstrată în cazuri rare prin inhalare în rândul lucrătorilor de laborator. Această boală este endemică în Coreea, China, Taiwan, Japonia, Pakistan, India, Thailanda, Malaezia și Queensland, Australia.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

După o perioadă de incubație de una până la trei săptămâni , apar stare generală de rău, frisoane, dureri de cap severe și dureri de spate. La locul mușcăturii, se dezvoltă o papulă, care devine o cicatrice plată, neagră. Ganglionii limfatici regionali se măresc și devin sensibili, putând fi prezentă limfadenopatie generalizată. Febra crește treptat și apare o erupție maculară, în principal pe trunchi, după o săptămână de febră. Această erupție poate fi trecătoare sau poate dura o săptămână. Pacientul pare ameţit. În timpul celei de-a doua sau a treia săptămâni, pot apărea pneumonită, miocardită și insuficiență cardiacă, encefalită sau meningită, dureri abdominale acute, hepatită granulomatoasă, coagulare intravasculară diseminată, sindrom de detresă respiratorie acută sau nefropatie acută, deși nu întotdeauna. Simptomele

capre

Complicații

Pot apărea pneumonie, tromboză, vasculită cu obstrucția vaselor majore și gangrenă, colaps circulator, miocardită și uremia.

► Tratament

Tratamentul constă în doxiciclină (100 mg oral de două ori pe zi pentru adulți și copii >45 kg și 2,2 mg/kg de două ori pe zi pentru copii <45 kg) sau cloramfenicol (50 până la 100 mg/kg zilnic, împărțit în patru doze, oral sau intravenos, acesta fiind medicamentul de elecție pentru femeile însărcinate) timp de patru până la 10 zile. În condiții epidemice, o singură doză de doxiciclină poate fi eficientă și este mai puțin costisitoare.

► Prognoză

Depinde foarte mult de vârsta pacientului și de statutul de imunizare . La copiii sub 10 ani, boala este de obicei ușoară. Rata mortalității este de 10% în a doua și a treia decadă de viață, dar ajungea la 60% în a șasea decadă.

► Prevenirea

Tratamentul constă în combaterea păduchilor cu insecticide, în special prin aplicarea de substanțe chimice pe haine sau tratarea acestora cu căldură, precum și prin îmbăieri frecvente. Un pacient cu tifos care a fost tratat pentru păduchi și s-a îmbăiat nu este contagios. Boala nu se transmite de la persoană la persoană. Pacienții sunt contagioși la păduchi în perioada febrilă și poate la două până la trei zile după ce temperatura corpului revine la normal. Păduchii infectați transmit rickettsii prin fecale la două până la șase zile după ce se hrănesc cu sânge și pot fi contagioși mai devreme dacă sunt zdrobiți. Rickettsiile rămân viabile timp de săptămâni într-un păduche mort.

În prezent, nu există niciun vaccin pentru a preveni *infecția cu R. prowazekii.* Utilizarea anterioară a antigenului brut sau a rickettsiilor inactivate a oferit protecție parțială, dar a fost asociată cu reacții toxice nedorite și dificultăți de standardizare. Identificarea antigenelor adecvate folosind tehnologia ADN este în curs de desfășurare.

Azad AF și colab. Rickettsiile patogene ca agenți de bioterorism. Clin Infect Dis. 15 iulie 2007;45 (Supliment 1):S52-5. [PMID: 17582570]
Bechah Y și colab. Tifus epidemic. Lancet Infect Dis. 2008 iulie;8(7):417-26. [PMID: 18582834]
Chapman AS și colab. Grup de cazuri de tifos epidemic silvan asociate cu veveriţele zburătoare, 2004-2006. Emerg Infect Dis. Iulie 2009;15(7): 1005-11. [PMID: 19624912]

2. Tifos endemic transmis de purici (tifos murin)

Rickettsia typhi este transmisă la șobolani de către puricii de șobolan (Tabelul 32-3). Oamenii dobândesc infecția în medii urbane sau suburbane atunci când sunt mușcați de un purice infectat care elimină fecale infectate în timp ce se hrănește cu sânge. Cazuri rare apar la oamenii din țările dezvoltate în urma călătoriilor, de obicei în Asia de Sud-Est. În sudul Texasului, seroprevalența *R. typhi* în rândul copiilor este de până la 14%, iar în Houston, în rândul persoanelor fără adăpost, este de 10%.

Tifosul endemic seamănă cu tifosul epidemic recrudescent prin faptul că are un debut gradual, simptome mai puțin severe și o durată mai scurtă de boală (șapte până la zece zile comparativ cu paisprezece până la douăzeci și una). Tabloul clinic este nespecific și include febră, cefalee și frisoane. O erupție maculopapulară este prezentă în 50% din cazuri; este concentrată pe trunchi și dispare rapid. Au fost observate paralizie facială periferică și infarct splenic. Boala severă poate apărea cu confuzie mentală și semne de afectare hepatică, cardiacă, renală și pulmonară. Decesele sunt rare, dar apar mai ales la vârstnici. Defervescența tardivă (atât în tifosul epidemic, cât și în cel endemic) este însoțită de icter, bradicardie și absența

---

gastrointestinale, inclusiv greață, vărsături și diaree, apar la aproape 66% dintre pacienți și corespund sângerărilor superficiale ale mucoasei, eroziunilor multiple sau ulcerelor din tractul digestiv. Un episod conferă imunitate de lungă durată împotriva tulpinilor omoloage și imunitate tranzitorie împotriva tulpinilor heteroloage. Acestea din urmă produc o boală ușoară dacă infecția apare în decurs de un an de la primul focar.

► Generalități

În ciuda numelui său, majoritatea cazurilor de febră pătată a Munților Stâncoși (RMSF *) apar în afara regiunii Munților Stâncoși. Datele de supraveghere pasivă din 1997 până în 2002 acoperă cazuri de febră pătată a Munților Stâncoși* în toate statele contigue, cu excepția Vermontului și Maine. Mai mult de jumătate (56%) din aceste cazuri au apărut în cinci state: Carolina de Nord, Carolina de Sud, Tennessee, Oklahoma și Arkansas. Această boală este endemică în America Centrală și de Sud, cu cazuri documentate recent în Mexic, Costa Rica, Panama, Columbia, Brazilia și Argentina. Există un total de 25 de genotipuri *de R. rickettsii* în patru grupuri diferite; corelațiile potențiale ale acestor diferențe cu diverse manifestări clinice ale febrei pătate a Munților Stâncoși sunt în curs de evaluare. Agentul cauzal, *R. rickettsii* , este transmis oamenilor prin mușcături de căpușe, inclusiv căpușa de lemn a Munților Stâncoși, *D. andersoni* , în vestul Statelor Unite și căpușa americană a câinelui, *Dermacentor variabilis,* în estul Statelor Unite. Căpușa maro a câinelui, *Rhipicephalus sanguineus* , este un vector în estul Arizonei . În Statele Unite, incidența anuală estimată a febrei pătate din Munții Stâncoși este de 2,2 cazuri la un milion de persoane, cazurile apărând în principal între aprilie și septembrie și o incidență mai mare la copii și bărbați.

Alte căpușe tari transmit microorganismul în Statele Unite și America Centrală și de Sud și îl transmit printre rozătoare, câini, porci spinoși și alte animale.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Febra pătată a Munților Stâncoși este cea mai severă ricketsioză, provocând disfuncții multiple de organe severe și rate ridicate ale mortalității, care pot ajunge până la 73% în cazurile netratate. Simptomele încep la două până la 14 zile (în medie o săptămână) după mușcătura unei căpușe infectate și includ febră, frisoane, dureri de cap, greață și vărsături, dureri musculare, neliniște, insomnie și iritabilitate. Pot fi prezente și tuse și pneumonie.

cefaleei.

Cea mai frecventă entitate clinică în diagnosticul diferențial este febra pătată a Munților Stâncoși, care apare de obicei după expunerea la zone rurale și se prezintă cu o erupție cutanată diferită (centripetă, spre deosebire de erupția centrifugă a tifosului endemic). Confirmarea serologică poate fi necesară pentru diferențiere, utilizând anticorpi fixatori ai complementului sau imunofluorescenți detectabili în decurs de 15 zile de la debut, cu antigene specifice *R. typhi* . O creștere de patru ori a titrurilor de anticorpi serici între fazele acute și convalescente este diagnostică.

Măsurile preventive se concentrează pe controlul șobolanilor și ectoparaziților (purici de șobolan) cu insecticide, otravă pentru șobolani și clădiri rezistente la șobolani. Tratamentul cu antibiotice este același ca în cazul tifosului epidemic (vezi mai sus). Ciprofloxacina (500 până la 750 mg oral, de două ori pe zi) este o altă opțiune pentru femeile însărcinate.

Lai CH și colab. Caracteristicile clinice ale febrei Q acute, tifosului alergic și tifosului murin cu defervescență întârziată în ciuda tratamentului cu doxiciclină. Am J Trop Med Hyg. 2008 sept.;79(3):441-6. [PMID: 18784240]

3. Scrub tifos (febra tsutsugamushi)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Expunerea la acarieni în regiunile endemice din Asia de Sud-Est, Pacificul de Vest (inclusiv Coreea) și Australia.

► Cicatrice neagră la locul mușcăturii, cu limfadenopatie regională și generalizată.

► Conjunctivită - erupție maculară de scurtă durată.

► Pneumonită frecventă cu encefalită și insuficiență cardiacă .

B. Date de laborator

Adesea este însoțită de trombocitopenie și valori crescute ale enzimelor hepatice, bilirubinei și creatininei. Testele serologice cu imunofluorescență și imunoperoxidază cu benzi reactive sunt instrumente de diagnostic convenabile, dar singura metodă care confirmă diagnosticul este o creștere de patru ori a titrurilor de anticorpi între fazele acute și convalescente. PCR (din escară sau sânge) este cel mai sensibil instrument de diagnostic, deși o altă metodă este cultivarea microorganismului (prin inocularea șoarecilor) din sânge obținut în primele zile de infecție. Din păcate, disponibilitatea ambelor teste este limitată. Testele de imunofluorescență pe probe de hârtie de filtru sunt în curs de dezvoltare; acestea sunt la fel de sensibile și specifice ca și controalele serice și pot fi deosebit de utile pe teren. Cea mai frecventă constatare la radiografia toracică este un infiltrat reticulonodular.

Diagnostic diferențial

Leptospiroza, febra tifoidă, febra dengue, malaria, febra Q, febrele hemoragice și alte infecții rickettsiale trebuie excluse. Cefaleea imită uneori nevralgia de trigemen . Febra expectorantă este o cauză recunoscută a febrei tropicale, în special la copii.

► Tratament și prognostic

Fără tratament, febra se remite spontan după două săptămâni, dar rata mortalității poate ajunge la 10 până la 30%. Tratamentul empiric timp de trei zile cu doxiciclină 100 mg la fiecare 12 ore, urmat de șapte zile cu cloramfenicol 25 mg/kg/zi în patru doze divizate, previne majoritatea deceselor și recurențelor. Tulpini rezistente la cloramfenicol și tetraciclină au fost raportate în Asia de Sud-Est, unde azitromicina sau roxitromicina pot fi medicamentul ideal pentru copii, femei însărcinate și pacienți cu boală rezistentă la tratament. Rifampicina reduce durata febrei cu o zi atunci când este combinată cu doxiciclină.

Factorii care contribuie la un prognostic rezervat includ utilizarea unității de terapie intensivă, scorurile mari pe scala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE-II *)* și absența escarei (ceea ce îngreunează diagnosticul). Infecția cu HIV nu pare să modifice severitatea febrei exfoliative.

► Prevenirea

Aplicarea repetată a acaricidelor cu acțiune prelungită poate face regiunile endemice mai sigure. Repelentele de insecte pe îmbrăcăminte sau pe piele, precum și îmbrăcămintea de protecție, sunt măsuri preventive eficiente. Pentru expunerile pe termen scurt, chimioprofilaxia cu doxiciclină (200 mg săptămânal) poate preveni boala, dar nu previne infecția. Nu există vaccinuri eficiente disponibile.

Lee CS și colab. Factori de risc care duc la deces la pacienții cu tifos exantematic. Am J Trop Med Hyg. 2009 sept.;81(3):484-8. [PMID: 19706919]
Phetsouvanh R și colab. Compararea testelor de imunofluorescență indirectă pentru diagnosticarea tifosului alergic și a tifosului murin utilizând sânge venos și pete de sânge obținute prin înțeparea degetului pe hârtie de filtru. Am J Trop Med Hyg. 2009 mai;80(5):837-40. [PMID: 19407134]

FEBRE EXANTEMATOASE

1. Febra pătată a Munților Stâncoși

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Expunerea la mușcături de căpușe (acarieni) într-o regiune endemică.

► Un prodrom similar gripei, urmat de frisoane, febră, cefalee severă, mialgie, neliniște și prostrație; uneori există delir și comă.

► Erupție maculară roșie care apare între a doua și a șasea zi de febră, mai întâi pe încheieturi și glezne, apoi cu răspândire centrală; poate deveni petesială .

► Testarea serologică serială cu anticorpi fluorescenți indirecți confirmă diagnosticul retrospectiv.

▲ **Figura 32-6.** Leziune a palatului dur cauzată de febra pătată a Munților Stâncoși. (Public Health Image Library, CDC.)

Pot apărea delir, letargie, convulsii, stupoare și comă. Erupția caracteristică (macule estompate care devin maculopapule și apoi peteșii) apare între zilele 2 și 6 de febră, mai întâi pe încheieturi și glezne, apoi răspândindu-se central la extremitățile superioare și inferioare și trunchi pe parcursul a două până la trei zile. În mod clasic, afectează palmele și tălpile. Pot fi prezente înroșirea feței și injecția conjunctivală (Fig. 32-6). Cu toate acestea, aproximativ 10% dintre pacienți se prezintă fără erupție sau cu o erupție minimă. În unele cazuri, există splenomegalie, hepatomegalie, icter, miocardită (care poate imita un sindrom coronarian acut) sau uremie. Sindromul de detresă respiratorie acută și vasculita necrozantă sunt de maximă îngrijorare.

B. Date de laborator

Trombocitopenia, hiponatremia, valorile crescute ale aminotransferazelor și hiperbilirubinemia sunt frecvente. Lichidul cefalorahidian poate prezenta hipoglicorahie și pleocitoză ușoară. În cazurile severe, apare coagulare intravasculară diseminată. Diagnosticul în faza acută a bolii poate fi stabilit prin demonstrarea prezenței *R. rickettsii* în probele de biopsie cutanată utilizând imunohistopatologia, dar acest lucru trebuie făcut imediat ce se observă leziuni cutanate pentru a obține o sensibilitate maximă. Izolarea microorganismului prin centrifugare și cultură este disponibilă în unele laboratoare, dar este riscantă.

Testele serologice confirmă diagnosticul, deși majoritatea pacienților nu dezvoltă un răspuns anticorp până în a doua săptămână de boală. Testul indirect de anticorpi fluorescenți este cel mai frecvent utilizat. O tehnică de reacție în lanț a polimerazei nu a fost validată pentru utilizare clinică.

Diagnostic diferențial

Reprezintă o adevărată provocare. Până la 40% dintre pacienți nu își amintesc o mușcătură de căpușă, iar diagnosticul inițial se pune clinic. Semnele și simptomele precoce ale febrei pătate din Munții Stâncoși imită multe alte infecții . Erupția cutanată poate fi confundată cu cea a rujeolei, febrei tifoide și ehrlichiozei sau, cel mai important, a meningococemiei. Hemoculturile și examinarea lichidului cefalorahidian stabilesc acest din urmă diagnostic.

► Tratament și prognostic

Se recomandă tratamentul cu doxiciclină sau, la femeile însărcinate, cu cloramfenicol în doze și pe o durată similare cu cele pentru tifosul epidemic (vezi mai sus). Tabloul clinic se ameliorează de obicei în 48 până la 72 de ore. Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin trei zile după defervescența clinică. Cazuri ușoare la persoanele cu risc scăzut pot apărea fără tratament.

Deși rata mortalității raportată în Statele Unite este de 3 până la 5%, aceasta poate ajunge până la 70% la persoanele în vârstă netratate. Miocardita este principala cauză de deces. Alți factori de risc pentru un rezultat fatal includ vârsta înaintată, manifestările clinice atipice (absența durerilor de cap, lipsa antecedentelor de expunere la căpușe, simptome gastrointestinale) și întârzierea inițierii terapiei antibiotice adecvate. Cea mai frecventă cauză de deces este pneumonita cu insuficiență respiratorie sau cardiacă. Sechelele, mai frecvente decât se recunoștea anterior, pot include convulsii, encefalopatie, neuropatie periferică, parapareză, incontinență vezică și intestinală, disfuncție cerebeloasă și vestibulară, pierderea auzului și afectare motorie.

► Prevenirea

Măsurile eficiente includ purtarea de îmbrăcăminte de protecție, aplicarea de substanțe chimice anti-căpușe și îndepărtarea căpușelor. În prezent, tratamentul profilactic după o mușcătură de căpușă nu este recomandat.

Davis RF și colab. Recunoașterea și gestionarea bolilor ectoparazitare comune la călători. Am J Clin Dermatol. 2009; 10(1): 1-8. [PMID: 19170405]

Eremeeva ME și colab. Eliminarea decalajelor dintre genotip și fenotip la *Rickettsia rickettsii.* Ann NY Acad Sci. 2009 mai;1166:12-26. [PMID: 19538260]

2. Rickettsioza exantematoasă

Rickettsioza exantematoasă este o boală febrilă acută, autolimitată, cauzată de *Rickettsia akari* , un parazit al șoarecilor, transmisă de acarianul *Liponyssoides sanguineus* (Tabelul 32-3). Aglomerația și locuințele infestate cu șoareci favorizează transmiterea agentului patogen la oameni. Perioada de incubație este de șapte până la doisprezece zile. Debutul este brusc, cu frisoane, febră, dureri de cap, fotofobie și dureri difuze. Leziunea principală este o papulă roșie nedureroasă care se transformă într-o veziculă și formează o cicatrice neagră. La două până la patru zile de la debutul simptomelor, apare o erupție papulară largă, care devine veziculară și se încrustează, desprinzându-se în aproximativ zece zile. Leziunile inițiale pot semăna cu cele ale varicelei (de obicei veziculare, spre deosebire de leziunile papuloveziculare observate în rickettsioza exantematoasă). Constatările patologice includ edem dermal, vezicule subepidermice și uneori vasculită limfocitară.

Ocazional, este însoțită de leucopenie tranzitorie, trombocitopenie și hepatită acută. O creștere de patru ori a titrurilor serice de anticorpi împotriva antigenului rickettsial, detectată prin fixare a complementului sau teste fluorescente indirecte, este diagnostică. Globulina conjugată rickettsială permite identificarea antigenului în biopsiile prelevate prin punch ale leziunilor cutanate. Detectarea ADN-ului rickettsial în țesutul proaspăt prin reacția în lanț a polimerazei este, de asemenea, valoroasă. În plus, există raportări de *R. akari* izolat din probe de biopsie de escară.

Tratamentul include doxiciclină (200 mg/zi) timp de o săptămână. Boala este de obicei ușoară și se vindecă spontan fără tratament, dar ocazional simptomele severe necesită spitalizare. Pentru a obține controlul, este esențial să se elimine șoarecii din încăperi și să se aplice insecticid pentru a elimina vectorii acarieni.

Bennett SG și colab. Dovezi serologice ale unei infecții *asemănătoare cu Rickettsia akari* la rozătoarele sălbatice din comitatul Orange și la oamenii din comitatul Los Angeles, California. J Vector Ecol. Decembrie 2007;32(2):198-201. [PMID: 18260508]

3. Tifosul transmis de căpușe (febra rickettsială)

Termenul „tifos de căpușă" cuprinde o varietate de febre eruptive rickettsiale, adesea denumite după o regiune geografică, cum ar fi febra eruptivă mediteraneană, tifosul de purici din Queensland, febra pătată orientală, febra mușcăturii de căpușă africană și tifosul siberian de căpușă, sau după morfologia lor, cum ar fi febra pătată. Aceste boli sunt transmise de căpușe care poartă rickettsiile *R. conorii, R. australis, R. japonica, R. africae* și *R. sibirica* (Tabelul 32-3). Câinii și animalele sălbatice , de obicei rozătoarele, dar și reptilele, pot servi drept rezervoare. Călătoriile reprezintă un factor de risc, în special în rândul ecoturiștilor mai în vârstă. Microorganismele patogene produc de obicei o cicatrice sau o pată neagră *(tâche noire)* la locul mușcăturii de căpușă, ceea ce poate fi util pentru diagnostic, deși există și febră pătată fără pete . Simptomele includ febră, cefalee, mialgie și erupție cutanată. Rareori, leziunile papuloveziculare imită rickettsioza exantematoasă. Leziunile endoteliale produc edem perivascular și necroză dermică. Uneori, este însoțită de limfadenopatie regională, leziuni diseminate, tulburări renale, ruptură splenică și necroză hepatică focală. Factorii de risc pentru mortalitate într-un grup au fost diabetul, deshidratarea și uremia. Boala apare la călători, iar febra africană a mușcăturii de căpușă este cea mai frecventă rickettsioză legată de călătorii. Diagnosticul este clinic, cu confirmare serologică sau PCR. Prevenirea include utilizarea de îmbrăcăminte de protecție, repelente și inspecția căpușelor pentru îndepărtare. Tratamentul constă în următoarele medicamente timp de șapte până la zece zile: doxiciclină (200 mg/zi), cloramfenicol (50 până la 75 mg/kg/zi în patru doze divizate) sau ciprofloxacină (500 mg la fiecare 12 ore). Combinația de eritromicină și rifampicină este eficientă și sigură în timpul sarcinii. Cea mai frecventă cauză de morbiditate este administrarea întârziată a tratamentului. Un caz raportat de infecție cu *R. africae* a fost tratat cu succes cu pristinamicină, o streptogramină comercializată în Europa.

Alte infecții rickettsiale considerate anterior endemice sau tifos murin sunt clasificate mai potrivit drept febre exantematoase. Agentul cauzal, *R. felis,* este un microorganism care a fost asociat cu expunerea la purici de pisică și opossum. Majoritatea cazurilor din Statele Unite apar în lunile de primăvară și vară și își au originea în sudul Texasului și Californiei; este prezent și în Hawaii. Tratamentul pacienților este așa cum s-a descris anterior.

Damâs JK și colab. Expresia relativă a chemokinelor și a moleculelor de adeziune în febra pătată mediteraneană și febra cauzată de mușcătura de căpușă africană. J Infect. Ianuarie 2009;58(1):68-75. [PMID: 19091423]
Labruna MB. Ecologia rickettsiei în America de Sud. Ann NY Acad Sci. 2009 mai;1166:156-66. [PMID: 19538276]

Rovery C și colab. Febra pătată mediteraneană. Infect Dis Clin North Am. 2008 sept.;22(3):515-30. [PMID: 18755388]

ALTE BOLI CAUZATE DE RICKETTSII ȘI MICROORGANISME SIMILARE

1. Ehrlichioză și anaplasmoză

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Infecția monocitelor sau granulocitelor cu bacterii gram-negative transmise de căpușe.
- Perioada de incubație este de nouă zile, cu o stare clinică variabilă, de la absența simptomelor până la persistența acestora sau risc pentru viață.
- Simptomele comune includ stare generală de rău, greață, febră și dureri de cap.
- Răspuns excelent la tratamentul cu tetraciclină.

Informații generale

Ehrlichia și Anaplasma sunt bacterii mici, Gram-negative, obligate intracelulare, transmise de acarieni care infectează monocitele sau granulocitele. Cauza ehrlichiozei monocitare umane este *Ehrlichia chaffeensis* (Tabelul 32-3). Anaplasmoza granulocitară umană este cauzată de *Anaplasma phagocytophilium.* Ehrlichia *ewingii* (care infectează în principal câinii) provoacă rareori ehrlichioza granulocitară umană, similară cu anaplasmoza granulocitară umană. Un alt microorganism asemănător ehrlichiei, *Neorickettsia senetsu,* provoacă febra senetsu, care este limitată la vestul Japoniei.

Ehrlichioza monocitară umană este cea mai răspândită în sud-estul, Atlanticul de mijloc și centrul-sud al Statelor Unite, deși au fost raportate cazuri și în Israel, Japonia, Mexic, America de Sud și Europa. Anaplasmoza granulocitară umană este cea mai frecventă în nord-estul și vestul mijlociu al Statelor Unite; cu toate acestea, infecțiile au fost observate și în Europa și China. Infecția umană cu *E. ewingii* este limitată la Missouri, Oklahoma și Tennessee și este cea mai frecventă la persoanele imunocompromise. În America de Nord, vectorii principali ai acestor agenți patogeni sunt căpușa *Lone Star* (*Amblyomma americanus* pentru *E. chaffeensis* și *E. ewingii*), căpușa cu picioare negre vestice (*Ixodes pacificus* pentru *E. chaffeensis*) și *Ixodes scapularis* (care este, de asemenea, vectorul pentru boala Lyme și babesioză pentru *A. phagocytophilium*). Frecvența ehrlichiozei umane, atât monocitare, cât și granulocitare, este de 0,6 și, respectiv, 1,4 la milion, iar această rată crește ușor în timpul verii. Cea mai mare frecvență se observă la bărbații cu vârsta peste 60 de ani.

Principalele rezervoare ale ehrlichiozei monocitare umane și ale anaplasmozei granulocitare umane sunt cerbul cu coadă albă și, respectiv, șoarecele cu picioare albe. Cu toate acestea, și alte mamifere pot transmite aceste boli. Un focar recent a fost raportat în China. De asemenea, au fost raportate cazuri de transmitere perinatală a anaplasmozei granulocitare umane.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tabloul clinic al ehrlichiozei monocitare umane variază de la ușoară la cea care pune viața în pericol. De obicei, după o perioadă de incubație de aproximativ nouă zile și un prodrom constând în stare generală de rău, frisoane și greață, apar febră și cefalee. Poate fi prezentă o erupție pleomorfă. La pacienții imunocompromiși și la cei vârstnici, tabloul clinic tinde să fie mai sever decât la persoanele mai tinere, imunocompromise. Complicațiile tardive includ insuficiență respiratorie acută și sindrom de detresă respiratorie acută, encefalopatie și nefropatie acută, care pot imita purpura trombocitopenică trombotică.

Simptomele ehrlichiozei granulocitare umane și ale infecției cu *E. ewingii* sunt similare cu cele ale ehrlichiozei monocitare umane. Cu toate acestea, o erupție cutanată apare rar în cazul ehrlichiozei granulocitare, iar prezența acesteia crește posibilitatea apariției altor infecții (de exemplu, boala Lyme). Febra persistentă și starea generală de rău au fost observate timp de până la doi ani sau mai mult. Uneori este însoțită de boala Lyme sau babesioză.

B. Date de laborator

Diagnosticul se stabilește pe baza antecedentelor de infecție

transmisă de căpușe, urmată de tabloul clinic caracteristic. - Leucopenia, limfopenia absolută, trombocitopenia și transaminazele crescute sunt frecvente. Ehrlichioza granulocitară umană este mai frecvent asociată cu trombocitopenia decât cu leucopenia. Un frotiu de sânge periferic colorat cu Giemsa relevă prezența vacuolelor intraleucocitare caracteristice (morule). Un test indirect de anticorpi fluorescenți este disponibil de la *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* , care necesită probe de ser atât în faza acută, cât și în faza de convalescență. Reacția în lanț a polimerazei (PCR), atunci când este disponibilă, este un instrument de diagnostic rapid , în special în cazurile incipiente.

► Tratament și prevenție

Tratamentul pentru ambele tipuri de ehrlichioză constă în administrarea de doxiciclină, 100 mg la fiecare 12 ore (pe cale orală sau intravenoasă) timp de cel puțin 10 zile sau până la trecerea a trei zile fără febră. La femeile însărcinate și la copii, rifampicina este o alternativă. Tratamentul nu trebuie amânat în așteptarea rezultatelor testelor serologice atunci când există un grad ridicat de suspiciune. Dacă pacientul nu se ameliorează și febra persistă la 48 de ore de la începerea tratamentului cu doxiciclină, trebuie luate în considerare alte diagnostice. Controlul căpușelor este esențial pentru prevenție.

Bakken JS și colab. Anaplasmoza granulocitară umană. Infect Dis Clin North Am. 2008 sept.;22(3):433-48. [PMID: 18755383]
Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Anaplasmoză și ehrlichioză - Maine, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 25 septembrie 2009;58(37):1033-6. [PMID: 19779398]
Dumler JS și colab. Ehrlichioze la om: epidemiologie, tablou clinic , diagnostic și tratament. Clin Infect Dis. 15 iulie 2007;45(Supliment 1):S45-51. [PMID: 17582569]
Hamburg BJ și colab. Importanța tratamentului precoce cu doxiciclină în ehrlichioza umană. Medicine (Baltimore). Martie 2008;87(2):53-60. [PMID: 18344803]
Lawrence KL și colab. Rezultate clinice ale pacienților cu transplant de organe solide cu ehrlichioză. Transpl Infect Dis. 2009 iunie;11(3):203-10. [PMID: 19228344]

2. Febra Q

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Expunerea la ovine, caprine, bovine sau la produsele provenite de la acestea este frecventă; unele infecții se contractează în laborator.

► Boală febrilă acută sau cronică, însoțită de dureri de cap severe, tuse, prostație și dureri abdominale.

► Pneumonită extinsă, hepatită sau encefalopatie; rareori endocardită sau sindrom de oboseală cronică.

► Cauză frecventă a endocarditei cu cultură negativă.

► Generalități

Febra Q (numită după *„întrebare”,* deoarece cauza sa era anterior necunoscută) este o boală cu declarare obligatorie în Statele Unite, cauzată de *Coxiella burnetii,* un microorganism clasificat anterior drept rickettsie, dar considerat acum o proteobacterie. Spre deosebire de rickettsie, *C. burnetii* se transmite de obicei oamenilor prin inhalare sau ingestie, nu prin artropode. Infecțiile *cu Coxiella* sunt cele mai frecvente la bovine, ovine și caprine, la care provoacă boli ușoare sau subclinice (Tabelul 32-3). La aceste animale, infecția se poate reactiva în timpul sarcinii, ducând la avorturi sau greutate mică la naștere. *Coxiella* este rezistentă la căldură și uscăciune și rămâne contagioasă în mediu timp de câteva luni. Oamenii se infectează prin inhalarea bacteriilor (în praf sau picături de aerosoli) din fecale, urină, lapte sau produse de concepție ale animalelor infectate. De asemenea, se transmite prin ingestie și contact cu pielea. Au fost raportate focare și la alte mamifere, cum ar fi câinii și pisicile. Persoanele care lucrează cu animale, lucrătorii din abatoare, medicii veterinari, lucrătorii de laborator și alții care au contact cu produse de origine animală se confruntă cu un anumit risc ocupațional. Recent, au fost raportate focare în rândul personalului militar care se întorcea din Irak și Afganistan. Endocardita, o formă neobișnuită, dar gravă, de infecție *cu Coxiella* , a fost asociată cu anumite afecțiuni cardiace valvulare preexistente, un răspuns imunitar slab, rezidența urbană și consumul de lapte proaspăt muls. Se pare că nu există nicio transmitere de la om la om, chiar și în prezența pneumoniei, dar transmiterea de la mamă la copil este posibilă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Infecția asimptomatică este destul de frecventă. În restul cazurilor , după o perioadă de incubație de una până la trei săptămâni, apare febra, aproape întotdeauna însoțită de dureri de cap, prostrație și dureri musculare. Evoluția clinică poate fi acută, cronică (cu o durată de șase luni sau mai mult) sau recurentă. Manifestările predominante în forma acută sunt pneumonia și hepatita granulomatoasă, deși apar și alte manifestări mai puțin frecvente, cum ar fi erupții cutanate (maculopapulare sau purpurice), febră de origine necunoscută, miocardită, pericardită, meningită aseptică, encefalită, anemia hemolitică, orhită, nefropatie acută, spondilodiscită, tenosinovită și limfadenopatie regională (mediastinală) sau difuză. Cea mai frecventă manifestare a febrei Q cronice este endocardita cu cultură negativă, care apare la <1% dintre persoanele infectate. Se observă în principal în contextul unei valvulopatii cardiace preexistente. Infecțiile vasculare, în special cele ale aortei (care pot provoca anevrisme), reprezintă al doilea tip cel mai frecvent de febră Q și sunt asociate cu o mortalitate ridicată (25%). Unii experți consideră că febra Q asociată cu sindromul oboselii cronice este legată de descuamarea bacteriemică a rezervoarelor din măduva osoasă și este determinată imunogenetic.

Reactivarea febrei Q la femeile însărcinate provoacă avorturi spontane, întârziere a creșterii intrauterine, moarte fetală intrauterină, travaliu prematur și oligohidramnios.

B. Date de laborator

Testele de laborator din timpul fazei acute pot evidenția valori crescute ale testelor funcționale hepatice și, ocazional, leucocitoză . Pacienții cu febră Q acută produc adesea anticorpi împotriva antigenului *C. burnetii de fază II.* O creștere de patru ori a serului între fazele acute și convalescente, determinată prin imunofluorescență indirectă, este diagnostică.

Diagnosticul febrei Q cronice se stabilește pe baza testelor serologice efectuate la intervale de trei până la șase luni. Titrurile IgG împotriva antigenului de fază I sunt de obicei de 1:200 sau mai mari. În unele cazuri, diagnosticul nu se stabilește până la înlocuirea valvei, prin testarea PCR a probei de țesut. De asemenea, este posibilă izolarea *C. burnetii* din valvele bolnave folosind centrifugare și cultură, dar acest microorganism este extrem de contagios, așa că tehnicile de cultură trebuie efectuate în unități cu nivel de biosecuritate 3.

C. Imagistică

Radiografiile toracice arată infiltrate pulmonare neuniforme, adesea

mai proeminente decât sugerează semnele fizice.

Diagnostic diferențial

Trebuie luate în considerare pneumoniile virale, micoplasmatice și bacteriene, hepatita virală, bruceloza, boala legionarului, boala Kawasaki, tuberculoza, psitacoza și alte boli transmise de animale. Febra Q trebuie exclusă în cazurile de febră inexplicabilă cu hemoculturi negative și tulburări embolitice sau boli de inimă.

► Tratament și prognostic

Pentru infecția acută, se recomandă doxiciclină (100 mg oral la fiecare 12 ore) timp de 14 zile sau cel puțin trei zile întregi după scăderea febrei. Chiar și la pacienții netratați, rata mortalității este scăzută, cu excepția cazurilor însoțite de endocardită .

Pentru tratamentul endocarditei, majoritatea experților - recomandă o combinație de doxiciclină orală (200 mg zilnic) și hidroxiclorochină orală (600 mg zilnic) timp de cel puțin doi ani. Răspunsurile serologice sunt monitorizate pentru a determina când trebuie întrerupt tratamentul. În cazurile rezistente, înlocuirea valvei este adesea necesară. Având în vedere dificultatea tratării endocarditei, ecocardiografia transtoracică este recomandată pentru toți pacienții cu febră Q acută, iar dacă se observă cardiopatie valvulară, se oferă același tratament timp de un an.

În plus, având în vedere numeroasele și severele complicații obstetricale la femeile gravide cu febră Q (enumerate mai sus), trebuie administrat un regim terapeutic cu trimetoprim-sulfametoxazol (320 mg/1600 mg timp de cel puțin cinci săptămâni).

► Prevenirea

Prevenirea se bazează pe detectarea infecției la animale, reducerea la minimum a contactului cu animalele infectate sau cu praful contaminat de acestea, prudența la manipularea țesuturilor animale și pasteurizarea eficientă a laptelui. În Statele Unite, nu a fost încă aprobat niciun vaccin împotriva febrei Q, dar Australia oferă un vaccin cu celule întregi cu o rată de eficacitate pe cinci ani care depășește 95% pentru persoanele cu expunere la risc ridicat.

C. burnetii este un microorganism bioterorist de categoria B. În cazul unui atac bioterorist, profilaxia trebuie să înceapă între opt și 12 zile după contact, cu doxiciclină (100 mg oral la fiecare 12 ore) timp de cinci zile, iar femeile însărcinate trebuie să primească trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg la fiecare 12 ore) pentru restul sarcinii.

► Manifestări clinice

Pentru a stabili un diagnostic clinic de boală Kawasaki „completă”, este necesar să se demonstreze absența altor afecțiuni care ar putea explica febra și cel puțin patru dintre următoarele criterii timp de cinci zile: conjunctivită bilaterală non-exudativă, modificări ale mucoasei de cel puțin un tip (faringe hiperemic, eritem, edem și fisuri ale buzelor, limbă de căpșună), modificări periferice de cel puțin un tip la orice extremitate (edem, descuamare, eritem al palmelor și tălpilor, indurație a mâinilor și picioarelor, linii Beau [șanțuri transversale ale unghiilor]), erupție cutanată polimorfă și limfadenopatie cervicală >1,5 cm. Varietatea „incompletă” este diagnosticată atunci când sunt îndeplinite doar două criterii. Sindromul clasic este de obicei precedat de simptome nespecifice, inclusiv iritabilitate, vărsături, anorexie, tuse și diaree, care durează până la 10 zile.

Una dintre principalele complicații este arterita coronariană , care apare la 25% dintre pacienții netratați și duce ocazional la infarct miocardic. Este mai frecventă la pacienții cu vârsta peste șase ani sau mai mici de un an. Această complicație poate fi diagnosticată neinvaziv folosind angiografia prin rezonanță magnetică sau ecocardiografia transtoracică. Alți factori asociați cu dezvoltarea anevrismelor coronariene includ febra persistentă (chiar și după administrarea intravenoasă de imunoglobuline), creșterea proteinei

Carcopino X și colab. Febra Q în timpul sarcinii: o cauză a unui prognostic fetal și matern nefavorabil. Ann NY Acad Sci. 2009 mai; 1166:79-89. [PMID: 19538266]
Lai CH și colab. Diferența dintre caracteristicile clinice ale febrei Q acute și tifosului bacterian în sudul Taiwanului. Int J Infect Dis. 2009 mai;13(3):387-93. [PMID: 18977677]
Scott JW și colab. Endocardita cu febră Q: experiența Clinicii Mayo. Am J Med Sci. 2008 Jul;336(1):53-7. [PMID: 18626237]
Tissot-Dupont H și colab. Febra Q. Infect Dis Clin North Am. 2008 sept.;22(3): 505-14. [PMID: 18755387]

T BOALĂ DE LA KAWASAKI

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Fiebre, conjuntivită bilaterală, modificări ale mucoasei bucale, exantemă, linfadenopatie, modificări periféricos în extremități.

► Creșterea ratei de sedimentare a eritrocitelor și a concentrațiilor de proteină C reactivă.

► Informații generale

Boala Kawasaki este o boală multiorganică descrisă pentru prima dată de Tomisaku Kawasaki în 1967, cunoscută și sub numele de sindromul ganglionilor limfatici mucocutanați. Este cea mai frecventă la copiii cu vârste cuprinse între trei luni și cinci ani, deși apare și la adulți. Boala Kawasaki este mai răspândită la persoanele de origine asiatică sau din insulele Pacificului și mai puțin frecventă la caucazieni. Este o vasculită caracterizată prin infiltrarea pereților vasculari cu celule mononucleare, urmată de plasmocite care secretă IgA și distrug mediul, ducând la formarea de anevrisme. Multe microorganisme pot provoca boala.

C reactive, anemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, trombocitopenia și sexul masculin. Revărsatele pericardice, miocardita și regurgitarea mitrală (aproape întotdeauna ușoare) sunt, de asemenea, frecvente. Fistulele arterei coronare apar la până la 5% dintre pacienți. Au fost raportate și arterita vaselor extremităților, gangrena periferică, sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) și sindromul hemofagocitar . *Pleocitoza în lichidul* cefalorahidian este prezentă în 33% din cazuri .

Este important să se facă distincția între aceasta și infecția diseminată cu adenovirus, care se face prin intermediul unui test rapid pentru adenovirus.

► Tratament și prevenție

Toți pacienții cu diagnostic clinic de boală Kawasaki (completă sau incompletă) trebuie să primească tratament. În primele zile ale bolii, se administrează imunoglobulină intravenoasă (2 g/kg pe parcursul a 10 până la 12 ore). Imunoglobulina intravenoasă trebuie oferită și pacienților care se prezintă ulterior, dar prezintă febră persistentă, inflamație generalizată sau formare de anevrisme. Simultan, se administrează aspirină în doză de 80 până la 100 mg/kg/zi (împărțită în patru doze care nu depășesc 4 g pe zi) până când pacientul este afebril timp de 48 de ore, apoi doza este redusă la 3 până la 5

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

mg/kg/zi până când markerii inflamației acute se normalizează. Tratamentul cu aspirină este prelungit atunci când se dezvoltă anevrisme coronariene. Dacă febra persistă după 36 de ore de la începerea perfuziei intravenoase cu imunoglobuline, se administrează o altă doză de 2 g/kg, cu condiția să nu se identifice nicio altă cauză a febrei. Dacă boala persistă după a doua administrare intravenoasă de imunoglobuline, se administrează metilprednisolon (30 mg/kg/zi timp de până la trei zile). Opțiunile pentru cazurile rezistente includ blocantele factorului de necroză tumorală - ***alfa*** (de exemplu, infliximab), ciclofosfamida, metotrexatul și plasmafereza. Este foarte important să se obțină o ecocardiogramă în faza acută a bolii, care se repetă șase până la opt săptămâni mai târziu. La pacienții cu anevrisme cu diametrul >8 mm, este indicată warfarina, pe lângă aspirină în doze mici. În cazul unui infarct miocardic, trebuie luată în considerare posibilitatea administrării de trombolitice, efectuarea intervenției coronariene percutanate, revascularizarea coronariană cu grefă și chiar transplantul de inimă. Uneori, manifestările anevrismelor coronariene apar chiar și în a treia sau a patra decadă de viață, așa că se recomandă ca pacienții cu complicații coronariene să rămână sub supravegherea unui cardiolog. Datele privind dezvoltarea accelerată a aterosclerozei la persoanele cu antecedente de boală Kawasaki sunt neconcludente.

În timp ce prevenția secundară a complicațiilor implică modalitățile descrise mai sus, prevenția primară este dificilă în absența unei explicații clare a bolii.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu boala Kawasaki trebuie îndrumați către specialiști.

Baker AL și colab. Simptome asociate în cele zece zile anterioare diagnosticării bolii Kawasaki. J Pediatr. 2009 Apr;154(4):592-95. [PMID: 19038400]

Checkley W și colab. Variabilitatea meteorologică pe termen scurt în Chicago și spitalizările pentru boala Kawasaki. Epidemiology. Martie 2009;20(2):194-201. [PMID: 19129731]

Fukazawa R și colab. Prognosticul pe termen lung al pacienților cu boala Kawasaki: cu risc de ateroscleroză viitoare? J Nippon Med Sch. 2009 iunie;76(3): 124-33. [PMID: 19602819]

Kobayashi T și colab. Stratificarea riscului în decizia de a include prednisolon cu imunoglobulină intravenoasă în terapia primară a bolii Kawasaki. Pediatr Infect Dis J. 2009 iunie; 28(6):498-502. [PMID: 19504733]

Este vorba de MB și colab. Tratamentul bolii Kawasaki: analiza a 27 de spitale pediatrice din SUA din 2001 până în 2006. Pediatrics. Iulie 2009; 124(1):1-8. [PMID: 19564276]

Infecții bacteriene și chlamidiene

Brian S. Schwartz, medic

33

INFECȚII BACTERIALE GRAM-POZITIVE

INFECȚII STREPTOCOCICE

1. Faringită

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Apariție bruscă a durerilor în gât, febrei, stări generale de rău, grețurilor și durerilor de cap.
- Faringe cu eritem și edem, cu sau fără exudat; hipersensibilitate a ganglionilor limfatici cervicali.
- Diagnosticul se confirmă prin cultură faringiană.

► Generalități

Streptococii hemolitici de grup A *(Streptococcus pyogenes)* sunt cea mai frecventă cauză bacteriană a faringitei. Transmiterea are loc prin picături de secreții infectate. Streptococii de grup A care produc toxină eritrogenică pot induce scarlatină la persoanele susceptibile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Amigdalita streptococică se caracterizează prin apariția bruscă a febrei, durerii în gât, durerilor la înghițire, limfadenopatiei cervicale sensibile, stare generală de rău și greață. Faringele, palatul moale și amigdalele sunt eritematoase și edematoase, putând fi prezentă și secreție purulentă. Criteriile Centor pentru diagnosticul amigdalitei streptococice sunt: temperatură >38°C, limfadenopatie cervicală anterioară sensibilă, exudat faringian și amigdilar și absența tusei.

Erupția cutanată cauzată de scarlatină este eritematoasă difuz și seamănă cu o arsură solară, cu papule roșii fine, grupate, cele mai intense în zona inghinală și axile. Se albește sub presiune, poate deveni peteșială și dispare în două până la cinci zile, lăsând o descuamare reziduală fină. Fața este înroșită, există paloare periorală, iar limba este acoperită cu papile roșii mărite („limba căpșunii").

B. Date de laborator

Leucocitoza cu predominanță de neutrofile este frecventă. Culturile de probe faringiene plasate pe vase Petri cu agar-sânge au o sensibilitate de 80 până la 90%. Testele de diagnostic rapid bazate pe detectarea antigenului streptococic sunt puțin mai puțin sensibile decât cultura. Criteriile clinice, cum ar fi criteriile Centor, sunt utile pentru identificarea persoanelor care necesită cultură sau teste de diagnostic rapid. Persoanele care îndeplinesc două sau mai multe dintre aceste criterii justifică teste suplimentare. Când sunt prezente trei dintre cele patru criterii clinice, sensibilitatea testelor rapide de detectare a antigenului depășește 90%. Dacă este prezent un singur criteriu, faringita streptococică este puțin probabilă. În zonele cu rate de prevalență ridicate sau când se suspectează clinic faringita streptococică și se obține un rezultat negativ la testul antigenului sau la cultura streptococică, se recomandă validarea acestor constatări cu o cultură ulterioară.

Complicații

Complicațiile supurative includ sinuzita, otita medie, tiroidita, abcesul peritonsilar și supurația ganglionilor limfatici cervicali.

Complicațiile non-supurative includ febra reumatică și glomerulonefrita. Febra reumatică poate rezulta din episoade recurente de faringită, care încep la una până la patru săptămâni după debutul simptomelor. Glomerulonefrita rezultă dintr-o singură infecție cu o tulpină nefrogenă de streptococ de grup A (de exemplu, tipurile 4, 12, 2, 49 și 60), mai des la nivelul pielii decât la nivelul faringelui și începe la una până la trei săptămâni după debutul infecției.

Diagnostic diferențial

Faringita streptococică seamănă cu cea cauzată de *Fusobacterium necrophorum,* adenovirus, virusul Epstein-Barr, HIV primar, *Arcanobacterium haemolyticum* (care poate produce și o erupție cutanată) și alte microorganisme (și nu pot fi ușor distinse clinic). Faringita și limfadenopatia sunt manifestări frecvente în infecția primară cu HIV. Limfadenopatia generalizată cu splenomegalie, limfocitoză atipică și un test serologic pozitiv disting mononucleoza de faringita streptococică. Difteria se caracterizează prin prezența unei pseudomembrane; candidoza prezintă pete albe de exudat și eritem minor; iar gingivostomatita ulcerativă necrozantă (boala Vincent cauzată de fusospirochete) se manifestă prin ulcere superficiale la nivelul gurii. Abcesele retrofaringiene sau epiglotita bacteriană trebuie luate în considerare atunci când sunt prezente odinofagie și dificultăți de eliminare a secrețiilor, precum și atunci când severitatea simptomelor este disproporționată față de constatările examenului faringian. *Fusobacterium necrophorum* provoacă faringită cu o rată similară cu cea a streptococului hemolitic de grup A atât la adolescenți, cât și la adulții tineri. - Faringita *cu F. necrophorum* este asociată cu sindromul Lemierre, tromboflebita supurativă a venei jugulare interne, bacteriemie și infecții metastatice. Identificarea și diagnosticarea precoce a bolii sunt importante.

► Tratament

Tratamentul antimicrobian are un efect limitat asupra rezolvării simptomelor, așa că este administrat inițial pentru a preveni complicațiile. Tratamentul antimicrobian poate fi amânat fără dificultate până la stabilirea unui diagnostic, susținut atât de un test antigenic, cât și de o cultură pozitivă. Tratamentul empiric este ineficient pentru majoritatea pacienților adulți cu faringită, deoarece, în mediile spitalicești tipice, prevalența faringitei streptococice este rareori mai mare de 10 până la 20%. Valoarea predictivă a îndeplinirii criteriilor clinice este scăzută. Deoarece antimicrobienele utilizate în mod obișnuit pentru amigdalita streptococică nu sunt 100% fiabile pentru tratarea *infecției cu F. necrophorum,* adolescenții sau adulții tineri care nu răspund la tratamentul antibiotic standard pot necesita utilizarea de amoxicilină/acid clavulanic în doză de 875/125 mg oral, de două ori pe zi, sau clindamicină în doză de 300 mg administrată de patru ori pe zi.

A. Penicilina G cu benzatin

Această penicilină, în doză de 1,2 milioane de unități administrată intramuscular într-o singură priză, constituie tratamentul optim.

B. Penicilina VK

Penicilina VK, 500 mg oral la fiecare 6 ore (sau amoxicilină, 750 mg oral la fiecare 12 ore) timp de 10 zile, este eficientă, dar aderența poate fi slabă după dispariția simptomelor, în două până la patru zile.

C. Cefalosporine

Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) aprobă cefdinirul, 300 mg administrat oral de două ori pe zi, timp de cinci până la zece zile sau 600 mg administrat o dată pe zi timp de 10 zile, și cefpodoxima, 100 mg administrată de două ori pe zi, timp de cinci până la zece zile, pentru tratamentul amigdalitei streptococice, dar acestea ar trebui utilizate numai la pacienții alergici la penicilină care pot tolera cefalosporinele.

D. Macrolide

Eritromicina, 500 mg administrată oral la fiecare 6 ore, sau azitromicina, 500 mg o dată pe zi, timp de trei zile, sunt alternative pentru persoanele alergice la penicilină. Macrolidele sunt mai puțin eficiente decât penicilinele și sunt considerate medicamente de linia a doua. Tulpinile rezistente la macrolide sunt aproape întotdeauna sensibile la clindamicină, un antibiotic alternativ pentru infecțiile severe; o cură de 10 zile cu 300 mg administrată oral la fiecare 12 ore ar trebui să fie eficientă. La adolescenții sau adulții tineri cu faringită, macrolidele trebuie evitate din cauza ratei ridicate de infecție cu *F. necrophorum.*

► Prevenirea febrei reumatice recidivante

Controlul eficient al febrei reumatice depinde de identificarea și tratarea infecției streptococice primare și de prevenirea recurenței acesteia. Pacienții cu febră reumatică trebuie să primească tratament antimicrobian profilactic continuu timp de cel puțin cinci ani. Schemele terapeutice eficiente includ eritromicină, 250 mg pe cale orală la fiecare 12 ore, sau penicilină G, 500 mg zilnic.

Casey JR și colab. Baza de dovezi pentru superioritatea cefalosporinei față de penicilină în faringita streptococică. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Mar;57(3 Suppl):39S-45S. [PMID: 17292576]
Centrul RM. Extinderea paradigmei faringitei pentru adolescenți și adulți tineri. Ann Intern Med. 1 decembrie 2009; 151 (11):812—5. [PMID: 19949147]
Falagas ME și colab. Eficacitatea și siguranța terapiei antibiotice de scurtă durată față de cea de lungă durată pentru amigdalofaringita streptococică beta-hemolitică de grup A: o meta-analiză a studiilor randomizate. Mayo Clin Proc. 2008 Aug;83(8):880-9. [PMID: 18674472]

2. Infecții cutanate streptococice

Streptococii hemolitici de grup A nu fac parte din flora cutanată normală. Infecțiile streptococice cutanate rezultă din creșterea excesivă a acestui microorganism pe pielea normală prin contactul cu alte persoane infectate sau dintr-o infecție streptococică respiratorie anterioară.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Impetigo este o **leziune pustuloasă veziculară focală** cu o crustă groasă de culoarea chihlimbarului care pare „atașată" (Capitolul 6).

Erizipelul este o celulită superficială **, dureroasă** , care afectează adesea fața; este bine delimitată de pielea normală din jur. Afectează pielea cu drenaj limfatic deficitar, cum ar fi extremitățile inferioare edematoase sau rănile.

B. Date de laborator

Culturile obținute dintr-o rană sau pustulă pot evidenția proliferarea streptococilor de grup A. Hemoculturile sunt uneori pozitive.

► Tratament

Antibioticele parenterale sunt indicate la pacienții cu erizipel facial sau semne de infecție sistemică. Penicilina, în doză de 2 milioane de unități intravenos la fiecare 4 ore, este medicamentul ideal. Cu toate acestea, infecțiile stafilococice pot fi dificil de diferențiat de infecțiile streptococice. În practică, tratamentul inițial al persoanelor cu factori de risc pentru infecția *cu Staphylococcus aureus* (de exemplu, utilizarea de droguri injectabile, diabet, infecție a plăgilor)

Trebuie să vizeze microorganismul respectiv. Nafcilina, 1 până la 2 g la fiecare 4 până la 6 ore, administrată intravenos, și cefazolina, 1 g intravenos sau intramuscular la fiecare 8 ore, sunt opțiuni rezonabile. La subiecții cu risc de infecție *cu S. aureus rezistent la meticilină* sau cu alergie severă la penicilină (de exemplu, anafilaxie), este indicată vancomicina, 1 g intravenos la fiecare 12 ore, sau daptomicina în doză de 4 mg/kg zilnic, administrată intravenos (Tabelul 33-1).

Cuadro 33-1. Tratamiento empírico de infecciones frecuentes de piel y tejidos blandos (SSTI, *common skin and soft tissue infections).*

Tipo de SSTI	Microorganismo patógeno	Tratamiento
Purulenta (absceso, furúnculo, ántrax, celulitis purulenta)	*Staphylococcus aureus*	La incisión y el drenaje son el tratamiento primario Considerar la adición de antibióticos en situaciones específicas[1] Esquema de antibiótico oral Cefalexina, 500 mg cada 6 h *o bien* dicloxacilina, 500 mg cada 6 h Clindamicina 300 a 450 mg cada 6 a 8 h[2] *o bien* una tableta de doble potencia de trimetoprim-sulfametoxazol cada 12 h[2] *o bien* doxiciclina 100 mg cada 12 h[2] Esquema de antibiótico intravenoso Cefazolina, 1 g cada 8 h *o bien* nafcilina, 1 a 2 g cada 4 a 6 h Vancomicina, 1 g cada 12 h[2] *o bien* daptomicina, 4 mg/kg cada 24 h[2]
No purulenta (celulitis, erisipela)	Estreptococo p hemolítico y *S. aureus*	Esquema de antibiótico oral Cefalexina, 500 mg cada 6 h *o bien* dicloxacilina, 500 mg cada 6 h Clindamicina, 300 a 450 mg cada 6 a 8 h[2] *o bien* amoxicilina, 875 mg cada 12 h más una tableta de doble potencia de trimetoprim-sulfametoxazol cada 12 h[2] Esquema de antibiótico intravenoso Cefazolina, 1 g cada 8 h *o bien* nafcilina, 1 a 2 g cada 4 a 6 h Vancomicina, 1 g cada 12 h[2] *o bien* daptomicina, 4 mg/kg cada 24 h[2]

[1]La antibioticoterapia debe darse en adición a la incisión y el drenaje en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos purulenta que presenten cualquiera de las siguientes anomalías: enfermedad grave o generalizada, signos y síntomas de enfermedad sistémica, celulitis purulenta con infección de la herida, comorbilidad o en edades muy tempranas o tardías, absceso en el área difícil de drenar o en la cara y la mano, flebitis séptica concomitante, falta de respuesta a la incisión o el drenaje.
[2]Esquemas con actividad contra *S. aureus* resistente a meticilina.

Pacienții care nu necesită tratament parenteral pot fi tratați cu amoxicilină, 875 mg la fiecare 12 ore, timp de șapte până la 10 zile. O cefalosporină orală de primă generație, cum ar fi cefalexina, 500 mg la fiecare 6 ore, sau clindamicina, 300 mg oral la fiecare 8 ore, sunt alternative la amoxicilină.

3. Alte infecții cu streptococi de grup A

Artrita, pneumonia, empiema, endocardita și fasceita necrozantă sunt infecții relativ rare cauzate de streptococi de grup A. Apare și un sindrom asemănător șocului toxic.

Artrita este adesea asociată cu celulita. Pe **lângă** tratamentul intravenos cu penicilină G, 2 milioane de unități la fiecare 4 ore (sau cefazolină sau vancomicină în dozele recomandate anterior pentru pacienții alergici la penicilină), se utilizează frecvent aspirație percutanată cu ac pentru a drena revărsatele articulare. Drenajul chirurgical deschis poate fi necesar atunci când este afectat șoldul sau umărul.

Pneumonia și **empiemul** sunt adesea caracterizate prin distrugerea extinsă a țesuturilor și un tablou clinic acut cu progresie rapidă, **împreună** cu morbiditate și mortalitate considerabile. Penicilină în doze mari și drenajul prin sondă toracică sunt indicate pentru tratamentul empiemului. Vancomicina este un medicament acceptabil la pacienții alergici la penicilină.

Streptococii de grup A pot provoca **endocardită ,** care trebuie tratată cu 4 milioane de unități de penicilină G la fiecare 4 ore, administrate intravenos, timp de patru până la șase săptămâni. Vancomicina, 1 g intravenos la fiecare 12 ore, este recomandată persoanelor alergice la penicilină.

Fasceita necrozantă este o infecție cu răspândire rapidă care afectează fascia mușchilor profunzi. Constatările clinice la prezentarea pacientului la medic pot semăna cu cele ale celulitei severe, dar prezența toxicității sistemice și a durerii intense poate fi urmată de anestezie în regiunea afectată din cauza distrugerii nervilor pe măsură ce infecția progresează prin planurile fasciale. Acest aspect este esențial pentru diagnostic. Când se suspectează fasciita necrozantă, explorarea chirurgicală este esențială pentru supraviețuire, la fel ca și debridarea la timp și extinsă.

Orice infecție streptococică, și în special fasciita necrozantă, poate fi asociată cu **sindromul șocului toxic streptococic** , recunoscut prin invazia pielii sau a țesuturilor moi, sindromul de detresă respiratorie acută și insuficiența renală. Persoanele foarte tinere, vârstnicii și cele cu afecțiuni medicale preexistente prezintă un risc deosebit de a dezvolta forma invazivă a bolii . Bacteriemia apare în aproape toate cazurile. Erupția cutanată și descuamarea nu sunt întotdeauna prezente. Ratele de mortalitate pot ajunge la 80%. Sindromul rezultă din sinteza unei eritrotoxine pirogene (care induce și **scarlatină**), un superantigen care stimulează secreția masivă de citokine inflamatorii considerate a media șocul. Beta-lactamele, cum ar fi penicilina, rămân medicamentele de elecție pentru tratarea infecțiilor streptococice severe , deși clindamicina, un inhibitor puternic al producției de toxine, poate fi administrată și intravenos în doză de 600 mg la fiecare 8 ore în cazurile de boală invazivă, în special dacă pacientul este în șoc. Imunoglobulina intravenoasă poate fi administrată și în cazurile de sindrom de șoc toxic streptococic, datorită probabilului beneficiu terapeutic al anticorpilor specifici împotriva exotoxinelor bacteriene prezente în aceste produse. Se utilizează două scheme de dozare: 450 mg/kg o dată pe zi timp de cinci zile sau o singură doză de 2 g/kg, care poate fi repetată după 48 de ore dacă individul rămâne instabil.

Focarele de boli invazive au fost legate de proliferarea clonelor care posedă această capacitate și pot fi transmise persoanelor cu care există un contact strâns, care pot fi asimptomatice, dar constituie un rezervor al bolii. Urmărirea contactelor pentru pacienții cu forma

invazivă este o chestiune controversată.

Anaya DA și colab. Infecție necrozantă a țesuturilor moi: diagnostic și tratament . Clin Infect Dis. 1 martie 2007;44(5):705-10. [PMID: 17278065] Eisenstein BI. Provocări terapeutice în gestionarea infecțiilor complicate ale pielii și țesuturilor moi. Clin Microbiol Infect. 14 martie 2008;14(Supl. 2):17-25. [PMID: 18226086]

4. Infecții streptococice cauzate de alte tulpini decât grupa A

Streptococii hemolitici, alții decât cei din grupa A (de exemplu, grupele B, C și G), provoacă o varietate de boli similare cu cele cauzate de agenții patogeni din grupa A. Tratamentul pentru infecțiile cauzate de astfel de tulpini este același cu cel utilizat pentru streptococii din grupa A.

Streptococii de grup B sunt o cauză semnificativă de sepsis, bacteriemie și meningită la nou-născuți. Se recomandă screeningul prenatal pentru identificarea purtătorilor gravide, împreună cu profilaxia antimicrobiană peripartum. Acest microorganism, parte a florei vaginale normale, poate provoca avort septic, endometrită sau infecții în preajma nașterii și, mai rar, celulită, bacteriemie și endocardită la adulți. Tratamentul pentru infecțiile cu streptococi de grup B constă în administrarea de penicilină sau vancomicină în dozele recomandate pentru streptococii de grup A. Datorită *sinergismului in vitro,* unii experți recomandă adăugarea de gentamicină în doze mici, 1 mg/kg la fiecare 8 ore.

Streptococii viridans , care sunt fie alfa-hemolitici (adică produc o zonă verde de hemoliză pe agar-sânge), fie non-hemolitici, fac parte din flora orală normală. Deși aceste tulpini pot provoca infecții piogene focale, ele sunt în special cauza principală a endocarditei valvelor naturale (vezi mai jos).

Streptococii din grupa D includ *Streptococcus bovis* și enterococi. Primii provoacă endocardită asociată cu neoplazie intestinală sau ciroză și sunt tratați în același mod ca infecțiile *cu Streptococcus viridans* .

Larsen JW și colab. Streptococul de grup B și sarcina: o recenzie. Am J Obstet Gynecol. 2008 aprilie; 198(4): 440-8. [PMID: 18201679]

INFECȚII ENTEROCOCICE

Două specii, *Enterococcus faecalis* și *Enterococcus faecium,* cauzează aproape toate infecțiile enterococice umane. Acestea provoacă infecții ale rănilor și ale tractului urinar, bacteriemie și endocardită. Infecțiile cauzate de tulpini sensibile la penicilină trebuie tratate cu 3 până la 4 milioane de unități de penicilină la fiecare 4 ore; ampicilină, 3 g la fiecare 6 ore; sau, dacă pacientul este alergic la penicilină, vancomicină, 15 mg/kg la fiecare 12 ore, administrată intravenos. Când pacientul are endocardită sau meningită, trebuie adăugată la regim gentamicină, 1 mg/kg la fiecare 8 ore, administrată intravenos, pentru a obține activitatea bactericidă necesară pentru combaterea acestor infecții.

Rezistența la vancomicină, penicilină și gentamicină este frecventă la enterococii izolați, în special *la E. faecium;* prin urmare, determinarea sensibilității microorganismelor izolate la antibiotice este esențială. Măsurile de control al infecțiilor care pot fi indicate pentru a reduce răspândirea acestora includ izolarea pacientului, respectarea precauțiilor de barieră și evitarea administrării excesive de vancomicină și gentamicină. Se recomandă consultarea unui specialist în boli infecțioase pentru tratamentul infecțiilor cauzate de tulpini enterococice rezistente. Quinupristin-dalfopristina și linezolid sunt aprobate de *Administrația pentru Alimente și Medicamente* din SUA (FDA) pentru tratamentul infecțiilor cauzate de tulpini enterococice rezistente la vancomicină. Quinupristin-dalfopristina nu este activă împotriva tulpinilor *de E. faecalis* și trebuie utilizată numai pentru infecțiile cu E. faecium . Doza este de 7,5 mg/kg intravenos la fiecare 8 până la 12 ore. Reacțiile adverse relativ frecvente includ flebită și iritație la locul injectării (adesea necesitând utilizarea unui cateter central) și sindromul artralgie-mialgie. Linezolid, o oxazolidinonă, este activ împotriva *E. faecalis* și *E. faecium.* Doza este de 600 mg la fiecare 12 ore, fiind disponibile preparate intravenoase și orale. Cele două reacții adverse principale ale sale sunt trombocitopenia și supresia măduvei osoase, dar neuropatia periferică, neurita optică și acidoza lactică au fost observate în cazul utilizării prelungite din cauza toxicității mitocondriale. Rezistența a apărut în timpul tratamentului cu quinupristină-dalfopristină sau linezolid.

Gavaldà J și colab. Scurtă comunicare: tratamentul endocarditei cauzate de *Enterococcus faecalis* cu ampicilină plus ceftriaxonă. Ann Intern Med. 2007 17 aprilie;146(8):574-9. [PMID: 17438316]
Willems RJ și colab. Enterococi rezistenți la glicopeptide: descifrarea virusurilor , rezistenței și epidemiei. Curr Opinion Infect Dis. 2007 Aug;20(4): 384-90. [PMID: 17609597]

INFECȚII PNEUMOCOCICE

1. Pneumonia pneumococică

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Tuse productivă, febră, rigiditate, dispnee și durere toracică pleuritică precoce.
- Pneumonie lobulară în proces de consolidare pe radiografiile toracice.
- Diplococi Gram-pozitivi în colorația Gram a sputei.

► Informații generale

Pneumococul este cea mai frecventă cauză de pneumonie bacteriană piogenă dobândită în comunitate. Alcoolismul, astmul, infecția cu HIV, anemia falciformă, splenectomia și afecțiunile hematologice sunt factori predispozanți. Rata mortalității rămâne ridicată în contextul vârstei înaintate , bolii multilobare, hipoxemiei severe, complicațiilor extrapulmonare și bacteriemiei.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Semnele și simptomele de prezentare includ febră mare, tuse productivă, hemoptizie ocazională și durere toracică pleuritică. Rigiditatea este prezentă în primele ore de la infecție, dar este rară după aceea. Zgomotele respiratorii bronșice se numără printre primele semne.

B. Date de laborator

În general, pneumonia pneumococică se prezintă ca o infecție lobulară cu dovezi radiografice de consolidare și, ocazional, revărsat. Cu toate acestea, este imposibil să se distingă de alte pneumonii prin radiografie sau clinic, din cauza suprapunerii marcate în tabloul clinic. Diagnosticul necesită izolarea

microorganismului în cultură, deși aspectul colorat cu Gram al sputei poate fi indicativ. Culturile de spută și sânge, care sunt pozitive în 60% și, respectiv, 25% din cazurile de pneumonie pneumococică, trebuie solicitate înainte de inițierea terapiei antimicrobiene la pacienții spitalizați. O probă de spută de bună calitate (mai puțin de 10 celule epiteliale și mai mult de 25 de leucocite polimorfonucleare per câmp de mare putere) relevă diplococi Gram-pozitivi în 80% până la 90% din cazuri. Un test rapid de antigen urinar pentru *S. pneumoniae,* cu o sensibilitate raportată de 70 până la 80% și o specificitate > 95%, ajută la stabilirea diagnosticului în timp util.

Complicații

Revărsatul parapneumonic (simpatic) este frecvent și poate provoca recurența sau persistența febrei. Aceste colecții sterile de lichid nu necesită tratament specific. Empiema apare în 5% sau mai puține cazuri și se distinge de revărsatul simpatic prin prezența microorganismelor în lichid cu colorație Gram pozitivă sau culturi de lichid pleural.

Pericardita pneumococică este o complicație foarte rară care poate duce la tamponadă cardiacă. Artrita pneumococică este, de asemenea, neobișnuită. Endocardita pneumococică afectează de obicei valva aortică și apare adesea însoțită de meningită și pneumonie (uneori denumită triada austriacă sau Osler). Insuficiența cardiacă precoce și evenimentele embolice multiple sunt frecvente.

► Tratament

A. Măsuri specifice

Tratamentul antimicrobian inițial al pneumoniei este empiric (vezi Capitolul 9 pentru recomandări specifice), în așteptarea izolării și identificării microorganismului cauzal. Odată ce se stabilește că pneumonia este cauzată de *Streptococcus pneumoniae,* se poate administra oricare dintre următoarele medicamente antimicrobiene, în funcție de contextul clinic , de modelele de rezistență la penicilină dobândită în comunitate și de susceptibilitatea agentului patogen izolat. Pneumonia pneumococică necomplicată (adică PaO2 arterială > 60 mmHg la subiecții fără probleme medicale concomitente și boală unilobară fără semne de infecție extrapulmonară) cauzată de tulpini pneumococice sensibile la penicilină poate fi tratată extern cu amoxicilină, 750 mg oral la fiecare 12 ore, timp de șapte până la 10 zile. La persoanele alergice la penicilină, alternativele includ azitromicină în doză orală de 500 mg în prima zi și 250 mg în următoarele patru zile; claritromicină, 500 mg oral la fiecare 12 ore, timp de 10 zile; doxiciclină, 100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 10 zile; levofloxacină, 750 mg oral timp de cinci zile; sau moxifloxacină, 400 mg oral timp de șapte până la 14 zile. Răspunsul clinic (de exemplu, reducerea tusei, defervescență în decurs de două până la trei zile) trebuie monitorizat deoarece pneumococii au devenit din ce în ce mai rezistenți la penicilină și la medicamentele de linia a doua.

Amoxicilina parenterală și cea orală în doze mari (2 g la fiecare 12 ore) sunt acum definite după cum urmează: sensibilă la penicilină, concentrație inhibitorie minimă (CMI) <2 pg/ml; intermediară, CMI ≥4 pg/ml; și rezistentă, CMI >8 pg/ml. Această modificare reflectă rezultatele studiilor care demonstrează o rată similară de vindecare cu penicilină parenterală în doze mari pentru tratamentul pneumoniei pneumococice cauzate de tulpini rezistente la penicilină cu o CMI <2 pg/ml. Cu toate acestea, trebuie menționat că aceste noi limite nu se aplică penicilinei orale, care rămâne aceeași pentru administrarea penicilinei în tratamentul meningitei (vezi mai jos). În cazurile de pneumonie pneumococică în care tulpina de penicilină

Tratamentul parenteral este în general recomandat pacienților spitalizați, cel puțin până la observarea unei ameliorări clinice. Penicilina G apoasă, 2 milioane de unități intravenos la fiecare 4 ore, sau ceftriaxona, 1 g intravenos la fiecare 24 de ore, sunt eficiente pentru tulpinile fără rezistență extinsă la penicilină (adică cele pentru care concentrația minimă inhibitorie [CMI] a penicilinei este <1 pg/ml). În cazurile de alergie severă la penicilină sau infecție cu o tulpină sever rezistentă la penicilină, este eficientă vancomicina, 1 g intravenos la fiecare 12 ore. Alternativ, se poate administra o fluorochinolonă (de exemplu, levofloxacină, 500 mg sau o doză echivalentă din oricare dintre fluorochinolonele mai noi disponibile comercial, oral sau intravenos). Durata totală a tratamentului nu este bine definită, dar standardul este de 10 până la 14 zile.

B. Tratamentul complicațiilor

Revărsatele pleurale care apar după începerea tratamentului antimicrobian sunt de obicei sterile, iar toracenteza nu este necesară dacă pacientul prezintă semne de ameliorare. Toracenteza este indicată pentru o revărsată prezentă înainte de începerea tratamentului și atunci când pacientul nu răspunde la antibiotice după trei până la patru zile. Drenajul cu sondă toracică poate fi necesar dacă pneumococii sunt identificați prin cultură sau colorație Gram, în special dacă aspirația de fluide este dificilă.

Ecocardiografia trebuie efectuată atunci când se suspectează revărsat pericardic. Persoanele cu această afecțiune care răspund la tratament și nu prezintă semne de tamponadă pot fi monitorizate și tratate cu indometacin, 50 mg oral la fiecare 8 ore, pentru durere. La cei cu revărsat în creștere, răspuns clinic nesatisfăcător sau semne de tamponadă, pericardiocenteza determină dacă spațiul pericardic este infectat. Lichidul infectat trebuie drenat percutanat (prin cateterizare sau aspirație cu ac) cu plasarea unei ferestre pericardice sau pericardiectomie. Aceasta din urmă poate fi necesară în timp pentru a preveni sau trata pericardita constrictivă, o sechelă frecventă a pericarditei bacteriene.

Endocardita trebuie tratată timp de patru săptămâni cu 3 până la 4 milioane de unități de penicilină G la fiecare 4 ore, administrată intravenos ; ceftriaxonă, 2 g o dată pe zi, administrată intravenos; sau vancomicină, 15 mg/kg la fiecare 12 ore, administrată intravenos. Insuficiența cardiacă ușoară poate răspunde la tratamentul medical, dar insuficiența cardiacă moderată până la severă este o indicație pentru implantarea de proteze valvulare, la fel ca și emboliile sistemice sau vegetațiile mari friabile, determinate prin ecocardiografie.

C. Pneumococi rezistenți la penicilină

În 2008, pragurile de sensibilitate care definesc pneumococul rezistent la penicilină au fost revizuite pentru tulpinile care cauzează pneumonie. Aceste cifre, pentru cazul rezistenței la penicilină,

are o concentrație minimă inhibitorie (CMI) >2 pg/ml, rezistența încrucișată cu cefalosporinele este frecventă și se recomandă administrarea unui antibiotic non-P-lactamică, cum ar fi vancomicina, 1 g intravenos la fiecare 12 ore, sau o fluorochinolonă cu activitate sporită împotriva bacteriilor Gram-pozitive (de exemplu, levofloxacină, 750 mg zilnic intravenos sau oral, sau moxifloxacină, 400 mg zilnic intravenos sau oral). Unele tulpini pneumococice rezistente la penicilină sunt, de asemenea, rezistente la macrolide, trimetoprim-sulfametoxazol și cloramfenicol; prin urmare, testarea sensibilității trebuie demonstrată înainte de utilizarea acestor antibiotice. Tulpinile izolate din sânge și lichidul

cefalorahidian trebuie testate pentru sensibilitatea la penicilină. Pragul de sensibilitate la penicilină pentru tulpinile pneumococice care cauzează meningită nu s-a modificat, nici recomandările terapeutice (vezi mai jos).

Li JZ. Eficacitatea schemelor antibiotice de scurtă durată pentru pneumonia dobândită în comunitate: o meta-analiză. Am J Med. 2007 sept.; 120(9):783-90. [PMID: 17765048]

Mandell LA și colab. Ghiduri consensuale ale Societății Americane de Boli Infecțioase/Societății Americane de Torace privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulți. Clin Infect Dis. 1 martie 2007;44 (Supliment 2):S27-72. [PMID: 17278083]

Tleyjeh IM și colab. Impactul rezistenței la penicilină asupra mortalității pe termen scurt la adulții spitalizați cu pneumonie pneumococică: o analiză sistematică și o meta-analiză. Clin Infect Dis. 15 martie 2006;42(6):788-97. [PMID: 16477555]

2. Meningita pneumococică

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Fiebre, cefalea, alterare a stării mentale.
- Meningism.
- Diplococi Gram-pozitivi în colorația Gram a lichidului cefalorahidian.

► Generalități

Staphylococcus pneumoniae este cea mai frecventă cauză de meningită la adulți. Aceasta poate fi precedată de traumatisme craniene cu scurgeri de lichid cefalorahidian, sinuzită și pneumonie.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este rapid, cu febră, cefalee, meningism și alterarea stării mentale. Poate fi prezentă pneumonie. Spre deosebire de meningita meningococică, meningita pneumococică nu produce erupție cutanată.

B. Date de laborator

Lichidul cefalorahidian (LCR) conține de obicei peste 1.000 de leucocite pe microlitru, dintre care peste 60% sunt leucocite polimorfonucleare; concentrația de glucoză este <40 mg/100 ml sau <50% din concentrația serică simultană corespunzătoare de glucoză; iar nivelurile de proteine depășesc aproape întotdeauna 150 mg/100 ml. Cu toate acestea, nu toate cazurile de meningită prezintă aceste constatări tipice, iar anomaliile numărului de celule din LCR și ale analizelor biochimice pot fi surprinzător de minime, suprapunându-se cu cele observate în meningita aseptică.

Colorația Gram a lichidului cefalorahidian relevă coci gram-pozitivi în 80 până la 90% din cazuri, iar la pacienții netratați, culturile de sânge sau de lichid cefalorahidian sunt aproape întotdeauna pozitive.

► Tratament

Antibioticele trebuie administrate imediat ce se suspectează diagnosticul . Dacă puncția lombară trebuie amânată (de exemplu, în așteptarea rezultatelor studiilor imagistice pentru a exclude o leziune compresivă), trebuie instituit tratamentul empiric pentru posibila meningită cu ceftriaxonă intravenoasă 2 g, plus vancomicină 15 mg/kg, plus dexametazonă 0,15 mg/kg, administrate concomitent, după hemoculturi (pozitive în 50% din cazuri). După confirmarea sensibilității la penicilină, tratamentul se continuă cu 24 de milioane de unități de penicilină intravenoasă zilnic, în șase doze divizate, sau cu ceftriaxonă 2 g la fiecare 12 ore, intravenos, timp de 10 până la 14 zile în cazurile demonstrate.

Cel mai bun tratament pentru tulpinile rezistente la penicilină nu este cunoscut. Aceste tulpini (CMI >0,06 pg/ml) dezvoltă adesea - rezistență încrucișată la cefalosporinele de generația a treia, precum și la alte antibiotice. Testarea sensibilității este esențială pentru tratamentul adecvat al acestei infecții. Dacă CMI a ceftriaxonei sau cefotaximei este <0,5 pg/ml, tratamentul cu una dintre aceste cefalosporine în monoterapie poate fi eficient; când CMI este >1 pg/ml, se recomandă tratamentul cu o combinație de ceftriaxonă, 2 g intravenos la fiecare 12 ore, plus vancomicină, 30 mg/kg intravenos zilnic, în două sau trei doze divizate. Dacă o persoană cu un organism rezistent la penicilină prezintă un răspuns clinic lent, poate fi indicată puncția lombară repetată pentru a evalua reacția bacteriologică.

Administrarea dexametazonei împreună cu antibiotice la adulți a fost asociată cu o reducere cu 60% a mortalității și cu o reducere cu 50% a rezultatelor adverse. Se recomandă administrarea dexametazonei (10 mg intravenos) imediat înainte sau concomitent cu prima doză de antibiotic adecvat și continuarea administrării la fiecare 6 ore timp de un total de patru zile la pacienții cu infecție pneumococică. În schimb, pacienții cu meningită pneumococică sau SIDA din familii cu venituri mici pot să nu beneficieze de dexametazonă. Până în prezent, efectul dexametazonei asupra rezultatului meningitei cauzate de organisme rezistente la penicilină este necunoscut.

Scarborough M și colab. Corticosteroizi pentru meningita bacteriană la adulții din Africa Subsahariană. N Engl J Med. 13 decembrie 2007;357(24):2441-50. [PMID: 18077809]

Van de Beek D și colab. Corticosteroizi pentru meningita bacteriană acută. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD004405. [PMID: 17253505]
Weisfelt M și colab. Meningita pneumococică la adulți: noi abordări de gestionare și prevenire. Lancet Neurol. 2006 Apr;5(4):332-42. [PMID: 16545750]

INFECȚII *CU STAFILOCOC AURII*

1. Infecții ale pielii și țesuturilor moi

- Eritema localizado con induración y secreción purulenta.
- Formación de abscesos

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Foliculită frecventă.
- Colorație Gram a puroiului cu coci gram-pozitivi în grupuri ; culturile sunt de obicei pozitive.

► Informații generale

Aproximativ 25% dintre oameni sunt purtători nazali asimptomatici ai...
Staphylococcus aureus , care se răspândește prin contact direct. Această stare precede aproape întotdeauna infecția, care apare ca o consecință a perturbării barierei cutanate sau a modificării sistemului de apărare al gazdei. *Staphylococcus aureus* tinde să provoace infecții cutanate mai localizate decât streptococii, dar formarea abceselor este frecventă. Prevalența tulpinilor rezistente la meticilină în mediul comunitar este în creștere, iar aceste tulpini au fost asociate cu infecții recurente și severe ale pielii și țesuturilor moi, inclusiv fasciită necrozantă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Infecțiile cutanate cauzate de *S. aureus* pot începe în jurul unuia sau mai multor foliculi de păr, provocând foliculită; acestea pot fi limitate la o singură zonă și pot forma furuncule (sau furuncule) sau se pot răspândi la pielea adiacentă și la țesuturile subcutanate mai profunde (de exemplu, carbunculi) (Fig. 33-1). Abcesele profunde care implică mușchii sau fascia (aponevroză) pot apărea frecvent în asociere cu inocularea sau injecția sau cu o plagă profundă. Fasceita necrozantă, o formă rară de infecție a pielii și țesuturilor moi cauzată de *S. aureus* , a fost raportată în cazul tulpinilor de *S. aureus* rezistente la meticilină dobândite în comunitate.

B. Date de laborator

Culturile din plăgi sau material abcesual permit aproape întotdeauna izolarea microorganismului patogen. La persoanele cu semne generalizate de infecție, trebuie efectuate hemoculturi din cauza posibilității de endocardită, osteomielită sau răspândire metastatică din alte localizări. La persoanele cu bacteriemie, probele de hemocultură trebuie obținute la începutul tratamentului pentru a exclude bacteriemia persistentă, care indică o infecție severă sau complicată.

▲ **Figura 33-1.** Abces cervical cauzat de *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* (MRSA). (Prin amabilitatea Dr. Edward Wright; cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *Atlasul color al medicinei de familie*. McGraw-Hill, 2009.)

► Tratament

Drenajul adecvat al fluidului din abcese sau alte infecții focale este principala abordare terapeutică. Incizia și drenajul singure pot fi suficiente pentru a elimina abcesele cutanate. Tratamentul antimicrobian oral este adecvat pentru infecțiile cutanate necomplicate. Înainte de apariția tulpinilor *de S. aureus rezistente la meticilină* în comunitate, medicamentul de elecție pentru tratamentul empiric era o penicilină rezistentă la penicilinază orală sau o cefalosporină, cum ar fi dicloxacilina sau cefalexina, 500 mg de patru ori pe zi, timp de șapte până la zece zile. Cu toate acestea, prevalența tot mai mare a tulpinilor de *S. aureus rezistente la meticilină* în izolatele comunitare poate necesita administrarea altor medicamente orale la care este sensibilă *in vitro,* cum ar fi clindamicina 300 mg la fiecare 8 ore, doxiciclina sau minociclina 100 mg la fiecare 12 ore sau trimetoprim- sulfametoxazol în două doze divizate, bazate pe 5 până la 10 mg/kg pe zi din componenta sa trimetoprim. Din păcate, eficacitatea acestor medicamente nu a fost bine definită și nu există dovezi care să susțină utilizarea lor. Din cauza prevalenței ridicate a rezistenței la macrolide în rândul *tulpinilor de S. aureus,* aceste medicamente nu trebuie administrate decât dacă se demonstrează sensibilitatea (Tabelul 33-1).

Pentru infecțiile mai complicate, cu afectare extinsă a pielii sau a țesuturilor profunde sau febră, tratamentul parenteral este indicat ca abordare inițială. Se preferă o penicilină rezistentă la penicilină, cum ar fi nafcilina sau oxacilina, în doză de 1,5 g la fiecare 6 ore, intravenos, sau cefazolina, 1 g intravenos sau intramuscular, pentru infecțiile cauzate de tulpini sensibile la meticilină. La pacienții cu alergie severă la antibioticele beta-lactamice sau dacă tulpina este rezistentă la meticilină, vancomicina, 1 g la fiecare 12 ore, intravenos, este medicamentul ideal. Dacă prevalența locală a rezistenței la meticilină este mare (de exemplu, 10% sau mai mult) și în special dacă pacientul este grav bolnav, vancomicina este indicată în timp ce tulpinile izolate sunt identificate și sensibilitatea stabilită.

Linezolid este aprobat de *Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru* tratamentul infecțiilor pielii și structurilor pielii, precum și al pneumoniei dobândite în spital cauzate de tulpini *de Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (*

MRSA) și este la fel de eficient ca vancomicina, conform rezultatelor studiilor clinice. Doza este de 600 mg administrată oral (biodisponibilitate 100%) sau intravenos la fiecare 12 ore, timp de 10 până la 14 zile. Costul său ridicat îl face o opțiune neatractivă pentru majoritatea infecțiilor ambulatorii, iar siguranța sa în cure de tratament mai lungi de două până la trei săptămâni nu a fost bine stabilită; cu toate acestea, este singura alternativă orală la vancomicină cu eficacitate dovedită. Daptomicina, 4 mg/kg o dată pe zi (sau o dată la două zile la persoanele cu clearance al creatininei <30 ml/min) administrată intravenos timp de șapte până la 14 zile, este, de asemenea, o alternativă pentru tratamentul infecțiilor complicate ale pielii și structurilor cutanate.

Tigeciclina, un antimicrobian din clasa glicilciclinelor, și telavancina, o lipoglicopeptidă, au fost aprobate de *Administrația pentru Alimente și Medicamente* (FDA) pentru tratamentul infecțiilor complicate ale pielii și structurilor pielii cauzate de tulpini *de Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)* . Doza inițială de tigeciclină este de 100 mg intravenos o dată pe zi, urmată de 50 mg la fiecare 12 ore intravenos, în timp ce doza de telavancină este de 10 mg/kg intravenos o dată pe zi, timp de șapte până la 14 zile.

Hersh AL și colab. Tendințe naționale privind vizitele ambulatorii și screeningul cu antibiotice pentru infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi. Arch Intern Med. 28 iulie 2008;168(14):1585-91. [PMID: 18663172]
Stryjewski ME și colab. Infecții ale pielii și țesuturilor moi cauzate de *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină dobândit în comunitate.* Clin Infect Dis. 1 iunie 2008;46(Supliment 5):S368-77. [PMID: 18462092]
Stryjewski ME și colab. Telavancin versus vancomicină pentru tratamentul infecțiilor complicate ale pielii și structurilor pielii cauzate de organisme gram-pozitive. Clin Infect Dis. 1 iunie 2008; 46(11): 1683-93. [PMID: 18444791]

2. Osteomielită

Staphylococcus aureus provoacă aproape 60% din cazurile de osteomielită , posibil prin inoculare directă - de exemplu, dintr-o fractură deschisă sau ca urmare a unei intervenții chirurgicale - prin extensie dintr-un focar contiguu de infecție sau o plagă deschisă sau prin diseminare hematogenă. Oasele lungi și vertebrele sunt locurile obișnuite de apariție. Abcesul epidural este o complicație frecventă a osteomielitei vertebrale și trebuie suspectat dacă există febră și dureri severe de spate sau de gât, însoțite de durere radiculară sau semne sau simptome care sugerează compresia măduvei spinării (de exemplu, incontinență, slăbiciune a membrelor, reflexe patologice).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Infecția poate fi acută, cu debut brusc al simptomelor locale și toxicitate sistemică, sau insidioasă, cu debut treptat al unei dureri vagi la locul infecției, care progresează spre sensibilitate locală. Febra lipsește în 33% sau mai mult din cazuri. Formarea abcesului este o manifestare tardivă și rară. Drenajul tracturilor fistuloase apare în infecțiile cronice sau în cele cauzate de implanturi de corpi străini.

B. Date de laborator

Diagnosticul se stabilește prin izolarea *S. aureus* din sânge, os sau un focar contiguu la pacienții cu semne și simptome.

C. Imagistică

Scintigrafiile osoase și scintigrafiile cu galiu, fiecare cu o sensibilitate apropiată de 95% și o specificitate de 60 până la 70%, permit identificarea sau confirmarea locului afectării osoase. Radiografiile simple ale oaselor la începutul infecției nu prezintă neregularități , dar acestea devin anormale în majoritatea cazurilor, chiar și cu un tratament eficient. Infecția spinală (spre deosebire de cancer) traversează spațiul discal pentru a afecta corpul vertebral adiacent. Tomografia computerizată este mai sensibilă decât radiografiile simple și ajută la localizarea abceselor asociate. Imagistica prin rezonanță magnetică este puțin mai puțin sensibilă decât scintigrafiile osoase, dar are o specificitate de 90% și este indicată atunci când se suspectează un abces epidural legat de osteomielita vertebrală.

► Tratament

În cazurile de osteomielită stafilococică, este important să se țină cont de faptul că tratamentul va fi prelungit. Se recomandă o durată de patru până la șase săptămâni sau mai mult, dacă este necesar. În cazurile în care osteomielita stafilococică este asociată cu un abces epidural și compresie a măduvei spinării, alte abcese (psoas sau paraspinal) sau boli sistemice, este indicat tratamentul chirurgical. Deși medicamentele orale pot fi eficiente, administrarea intravenoasă este preferată, în special în faza acută a infecției la pacienții cu toxicitate sistemică. Nafcilina sau oxacilina, 9 până la 12 g zilnic, împărțite în șase doze, sunt medicamentele de elecție pentru tulpinile sensibile la meticilină. Cefazolina, în doză de 2 g la fiecare 8 ore, poate fi, de asemenea, o opțiune eficientă. Pacienții infectați cu tulpini *de Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)* sau care sunt alergici la penicilină trebuie tratați cu vancomicină în doză de 30 mg/kg intravenos la fiecare 8 până la 12 ore. Doza trebuie ajustată treptat pentru a obține concentrații serice de vancomicină de 15 până la 20 pg/ml. Reducerea treptată a dozelor orale cu rifampicin poate fi utilă, iar în unele cazuri, tratamentul primar poate fi, de asemenea, util; cu toate acestea, se recomandă consultarea unui specialist în boli infecțioase. Eficacitatea medicamentelor mai noi, cum ar fi daptomicina sau linezolid, nu a fost încă descrisă clar.

Daver NG și colab. Terapia orală treptată este comparabilă cu terapia intravenoasă pentru osteomielita *cauzată de Staphylococcus aureus* . J Infect. 2007 iunie; 54(60):539-44. [PMID: 17198732]
Euba G și colab. Studiu de urmărire pe termen lung al combinației orale de rifampină-cotrimoxazol versus cloxacilină intravenoasă în tratamentul osteomielitei stafilococice cronice. Antimicrob Agents Chemother. 2009 iunie;53(6):2672-6. [PMID: 19307354]
Lamp KC și colab. Experiență clinică cu daptomicină pentru tratamentul pacienților cu osteomielită. Am J Med. Octombrie 2007;120(10 Suppl 1): S13-20. [PMID: 17904946]

3. Bacteriemie prin estafilococi

Staphylococcus aureus invadează ușor fluxul sanguin și infectează zone situate la distanță de locul principal al infecției, care poate fi relativ minor sau chiar imperceptibil. Ori de câte ori se obține *S. aureus* din hemoculturi, trebuie luată în considerare posibilitatea endocarditei, osteomielitei sau a altei infecții metastatice profunde. Bacteriemia care persistă mai mult de 48 până la 96 de ore după începerea tratamentului este foarte predictivă pentru un prognostic mai slab și o infecție complicată. Durata adecvată a tratamentului pentru bacteriemia necomplicată care apare dintr-o sursă detașabilă (de exemplu, cateter intravenos) sau un focar care poate fi drenat (de exemplu, abces cutanat) nu a fost bine definită, dar pare a fi necesară cel puțin o cură de tratament timp de 10 până la 14 zile. Cu toate acestea, 5% sau mai mulți dintre pacienți prezintă recurențe, cel mai

adesea cu endocardită sau osteomielită, chiar și atunci când tratamentul este instituit timp de două săptămâni.

În cazurile de bacteriemie cauzată de *S. aureus* sensibil la meticilină , se recomandă nafcilină sau oxacilină, 2 g intravenos la fiecare 4 ore, sau cefazolină, 2 g la fiecare 8 ore. Vancomicina ca tratament definitiv, în doză de 30 mg/kg pe zi, intravenos, divizată în două sau trei doze, se utilizează exclusiv la pacienții cu alergie severă la penicilină sau infecții cauzate de tulpini rezistente la meticilină, deoarece este mai puțin activă decât P-lactaminele, iar eșecurile tratamentului sunt mai frecvente. Dacă concentrația de vancomicină este menținută între 15 și 20 pg/ml, prognosticul se îmbunătățește și este recomandată. Ecocardiografia transesofagiană este o metodă sensibilă pentru excluderea endocarditei subiacente, iar costul acesteia este justificat. Este luată în considerare la persoanele la care probabilitatea de endocardită înainte de test este de 5% sau mai mare și la toți pacienții cu *bacteriemie inexplicabilă cu S. aureus.*

Eșecurile tratamentului cu vancomicină sunt destul de frecvente , în special în prezența bacteriemiei complicate, a infecțiilor cu corpi străini sau când concentrația minimă inhibitorie (CMI) a organismului izolat este >2 pg/ml. Consultarea unui specialist în boli infecțioase trebuie programată atunci când tratamentul cu vancomicină eșuează. Daptomicina, 6 mg/kg o dată pe zi, este aprobată de *Food and Drug Administration pentru tratamentul* bacteriemiei cu *S. aureus* și este o alternativă la vancomicină, în special dacă nu se poate administra un antibiotic beta-lactamic sau dacă pacientul nu răspunde la vancomicină. Cazurile de eșec al tratamentului cu daptomicină în care stafilococul izolat prezintă o CMI >4 pg/ml de vancomicină trebuie raportate Centrelor *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (CDC) pentru investigarea acestei probleme emergente a rezistenței la vancomicină, care poate deveni o problemă semnificativă.

Tratamentul empiric al suspiciunii de infecție stafilococică , fie ea dobândită în spital sau în comunitate, depinde de severitatea infecției și de probabilitatea prezenței tulpinilor rezistente la meticilină. Dacă prevalența este >5 până la 10% la pacienții cu forma cea mai severă, tratamentul inițial trebuie să includă vancomicină, 30 mg/kg intravenos zilnic, în două sau trei doze divizate, până când sunt disponibile rezultatele testelor de sensibilitate. Din fericire, rezistența la vancomicină este rară și nu ar trebui să modifice alegerea tratamentului empiric.

cu Staphylococcus aureus rezistent la meticilină . Clin Infect Dis. 1 iunie 2008;46 Suppl 5:S386-93. [PMID: 18462094]

Conform lui Hawkins C și colab. Bacteriemia persistentă *cu Staphylococcus aureus* : o analiză a factorilor de risc și a rezultatelor. Arch Intern Med. 24 septembrie 2007;167(17):1861-7. [PMID: 17893307]

Conform lui Stryjewski ME și colab. Utilizarea vancomicinei sau a cefalosporinelor de primă generație pentru tratamentul pacienților dependenți de hemodializă cu meticilină-

▲ **Figura 33-2. Exantem morbiform în** sindromul de choleramie toxică cauzat de *Staphylococcus aureus.* (Public Health Image Library, CDC.)

cu Staphylococcus aureus sensibil . Clin Infect Dis. 15 ianuarie 2007;44(2):190-6. [PMID: 17173215]

4. Sindromul șocului toxic

Staphylococcus aureus produce toxine care cauzează trei entități clinice importante: sindromul pielii opărite la copii, sindromul șocului toxic la adulți și intoxicația alimentară cu enterotoxine. Sindromul șocului toxic este caracterizat prin apariția bruscă a febrei mari, vărsăturilor și diareei apoase. Faringita, mialgia și cefaleea sunt frecvente. Hipotensiunea arterială cu insuficiență renală și cardiacă este asociată cu rezultate slabe. O erupție maculară eritematoasă difuză (Fig. 33-2) și conjunctivita nepurulentă sunt frecvente, la fel ca și descuamarea, în special a palmelor și tălpilor, care este frecventă în timpul recuperării. Ratele mortalității pot ajunge la 15%. Deși inițial legat de utilizarea tampoanelor, sindromul șocului toxic poate apărea în orice loc care adăpostește *S. aureus producător de toxine (de exemplu, nazofaringe, os, vagin, rect, abcese sau răni), iar* alte cazuri decât cele legate de menstruație sunt frecvente. Hemoculturile sunt de obicei negative, deoarece simptomele rezultă din efectele toxinei și nu din infecția sistemică.

Aspectele importante ale tratamentului includ rehidratarea rapidă , medicamentele antistafilococice, tratamentul insuficienței renale sau cardiace și eliminarea surselor de toxine, cum ar fi îndepărtarea tampoanelor sau drenajul abceselor.

5. Infecții stafilococice coagulazo-negative

Acești stafilococi sunt o cauză majoră a infecțiilor asociate cu dispozitivele intravasculare și protetice, precum și a infecțiilor plăgilor chirurgicale după intervențiile chirurgicale cardiotoracice. Aceste microorganisme rareori provoacă infecții precum osteomielita și endocardita în absența unei proteze, dar ratele pot crește. Majoritatea infecțiilor la om sunt cauzate de *Staphylococcus aureus* .

phylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus warnerii, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus saccharolyticus și *Staphylococcus cohnii.* Aceste microorganisme comune din spitale sunt mai puțin virulente decât *S. aureus* , iar infecțiile pe care le provoacă tind să fie mai puțin evidente.

Întrucât stafilococii coagulazo-negativi sunt locuitori normali ai pielii umane, este dificil să se facă distincția între infecție și contaminare; aceasta din urmă poate reprezenta 75% din izolatele de hemocultură. Infecția este mai probabilă dacă pacientul are un corp străin (de exemplu, fire în stern, articulație protetică, valvă cardiacă protetică, stimulator cardiac, monitor de presiune intracraniană, șunt de lichid cefalorahidian, cateter de dializă peritoneală) sau un dispozitiv intravascular introdus. Scurgerea purulentă sau serosanguinogenă, eritemul, durerea sau sensibilitatea la locul unui corp străin sau dispozitiv sugerează o infecție. Instabilitatea și durerea sunt semne de infecție a unei articulații protetice. Febra, un suflu nou apărut, instabilitatea protetică sau semnele de embolizare sistemică sunt indicative pentru endocardită cu o valvă protetică. Factorii de risc includ imunosupresia și tratamentul antimicrobian recent.

Infecția este, de asemenea, mai probabilă dacă aceeași tulpină este izolată în mod constant din două sau mai multe hemoculturi (în special când probele sunt obținute în momente diferite) și de la locul corpului străin. Contaminarea este mai probabilă atunci când o singură hemocultură este pozitivă sau dacă sunt izolate mai multe tulpini. Modelele de susceptibilitate antimicrobiană și speciația ajută la determinarea dacă au fost izolate una sau mai multe tulpini. Pot fi necesare metode de tipizare mai complexe, cum ar fi electroforeza de restricție în câmp pulsat a ADN-ului cromozomial digerat enzimatic, pentru a identifica tulpini distincte.

Ori de câte ori este posibil, dispozitivul intravascular sau corpul străin cu probabilă infecție stafilococică coagulazo-negativă trebuie îndepărtat. Cu toate acestea, îndepărtarea și înlocuirea unor dispozitive (de exemplu, articulație protetică, valvă protetică, șunt de lichid cefalorahidian) poate fi o procedură dificilă sau riscantă, iar tratamentul cu antibiotice este uneori preferabil, deoarece probabilitatea vindecării scade și poate fi necesară în cele din urmă intervenția chirurgicală.

Stafilococii coagulazo-negativi sunt adesea rezistenți la P-lactamice și la alte medicamente multiple. Pentru persoanele cu funcție renală normală, vancomicina, 1 g intravenos la fiecare 12 ore, este tratamentul ideal pentru infecția suspectată sau confirmată cu aceste microorganisme până când sunt disponibile teste de sensibilitate la peniciline rezistente la penicilinază sau alte medicamente. Durata tratamentului nu a fost stabilită pentru infecțiile cu complicații minime, cum ar fi cele care urmează dispozitivelor intravenoase, care pot fi rezolvate prin simpla îndepărtare a dispozitivului infectat. Infecția osoasă sau a unei proteze valvulare trebuie tratată timp de șase săptămâni. Un regim combinat de vancomicină plus rifampicină, 300 mg oral la fiecare 12 ore, și gentamicină, 1 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, este recomandat pentru tratamentul endocarditei protezelor valvulare cauzate de tulpini rezistente la meticilină.

Chu VH și colab. Apariția stafilococilor coagulazo-negativi ca și cauză a endocarditei valvulare native. Clin Infect Dis. 15 ianuarie 2008;46(2):232-42. [PMID: 18171255]

Boli cu Clostridium

1. Mionecroză clostridială (gangrenă gazoasă)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Apariția bruscă a durerii și umflăturii într-o zonă de - contaminare a plăgii.

► Prostrație și toxicitate generalizată.

► Exudat apos, de la maro până la sângeros, cu modificarea culorii pielii în regiunea înconjurătoare.

► Prezența gazului în țesuturi, detectată prin palpare sau radiografie.

► Bacili Gram-pozitivi în cultură sau frotiu de exudat .

► Generalități

Gangrena gazoasă, sau mionecroza, cauzată de speciile de clostridii este rezultatul uneia dintre mai multe tulpini (*Clostridium perfringens, Clostridium ramosum, Clostridium bifermentans, Clostridium histolyticum, Clostridium novyi* etc.). Traumatismele și utilizarea de medicamente injectabile sunt factori predispozanți comuni. Toxinele produse în țesuturile devitalizate în condiții anaerobe provoacă șoc, hemoliză și mionecroză.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este aproape întotdeauna brusc, cu durere care crește rapid în zona afectată, hipotensiune arterială și tahicardie. Febra este prezentă , dar nu este proporțională cu severitatea infecției. În stadiile ulterioare ale bolii, apar prostrație severă, stupoare, delir și comă.

Rana devine edematoasă, iar pielea din jur este palidă. Se observă o secreție seroasă, cu miros urât, maro sau cu nuanțe de sânge. Pe măsură ce boala progresează, țesutul din jur se schimbă de la palid la maro și, în cele din urmă, suferă o decolorare intensă, cu vezicule roșii, umplute cu lichid, coalescente. Gazul poate fi palpabil în țesuturi.

B. Date de laborator

Gangrena gazoasă este un diagnostic clinic, iar dacă se suspectează acest lucru, este indicat tratamentul empiric. Studiile radiografice pot evidenția gaze în țesuturile moi, dar această constatare este nespecifică. Frotiul de sânge nu evidențiază neutrofile, dar prezintă bacterii gram-pozitive. Culturile anaerobe confirmă diagnosticul.

Diagnostic diferențial

Alte bacterii pot elibera gaze în țesuturile infectate, cum ar fi microorganismele enterice gram-negative sau anaerobele.

► Tratament

Penicilina este eficientă, 2 milioane de unități la fiecare 3 ore, intravenos. Alte medicamente (de exemplu, tetraciclină, clindamicină, metronidazol, cloramfenicol, cefoxitină) sunt active împotriva speciilor de Clostridium *in vitro* și pot fi, de asemenea, active *in vivo.* Debridarea chirurgicală adecvată și expunerea zonelor infectate sunt esențiale; este adesea necesară excizia chirurgicală radicală. Terapia cu oxigen hiperbaric a fost utilizată

empiric, dar trebuie instituită în asociere cu administrarea adecvată de antibiotice și debridarea chirurgicală.

3. Tetanus

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoricul unei răni și posibila contaminare a acesteia.
- Rigiditate a maxilarului urmată de spasme musculare (trismus).
- Rigiditate a gâtului și a altor mușchi, disfagie, iritabilitate, hiperreflexie.
- În cele din urmă, convulsii dureroase precipitate de stimuli minimi.

2. Sindromul șocului toxic *al Clostridium sordellii*

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Debut brusc după un avort medicamentos.
- Durere abdominală.
- Absența febrei.
- Tahicardie, hipotensiune arterială severă, sindrom de scurgere capilară cu edem.
- Leucocitoză severă, hemoconcentrație.

Generalități și manifestări clinice

Clostridium sordellii este o cauză neobișnuită de endometrită și sindrom de șoc toxic după naștere. De asemenea, au fost raportate cazuri fatale de infecție uterină în urma avortului indus cu mifepristonă. Infecția a început la patru până la cinci zile după ingerarea de mifepristonă și a urmat o evoluție fulminantă. Infecția părea să fie limitată la uter, unde s-au observat necroză, edem, hemoragie și modificări inflamatorii acute.

Tratament

Depistarea precoce, resuscitarea intensivă după șoc, debridarea chirurgicală imediată cu histerectomie și administrarea unui agent antimicrobian activ împotriva *C. sordellii* sunt esențiale pentru supraviețuire. Pe baza *datelor de sensibilitate in vitro,* oricare dintre următoarele medicamente ar trebui să fie activ: penicilină, ampicilină, o macrolidă, clindamicină, o tetraciclină sau metronidazol. Nu se știe dacă un inhibitor al sintezei proteinelor pentru a preveni producerea ulterioară de toxine oferă vreun avantaj față de o beta-lactamică.

Ho CS. Cazuri nediagnosticate de șoc toxic fatal *asociat cu Clostridium* la femei californiene de vârstă fertilă. Am J Obstet Gynecol. 2009 noiembrie;201(5):459.e1-7. [PMID: 19628200]

Generalități

Tetanosul este cauzat de neurotoxina tetanospasmină, care este sintetizată de *Clostridium tetani.* Sporii acestui microorganism se găsesc în orice sol și pot germina atunci când sunt introduși într-o rană. Bacteriile vegetative produc tetanospasmină, o metaloprotază de zinc care scindează sinaptobrevina, o proteină esențială pentru eliberarea neurotransmițătorilor. Tetanospasmina împiedică neurotransmisia la sinapsele spinale ale neuronilor inhibitori. Drept urmare, stimulii minori induc spasme necontrolate, iar reflexele sunt exagerate. Perioada de incubație variază de la cinci zile la 15 săptămâni, cu o medie de opt până la 12 zile.

Aproape toate cazurile apar la persoane nevaccinate. Printre persoanele expuse riscului se numără vârstnicii, lucrătorii migranți , nou-născuții și utilizatorii de droguri injectabile. Deși rănile înțepate sunt deosebit de susceptibile la tetanos, orice rană, inclusiv mușcăturile sau escarele, poate fi colonizată și infectată cu *C. tetani* .

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Primul simptom poate fi durerea și senzația de înțepătură la locul inoculării, urmate de spasticitatea mușchilor din apropiere. Rigiditatea maxilarului și a gâtului, dificultățile la înghițire și iritabilitatea sunt alte semne precoce. Hiperreflexia apare ulterior , cu spasme ale mușchilor maxilarului (trismus) sau ale mușchilor faciali, precum și rigiditate și spasme ale mușchilor abdominali, gâtului și spatelui. Convulsiile tonice dureroase precipitate de stimuli minori sunt frecvente. Spasmele glotei și ale mușchilor respiratori pot provoca asfixie acută. Pacientul este treaz și alert pe toată durata bolii. Examenul senzorial este normal. Temperatura este normală sau ușor crescută.

B. Date de laborator

Diagnosticul tetanosului este clinic.

Diagnostic diferențial

Trebuie făcută o distincție între tetanos și diverse infecții acute ale sistemului nervos central, cum ar fi meningita. Trismusul poate apărea uneori în cazul utilizării fenotiazinelor. De asemenea, trebuie luată în considerare intoxicația cu stricnină.

Complicații

Obstrucția căilor respiratorii este frecventă. Sunt posibile retenția urinară și constipația cauzate de spasmele sfincterului . Stopul respirator și insuficiența cardiacă sunt evenimente tardive, care pun viața în pericol.

► Prevenirea

Tetanosul poate fi complet prevenit prin imunizare activă (Tabelul 30-13). Pentru imunizarea primară a adulților, vaccinul antitetanos și difteric (Td *) se administrează* în două doze la interval de patru până la șase săptămâni, cu o a treia doză administrată la șase până la 12 luni mai târziu. Pentru una dintre doze, trebuie înlocuit vaccinul Tdap (anatoxine tetanos și difterice cu doză redusă sau vaccin pertussis acelular). Dozele de rapel se administrează la fiecare 10 ani sau în momentul unei leziuni majore, dacă aceasta apare la mai mult de cinci ani după o doză. O singură doză de vaccin pertussis acelular este preferată unei singure doze de anatoxine tetanos și difterice pentru profilaxia rănilor, dacă persoana nu a primit anterior un vaccin pertussis acelular.

Imunizarea pasivă trebuie utilizată la persoanele neimunizate și la cele a căror stare imună este necunoscută, ori de câte ori există o rană contaminată sau o potențială expunere la țesut devitalizat. Imunoglobulina tetanică, 250 de unități, se administrează intramuscular. Imunizarea activă cu anatoxină tetanică se inițiază simultan. Tabelul 33-2 oferă îndrumări pentru tratamentul profilactic.

imunizarea cu anatoxină tetanică odată ce pacientul își revine .

► Tratamiento

A. Medidas específicas

Debe suministrarse inmunoglobulina tetánica humana, 500 unidades intramusculares en las primeras 24 h. Es controvertido si la administración intratecal tiene algún beneficio adicional. En un estudio clínico con asignación al azar, no ciego, que comparó la inmunoglobulina tetánica intramuscular sola con la adicionada con una dosis intratecal, se observó una supresión más rápida de los espasmos, menos días de apoyo ventilatorio y una hospitalización más breve en el último grupo. Sin embargo, no se especificó el preparado exacto de inmunoglobulina que se utilizó y la dosis total fue de 4 000 unidades. El tétanos no produce inmunidad natural y es necesario administrar un esquema completo de in-

B. Măsuri generale

Stimulii minimi pot declanșa spasme, așa că se recomandă repaus la pat și un mediu cât mai liniștit posibil. Sedarea, paralizia cu medicamente asemănătoare curarei și ventilația mecanică sunt de obicei necesare pentru a controla spasmele tetanice. Penicilina, 20 de milioane de unități intravenos zilnic, în doze divizate, se administrează tuturor pacienților, chiar și celor cu forme ușoare ale bolii, pentru a eradica microorganismele producătoare de toxine.

► Prognoză

Ratele ridicate ale mortalității sunt asociate cu o perioadă de incubație scurtă, debutul precoce al convulsiilor și tratamentul întârziat. Leziunile contaminate din apropierea capului și a feței sunt mai periculoase decât cele de pe alte părți ale corpului.

Murphy TV și colab. Prevenirea tusei convulsive, tetanosului și difteriei la femeile însărcinate și în perioada postpartum și la sugarii acestora: recomandări ale Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). MMWR Recomm Rap. 2008 30 mai;57(RR-4):1-51. [PMID: 18509304]

Roper MH și colab. Tetanos matern și neonatal. Lancet. 8 decembrie 2007; 370(9603):1947-59. [PMID: 17854885]

4. Botulismo

► Generalități

Botulismul este o boală paralitică cauzată de toxina botulinică, produsă de *Clostridium botulinum,* un bacil omniprezent, strict anaerob, format din spori, găsit în sol. Patru tipuri de toxină botulinică cauzează boli la om: A, B, E și F. Toxina botulinică este o metaloprotează de zinc care fragmentează o componentă specifică a complexului de intrare și fuziune a membranei veziculare sinaptice la joncțiunea neuromusculară, împiedicând eliberarea

BASES PARA EL DIAGNÓSTICO

- Antecedente de ingestión reciente de alimentos enlatados en el hogar o ahumados, o de consumo de fármacos inyectados, e identificación de una toxina en el suero o los alimentos.
- Inicio súbito de diplopía, boca seca, disfagia, disfonía y debilidad muscular, que avanza hasta la parálisis respiratoria.
- Pupilas fijas y dilatadas en casi todos los casos.

Cuadro 33-2. Guía para la profilaxis del tétanos en el tratamiento de las heridas.

Antecedente de toxoide tetánico	Heridas menores limpias		Todas las demás heridas[1]	
absorbido	Tdap o Td[2]	TIG[3]	Tdap o Td[2]	TIG[3]
Desconocido o <3 dosis	Sí	No	Sí	Sí
Tres o más dosis	No[4]	No	No[5]	No

[1]Por ejemplo, pero sin limitarse a ellas, heridas contaminadas con polvo, heces, suciedad, saliva, etc.; heridas punzantes; avulsiones; y heridas resultantes de misiles, aplastamiento, quemaduras y congelación.

[2]Td indica toxoide tetánico y toxoide diftérico en la modalidad del adulto. Tdap indica toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular para la tos ferina, que pueden cambiarse a una sola dosis de Td. Los individuos no vacunados deben recibir una serie completa de tres dosis, una de ellas Tdap. [3]Inmunoglobulina tetánica humana, 250 unidades intramusculares.

[4]Sí, cuando han transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

[5]Cuando han transcurrido más de cinco años después de la última dosis (no se requieren refuerzos más frecuentes y pueden aumentar los efectos adversos). Tdap se ha administrado de forma segura en los dos años que siguen a la vacunación con Td, si bien pueden aumentar las reacciones locales a la vacuna.

neurotransmițătorului acetilcolină. Toxina botulinică este extrem de puternică, iar Centrele *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* o clasifică drept agent prioritar datorită utilizării sale potențiale în bioterorism. Botulismul natural apare sub una din trei forme: din alimente, sugari sau răni. Botulismul transmis prin alimente rezultă din ingerarea toxinelor presintetizate găsite în alimente conservate, afumate sau ambalate în vid, cum ar fi legumele conservate acasă, carnea afumată și peștele ambalat în vid. Alimentele preparate comercial au fost, de asemenea, legate de focare de botulism. Botulismul infantil (legat de ingerarea de miere) și botulismul cauzat de plăgi (adesea asociat cu medicamente injectabile) sunt cauzate de microorganisme prezente în intestine sau răni care produc toxina *in vivo* .

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Între 12 și 36 de ore după ingerarea toxinei, apar tulburări de vedere, în special diplopie și pierderea acomodării . Semnele caracteristice includ ptoză, paralizii ale nervilor cranieni cu disfuncție musculară extraoculară și pupile fixe, dilatate. Examinarea senzorială este normală. Alte simptome includ xerostomie, disfagie și disfonie. Pot apărea greață și vărsături, în special în cazul toxinei de tip E. Starea mentală rămâne stabilă, iar temperatura este normală. Se poate dezvolta paralizie, care progresează spre insuficiență respiratorie și deces, dacă nu se oferă asistență mecanică.

B. Date de laborator

Toxina din serul pacientului și din alimentele suspectate poate fi demonstrată prin inocularea șoarecilor și identificarea acesteia cu antiser specific.

Diagnostic diferențial

Deoarece tabloul clinic al botulismului este atât de distinctiv și diagnosticul diferențial este limitat, odată ce se suspectează botulismul, acesta nu este ușor de confundat cu alte boli. Se poate observa afectarea nervilor cranieni cu insuficiență vertebrobazilară, varianta C. Miller Fisher a sindromului Guillain-Barré, miastenia gravis sau orice meningită bacilară (infecțioasă sau carcinomatoasă). Obstrucția intestinală sau alte tipuri de toxiinfecții alimentare trebuie luate în considerare atunci când apar greață și vărsături.

► Tratament

Dacă se suspectează botulism, medicul trebuie să contacteze autoritățile sanitare de stat sau *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* pentru sfaturi și asistență în obținerea antitoxinei botulinice și pentru testarea toxinei în ser, scaun sau alimente. Se recomandă testarea cutanată pentru a exclude hipersensibilitatea la preparatul de antitoxină. Antitoxina trebuie administrată cât mai curând posibil, ideal în termen de 24 de ore de la apariția semnelor sau simptomelor, pentru a opri progresia bolii. Administrarea nu trebuie amânată până la confirmarea diagnosticului în laborator. Insuficiența respiratorie se tratează cu intubație și ventilație mecanică. Se administrează fluide parenterale sau nutriție cât timp persistă dificultățile de înghițire. Se poate încerca îndepărtarea toxinei neabsorbite din intestin. Orice reziduuri alimentare suspectate trebuie testate. Persoanele care au ingerat alimentele suspectate trebuie localizate și observate.

Koussoulakos S. Neurotoxina botulinică: rățușca cea urâtă. Eur Neurol. 2009;61(6):331-42. [PMID: 19365125]

Wongtanate M și colab. Semne și simptome predictive ale insuficienței respiratorii la pacienții cu botulism alimentar din Thailanda. Am J Trop Med Hyg. 2007 Aug;77(2):386-9. [PMID: 17690419]

CARBUNCLĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Context epidemiologic adecvat, de exemplu expunerea la animale sau la pielea acestora sau posibila expunere rezultată în urma unui act de bioterorism.
- O cicatrice cutanată neagră, nedureroasă, în zonele expuse ale pielii, cu edeme și vezicule înconjurătoare vizibile.
- Simptome nespecifice asemănătoare gripei care progresează rapid spre dispnee extremă și șoc, împreună cu lărgirea mediastinului și revărsat pleural la radiografia toracică.

► Informații generale

Moartea unui editor foto din Florida, în urma inhalării *de Bacillus anthracis* dintr-o scrisoare contaminată în mod deliberat cu spori, a atras atenția publicului asupra acestei infecții extrem de rare. Între 18 septembrie și 21 noiembrie 2001, au existat 13 cazuri de antrax cutanat și 11 cazuri de antrax inhalator legate de expunerea la sporii de pe scrisorile contaminate.

Antraxul natural este o boală a ovinelor, bovinelor, cailor , caprelor și porcilor. *Bacillus anthracis* este un bacil aerob gram-pozitiv, care formează spori. Sporii, nu bacteriile vegetative , constituie forma infecțioasă a microorganismului, care se transmite oamenilor prin contactul cu animale contaminate, produsele sau pieile acestora sau din sol prin inocularea membranelor mucoase sau a pielii lezate; prin inhalarea sporilor nebulizați; sau, rareori, prin ingestie. Aceasta dă naștere formelor cutanată, inhalatorie și gastrointestinală ale bolii, respectiv. Sporii germinează în bacterii vegetative care se multiplică local în antraxul cutanat și gastrointestinal, dar se pot și disemina pentru a provoca infecții sistemice. Macrofagele pulmonare ingeră sporii inhalați și îi propagă.

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

► Manifestări clinice

A. Simptome și semne

1. Antrax cutanat. Acesta se manifestă în decurs de două săptămâni de la expunerea la spori; spre deosebire de antraxul inhalator, nu există o perioadă de latență pentru forma cutanată. Leziunea inițială este o papulă eritematoasă, prezentă de obicei într-o zonă expusă, care se transformă progresiv într-o veziculă, ulcer, necroză și, în final, o escară violet-neagră a zonei infectate. Escara este de obicei nedureroasă; durerea indică o infecție cauzată de streptococ sau stafilococ. Zona înconjurătoare devine edematoasă sau veziculoasă, dar nu este purulentă. Pot apărea și limfadenopatie regională, febră, stare generală de rău, cefalee, greață și vărsături. Infecția este de obicei autolimitată, dar dacă se răspândește prin fluxul sanguin, se poate dezvolta septicemie sau meningită.

2. Antrax inhalator. Această infecție apare în două faze; aproape întotdeauna începe la 10 zile după expunere, dar poate avea o perioadă de latență de până la șase săptămâni. În faza inițială, apar simptome similare unei infecții virale nespecifice, cum ar fi febră, stare generală de rău, cefalee, dificultăți de respirație, tuse, congestie nazală și afectare faringiană și laringiană. Durerea toracică anterioară poate fi un simptom precoce al mediastinitei. În următoarele ore sau zile, boala progresează către o fază fulminantă, în care predomină semnele și simptomele de septicemie. Delirul, letargia sau semnele de iritație meningeală pot indica o meningită hemoragică concomitentă.

3. Antrax gastrointestinal. Această formă nu a fost raportată în Statele Unite. Febra, durerea abdominală difuză, sensibilitatea de rebound, vărsăturile, constipația și diareea apar la două până la cinci zile după ingerarea cărnii contaminate cu spori ai microorganismului. Leziunea primară este ulcerativă și produce vărsături, care pot fi cu nuanțe de sânge sau pot prezenta „zaț de cafea”, și scaune cu nuanțe de sânge sau melenice. Poate apărea perforație intestinală. Forma orofaringiană a bolii este caracterizată prin limfadenopatie locală, edem cervical, disfagie și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

B. Date de laborator

Aceste constatări sunt nespecifice. Numărul inițial de leucocite poate fi normal sau ușor crescut, cu o predominanță a leucocitelor polimorfonucleare și o creștere în formele incipiente. Lichidul pleural de la pacienții cu antrax inhalator este aproape întotdeauna hemoragic, cu puține leucocite. Lichidul cefalorahidian din cazurile de meningită este, de asemenea, hemoragic. Colorația Gram a lichidului pleural, a lichidului cefalorahidian, a sângelui necentrifugat, a hemoculturii sau a lichidului dintr-o leziune cutanată poate evidenția bacilii încapsulați, în formă de vagon de marfă, dispuși în lanțuri.

Diagnosticul se stabilește prin izolarea microorganismului în culturi de secreții ale leziunilor cutanate (sau lichid produs de leziune), sânge, lichid pleural sau lichid cefalorahidian în cazurile de meningită. În absența unui tratament antimicrobian anterior, culturile sunt invariabil pozitive. Culturile obținute după inițierea tratamentului antimicrobian pot fi negative. Dacă se suspectează antraxul pe baza dovezilor clinice sau epidemiologice, testele imunohistochimice (de exemplu, pentru detectarea antigenului capsular), testele de reacție în lanț a polimerazei și testele serologice (care pot demonstra o infecție cutanată anterioară) sunt disponibile prin intermediul *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* și ar trebui utilizate pentru a confirma diagnosticul. Orice caz suspectat de antrax trebuie raportat imediat acestor centre pentru o investigație amănunțită.

C. Imagistică

Radiografia toracică este cel mai sensibil test pentru forma inhalatorie a bolii și este inițial anormală (deși constatările pot fi subtile) în toate cazurile legate de bioterorism . Lărgirea mediastinală datorată limfadenitei hemoragice, o caracteristică tipică a bolii, a fost observată în 70% din cazurile legate de bioterorism. Revărsatele pleurale au fost prezente inițial sau s-au dezvoltat în cursul bolii în toate cazurile, iar aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat infiltrate pulmonare sau semne de consolidare.

Diagnostic diferențial

Antraxul cutanat, în ciuda aspectului său caracteristic, poate fi confundat cu o varietate de alte afecțiuni, mai puțin frecvente , cum ar fi ectima gangrenoasă, febra mușcăturii de șobolan, tularemia ulceroglandulară, ciuma, morva, varicela rickettsială, ORF (infecția cu parapoxvirus) sau infecția cutanată micobacteriană. Antraxul inhalat trebuie diferențiat de mediastinita rezultată din alte cauze bacteriene, cum ar fi mediastinita fibroasă datorată histoplasmozei, coccidioidomicozei, pneumoniei atipice sau virale, silicozei, sarcoidozei și altor cauze de lărgire mediastinală (de exemplu, sindromul venei cave superioare sau anevrismul sau disecția aortică). Antraxul din tractul gastrointestinal are caracteristici clinice comune cu mai multe afecțiuni intraabdominale comune, inclusiv obstrucția intestinală, perforația viscerală, peritonita, gastroenterita și ulcerul peptic.

► Tratament

Striile de *B. anthracis* (inclusiv cea izolată în cazuri de bioterorism) sunt sensibile *in vitro* la penicilină, amoxicilină, cloramfenicol, clindamicină, imipenem, doxiciclină, ciprofloxacină (precum și alte fluorochinolone), macrolide, rifampicină și vancomicină. Sensibilitatea la cefalosporine este variabilă. *B. anthracis poate* exprima P-lactamaze care conferă rezistență la cefalosporine și peniciline. Din acest motiv, penicilina sau amoxicilina nu mai sunt recomandate ca monoterapie pentru tratamentul bolilor diseminate. Pe baza rezultatelor experimentelor pe animale și din cauza preocupărilor legate de rezistența artificială la medicamente la tulpinile *de B. anthracis* utilizate în bioterorism sau ca arme, ciprofloxacina (Tabelul 33-3) este indicată pentru tratamentul și profilaxia după expunerea la spori de antrax. Alte fluorochinolone cu activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive

Tabelul 33-3. Antimicrobiene pentru tratament sau profilaxia cu antrax.

Medicamente de primă linie și doze recomandate

- **Ciprofloxacină, 500 mg la fiecare 12 ore, oral sau 400 mg la fiecare 12 ore, intravenos**
- **Doxiciclină, 100 mg la fiecare 12 ore, administrată oral sau intravenos**

Medicamente de linia a doua și doze recomandate

- **Amoxicilină, 500 mg la fiecare 8 ore, administrată oral**
- **Penicilină G, 2 până la 4 milioane de unități la fiecare 4 ore, intravenos**

Medicamente alternative cu activitate in vitro și doze sugerate

- **Rifampicină, 10 mg/kg/zi, oral sau intravenos**
- **Clindamicină, 450 până la 600 mg la fiecare 8 ore, oral sau intravenos.**
- **Claritromicină, 500 mg oral la fiecare 12 ore.**
- **Eritromicină, 500 mg la fiecare 6 ore, intravenos**
- **Vancomicină, 1 g la fiecare 12 ore, intravenos**
- **Imipenemul, administrat intravenos în doză de 500 mg la fiecare 6 ore,**

provoacă vindecarea rănilor fără complicații în majoritatea cazurilor. Rata mortalității raportată pentru infecțiile

gastrointestinale și inhalatorii este de până la 85%. Experiența cu cazurile de inhalare legate de bioterorism, în care șase din 11 victime au supraviețuit, sugerează un rezultat ceva mai bun cu tratament modern de susținere și antibiotice atunci când tratamentul este inițiat înainte ca pacientul să ajungă în stadiul fulminant al bolii. Nu au existat cazuri de antrax la câteva mii de persoane care au primit profilaxie antimicrobiană după expunerea la spori.

Antibioticele (de exemplu, levofloxacina, moxifloxacina) sunt la fel de eficiente ca ciprofloxacina. Doxiciclina este un alt medicament de primă linie. Terapia combinată cu cel puțin un medicament suplimentar este recomandată pentru formele inhalate sau diseminate ale bolii și pentru infecțiile cutanate care afectează fața, capul și gâtul sau asociate cu edem local extins sau semne sistemice de infecție, cum ar fi febra, tahicardia și numărul crescut de leucocite. Terapia cu un singur medicament este recomandată pentru profilaxie după expunerea la spori.

Durata necesară a tratamentului este slab definită. În bolile cu apariție naturală, recomandările standard au fost măsuri terapeutice de șapte până la zece zile în cazul afectării cutanate și de cel puțin două săptămâni după răspunsul clinic în cazul manifestărilor diseminate, inhalate sau gastrointestinale. Deoarece recurențele sunt posibile din cauza sporilor latenți dobândiți prin inhalarea spray-urilor nebulizate în cazurile legate de bioterorism , recomandarea terapeutică inițială a fost de 60 de zile.

► Prevenirea

În 2001, *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* au oferit lucrătorilor poștali două opțiuni pentru profilaxia împotriva expunerii la corespondența contaminată: 1) 100 de zile de tratament cu antibiotice (cu îngrijorarea că ar putea apărea recurențe tardive chiar și după 60 de zile de tratament) sau 2) vaccinarea cu un agent experimental (trei doze administrate pe parcursul unei perioade de o lună), împreună cu 40 de zile de utilizare a antibioticelor pentru a acoperi timpul necesar dezvoltării unui răspuns protector cu anticorpi. Datele sunt insuficiente pentru a favoriza o recomandare față de cealaltă.

Există, de asemenea, un vaccin aprobat de *Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA)* pentru persoanele cu risc ridicat de expunere la spori de antrax. Vaccinul este un vaccin antigenic fără celule, preparat dintr-o tulpină atenuată de *B. anthracis.* Sunt necesare injecții multiple pe parcursul a 18 luni și o doză anuală de rapel pentru a obține și menține protecția. Rezerva actuală a fost rezervată pentru vaccinarea personalului militar.

► Prognoză

Prognosticul pentru o infecție a pielii este excelent. Decesul este puțin probabil dacă infecția a rămas localizată și leziunile s-au răspândit.

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Membrană cenușie dură la locul de intrare în faringe.

► Faringită, secreții nazale, răgușeală, stare generală de rău, febră.

► Miocardită, neuropatie.

Kyriacou DN și colab. Discriminarea antraxului inhalator de pneumonia dobândită în comunitate utilizând constatările radiografiei toracice și un algoritm clinic. Chest. 2007 Feb;131(2): 489-96. [PMID: 17296652]

DIFTERIE

► Cultura confirmă diagnosticul.

► Generalități

Difteria este o infecție acută cauzată de *Corynebacterium diphtheriae* , care atacă de obicei sistemul respirator, dar poate afecta orice mucoasă sau rană a pielii. Microorganismul se răspândește în principal prin secrețiile respiratorii. Exotoxina pe care o produce provoacă miocardită și neuropatie și inhibă factorul de elongație necesar pentru sinteza proteinelor.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Sunt cunoscute formele nazală, laringiană, faringiană și cutanată de difterie. Infecția nazală produce puține simptome în afară de secrețiile nazale. Infecția laringiană poate duce la obstrucție a căilor respiratorii și bronhiilor. În difteria faringiană, cea mai frecventă manifestare, o membrană gri tenace acoperă amigdalele și faringele. Faringita ușoară, febra și starea generală de rău preced toxemia și prostrația.

Miocardita și neuropatia sunt cele mai frecvente și grave complicații. Prima provoacă aritmii, bloc cardiac și insuficiență cardiacă. Cea de-a doua afectează de obicei mai întâi nervii cranieni, cu apariția diplopiei, vorbirii neclară și dificultăților la înghițire.

B. Date de laborator

Diagnosticul se stabilește clinic, dar poate fi confirmat prin cultivarea microorganismului.

Diagnostic diferențial

Difteria trebuie diferențiată de faringita streptococică, mononucleoza infecțioasă, infecția cu adenovirus sau virusul herpes simplex, angina Vincent, faringita *cu Arcanobacterium haemolyticum și candidoză. Diagnosticul provizoriu de difterie trebuie stabilit pe baza semnelor clinice, fără a aștepta confirmarea de laborator, deoarece* este necesar tratament de urgență .

► Prevenirea

Imunizarea activă cu anatoxină difterică face parte din imunizarea de rutină a copiilor, cu injecții de rapel adecvate (Tabelul 30-12). Schema de imunizare pentru adulți este aceeași cu cea stabilită pentru tetanos.

Persoanele susceptibile expuse la difterie trebuie să primească o doză de rapel de anatoxină difterică (sau o serie completă dacă nu au fost imunizate anterior), pe lângă un tratament cu penicilină sau eritromicină.

► Tratament

Antitoxina, preparată din ser de cai, trebuie administrată ori de câte ori se suspectează difteria. Pentru afectarea faringiană sau laringiană precoce, doza este de 20.000 până la 40.000 de unități; pentru boala nazofaringiană moderată, se prescriu 40.000 până la 60.000 de unități; iar pentru boala severă, extinsă sau cu debut tardiv (trei zile sau mai mult), doza este de 80.000 până la 100.000 de unități. Antitoxina diferică ecvină este disponibilă de la *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.*

Îndepărtarea membranei prin ringoscopie directă sau bronhoscopie poate fi necesară pentru a preveni sau ameliora obstrucția căilor respiratorii.

Tratamentul eficient include penicilina, 250 mg pe cale orală la fiecare 6 ore, sau eritromicina, 500 mg pe cale orală la fiecare 6 ore, timp de 14 zile, deși aceasta din urmă este puțin mai eficientă în eliminarea stării de purtător. Azitromicina sau claritromicina sunt probabil la fel de eficiente ca eritromicina. Pacientul trebuie izolat până când trei culturi consecutive post-tratament demonstrează eradicarea microorganismului din orofaringe. Contactele unui caz ar trebui să primească eritromicină, 500 mg pe cale orală la fiecare 6 ore, timp de șapte zile, pentru a eradica starea de purtător.

Murphy TV și colab. Prevenirea tusei convulsive, tetanosului și difteriei la femeile însărcinate și în perioada postpartum și la sugarii acestora: recomandări ale Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). MMWR Recomm Rap. 2008 30 mai;57(RR-4):1-51. [PMID: 18509304]

LISTERIOZĂ

Listeria monocytogenes este un bacil Gram-pozitiv, facultativ motil, capabil să invadeze diverse tipuri de celule și să provoace infecții intracelulare. Aproape toate infecțiile *cu L. monocytogenes* sunt cazuri sporadice, dar focarele au fost atribuite ingerării de alimente contaminate, cum ar fi produse lactate nepasteurizate, hot dog *și* mezeluri. Se recunosc cinci tipuri de infecție:

1) **Infecție în timpul sarcinii** , de obicei în trimestrul al treilea, care corespunde unei afecțiuni febrile ușoare, fără un focar primar evident. Această formă relativ benignă pentru mamă se poate rezolva fără tratament specific. Cu toate acestea, aproximativ una din cinci sarcini complicate de listerioză se termină cu avort spontan sau naștere de făt mort, iar sugarii supraviețuitori prezintă un risc ridicat de a dezvolta listerioză neonatală clinică.

2) Granulomatoza ***infantiseptică*** este o infecție neonatală dobândită in utero și caracterizată prin abcese răspândite, granuloame **și** o rată ridicată a mortalității.

3) Bacteriemia **,** cu sau fără sepsis, este o infecție a nou-născuților sau a adulților imunocompromiși. Tabloul clinic este o boală febrilă de origine necunoscută.

4) Meningita cu Listeria *monocytogenes* afectează sugarii cu vârsta sub două luni, precum și vârstnicii și este a treia cea mai frecventă cauză de meningită bacteriană după meningita meningococică și pneumococică. Lichidul cefalorahidian prezintă *pleocitoză neutrofilică. Adulții cu* **meningită** au adesea imunodeficiență, iar unele cazuri au fost legate de infecția cu HIV și tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF *),* cum ar fi infliximab.

5) În cele din urmă, **infecțiile focale** , cum ar fi adenita, abcesul cerebral, endocardita, osteomielita și artrita, sunt rareori prezente.

Ampicilina, administrată intravenos în doze de 8 până la 12 g zilnic, în patru până la șase doze divizate (cea mai mare doză pentru meningită), este considerată tratamentul ideal. Pătrunde bine în lichidul cefalorahidian, iar răspunsul clinic este mai bun în comparație cu penicilina, eritromicina sau cloramfenicolul. Gentamicina, administrată intravenos sau în doze divizate, prezintă sinergie *in vitro* cu ampicilina împotriva *Listeria* și în modelele animale, iar utilizarea sa combinată poate fi luată în considerare în primele zile de tratament pentru a consolida eradicarea microorganismelor. Ratele de mortalitate și morbiditate sunt ridicate, iar recurențele apar, probabil legate de penetrarea intracelulară slabă a ampicilinei. Trimetoprim-sulfametoxazol, cu penetrarea sa excelentă intracelulară și în lichidul cefalorahidian, este de obicei mai eficient. Doza este de 10 până la 20 mg/kg pe zi din componenta trimetoprim, administrată intravenos. Tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin două până la trei săptămâni. Durate mai lungi, între trei și șase săptămâni, sunt recomandate pentru tratamentul meningitei, în special la persoanele imunocompromise.

Bennion JR și colab. Scăderea mortalității prin listerioză în Statele Unite, 1990-2005. Clin Infect Dis. 1 octombrie 2008;47(7):867-74. [PMID: 18752441]

ENDOCARDITA INFEȚIOSĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Febră.
- ► Boală cardiacă organică anterioară.
- ► Hemoculturi pozitive.
- ► Date despre vegetație în ecocardiografie.
- ► Suflu cardiac recent sau în schimbare.
- ► Teste pentru embolie generală.

► Informații generale

Endocardita este o infecție bacteriană sau fungică a suprafeței valvulare sau endocardice a inimii. Tabloul clinic depinde de microorganismul infectant și de valva/valvele infectate. Microorganismele mai virulente, în special *S. aureus , tind să producă o infecție cu progresie mai rapidă și distructivă. Endocardita cauzată de* microorganisme mai virulente se manifestă adesea ca o boală febrilă acută și este complicată de embolii, insuficiență valvulară acută și formarea de abcese miocardice. Tulpinile de *Streptococcus viridans,* enterococi, alte bacterii, drojdii și fungi tind să inducă un tablou clinic mai subacut.

Afectarea valvulară subiacentă, mai puțin frecventă decât în trecut, este prezentă în aproape 50% din cazuri. Anomalia valvulară modifică fluxul sanguin și produce efecte de jet care deteriorează suprafața endotelială, creând un cuib pentru aderența microorganismelor patogene care pătrund în fluxul sanguin și promovează infecția ulterioară. Anomaliile valvulare predispozante includ valvele reumatice ale oricărei valve, valvele aortice bicuspide, valvele aortice calcificate sau sclerotice, stenoza subaortică hipertrofică, prolapsul valvei mitrale și o varietate de afecțiuni congenitale, cum ar fi defectul septal ventricular, tetralogia Fallot, coarctația de aortă sau ductul arterial permeabil. Bolile reumatice nu mai reprezintă principalul factor predispozant în țările dezvoltate. Leziunile de insuficiență sunt mai susceptibile decât cele stenotice.

Episodul inițial în endocardita valvulară naturală este creșterea excesivă a bacteriilor sau a levurilor în fluxul sanguin. Bacteriemia tranzitorie este frecventă în timpul procedurilor diagnostice și chirurgicale, inclusiv în timpul procedurilor stomatologice,

respiratorii, urologice și gastrointestinale inferioare. Este mai puțin frecventă în timpul intervențiilor chirurgicale gastrointestinale superioare și ginecologice. Dispozitivele intravasculare devin din ce în ce mai mult un loc de pătrundere a microorganismelor în fluxul sanguin. Un procent mare de cazuri de endocardită *cu S. aureus* sunt atribuibile bacteriemiei asociate asistenței medicale.

Endocardita valvulară naturală este cauzată de streptococi *viridans și de grup D, S. aureus,* enterococi sau microorganisme din grupul HACEK (un acronim pentru *Haemophilus aphrophilus* [acum *Aggregatibacter aphrophilus],* *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [acum *Aggregatibacter actinomycetemcomitans],* *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* și *Kingella*). În trecut, majoritatea cazurilor de endocardită valvulară naturală au fost asociate cu diverse specii de streptococi ; cu toate acestea, în ultimii ani, s-a înregistrat o creștere a proporției de cazuri cauzate de *S. aureus* , care este acum principala cauză a acestei afecțiuni. Microorganismele și fungii Gram-negativi constituie un procent mic din toate cazurile.

La persoanele care se injectează cu droguri, *S. aureus* este responsabil pentru peste 60% din cazurile de endocardită și 80 până la 90% din afectarea valvei tricuspide. Enterococii și streptococii sunt prezenți în procente aproape egale. Bacilii aerobi gram-negativi, ciupercile și microorganismele sporadice pot provoca, de asemenea, endocardită la persoanele care se injectează cu droguri.

Microbiologia endocarditei protetice este, de asemenea, distinctă. Infecțiile precoce (de exemplu, cele care apar în decurs de două luni de la implantarea valvei) sunt în general cauzate de stafilococi coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi, microorganisme gram-negative și ciuperci. În endocardita protetică tardivă, streptococii sunt cel mai adesea identificați, deși în multe cazuri sunt prezenți și stafilococi coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Aproape toți pacienții prezintă febră la un moment dat în timpul bolii, deși aceasta poate fi foarte scăzută (<38°C) la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență cardiacă sau renală. Foarte rar apare febra.

Boala durează de obicei de la câteva zile la câteva săptămâni. Simptomele nespecifice sunt frecvente. Semnele și simptomele inițiale ale endocarditei pot rezulta din leziuni arteriale, valvulare sau cardiace directe . Deși un suflu de reflux schimbător este important din punct de vedere diagnostic, este excepția și nu regula. Simptomele pot apărea și din cauza emboliei, infecției metastatice sau a fenomenelor imune, inclusiv tuse, dispnee, artralgie sau artrită, diaree și dureri abdominale, dorsale sau în flanc.

Leziunile periferice caracteristice, și anume peteșiile (pe palat sau conjunctivă sau sub patul unghial), hemoragiile subunghiale („așchii"), ganglionii Osler (leziuni violacee, ridicate, dureroase, ale degetelor de la mâini sau de la picioare), leziunile Janeway (leziuni eritematoase, nedureroase, ale palmelor sau tălpilor) și petele Roth (leziuni exudative ale retinei), apar în aproximativ 25% din cazuri (Fig. 33-3 și 33-4). La aproximativ 25% dintre pacienți, există apo-

▲ **Figura 33-3.** Hemoragii sub formă de așchii care apar ca linii roșii drepte sub placa unghială și în patul unghial în endocardită, psoriazis și traume. (Cu amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J, et al. *The Color Atlas of Family Medicine.* McGraw-Hill, 2009.)

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

▲ **Figura 33-4.** Nodul Osler provoacă durere în pulpa degetului mare și multiple leziuni Janeway plate, nedureroase, pe talpa piciorului. (Cu amabilitatea lui David A. Kasper , DO, MBA; cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw -Hill, 2009.)

Plegiile și episoadele embolitice semnificative tind să apară în prima săptămână de tratament antimicrobian sau puțin mai devreme. Pot fi recunoscute hematuria și proteinuria datorate emboliilor sau glomerulonefritei imune, care cauzează disfuncție renală.

B. Imagistică

O radiografie toracică poate evidenția dovezi ale unei anomalii cardiace subiacente și, în endocardita pe partea dreaptă, infiltrat pulmonar. O electrocardiogramă nu este diagnostică, dar tulburările recente de conducere pot sugera formarea unui abces miocardic. Ecocardiografia este utilă pentru identificarea vegetațiilor sau a altor caracteristici sugestive pentru endocardită și poate oferi informații suplimentare despre care valvă sau valve sunt infectate. Sensibilitatea ecocardiografiei transtoracice variază de la 55% la 65%; nu poate exclude definitiv endocardita, dar este utilă pentru confirmarea diagnosticului. Ecocardiografia transesofagiană (ETE *)*

C. Studii diagnostice

1. Hemoculturi. Hemoculturile permit diagnosticarea și se recomandă obținerea a trei probe la un interval de cel puțin o oră înainte de începerea tratamentului cu antibiotice, pentru a maximiza oportunitatea unui diagnostic microbiologic. În aproximativ 5% din cazuri, culturile sunt negative, aproape întotdeauna atribuibile administrării de antimicrobiene înainte de obținerea probelor. Dacă tratamentul antimicrobian este administrat înainte de prelevarea probelor pentru cultură și pacientul este stabil clinic, este rezonabil să se întrerupă terapia antimicrobiană suplimentară timp de două până la trei zile pentru a permite obținerea probelor pentru cultură. Endocardita cu cultură negativă poate fi cauzată și de fungi, microorganisme patogene care necesită medii speciale pentru a prolifera (de exemplu, *Legionella, Bartonella, Abiotrophia,* cunoscute anterior sub numele de streptococi cu deficit nutrițional), microorganisme care nu cresc pe medii artificiale *(Tropheryma whippelii* sau microorganismele patogene ale febrei Q sau sitacozei) sau agenți cu creștere lentă care pot necesita incubație prelungită (de exemplu, *Brucella,* anaerobi, HACEK). *Bartonella quintana* a devenit o cauză importantă a endocarditei cu cultură negativă.

2. Criteriile clinice Duke modificate. Au fost propuse criterii clinice Duke modificate pentru diagnosticul endocarditei. Criteriile majore includ: 1) două hemoculturi pozitive pentru un microorganism care cauzează în mod obișnuit endocardită infecțioasă sau bacteriemie persistentă; 2) dovezi ale afectării endocardice prin ecocardiografie (de exemplu, vegetație clară, abces miocardic sau dehiscență parțială nouă a unei proteze valvulare); sau 3) apariția unui nou suflu de reflux. Criteriile minore includ prezența unei afecțiuni predispozante; febră >38°C; fenomene vasculare, cum ar fi hemoragii cutanate, anevrisme, embolii sistemice sau infarct pulmonar; anomalii imune, cum ar fi glomerulonefrita, ganglionii Osler, petele Roth sau factorul reumatoid; și hemoculturi pozitive care nu îndeplinesc criteriile majore sau dovezile serologice ale infecției active. Un diagnostic definitiv poate fi stabilit cu o precizie de 80% dacă sunt îndeplinite două criterii primare, un criteriu major și trei criterii minore sau cinci criterii minore. Un posibil diagnostic de endocardită se stabilește dacă sunt îndeplinite un criteriu major și unul minor sau trei criterii minore. Endocardita este puțin probabilă atunci când sunt îndeplinite mai puține criterii, se identifică o explicație alternativă puternică pentru boală, sindromul de endocardită s-a remis și pacientul prezintă defervescență în decurs de patru zile.

Complicații

Gradul de afectare cardiacă, locul infecției (inima dreaptă sau stângă, aorta sau valva mitrală), prezența focarelor metastatice de infecție, apariția emboliilor și procesele mediate imun determină evoluția endocarditei infecțioase. Distrugerea valvelor cardiace infectate este deosebit de frecventă și este precipitată de *S. aureus,* deși poate apărea la orice microorganism și poate progresa chiar și după vindecarea bacteriologică. Infecția, de asemenea,

Embolizarea cerebrală și miocardică periferică poate provoca - infarcte. Embolizările splenice și renale sunt, de asemenea, frecvente. Emboliile periferice pot iniția infecții metastatice sau se pot fixa în pereții vasculari și pot provoca anevrisme micotice. Endocardita dreaptă, care afectează de obicei valva tricuspidă, provoacă embolii pulmonare infecțioase, uneori cu infarct și abces pulmonar.

► Prevenirea

În 2007, *Asociația Americană a Inimii* a efectuat revizuiri semnificative ale recomandărilor sale privind profilaxia antibiotică

puede extenderse al miocardio y causar un absceso que induce trastornos de la conducción y afectación de la pared de la aorta, lo cual crea aneurismas del seno de Valsalva.

în endocardita infecțioasă. Comitetul a stabilit că doar câteva cazuri de endocardită au fost prevenite prin profilaxia antibiotică pentru proceduri stomatologice, chiar și atunci când tratamentul profilactic a fost pe deplin eficient. Prin urmare, și-au limitat recomandările de profilaxie la un grup mic de pacienți cu anomalii congenitale sau valvulare predispozante (Tabelul 33-4) supuși anumitor proceduri stomatologice, intervenții chirurgicale care implică sistemul respirator sau proceduri care implică pielea infectată, structurile pielii sau țesutul muscular striat (Tabelul 33-5). Recomandările antimicrobiene actuale sunt prezentate în Tabelul 33-6.

► Tratament

Schemele empirice pentru tratarea endocarditei în așteptarea rezultatelor culturilor ar trebui să includă medicamente active - împotriva stafilococilor, streptococilor și enterococilor; vancomicina, 1 g la fiecare 12 ore administrată intravenos, plus ceftriaxona, 2 g la fiecare 24 de ore, oferă o protecție adecvată în așteptarea diagnosticului definitiv.

A. *Streptococcus viridans*

endocardita *cu Streptococcus viridans sensibilă la penicilină* (de exemplu, concentrație minimă inhibitorie <0,1 pg/ml), se recomandă 2 până la 3 milioane de unități.

Tabelul 33-4. Afecțiuni [90]cardiace cu risc ridicat de rezultate adverse din cauza endocarditei, pentru care se recomandă profilaxia în cazul procedurilor stomatologice. [1 91]

Proteză valvulară cardiacă, endocardită infecțioasă anterioară, cardiopatie congenitală (CHD)[92]
Cardiopatie congenitală cianotică nereparată, inclusiv șunturi și cu conducte paliative
Malformație cardiacă congenitală reparată complet cu materiale sau dispozitive protetice, plasate prin intervenție chirurgicală sau cateter, în primele șase luni după procedură[93]
Cardiopatie congenitală reparată cu defecte reziduale la sau adiacente locului unui plasture protetic sau dispozitiv protetic. Pacienti cu transplant de inimă care dezvoltă valvulopatie cardiacă.

Tabelul 33-5. Recomandări pentru administrarea profilaxiei în endocardita bacteriană în funcție de tipul de procedură. [1]

Se recomandă profilaxia	Nu se recomandă profilaxia
Proceduri stomatologice	**Proceduri stomatologice**
Toate procedurile dentare care implică manipularea țesutului gingival sau a regiunii periapicale a dintelui sau perforarea mucoasei orale	**Injecții de rutină cu anestezic prin țesut neinfectat, obținerea de radiografii dentare, plasarea de dispozitive protetice sau ortodontice mobile, ajustarea aparatelor ortodontice, plasarea de *bracket-uri* ortodontice , pierderea dinților deciduali și sângerări cauzate de traumatisme la nivelul buzelor sau mucoasei orale**
Proceduri ale căilor respiratorii : Doar proceduri ale căilor respiratorii care implică incizia mucoasei respiratorii	**Proceduri în tractul digestiv**
Proceduri care implică pielea infectată, structurile pielii sau țesutul musculo-scheletic	**Proceduri în sistemul genitourinar**

[1] Pe baza recomandărilor *Asociației Americane a Inimii. Circulation*, 9 octombrie 2007;116(15):1736-54.

Unitățile de penicilină G se administrează intravenos la fiecare 4 ore, timp de patru săptămâni. Durata tratamentului poate fi scurtată la două săptămâni dacă se adaugă gentamicină, 1 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore. Ceftriaxona, 2 g o dată pe zi, intravenos sau intramuscular, timp de patru săptămâni, este, de asemenea, un tratament eficient pentru tulpinile sensibile la penicilină și un regim convenabil pentru administrare la domiciliu. Pentru pacienții cu alergie la penicilină, vancomicina se administrează în doză de 15 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore, timp de patru săptămâni. Regimul de două săptămâni nu este recomandat persoanelor cu simptome care durează mai mult de trei luni sau cu complicații, cum ar fi abcesul miocardic sau infecția extracardiacă. Endocardita protezelor valvulare se tratează cu penicilină timp de șase săptămâni și cel puțin două săptămâni cu gentamicină.

Infecțiile *cu Streptococcus viridans* relativ rezistente la penicilină (adică CMI >0,1 pg/ml, dar <0,5 pg/ml) trebuie tratate timp de patru săptămâni. Penicilina G, 3 milioane de unități intravenos la fiecare 4 ore, este combinată cu gentamicină, 1 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, în primele două săptămâni. La pacienții cu alergie la penicilină mediată de IgE, este necesară vancomicina singură, 15 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore, timp de patru săptămâni.

Endocardita *cu Streptococcus viridans* cu concentrație minimă inhibitorie (CMI) >0,5 pg/ml sau cauzată de streptococi cu deficit nutrițional trebuie tratată în același mod ca endocardita enterococică (vezi mai jos).

B. Alți streptococi

Endocardita cauzată de *S. pneumoniae, S. pyogenes* (streptococi de grup A) sau streptococi de grup B, C și G este foarte rară. *Streptococcus pneumoniae sensibil la penicilină* (concentrație inhibitorie minimă <0,1 pg/ml) poate fi tratat doar cu penicilină, 2 până la 3 milioane de unități administrate intravenos la fiecare 4 ore, timp de patru până la șase săptămâni. Vancomicina ar trebui să fie eficientă pentru endocardita cauzată de tulpini rezistente la penicilină. Infecția cu streptococi de grup A poate fi tratată cu penicilină, ceftriaxonă sau vancomicină timp de patru până la șase săptămâni. Streptococii de grup B, C și G tind să fie mai rezistenți.

[90] Pe baza recomandărilor *Asociației Americane a Inimii. Circulation*, 9 octombrie 2007;116(15):1736-54.

[91] Vezi schemele profilactice din Tabelul 33-6.

[92] Cu excepția afecțiunilor enumerate mai sus, profilaxia cu antibiotice nu mai este recomandată pentru alte forme de cardiopatie congenitală.

[93] Profilaxia este recomandată deoarece endotelizarea materialului protetic are loc la șase luni după procedură.

au recomandat ca penicilina să fie suplimentată cu gentamicină, 1 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, în primele două săptămâni dintr-

D. Stafilococi

Cuadro 33-6. Recomendaciones de la *American Heart Association* para la profilaxis de endocarditis en procedimientos dentales para pacientes con cardiopatías.[1-3]

Oral	Amoxicilina	2 g 1 h antes del procedimiento
Alergia a penicilina	Clindamicina	600 mg 1 h antes del procedimiento
	o	
	cefalexina	2 g 1 h antes del procedimiento (contraindicada si hay antecedente de alguna reacción de hipersensibilidad inmediata a lactámico 0)
	o	
	Azitromicina o claritromicina	500 mg 1 h antes del procedimiento
Parenteral	Ampicilina	2 g vía intramuscular o intravenosa 30 min antes del procedimiento
Alergia a la penicilina	Clindamicina	600 mg intravenosos 1 h antes del procedimiento
	o	
	Cefazolina	1 g vía intramuscular o intravenosa 30 min antes del procedimiento (contraindicada si hay antecedente de alguna reacción de hipersensibilidad inmediata a lactámico 0)

[1]Con base en las recomendaciones de la *American Heart Association. Circulation,* 2007 Oct 9;116(15):1736-54.

[2]Para pacientes que se someten a procedimientos en vías respiratorias que implican incisión de la mucosa respiratoria para tratamiento de una infección establecida o para un procedimiento en piel, estructura cutánea o tejido musculoesquelético infectados con *S. aureus* (con confirmación o sospecha), el régimen debe contener una penicilina o una cefalosporina con actividad contra estafilococos. Puede administrarse vancomicina en pacientes que no toleran un lactámico 0 o ante la sospecha o la certeza de que la infección se debe a una cepa de *S. aureus* resistente a meticilina.

[3]Véase el cuadro 33-4 para obtener una lista de las cardiopatías.

un tratament de patru până la șase săptămâni. Endocardita cauzată de *S. bovis* este asociată cu boli hepatice și anomalii digestive, în special cancer de colon. O colonoscopie este necesară pentru a exclude această afecțiune.

C. Enterococi

Pentru endocardita enterococică, penicilina singură este insuficientă ; streptomicina sau gentamicina trebuie adăugate la schema de tratament. Deoarece enterococii sunt rezistenți la aminoglicozide, trebuie demonstrată sensibilitatea lor. Gentamicina este aminoglicozida ideală, deoarece rezistența la streptomicină este mai frecventă; în plus, nefrotoxicitatea primei este mai ușor de tratat decât toxicitatea vestibulară a celei de-a doua. Se recomandă ampicilină, 2 g intravenos la fiecare 4 ore, sau penicilină G, 3 până la 4 milioane de unități intravenos la fiecare 4 ore (sau, la pacienții alergici la penicilină, vancomicină, 15 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore) plus gentamicină, 1 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore. Durata recomandată a terapiei combinate este de patru până la șase săptămâni (mai lungă la persoanele cu simptome de mai mult de trei luni, recurențe sau endocardită valvulară protetică), deși un studiu suedez a observat că întreruperea aminoglicozidei înainte de patru săptămâni nu a diminuat eficacitatea tratamentului. Experiența cu penicilina și ampicilina în tratamentul endocarditei enterococice este mai vastă, comparativ cu vancomicina, ambele fiind superioare vancomicinei *in vitro.* Prin urmare, ampicilina sau penicilina trebuie administrate ori de câte ori este posibil.

Endocardita cauzată de tulpini rezistente la penicilină, vancomicină sau aminoglicozide este deosebit de dificil de tratat. Pacienții afectați trebuie tratați conform ghidurilor recente *ale Asociației Americane a Inimii,* în consultare cu un specialist în boli infecțioase.

infecțiile *cu S. aureus* sensibile la meticilină , tratamentul preferat include nafcilină sau oxacilină, 1,5 până la 2 g administrate intravenos la fiecare 4 ore, timp de șase săptămâni. Endocardita valvei tricuspide necomplicate poate fi tratată timp de două săptămâni doar cu nafcilină sau oxacilină. La pacienții alergici la penicilină, se poate utiliza cefazolină, 2 g intravenos la fiecare 8 ore, sau vancomicină, 30 mg/kg intravenos zilnic, în două sau trei doze divizate. Pentru tulpinile rezistente la meticilină, vancomicina rămâne medicamentul preferat. Regimurile combinate cu aminoglicozide pot să nu fie benefice și, în general, trebuie evitate. Efectul rifampicinei în prezența medicamentelor antistafilococice este variabil și utilizarea sa de rutină nu este recomandată.

Întrucât stafilococii coagulazo-negativi, o cauză frecventă a endocarditei protetice valvulare, sunt sistematic rezistenți la meticilină, antibioticele beta-lactamice nu trebuie utilizate pentru aceste infecții, cu excepția cazului în care se demonstrează sensibilitatea organismului izolat. O combinație de vancomicină, 30 mg/kg intravenos zilnic, în două sau trei doze divizate, timp de șase săptămâni, rifampicină, 300 mg la fiecare 8 ore, timp de șase săptămâni, și gentamicină, 1 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, în primele două săptămâni, este potrivită pentru infecțiile protezelor valvulare. Dacă organismul patogen este sensibil la meticilină, se pot utiliza nafcilină, oxacilină sau cefazolină în combinație cu rifampicină și gentamicină. Tratamentul combinat cu nafcilină sau oxacilină (vancomicină pentru tulpinile rezistente la meticilină sau persoanele alergice la beta-0 lactame), rifampicină și gentamicină este, de asemenea, recomandat pentru infecția protezelor valvulare cu *S. aureus.*

E. Microorganisme din grupul HACEK

Aceste microorganisme sunt cocobacili Gram-negativi sau bacili cu creștere lentă, extrem de selectivi *(H. aphrophilus* [acum *A. aphrophilus], A. actinomycetemcomitans* [acum *A. actinomycetemcomitans], C. hominis, E. corrodens* și *Kingella)* care

fac parte în mod normal din flora orală nativă și cauzează <5% din toate cazurile de endocardită. Aceștia sunt producători de P-lactamază, așa că tratamentul de elecție este ceftriaxona (sau o altă cefalosporină de generația a treia). Doza de ceftriaxonă este de 2 g administrată intravenos la fiecare 24 de ore timp de patru săptămâni. În cazul endocarditei valvulare protetice, durata tratamentului trebuie să fie de șase săptămâni. Există puțină experiență cu pacienții alergici la penicilină; cu toate acestea, se poate lua în considerare trimetoprim-sulfametoxazol, chinolonele sau aztreonam. Cu toate acestea, este de preferat să se desensibilizeze pacientul.

F. Utilitatea intervențiilor chirurgicale

Deși multe infecții pot fi tratate medical, tratamentul chirurgical este adesea necesar. Insuficiența cardiacă acută care nu răspunde la terapia medicamentoasă este o indicație pentru înlocuirea valvei, chiar și în prezența unei infecții active, în special la nivelul valvei aortice. Infecțiile care nu răspund la tratamentul antimicrobian adecvat după șapte până la zece zile (de exemplu, febră persistentă, hemoculturi pozitive în ciuda măsurilor terapeutice) au o probabilitate mai mare de a fi eradicate prin înlocuirea valvei. Intervenția chirurgicală este aproape întotdeauna necesară pentru a vindeca endocardita fungică și este mai frecvent necesară în prezența bacililor gram-negativi. De asemenea, este indicată atunci când infecția implică sinusul Valsalva sau produce abcese septale. Infecția recurentă cu același microorganism necesită o abordare chirurgicală, în special în prezența infecției protezei valvulare. Embolizarea continuă prezintă o provocare atunci când infecția răspunde în alte moduri; chirurgia poate fi metoda adecvată. Prezența unei vegetații mari și fragile, demonstrată prin ecocardiografie în absența embolizării, prezintă o provocare deosebită. Majoritatea medicilor preferă tratamentul chirurgical, adică excizia vegetației cu repararea valvei dacă pacientul este un candidat potrivit. Embolizarea după vindecarea bacteriologică nu previne întotdeauna recurența endocarditei.

G. Utilitatea anticoagulării

Anticoagularea este contraindicată în endocardita valvulară naturală din cauza riscului crescut de hemoragie intracerebrală. Utilitatea terapiei anticoagulante în timpul endocarditei valvulare protetice active este mai controversată. Inversarea anticoagulării poate provoca tromboza protezei mecanice, în special în cazul valvei mitrale. Pe de altă parte, anticoagularea în timpul endocarditei valvulare protetice active cauzate de *S. aureus* a fost asociată cu hemoragii intracerebrale fatale. O soluție este întreruperea anticoagulării în timpul fazei septice a endocarditei valvulare protetice cauzate de *S. aureus* . Când o astfel de infecție este complicată de un eveniment embolic la nivelul sistemului nervos central, anticoagularea trebuie întreruptă în primele două săptămâni de tratament. Indicațiile pentru anticoagulare după implantarea de proteze valvulare pentru endocardită sunt aceleași cu cele aplicate persoanelor cu astfel de valve fără endocardită (de exemplu, valve mecanice non-porcine în poziție mitrală).

Răspunsul la tratament

Dacă infecția este cauzată de *streptococi viridans,* enterococi sau stafilococi coagulazo-negativi, defervescența apare în medie în trei până la patru zile; în prezența *S. aureus sau* Pseudomonas *aeruginosa* , febra persistă de obicei timp de nouă până la doisprezece zile. Trebuie obținute hemoculturi pentru a demonstra sterilizarea sângelui. Alte cauze ale febrei persistente includ abcesul miocardic sau metastatic, embolizarea sterilă, infecțiile dobândite în spital suprapuse și reacțiile adverse la medicamente. Aproape toate recurențele apar la una până la două luni după finalizarea tratamentului. Este prudent să se obțină una sau două hemoculturi în această perioadă.

Baddour LM și colab. Endocardita infecțioasă: diagnostic, tratament antimicrobian și gestionarea complicațiilor: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății din partea Comitetului pentru Febră Reumatică, Endocardită și Boala Kawasaki, a Consiliului pentru Boli Cardiovasculare la Tineret și a Consiliilor pentru Cardiologie Clinică, Accident Vascular Cerebral și Chirurgie Cardiovasculară și Anestezie, Asociația Americană a Inimii: aprobată de Societatea Americană de Boli Infecțioase. Circulation. 14 iunie 2005;111(23):e394-434. [PMID: 15956145]

Durante-Mangoni E și colab. Caracteristici actuale ale endocarditei infecțioase la pacienții vârstnici: rezultatele studiului de cohortă prospectiv International Collaboration on Endocarditis (Colaborarea Internațională privind Endocardita). Arch Intern Med. 27 octombrie 2008;168(19):2095-103. [PMID: 18955638]

Hill EE și colab. Managementul endocarditei infecțioase a protezelor valvulare. Am J Cardiol. 15 aprilie 2008;101(8):1174-8. [PMID: 18394454]

Wilson W și colab. Prevenirea endocarditei infecțioase: ghiduri de la Asociația Americană a Inimii: un ghid de la Comitetul pentru Febră Reumatică, Endocardită și Boala Kawasaki al Asociației Americane a Inimii, Consiliul pentru Boli Cardiovasculare la Tineri și Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul pentru Chirurgie Cardiovasculară și Anestezie și Grupul de Lucru Interdisciplinar pentru Cercetarea Calității Îngrijirii și a Rezultatelor. Circulation. 9 octombrie 2007;116(15): 1736-54. [PMID: 17446442]

INFECȚII BACTERIALE GRAM-NEGATIVE

Infecția *cu Bordetella pertussis* (tuse convulsivă)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Este cea mai răspândită la sugarii sub doi ani. Adolescenții și adulții constituie un rezervor important al infecției.

► Stadiu catar prodromal de două săptămâni cu stare generală de rău, tuse, coriză și anorexie.

► Tuse paroxistică care culminează cu un ral inspirator ascuțit.

► Limfocitoză absolută, adesea marcată; cultura confirmă - diagnosticul.

► Generalități

Tusea convulsivă sau tusea convulsivă este o infecție respiratorie acută cauzată de *Bordetella pertussis,* care se transmite prin picături respiratorii infectate. Perioada de incubație este de șapte până la 17 zile. Jumătate din toate cazurile apar înainte de vârsta de doi ani. Imunizarea și infecția nu conferă imunitate de lungă durată împotriva tusei convulsive. Prin urmare, adulții constituie un rezervor semnificativ al bolii.

► Manifestări clinice

Simptomele tipice ale tusei convulsive (tuse convulsivă) durează aproximativ șase săptămâni și sunt împărțite în trei etape consecutive. Stadiul cataral se caracterizează printr-un debut treptat, cu ochi lăcrmoși, strănut, nas curgător, pierderea poftei de mâncare și stare generală de rău, precum și o tuse seacă, nocturnă, care devine tuse diurnă. Stadiul paroxistic se distinge prin accese de tuse rapide și consecutive, urmate de inhalări profunde și ascuțite (trosnituri).

Perioada de convalescență începe la patru săptămâni de la debutul bolii, cu o scădere a frecvenței și intensității acceselor de tuse. Diagnosticul nu este de obicei luat în considerare la adulți, deoarece este posibil să nu existe un tablou clinic tipic. O tuse care persistă mai mult de două săptămâni este sugestivă. Infecția poate fi, de asemenea, asimptomatică.

Se raportează adesea o numărătoare a leucocitelor de 15.000 până la 20.000/µL (rareori ajungând la 50.000/µL sau mai mult), dintre care 60 până la 80% sunt limfocite. Diagnosticul se stabilește prin izolarea microorganismului într-o cultură nazofaringiană. Poate fi necesar un mediu de cultură special (de exemplu, agar Bordet-Gengou). Testarea reacției în lanț a polimerazei (PCR) pentru pertussis poate fi disponibilă în unele laboratoare clinice sau ale departamentelor locale de sănătate.

► Prevenirea

Vaccinul pertussis acelular este recomandat tuturor sugarilor, în combinație cu anatoxine difterice și tetanice (DTaP) (Tabelul 30-12). Sugarii și adulții sensibili cu expunere semnificativă trebuie să primească o macrolidă orală ca profilaxie (vezi mai jos). Având în vedere importanța lor recunoscută ca rezervor al bolii, vaccinarea adolescenților și adulților împotriva pertussisului este acum recomandată (Tabelul 30-13). În 2005, *Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDAP) a emis aprobarea pentru două* produse antitetanos: anatoxina difterică redusă și vaccinul pertussis acelular (Tdap). Adolescenții cu vârsta cuprinsă între 11 și 18 ani care au finalizat seria de vaccinuri antidifterice, tetanice și pertussis (DTP) sau care au primit anatoxine difterice și tetanice trebuie să primească o singură doză din orice produs vaccinal antitussis acelular în loc de vaccinul antitetanos și difteric pentru imunizarea de rapel împotriva tetanosului, difteriei și pertussisului. Oricare dintre aceste vaccinuri poate fi utilizat în locul anatoxinelor tetanos și difteric pentru profilaxia tetanosului în tratamentul rănilor. Unul dintre vaccinurile autorizate de *Administrația pentru Alimente și Medicamente* (FDA) este indicat ca doză unică pentru imunizarea de rapel împotriva tusei convulsive la copii și adulți (cu vârste cuprinse între 11 și 64 de ani). Acesta poate fi administrat ca doză de rapel a unuia dintre vaccinurile cu anatoxină tetanos și difterică atunci când este finalizată o serie de imunizări primare sau în locul anatoxinelor tetanos și difteric pentru profilaxia rănilor. Femeile postpartum și adulții care nu au fost vaccinați anterior cu vaccinul pertussis acelular (și care au contact strâns cu un sugar sub 12 luni) trebuie să primească o singură doză.

Murphy TV și colab. Prevenirea tusei convulsive, tetanosului și difteriei la femeile însărcinate și în perioada postpartum și la sugarii acestora: recomandări ale Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). MMWR Recomm Rap. 2008 30 mai;57(RR-4):1-51. [PMID: 18509304]

Wood N și colab. Pertussis: analiză a epidemiologiei, diagnosticului, tratamentului și prevenirii. Paediatr Respir Rev. 2008 sept.;9(3):201-11. [PMID: 18694712]

► Tratament

Eritromicina, 500 mg administrată oral la fiecare 6 ore, timp de șapte zile, scurtează durata stării de purtător. De asemenea, poate reduce severitatea acceselor de tuse. Azitromicina, 500 mg administrată oral în prima zi și 250 mg timp de încă patru zile; sau claritromicina, 500 mg administrată oral la fiecare 12 ore, timp de șapte zile, sunt probabil la fel de eficiente ca eritromicina și pot fi mai bine tolerate. Trimetoprim-sulfametoxazol, 160 până la 800 mg administrat oral la fiecare 12 ore, timp de șapte zile, este, de asemenea, util. Aceleași scheme de tratament sunt indicate pentru profilaxie la contactele unui pacient cu tusă convulsivă activă care sunt expuși în decurs de trei săptămâni de la debutul tusei în cazul index.

Kretsinger K și colab. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor; Comitetul consultativ pentru practici de imunizare; Comitetul consultativ pentru practici de control al infecțiilor în asistența medicală. Prevenirea tetanosului, difteriei și tusei convulsive la adulți: utilizarea anatoxinei tetanice, anatoxinei difterice reduse și a vaccinului pertussis acelular, recomandate de Comitetul consultativ pentru practici de imunizare (ACIP) și recomandarea ACIP, susținută de Comitetul consultativ pentru practici de control al infecțiilor în asistența medicală (HICPAC), pentru utilizarea vaccinului Tdap în rândul personalului medical. MMWR Recomm Rap. 2006 15 decembrie;55(RR-17):1-37. [PMID: 17167397]

Singh M și colab. Tusea convulsivă: situația actuală. Chest. 2006 noiembrie; 130(5): 1547-53. [PMID: 17099036]

OTRAS INFECCIONES POR *BORDETELLA*

Bordetella bronchiseptica este un cocobacil pleomorf, Gram-negativ, care provoacă tusea de canisă la câini. Ocazional, provoacă infecții ale tractului respirator superior și inferior la oameni, în special la persoanele infectate cu HIV. Infecția a fost legată de contactul cu câini și pisici, sugerând transmiterea de la animal la om. Tratamentul infecției cu *B. bronchiseptica* se bazează pe rezultatele testelor de sensibilitate in vitro .

Meningita meningococică

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Febră, cefalee, vărsături, confuzie, delir, convulsii.

► Erupție petesială a pielii și mucoaselor la mulți pacienți .

► Redoarea gâtului și spatelui cu semne Kernig și Brudzinski pozitive este caracteristică.

► Lichid cefalorahidian purulent cu diplococi gram-negativi extracelulari și intracelulari.

► Cultura de lichid cefalorahidian, sângele sau aspiratul de petești confirmă diagnosticul.

► Generalități

Meningita meningococică este cauzată de *Neisseria meningitidis* din grupele A, B, C, Y și W-135, printre altele. Meningita cauzată de serogrupul A este rară în Statele Unite. Serogrupul B provoacă de obicei infecții sporadice. Frecvența focarelor de meningită cauzate de meningococul din grupul C a crescut, iar acest serotip este cea mai frecventă cauză de boală epidemică în Statele Unite. Până la 40% dintre pacienți sunt purtători nazofaringieni de meningococ, dar boala se dezvoltă la foarte puțini dintre acești indivizi. Infecția se transmite prin picături respiratorii. Tabloul clinic poate lua forma meningococemiei (o formă fulminantă de septicemie fără meningită), meningococemie cu meningită sau meningită. Meningococemia recurentă, cu febră, erupții cutanate și artrită, este rareori observată la persoanele cu anumite deficiențe ale complementului în stadiu terminal.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Febra mare, frisoanele și durerile de cap sunt frecvente; sunt - prezente și dureri de spate, abdomen și membre, împreună cu greață și vărsături. La unii pacienți apar confuzie, delir, convulsii și comă cu evoluție rapidă. La examinare, rigiditatea gâtului și a spatelui este frecventă. Semnele Kernig și Brudzinski pozitive (semnul Kernig este durerea ischiogambierilor la extensia genunchiului cu șoldul flectat la 90 de grade; semnul Brudzinski este flexia genunchiului ca

răspuns la flexia gâtului) sunt manifestări specifice, dar nu senzoriale. Se observă o erupție petesială, care apare pe extremitățile inferioare și pe punctele de presiune în aproape toate cazurile. Petesiile pot varia ca dimensiune, de la echimoze punctuale la echimoze mari sau chiar gangrenă cutanată, ceea ce poate duce la exfoliere ulterioară dacă pacientul supraviețuiește.

B. Date de laborator

Puncția lombară relevă frecvent lichid cefalorahidian (LCR) tulbure sau purulent, cu presiune crescută, proteine crescute și conținut scăzut de glucoză. Lichidul conține peste 1.000 de celule pe microlitru, predominant leucocite polimorfonucleare, și prezintă diplococi gram-negativi intracelulari. Absența microorganismelor într-un frotiu colorat cu Gram al sedimentului LCR nu exclude diagnosticul. Polizaharida capsulară poate fi demonstrată în LCR sau urină prin aglutinare cu latex; aceasta este utilă la pacienții aflați sub terapie parțială, deși sensibilitatea este de doar 60% până la 80%. Microorganismul este identificat în frotiuri și culturi de LCR, tampoane orofaringiene, sânge sau aspirate petesiale.

Coagularea intravasculară diseminată este o complicație majoră a infecției meningococice și apare de obicei la persoanele aflate în stare toxică cu leziuni cutanate echimotice.

Diagnostic diferențial

Meningita meningococică trebuie diferențiată de alte tipuri de meningită. La sugari și vârstnici, febra sau rigiditatea gâtului sunt de obicei absente, iar starea mentală alterată poate fi simptomul predominant.

Rickettsiile, echovirusurile și, foarte rar, infecțiile cu alte bacterii (de exemplu, stafilococi, scarlatină) pot induce, de asemenea, o erupție petesială.

► Prevenirea

Două vaccinuri sunt eficiente împotriva infecțiilor meningococice din grupele A, C, Y și W-135: *vaccinul polizaharidic meningococic (MPSV4,* indicat pentru imunizarea persoanelor cu vârsta > 55 de ani) și *vaccinul conjugat (MCV4,* indicat pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între doi și 55 de ani). *Comitetul consultativ pentru practici de imunizare* recomandă imunizarea cu o singură doză de vaccin conjugat pentru preadolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 și 12 ani și pentru cei care nu au fost vaccinați anterior la intrarea în liceu. MCV4 este, de asemenea, recomandat pentru studenții nou înscriși la facultate, în special cei care locuiesc în cămine (Tabelele 30-12 și 30-13). Vaccinul este recomandat, de asemenea, pentru recruții militari, persoanele cu asplenie, cele cu deficiențe terminale ale complementului și persoanele expuse în timpul focarelor.

Eliminarea statutului de purtător meningococic nazofaringian este o măsură preventivă eficientă în grupuri închise și pentru prevenirea cazurilor secundare în gospodării sau printre contactele apropiate. Tratamentele eficiente includ rifampicină, 600 mg oral la fiecare 12 ore timp de două zile; ciprofloxacină, 500 mg oral o dată; sau o singură doză intramusculară de ceftriaxonă, 250 mg. Recent, în Statele Unite a fost identificat un grup de infecții meningococice rezistente la fluorochinolone. Cu toate acestea, ciprofloxacina rămâne un medicament empiric recomandat pentru eradicarea purtătorilor nazofaringieni. Contactele școlare și de la locul de muncă nu necesită, în general, tratament. Contactele din spital primesc tratament numai dacă a existat o expunere severă (de exemplu, resuscitare gură la gură). Purtătorii descoperiți accidental, fără contact apropiat cunoscut cu boala meningococică, nu necesită antimicrobiene profilactice.

► Tratament

Trebuie obținute hemoculturi și trebuie inițiat imediat tratamentul antimicrobian intravenos . Aceasta se poate face înainte de puncția lombară la pacienții cu diagnostic neconcludent și la cei cu indicație de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) pentru a exclude leziunile compresive. Penicilina G apoasă este antibioticul ideal (24 de milioane de unități pe 24 de ore intravenos, în doze divizate la fiecare 4 ore). Prevalența tulpinilor de *N. meningitidis* cu rezistență intermediară la penicilină *in vitro* (CMI, 0,1 până la 1 pg/ml) este în creștere, în special în Europa. Nu se știe la ce nivel al tratamentului pentru rezistența la penicilină poate eșua. Tulpinile cu sensibilitate intermediară sunt în prezent complet sensibile la ceftriaxonă și alte cefalosporine de generația a treia utilizate pentru tratarea meningitei și ar trebui să fie alternative eficiente la penicilină. La pacienții cu alergie la penicilină sau la subiecții suspectați de meningită cauzată de *Haemophilus influenzae sau microorganisme gram-negative,* trebuie prescrisă ceftriaxonă, 2 g intravenos la fiecare 12 ore. Tratamentul trebuie continuat la doze regulate.

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

Cohn AC şi colab. Schimbări în epidemiologia bolii *Neisseria meningitidis* în Statele Unite, 1998-2007: implicaţii pentru prevenirea bolii meningococice. Clin Infect Dis. 15 ianuarie 2010;50(2): 184-91. [PMID: 20001736]
Wu HM şi colab. Apariţia *Neisseria meningitidis rezistentă la ciprofloxacină* în America de Nord. N Engl J Med. 26 februarie 2009;360(9):886-92. [PMID: 19246360]

INFECŢII CU *HAEMOFILU*

Haemophilus influenzae şi alte specii din genul *Haemophilus* pot provoca sinuzită, otită, bronşită, epiglotită, pneumonită, celulită, artrită, meningită şi endocardită. Tulpinile netipizate sunt responsabile pentru aproape toate bolile la adulţi. Alcoolismul, fumatul, bolile pulmonare cronice, vârsta înaintată şi infecţia cu HIV sunt factori de risc. *Haemophilus* proliferează în tractul respirator superior al persoanelor cu boală pulmonară obstructivă cronică şi provoacă adesea bronşită purulentă.

Tulpinile producătoare de P-lactamază sunt mai puţin frecvente la adulţi decât la copii. Amoxicilina orală, în doză de 750 mg la fiecare 12 ore, timp de 10 până la 14 zile, este potrivită pentru adulţii cu sinuzită, otită sau infecţii ale tractului respirator. Pentru tulpinile producătoare de P-lactamază, este indicată o combinaţie de medicamente cu doză fixă: amoxicilină, 875 mg şi clavulanat, 125 mg, administrată oral. Pentru pacienţii alergici la penicilină, opţiunile eficiente pot include cefuroximă axetil administrată oral, 250 mg de două ori pe zi; trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg administrată oral, de două ori pe zi, sau o fluorochinolonă (ciprofloxacină, 500 mg administrată oral, de două ori pe zi; levofloxacină, 500 mg administrată oral, o dată pe zi; sau moxifloxacină, 400 mg administrată oral, o dată pe zi) timp de 10 zile. Azitromicina şi claritromicina sunt mai puţin eficiente.

La pacientul cel mai grav (de exemplu, cu toxicitate şi pneumonie multilobulară), se recomandă ceftriaxonă 1 g/zi intravenos, în aşteptarea confirmării dacă tulpina infectantă produce P-lactamază. La pacienţii alergici la penicilină, trimetoprim-sulfametoxazol poate fi administrat intravenos la o doză de 10 mg/kg/zi de trimetoprim sau o fluorochinolonă (vezi dozele de mai sus). În majoritatea cazurilor, este suficient un tratament de 10 până la 14 zile.

Epiglotita se caracterizează printr-o apariţie bruscă a febrei mari, salivaţie şi incapacitatea de a controla secreţiile **.** Un factor important de diagnostic este prezenţa faringitei severe, în ciuda unui examen fizic fără semne de distincţie. Sunt prezente stridor şi insuficienţă respiratorie datorate obstrucţiei laringiene. Diagnosticul se stabileşte cel mai bine prin vizualizarea directă a epiglotei edematoase, de culoare roşu-cireş, în timpul laringoscopiei. Deoarece laringoscopia poate induce laringospasm şi obstrucţie, în special la copii, aceasta trebuie efectuată într-o unitate de terapie intensivă sau într-un cadru similar şi numai atunci când este posibilă intubaţia rapidă. Ceftriaxona, 1 g intravenos la fiecare 24 de ore, timp de şapte până la zece zile, este medicamentul ideal. Trimetoprim-sulfametoxazol sau o fluorochinolonă (vezi dozajul de mai sus) pot fi administrate pacienţilor cu alergie severă la penicilină.

Meningita este foarte rară la adulţi, dar trebuie luată în considerare la pacienţii cu sinuzită sau otită asociată. Tratamentul **iniţial** pentru suspiciunea de meningită *cu H. influenzae* trebuie să includă ceftriaxonă, 4 g zilnic, în două doze divizate, până când se dovedeşte că tulpina nu produce P-lactamază. Meningita se tratează timp de 10 până la 14 zile. Dexametazona, în doză de 0,15 mg/kg intravenos la fiecare 6 ore, poate reduce incidenţa sechelelor pe termen lung, în special a pierderii auzului.

Watt JP şi colab. Povara bolii cauzate de *Haemophilus influenzae* tip b la copiii cu vârsta sub 5 ani: estimări globale. Lancet. 12 septembrie 2009; 374(9693):903-11. [PMID: 19748399]

INFECŢII *CU MORAXELLA CATARRHALIS*

Acest microorganism este un coc aerob Gram-negativ, similar morfologic şi biochimic cu agenţii patogeni din genul *Neisseria* , care provoacă sinuzită, bronşită şi pneumonie. Bacteriemia şi meningita au fost, de asemenea, raportate la pacienţii imunocompromişi. Microorganismul proliferează adesea în tractul respirator, ceea ce face dificilă diferenţierea dintre creştere excesivă şi infecţie. Dacă microorganismul izolat predominant este *M. catarrhalis,* tratamentul este îndreptat împotriva acestuia. *M. catarrhalis produce* de obicei P-lactamază şi, prin urmare, este de obicei rezistent la ampicilină şi amoxicilină. Este sensibil la amoxicilină-clavulanat, sulbactam-ampicilină, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacină şi cefalosporine de a doua şi a treia generaţie.

Broides A şi colab. Otită medie acută cauzată de *Moraxella catarrhalis* : - caracteristici epidemiologice şi clinice. Clin Infect Dis. 1 decembrie 2009; 49(11):1641-7. [PMID: 19886799]

LEGIONELOZĂ (Boala legionarilor)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Pacienţii au aproape întotdeauna imunodeficienţă, sunt fumători sau suferă de boli pulmonare cronice.
- Producţie insuficientă de spută, durere toracică pleuritică, aspect toxic.
- Radiografia toracică arată infiltrate focale neuniforme sau consolidări.
- Coloraţia Gram a sputei relevă leucocite polimorfonucleare şi absenţa microorganismelor.

► Informaţii generale

Infecţia *cu Legionella* se numără printre cele trei sau patru cauze cele mai frecvente ale pneumoniei dobândite în comunitate şi este întotdeauna luată în considerare atunci când originea bolii este incertă. Legioneloza este mai frecventă la persoanele imunocompromise, fumători şi la cele cu boli pulmonare cronice. Unele focare au fost legate de surse de apă contaminate, cum ar fi duşurile şi robinetele din camerele pacienţilor şi turnurile de răcire ale aparatelor de aer condiţionat.

► Manifestări clinice

A. Semne şi simptome

Boala legionară este una dintre pneumoniile atipice, denumită astfel deoarece un frotiu de spută colorat cu Gram nu prezintă microorganisme. Cu toate acestea, multe caracteristici ale bolii legionare sunt mai asemănătoare cu cele ale pneumoniei comune, cu febră mare, aspect toxic, pleurezie şi spută purulentă la nivel

macroscopic. Această pneumonie este cauzată în general de *Legionella pneumophila,* deși alte specii de microorganisme pot provoca o boală identică.

B. Date de laborator

Mai multe anomalii de laborator sunt asociate cu boala legionară, inclusiv hiponatremie, enzime hepatice crescute și creatin kinază crescută. Cultura pe agar cu cărbune și drojdie sau un mediu îmbogățit similar este cea mai sensibilă metodă (80-90%) pentru diagnostic și permite identificarea infecțiilor cu alte specii și serotipuri decât *L. pneumophila serotipul 1.* Colorația cu argint Dieterle a țesuturilor, lichidului pleural sau a altui material infectat este, de asemenea, o metodă fiabilă pentru detectarea *Legionella.* Colorațiile cu anticorpi fluorescenți direcți și testele serologice sunt mai puțin sensibile, deoarece detectează doar *L. pneumophila serotipul 1.* În plus, un diagnostic serologic necesită ca gazda să producă suficienți anticorpi specifici. Testele de antigen urinar pentru *L. pneumophila serotipul 1* sunt, de asemenea, mai puțin sensibile decât cultura.

► Tratament

Azitromicina (500 mg oral o dată pe zi), claritromicina (500 mg oral la fiecare 12 ore) sau o fluorochinolonă (de exemplu, levofloxacina, 500 mg oral o dată pe zi), dar nu eritromicina, sunt medicamentele ideale pentru tratarea infecțiilor cu Legionella *datorită penetrării* lor intracelulare excelente și activității in vitro , precum și proprietăților farmacocinetice dorite care permit administrarea orală și dozarea o dată sau de două ori pe zi. Durata tratamentului este de 10 până la 14 zile, deși se recomandă o cură de 21 de zile pentru pacienții imunocompromiși.

Bartlett JG. Este necesară activitatea împotriva agenților patogeni „atipici" în protocoalele de tratament pentru pneumonia dobândită în comunitate? Probleme legate de terapia combinată. Clin Infect Dis. 1 decembrie 2008;47(Supliment 3):S232-6. [PMID: 18986295]

Jacobson KL și colab. Pneumonia *cu Legionella* la pacienții cu cancer. Medicine (Baltimore). Mai 2008;87(3):152-9. [PMID: 18520324]

BACTEREMIE ȘI SEPTICEMIE DE MICROORGANISME GRAM-NEGATIVE

Bacteriemia Gram-negativă poate proveni din diverse localizări, cele mai frecvente fiind tractul genitourinar, tractul hepatobiliar, tractul digestiv și plămânii. Sursele mai puțin frecvente includ catetere intravenoase, soluții injectabile, plăgi chirurgicale, drenuri și ulcere de presiune.

Persoanele cu afecțiuni preexistente care pot fi fatale pe termen scurt, cum ar fi neutropenia sau imunopareza, au o rată a mortalității de 40 până la 60%; cele cu boli preexistente grave care pot fi fatale în decurs de cinci ani, cum ar fi tumorile solide, ciroza și anemia aplastică, decedează în 15 până la 20% din cazuri; în mod similar, persoanele fără afecțiuni preexistente au o rată a mortalității de 5% sau mai puțin.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Aproape toți pacienții prezintă febră și frisoane, adesea cu debut brusc. Cu toate acestea, 15% au hipotermie (temperatură <36,4°C) la solicitarea asistenței medicale, iar 5% nu înregistrează niciodată o temperatură >37,5°C. Hiperventilația cu alcaloză respiratorie și alterarea stării mentale sunt manifestări precoce importante. Hipotensiunea arterială și șocul, care apar la 20 până la 50% dintre pacienți, sunt semne prognostice nefavorabile.

B. Date de laborator

Neutropenia sau neutrofilia, adesea însoțite de un număr crescut de leucocite polimorfonucleare imature, sunt cele mai frecvente anomalii de laborator la persoanele cu sepsis. Trombocitopenia este posibilă la 50% dintre pacienți, neregularitățile de coagulare dovedite în laborator la 10%, iar coagularea intravasculară diseminată evidentă la 2% până la 3%. Atât manifestările clinice, cât și anomaliile de laborator sunt nespecifice și insensibile, ceea ce explică rata relativ scăzută de pozitivitate a hemoculturilor (aproximativ 20% până la 40%). Dacă este posibil, trebuie obținute trei hemoculturi din locuri separate, în succesiune rapidă, înainte de inițierea terapiei antimicrobiene. Probabilitatea de a recupera microorganismul în cel puțin una dintre cele trei hemoculturi este >95%. Rata fals-negativă dintr-o singură cultură în 5 până la 10 ml de sânge este de 30% și poate scădea la 5 până la 10% (deși cu o rată fals-pozitivă ușor mai mare din cauza izolării contaminanților) dacă un singur volum de 30 ml este inoculat în mai multe flacoane de hemocultură. Deoarece hemoculturile pot produce rezultate fals negative, atunci când un pacient cu suspiciune de șoc septic, hemoculturi negative și o explicație inadecvată a tabloului clinic răspunde la antimicrobiene, tratamentul trebuie continuat timp de 10 până la 14 zile.

► Tratament

Mai mulți factori sunt importanți pentru tratamentul persoanelor cu sepsis.

A. Eliminarea factorilor predispozanți

Aceasta implică, în general, reducerea sau întreruperea administrării de medicamente imunosupresoare și, în anumite circumstanțe (de exemplu, hemoculturi pozitive), administrarea *factorului de stimulare a coloniilor* de granulocite (G-CSF) pacientului neutropenic.

B. Identificarea originii bacteriemiei

Prin simpla găsire a sursei bacteriemiei și eliminarea acesteia (cateter intravenos) sau drenaj (abces), o boală letală devine ușor tratabilă.

C. Măsuri de sprijin

Utilizarea soluțiilor și a antihipertensivelor pentru menținerea tensiunii arteriale este descrisă în Capitolul 12, iar tratamentul - coagulării intravasculare diseminate este descris în Capitolul 13.

D. Antibiotice

Antibioticele se administrează imediat ce se suspectează diagnosticul, deoarece tratamentul întârziat a fost asociat cu rate mai mari ale mortalității, în special odată ce apare hipotensiune arterială . În general, antibioticele bactericide trebuie administrate intravenos pentru a asigura concentrații serice terapeutice. Pătrunderea antibioticelor la locul infecției primare este crucială pentru succesul tratamentului (de exemplu, dacă infecția își are originea în sistemul nervos central, trebuie utilizate antibiotice care traversează bariera hematoencefalică, cum ar fi penicilina, ampicilina, cloramfenicolul și cefalosporinele de a treia generație), dar nu și cefalosporinele sau aminoglicozidele de primă generație, care au o penetrare slabă. Septicemia cauzată de microorganisme Gram-pozitive nu poate fi diferențiată clinic de cea cauzată de microorganisme Gram-negative. Prin urmare, tratamentul inițial trebuie să includă antibiotice active împotriva ambelor tipuri de microorganisme.

Numărul de antibiotice necesare este încă controversat și depinde de cauză. Tabelul 30-9 oferă îndrumări pentru tratamentul empiric.

Deși o combinație de antibiotice este adesea recomandată pentru a obține „sinergie", terapia combinată nu s-a dovedit a fi superioară unui regim cu un singur medicament cu niciunul dintre antibioticele cu spectru larg (de exemplu, o cefalosporină de generația a treia, piperacilină-tazobactam, carbapenem). Dacă inițial se utilizează mai multe medicamente, regimul trebuie modificat, iar acoperirea trebuie redusă pe baza rezultatelor testelor de cultură și sensibilitate.

E. Corticosteroizi

Utilitatea acestor medicamente în tratamentul șocului septic rămâne destul de controversată. Datele clinice au sugerat o legătură între mortalitatea la pacienții cu șoc septic și rezerva adrenală scăzută, determinată prin testul de stimulare cu cosintropină. Administrarea unei „doze de stres" de hidrocortizon la persoanele cu insuficiență adrenală relativă și șoc septic dependent de hipertensiune poate reduce mortalitatea, conform studiilor timpurii. Cu toate acestea, studiul clinic CORTICUS, cel mai mare studiu comparativ randomizat realizat pentru a evalua efectul dozelor de stres cu hidrocortizon asupra mortalității în șocul septic, a infirmat aceste constatări anterioare. În acest studiu, nu s-a observat o creștere a supraviețuirii odată cu adăugarea de doze de stres cu hidrocortizon - 50 mg intravenos la fiecare 6 ore timp de cinci zile, urmate de reducere treptată pe parcursul a șase zile - la subiecții cu sau fără un test de stimulare normal cu cosintropină. Utilitatea testelor de stimulare cu acesta din urmă și utilizarea hidrocortizonului la doze de stres la persoanele cu șoc septic nu au fost suficient definite pentru a constitui un standard de îngrijire.

F. Tratament auxiliar

O înțelegere mai amplă a fiziopatologiei sepsisului și șocului septic, împreună cu recunoașterea rolului crucial al citokinelor, poate duce la dezvoltarea de noi abordări terapeutice. Aceste măsuri includ blocarea efectelor endotoxinelor cu anticorpi monoclonali; inhibarea factorului de necroză tumorală alfa, un mediator citokinic puternic al șocului septic, cu anticorpi monoclonali anti-TNF sau anticorpi împotriva receptorului său solubil; utilizarea antagoniștilor receptorilor interleukinei-1 pentru a inhiba efectele sale proinflamatorii prin legarea la acel receptor; administrarea de corticosteroizi; și prevenirea activării trombocitelor sau a trombinei. Niciuna dintre aceste abordări nu a dus încă la îmbunătățirea ratelor de supraviețuire. Cu toate acestea, un singur studiu randomizat, controlat cu placebo, a arătat că proteina C activată umană recombinantă (drotrecogin a) a redus mortalitatea la pacienții septici cu scoruri APACHE II de 25 sau mai mari, dar beneficiile acestui medicament sunt încă în curs de evaluare. Acest medicament trebuie administrat cu precauție din cauza riscului de sângerare. Drotrecogin a nu oferă niciun beneficiu la pacienții cu sepsis sever și risc scăzut de deces (de exemplu, scor APACHE II <25 sau insuficiență monoorganică) și este asociat cu complicații hemoragice grave; nu trebuie utilizat la acești pacienți. Pacienții cu cauze infecțioase aparente de sepsis sever (definit ca trei sau mai multe semne de inflamație sistemică, de exemplu, febră sau hipotermie, tahicardie, tahipnee, plus disfuncție indusă de sepsis în cel puțin un sistem de organe) cu o durată mai mică de 24 de ore sunt cei mai eligibili. Numărul de trombocite <30.000/µL, tulburările asociate cu un risc crescut de sângerare (de exemplu, traumatisme recente, intervenții chirurgicale sau crize hemoragice; anticoagulare) sau stări de hipercoagulabilitate nu au fost investigate. Este esențial să se respecte aceste criterii atunci când se selectează persoanele eligibile pentru tratamentul cu drotrecogin a (activat). Medicamentul se administrează continuu intravenos sub formă de soluție, la o doză de 24 µg/kg/oră, timp de 96 de ore.

Dellinger RP și colab. Campania de supraviețuire a sepsisului: ghiduri internaționale pentru gestionarea sepsisului sever și a șocului septic: 2008. Crit Care Med. 2008 ian;36(1):296-327. [PMID: 18158437]
Sprung CL și colab. Terapia cu hidrocortizon pentru pacienții cu șoc septic. N Engl J Med. 10 ianuarie 2008;358(2):111-24. [PMID: 18184957]

SALMONELOZĂ

Salmoneloza cuprinde infecția cu oricare dintre cele aproape 2.000 de serotipuri de microorganisme din genul *Salmonella,* a căror taxonomie s-a dovedit complexă. Toate serotipurile *de Salmonella* aparțin unei singure specii, *Salmonella enterica.* Infecțiile la om sunt cauzate aproape exclusiv de subspecia *S. enterica enterica,* din care sunt izolate predominant trei serotipuri: *typhi, typhimurium* și *choleraesuis.* Sunt recunoscute trei modele clinice de infecție: 1) febra enterică, cel mai bine exemplificată de febra tifoidă cauzată de *serotipul typhi; 2) enterocolita acută, datorată* serotipului *typhimurium* , printre altele; și 3) tipul „septicemic", caracterizat prin bacteriemie și leziuni focale, exemplificat prin infecția cu serotipul *choleraesuis.* Toate tipurile sunt transmise prin ingerarea microorganismului, de obicei în alimente sau băuturi contaminate.

1. Febra enterică (febra tifoidă)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Apariție treptată a stări generale de rău, dureri de cap, greață, vărsături , dureri abdominale.
- Pete rozalii, bradicardie relativă, splenomegalie, distensie abdominală și hipersensibilitate.
- Creștere lentă a febrei până la maxim, apoi revenire la normal.
- Leucopenie; culturi de sânge, scaun și urină pozitive pentru *Salmonella.*

► Generalități

Febra enterică este un sindrom clinic caracterizat prin simptome digestive nespecifice, precum și prin dureri de cap. Poate fi cauzată de orice specie de *Salmonella.* Termenul „febră tifoidă" este aplicat bolii rezultate din *serotipul typhi.* Infecția se transmite prin ingerarea de alimente sau băuturi contaminate. Perioada de incubație este de cinci până la paisprezece zile. Genul *Salmonella* cuprinde microorganisme patogene intracelulare . Infecția începe atunci când aceste microorganisme pătrund în epiteliul mucoasei intestinale prin transcitoză, un proces de transport mediat de microorganism prin celulă printr-o veziculă endocitară. Odată ce traversează bariera epitelială, microorganismele invadează macrofagele din plăcile Peyer și se înmulțesc acolo, precum și în ganglionii limfatici mezenterici și splină. Diferite serotipuri de *Typhi* aproape niciodată nu provoacă boli invazive, probabil pentru că le lipsesc factorii de virulență specifici umani necesari. Se dezvoltă bacteriemia, iar infecția se localizează apoi în principal în țesutul limfoid al intestinului subțire (în special primii 60 cm după valva ileocecală). Placturile Peyer se inflamează și pot ulcera, cu afectare maximă în timpul celei de-a treia săptămâni de boală. Microorganismul se poate răspândi în plămâni, vezică biliară, rinichi sau sistemul nervos central.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În timpul fazei prodromale, există o stare generalizată de rău, dureri de cap , tuse și faringită crescânde, adesea însoțite de dureri

abdominale și constipație, în timp ce febra crește treptat. După șapte până la zece zile, temperatura stagnează, iar pacientul este mult mai bolnav, părând epuizat și frecvent prostat. Poate exista constipație marcată, mai ales la început, sau diaree cu aspect de mazăre, precum și distensie abdominală evidentă. Dacă nu există complicații, starea pacientului se îmbunătățește treptat pe parcursul a șapte până la zece zile. Cu toate acestea, recurențele pot apărea până la două săptămâni după defervescență.

În faza prodromală inițială, manifestările fizice sunt minime. Ulterior, apar splenomegalie, distensie și sensibilitate abdominală, bradicardie relativă și, ocazional, meningism. Erupția cutanată (pete roz) se dezvoltă în a doua săptămână de boală. Punctul individual, observat în principal pe trunchi, este o papulă roz cu diametrul de 2 până la 3 mm, care se albește la compresie și dispare în decurs de trei până la patru zile.

B. Date de laborator

Febra tifoidă se diagnostichează cel mai bine prin hemocultură, care este pozitivă în prima săptămână de boală la 80% dintre persoanele care nu iau antimicrobiene. Rata de pozitivitate scade ulterior, dar 25% sau mai mulți dintre pacienți au încă hemoculturi pozitive în a treia săptămână. Ocazional, culturile de măduvă osoasă sunt pozitive atunci când hemoculturile nu sunt. Cultura scaunului nu este fiabilă, deoarece poate fi pozitivă în gastroenterita fără febră tifoidă. Bradicardia relativă și leucopenia sunt frecvente.

Diagnostic diferențial

Febra enterică trebuie diferențiată de alte boli digestive și de diverse infecții care au puține informații despre localizare. Exemplele includ tuberculoza, endocardita infecțioasă, bruceloza, limfomul și febra Q. Adesea, există un istoric de călătorie recentă în zone endemice, iar hepatita virală, malaria sau amebiaza sunt, de asemenea, incluse în diagnosticul diferențial.

Complicații

Complicațiile apar la aproximativ 30% dintre pacienții netratați și sunt responsabile pentru 75% din decese. Hemoragia intestinală, caracterizată printr-o scădere bruscă a temperaturii și apariția semnelor de șoc , urmată de prezența sângelui proaspăt sau închis la culoare în scaun sau de perforația intestinală, însoțită de dureri și sensibilitate abdominală, este cel mai probabil să apară în timpul celei de-a treia săptămâni. Prezența leucocitozei și a tahicardiei ar sugera aceste complicații. Complicațiile observate mai puțin frecvent includ retenția urinară, pneumonia, tromboflebita, miocardita, psihoza, colecistita, nefrita, osteomielita și meningita.

► Prevenirea

Imunizarea nu este întotdeauna eficientă, dar ar trebui luată în considerare pentru contactele casnice ale unui purtător de febră tifoidă, pentru călătorii în regiuni endemice și în timpul epidemiilor. Sunt disponibile un vaccin oral cu doze multiple și un vaccin parenteral cu doză unică. Eficacitatea lor este similară, dar vaccinul oral provoacă mai puține efecte secundare. Dozele de rapel, atunci când este indicat, trebuie administrate la fiecare cinci ani pentru vaccinul oral și la fiecare doi ani pentru vaccinul parenteral.

Eliminarea corectă a deșeurilor și protejarea rezervelor de alimente și apă împotriva contaminării sunt măsuri importante de sănătate publică pentru prevenirea salmonelozei. Transportatorii nu pot lucra în manipularea alimentelor.

► Tratament

A. Măsuri specifice

Mai multe antibiotice, inclusiv ampicilina, azitromicina, cloramfenicolul, cefalosporinele de a treia generație și trimetoprim-sulfametoxazolul, sunt eficiente în tratarea febrei enterice cauzate de tulpini sensibile. Aceste medicamente pot fi administrate oral sau intravenos, în funcție de starea clinică a pacientului. Deoarece multe tulpini de *Salmonella* sunt rezistente la ampicilină , cloramfenicol și trimetoprim-sulfametoxazol, tratamentul ideal este o fluorochinolonă, cum ar fi ciprofloxacina, 750 mg oral la fiecare 12 ore, sau levofloxacina, 500 mg oral o dată pe zi, timp de cinci până la șapte zile pentru febra enterică necomplicată și 10 până la 14 zile pentru infecția severă. Ceftriaxona, 2 g intravenos timp de șapte zile, este, de asemenea, eficientă. Deși rezistența la fluorochinolone sau cefalosporine este mai puțin frecventă, prevalența acesteia pare să fie în creștere. Atunci când o infecție este cauzată de o tulpină multirezistentă la medicamente, *se alege un antibiotic la care izolatul este sensibil in vitro.* O alternativă este creșterea dozei de ceftriaxonă la 4 g zilnic și administrarea acesteia timp de 10 până la 14 zile sau o doză de 500 mg de azitromicină administrată oral timp de șapte zile poate fi utilă în cazurile necomplicate.

B. Tratamentul purtătorilor

Chimioterapia nu eradică de obicei starea de purtător. Deși tratamentul purtătorilor cu ampicilină, trimetoprim-sulfametoxazol sau cloramfenicol poate avea succes, ciprofloxacina, 750 mg administrată oral la fiecare 12 ore timp de patru săptămâni,

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

► Prognoză

Rata mortalității în cazul febrei tifoide este de aproximativ 2% la persoanele tratate. Persoanele în vârstă sau debilitate pot avea o evoluție nefavorabilă. În prezența complicațiilor, prognosticul este rezervat. Recidivele apar în până la 15% din cazuri. O stare de purtător rezidual persistă în ciuda chimioterapiei.

Fraser A și colab. Vaccinuri pentru prevenirea febrei tifoide. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 iulie;(3):CD001261. [PMID: 17636661]
Lynch MF și colab. Febra tifoidă în Statele Unite, 1999-2006. JAMA. 26 august 2009;302(8):859-65. [PMID: 19706859]

2. Gastroenterita *cu Salmonella*

De departe cea mai frecventă formă de salmoneloză este enterocolita acută cauzată de numeroase *serotipuri de Salmonella.* Perioada de incubație este de 8 până la 48 de ore după ingerarea de alimente sau lichide contaminate.

Semnele și simptomele includ febră (adesea cu frisoane), greață și vărsături, dureri abdominale colicative și diaree, care poate fi distinct sanguinolentă, durând între trei și cinci zile. Trebuie făcută o distincție între gastroenterita virală, toxiinfecția alimentară, shigeloză, dizenteria amibiană și colita ulcerativă acută. Diagnosticul se stabilește prin cultivarea microorganismului din probe de scaun.

Boala se vindecă aproape întotdeauna spontan, dar poate exista bacteriemie localizată la nivelul articulațiilor sau oaselor , în special la subiecții cu anemie falciformă.

Tratamentul enterocolitei necomplicate este doar simptomatic. Pacienții malnutriți sau grav bolnavi, cei cu anemie falciformă și cei seropozitivi trebuie tratați timp de trei până la cinci zile cu trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimat cu doză dublă la fiecare 12 ore), ampicilină (100 mg/kg intravenos sau oral) sau ciprofloxacină (750 mg oral la fiecare 12 ore).

Salmonella enterica serotip *Typhimurium* rezistentă la medicamente multiple, asociată cu rozătoarele de companie. N Engl J Med. 4 ianuarie 2007; 356(1):21-8. [PMID: 17202452]

3. Bacteriemie *cu Salmonella*

Infecția *cu Salmonella* se poate manifesta ca febră prelungită sau recurentă, însoțită de bacteriemie și infecție locală la nivelul oaselor, articulațiilor, pleurei, pericardului, plămânilor sau altor locuri. Sunt posibile și anevrisme micotice ale aortei abdominale. Diferite serotipuri de febră *Typhi sunt frecvent izolate* , o complicație care tinde să apară la persoanele imunocompromise și este observată la persoanele infectate cu HIV, care prezintă adesea bacteriemie de origine necunoscută. Tratamentul este același ca în cazul febrei tifoide, plus drenajul oricăror abcese. La pacienții infectați cu HIV, recurențele sunt frecvente, iar unii necesită terapie supresoare pe tot parcursul vieții. Ciprofloxacina, 750 mg oral la fiecare 12 ore, este eficientă pentru tratarea infecției acute și suprimarea recurențelor. Incidența infecțiilor cu tulpini rezistente la medicamente poate fi în creștere.

BAZA DIAGNOSTICULUI

Shigeloză

► Diaree, adesea cu sânge și mucus.
► Dureri colicative abdominale și toxicitate generalizată.
► Prezența leucocitelor în fecale; microorganismul este izolat în cultura de scaun.

► Generalități

Dizenteria *Shigellosis* este o boală frecventă care se vindecă adesea spontan și este ușoară, deși uneori poate deveni severă. *Shigella sonnei* este principala cauză în Statele Unite, urmată de *Shigella flexneri. Shigella dysenteriae* reprezintă cea mai severă formă a bolii. Acestea sunt microorganisme invazive cu o doză infecțioasă de 10^2 până la 10^3 . S-a observat o creștere a tulpinilor multirezistente la medicamente.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cel mai adesea, boala debutează brusc cu diaree, crampe în abdomenul inferior și tenesme. Scaunele diareice sunt amestecate cu sânge și mucus. Simptomele generale includ febră, frisoane, anorexie și stare generală de rău, precum și cefalee. Abdomenul este sensibil. Examinarea sigmoidoscopică relevă o mucoasă inflamată, angorjată, cu punctiație și, uneori, zone extinse de ulcerație.

B. Date de laborator

În scaun se observă numeroase leucocite și eritrocite. Cultura scaunului este pozitivă pentru *Shigella* în majoritatea cazurilor, dar microorganismul proliferează în mai puțin de 5% din hemoculturi.

Diagnostic diferențial

Dizenteria bacilară trebuie diferențiată de enterocolita cauzată de - microorganisme din genul *Salmonella* și de bolile cauzate de *Escherichia coli enterotoxigenă,* specii *de Campylobacter* și *Yersinia enterocolitica.* Dizenteria amibiană poate fi similară din punct de vedere clinic și este diagnosticată prin găsirea de amibe în probele de scaun proaspăt. Colita ulcerativă este, de asemenea, o cauză notabilă a diareei cu sânge.

Complicații

Deficitul temporar de dizaharidază poate apărea după diaree. Artrita reactivă este o complicație mai puțin frecventă care apare ocazional la persoanele HLA-B27-pozitive infectate cu *Shigella* . Sindromul hemolitic-uremic apare rar.

► Tratament

În cazurile severe, corectarea deshidratării și a hipotensiunii arteriale este salvatoare. Tratamentele antimicrobiene ideale includ trimetoprim-sulfametoxazol, un comprimat cu doză dublă la fiecare 12 ore, timp de șapte până la 10 zile, sau o fluorochinolonă (ciprofloxacină, 750 mg oral la fiecare 12 ore, timp de șapte până la 10 zile; sau levofloxacină, 500 mg oral o dată pe zi) timp de trei zile. Fluorochinolonele sunt contraindicate în timpul sarcinii. Shigella rezistentă la ampicilină este frecventă, dar dacă organismul izolat este sensibil, o doză de 500 mg de antibiotic administrată oral la fiecare 6 ore este, de asemenea, eficientă. Amoxicilina, care este mai puțin eficientă, nu trebuie administrată.

Aragón TJ și colab. Studiu caz-control privind shigeloza în San Francisco: rolul transmiterii sexuale și al infecției cu HIV. Clin Infect Dis. 1 februarie 2007;44(3):327-34. [PMID: 17205436]

GASTROENTERITA DATORITA DE *E. coli*

Acest microorganism poate provoca gastroenterită prin diverse mecanisme. *Escherichia coli enterotoxigenă* (ETEC) produce atât o toxină termolabilă, cât și una termostabilă, care sunt responsabile de infecție. *Escherichia coli enterotoxigenă* este una dintre cele mai importante cauze ale diareei călătorului. *Escherichia coli enteroinvazivă* (EIEC) diferă de microorganismele *E. coli* găsite în intestin, unde aceste tulpini invadează celulele, provocând diaree cu sânge și dizenterie similară *infecției cu Shigella.* Escherichia *coli enteroinvazivă* este mai puțin frecventă în Statele Unite. Nici EIEC, nici *Escherichia coli enterotoxigenă* nu sunt izolate și identificate sistematic în culturile de materii fecale, deoarece nu există încă o metodă pentru a face acest lucru. Tratamentul antimicrobian împotriva *Salmonella* și *Shigella,* cum ar fi ciprofloxacina în doză de 500 mg administrată oral de două ori pe zi, scurtează evoluția clinică, dar această boală în sine este autolimitată.

Escherichia coli enterohemoragică (EHEC) produce două toxine Shiga similare, care mediază manifestările clinice și includ starea de purtător asimptomatic, diareea fără sânge, colita hemoragică, sindromul hemolitic-uremic și purpura trombotică trombocitopenică. Deși există mai multe serotipuri de *Escherichia coli enterohemoragică* , O157:H7 este responsabilă pentru aproape toate cazurile clinice din Statele Unite. *EHEC* a provocat mai multe focare de diaree și sindrom hemolitic-uremic asociate cu consumul de hamburgeri insuficient gătiți și suc de mere nepasteurizat. Vârstnicii și copiii mici sunt cei mai afectați; sindromul hemolitic-uremic este mai frecvent la aceștia din urmă. *EHEC* nu se identifică prin culturi de scaun de rutină. Izolarea necesită identificarea coloniilor de *E. coli sorbitol-negative* pe agar MacConkey-sorbitol, urmată de teste serologice pentru confirmarea serotipului. Tratamentul antimicrobian nu modifică evoluția bolii și poate crește riscul de sindrom hemolitic uremic. Tratamentul este în principal de susținere.

Sindromul hemolitic uremic sau purpura trombotică trombocitopenică, care apar în asociere cu boli diareice, sugerează diagnosticul și ar trebui să determine evaluarea pentru *Escherichia coli enterohemoragică* . Infecțiile confirmate trebuie raportate - autorităților de sănătate publică.

Riddle MS. Efectul loperamidei adjuvante în combinație cu ticuri antibiotice asupra rezultatelor tratamentului în diareea călătorului: o revizuire sistematică și o meta-analiză. Clin Infect Dis. 15 octombrie 2008;47(8):1007-14. [PMID: 18781873]

cu Escherichia coli producătoare de toxină Shiga . Curr Opinion Gastroenterol. Ianuarie 2008;24(1): 38-47. [PMID: 18043231]

FURIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric de călătorii într-o regiune endemică sau contact cu o persoană infectată.
- Diaree abundentă.
- Scaune lichide, gri, tulburi, fără miros de fecal, sânge sau puroi („scaune ca apa de orez”).
- Debutul rapid al deshidratării vizibile.
- Culturi fecale pozitive și aglutinarea vibrionilor cu seruri specifice.

Generalități

Holera este o boală diareică acută cauzată de anumite serotipuri de *Vibrio cholerae.* Boala este mediată de toxine, iar febra este mai puțin frecventă. Toxina activează adenilat ciclaza în celulele epiteliale ale intestinului subțire, ducând la hipersecreție de apă și clorură, precum și la diaree masivă de până la 15 litri pe zi. Decesul survine din cauza hipovolemiei profunde.

Holera apare sub formă epidemică în situații de supraaglomerare, război și foamete (de exemplu, în taberele de refugiați), unde condițiile de igienă sunt inadecvate. Infecția se dobândește prin ingerarea de alimente sau apă contaminate. Holera a fost rar întâlnită în Statele Unite până în 1991, când holera epidemică a revenit în emisfera vestică și a provocat un focar în orașele de coastă din Peru. Răspândirea epidemiei a afectat mai multe țări din America de Sud și Centrală, precum și Mexic, iar cazuri au fost raportate și în Statele Unite. Holera trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al diareei apoase severe, în special la persoanele care au călătorit în țările afectate.

Manifestări clinice

Această boală se caracterizează prin apariția bruscă a diareei apoase, frecvente, intense (până la 1 l/h). Scaunele lichide sunt gri, tulburi și fără miros de fecal, sânge sau puroi („scaune cu aspect de apă de orez”). Deshidratarea și hipotensiunea se dezvoltă rapid. Culturile de materii fecale sunt pozitive, iar aglutinarea cu vibrioni poate fi demonstrată cu ser specific.

Prevenirea

Este disponibil un vaccin care oferă protecție limitată, pe termen scurt, și poate fi necesar la intrarea în anumite țări sau la întoarcerea din călătorie. Se administrează în două doze, la un interval de una până la patru săptămâni. O doză de rapel este recomandată la fiecare șase luni pentru persoanele care rămân în zone în care există risc de holeră.

Programele de vaccinare sunt costisitoare și nu foarte eficiente în tratarea focarelor de holeră. Când apar focare, eforturile ar trebui să se concentreze pe stabilirea unor surse de apă curată și hrană și pe eliminarea corespunzătoare a excrementelor.

Tratament

Tratamentul se bazează pe înlocuirea fluidelor. În bolile ușoare până la moderate, rehidratarea orală este aproape întotdeauna suficientă. Înlocuirea simplă a fluidelor orale se poate realiza cu o linguriță de sare de masă și patru linguri de zahăr adăugate la 1 litru de apă. Soluțiile intravenoase sunt indicate pentru persoanele cu semne de hipovolemie severă și pentru cele care nu pot lua suficiente lichide pe cale orală. Administrarea soluției de lactat Ringer este satisfăcătoare.

Tratamentul antimicrobian scurtează evoluția bolii . Mai multe antibiotice sunt active împotriva *V. cholerae,* inclusiv tetraciclina, ampicilina, cloramfenicolul, trimetoprim-sulfametoxazolul, fluorochinolonele și azitromicina. Se identifică din ce în ce mai mult tulpini multirezistente la medicamente, așa că se recomandă testarea sensibilității, dacă este posibil. O singură doză orală de 1 g de azitromicină a fost eficientă în holera severă cauzată de tulpini cu sensibilitate scăzută la fluorochinolone, dar și rezistența la acest medicament este în creștere.

Tobin-DAngelo M și colab. Diaree severă cauzată de infecții cu Vibrio *cholerae* serogrup O75, producătoare de toxină holeră, dobândite în partea de sud a Statelor Unite. Clin Infect Dis. 15 octombrie 2008;47(8):1035-40. [PMID: 18781876]
Zuckerman JN și colab. Adevărata povară și risc al holerei: implicații pentru prevenire și control. Lancet Infect Dis. 2007 august;7(8):521-30. [PMID: 17584531]

INFECCIONES POR OTRAS ESPECIES DE *VIBRIO*

Printre vibrionii, alții decât *V. cholerae* , care cauzează boli la om se numără *Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus* și *Vibrio alginolyticus.* Toți sunt microorganisme marine halofile. Infecția se dobândește prin expunerea la microorganismele patogene din moluște sau crustacee crude, insuficient gătite și contaminate, precum și în apele oceanice și estuare calde (>20°C). Infecțiile sunt cele mai frecvente în lunile de vară în regiunile de coastă ale Atlanticului și Golfului Mexic din Statele Unite și în apele tropicale din întreaga lume. Stridiile au fost raportate în până la 90% din cazurile de transmitere alimentară. *Vibrio parahaemolyticus* provoacă diaree apoasă acută, cu dureri abdominale colicative și febră, care apare de obicei în decurs de 24 de ore de la ingerarea moluștelor contaminate. Boala se vindecă spontan, iar tratamentul antimicrobian este rareori necesar. *Vibrio para haemolyticus* poate provoca, de asemenea, celulită și septicemie, deși aceste tulburări sunt mai caracteristice infecției cu V. vulnificus .

V. vulnificus și *V. alginolyticus* sunt cauze importante ale celulitei și bacteriemiei primare , niciuna dintre acestea nefiind legată de boala diareică, în urma ingerării de crustacee contaminate sau a expunerii la apa de mare. Celulita, cu sau fără septicemie, poate fi însoțită de formarea de bule și necroză cu distrugere extinsă a țesuturilor moi, necesitând uneori debridare și amputare. Infecția poate progresa rapid și este deosebit de severă la persoanele imunocompromise, în special la cele cu ciroză, cu rate ale mortalității de până la 50%. Pacienții cu boli hepatice cronice și cei imunosupresați trebuie sfătuiți să evite consumul de stridii crude.

Tetraciclina, în doză de 500 mg administrată oral la fiecare 6 ore, timp de șapte până la zece zile, este medicamentul ideal pentru tratarea bacteriemiei primare suspectate sau confirmate sau a celulitei cauzate de speciile de Vibrio. *Vibrio vulnificus* este sensibil *in vitro* la penicilină, ampicilină, cefalosporine, cloramfenicol, aminoglicozide și fluorochinolone, iar aceste medicamente pot fi, de asemenea, eficiente. *Vibrio parahaemolyticus* și *V. alginolyticus* produc lactamaza P și, prin urmare, sunt rezistente la penicilină și ampicilină, dar sensibilitatea lor este similară cu cea descrisă pentru *V. vulnificus.*

Bross MH și colab. Infecția *cu Vibrio vulnificus* : diagnostic și tratament. Am Fam Physician. 15 august 2007;76(4):539-44. [PMID: 17853628]
Dechet AM. Infecții *cu Vibrio care nu sunt transmise prin alimente* : o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în Statele Unite, 1997-2006. Clin Infect Dis. 1 aprilie 2008;46(7):970-6. [PMID: 18444811]

INFECȚII CU *CAMPYLOBACTER*

Speciile acestui microorganism sunt bacili mobili, Gram-negativi, microaerofili, iar doi dintre ei infectează oamenii: *Campylobacter jejuni,* o cauză majoră a diareei, și *Campylobacter fetus* , subspecie *fetus* , care provoacă de obicei infecții sistemice fără diaree. Bovinele de lapte și păsările de curte constituie un rezervor important de *Campylobacter* . Focarele de enterită au fost legate de consumul de lapte crud. Gastroenterita cauzată de microorganisme din genul *Campylobacter* se manifestă cu febră, dureri abdominale și diaree, caracterizată prin scaune moi, apoase sau cu sânge. Diagnosticul diferențial include shigeloza, gastroenterita cauzată de bacterii din genul *Salmonella* și enterita cauzată de *Yersinia enterocolitica* sau *E. coli invazivă* . Boala se vindecă spontan, dar durata sa poate fi scurtată prin tratament antimicrobian. Azitromicina, 1 g oral, în doză unică, sau ciprofloxacina, 500 mg oral, de două ori pe zi, timp de trei zile, sunt eficiente. Cu toate acestea, rezistența la fluorochinolone în rândul tulpinilor *de C. jejuni* a crescut, așadar testele de sensibilitate trebuie efectuate în mod curent .

Campylobacter fetus provoacă infecții sistemice care pot fi fatale, cum ar fi bacteriemia primară, endocardita, meningita și abcesele focale. Rareori provoacă gastroenterită. Persoanele infectate cu *C. fetus* sunt aproape întotdeauna în vârstă, slăbite sau imunocompromise. Speciile strâns înrudite, denumite colectiv „ *organisme asemănătoare Campylobacterului",* provoacă bacteriemie la persoanele infectate cu HIV. Infecțiile sistemice răspund la tratamentul cu gentamicină, cloramfenicol, ceftriaxonă sau ciprofloxacină. Ceftriaxona sau cloramfenicolul trebuie utilizate pentru a trata infecțiile sistemului nervos central datorită capacității lor de a traversa bariera hematoencefalică.

Gazaigne L și colab. Infecția cu Campylobacter fetus în sânge: factori de risc și caracteristici clinice. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Mar;27(3): 185-9. [PMID: 17999095]
Shah N și colab. Etiologia globală a diareei călătorului: analiză sistematică din 1973 până în prezent. Am J Trop Med Hyg. 2009 Apr;80(4):609-14. [PMID: 19346386]

BRUCELOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Antecedente de expunere la animale, ingerarea de lapte sau brânzeturi nepasteurizate.
- Debut treptat: oboseală ușoară, cefalee, dureri articulare, anorexie, transpirații, iritabilitate.
- Febră intermitentă și persistentă.
- Limfadenopatie cervicală și axilară; hepatosplenomegalie.
- Limfocitoză și hemocultură și test serologic pozitive .

Generalități

Infecția se transmite de la animale la oameni. Principalii agenți sunt *Brucella abortus* (bovine), *Brucella suis* (porcine) și *Brucella melitensis* (capre). Transmiterea la oameni are loc prin contactul cu carnea (lucrători din abatoare), placenta animalelor (fermieri, medici veterinari) sau prin ingerarea de lapte sau brânză nepasteurizate, toate acestea fiind infectate. Perioada de incubație variază de la câteva zile la câteva săptămâni. Bruceloza este o infecție sistemică care poate deveni cronică. În Statele Unite, bruceloza este foarte rară. Aproape toate cazurile din această țară sunt importate din alte țări în care bruceloza este endemică (de exemplu, Mexic, regiunea mediteraneană a Europei, Spania și America de Sud).

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul poate fi acut, cu febră, frisoane și transpirații, dar mai des este gradual, cu simptome de slăbiciune, pierdere în greutate, febră ușoară, transpirații și epuizare, cu activitate minimă. Sunt frecvente și durerile de cap, durerile abdominale sau de spate cu anorexie și

constipație, precum și durerile articulare. Forma cronică poate fi ambulatorie, cu perioade de temperatură normală între episoadele acute; simptomele pot persista ani de zile, fie continuu, fie intermitent.

Cele mai frecvente constatări la examenul fizic includ febra, hepatosplenomegalia și limfadenopatia. Infecția se poate prezenta sau se poate complica prin afectarea unor organe specifice, cu semne de endocardită, meningită, epididimită, orhită, artrită (în special sacroileită), spondilită sau osteomielită.

B. Date de laborator

Microorganismul poate fi recuperat din culturi de sânge, lichid cefalorahidian, urină, măduvă osoasă sau alte organe. Sistemele automate moderne au scurtat timpul de detectare a microorganismului în hemoculturi. Culturile sunt mai predispuse la a fi negative în cazurile cronice. Diagnosticul se stabilește de obicei prin teste serologice. Titrurile serologice în creștere sau o valoare absolută a aglutinării >1:160 susțin diagnosticul.

Diagnostic diferențial

Bruceloza trebuie diferențiată de orice altă boală febrilă acută, în special gripa, tularemia, febra Q, mononucleoza și febra enterică. În forma sa cronică, aceasta imită boala Hodgkin, tuberculoza, infecția cu HIV, malaria și infecțiile fungice diseminate, cum ar fi histoplasmoza și coccidioidomicoza.

Complicații

Cele mai frecvente complicații sunt leziunile osoase și articulare, cum ar fi spondilita și artrita supurativă (care afectează cel mai adesea o singură articulație), endocardita și meningoencefalita. Complicațiile mai puțin frecvente includ pneumonita cu revărsat pleural, hepatita și colecistita.

► Tratament

Schemele de tratament cu un singur medicament nu sunt recomandate deoarece rata de recurență poate ajunge până la 50%. Schemele de tratament combinate cu două sau trei medicamente sunt cele mai eficiente. Schemele de doxiciclină (200 mg oral zilnic timp de șase săptămâni) plus rifampicină (600 mg oral zilnic timp de șase săptămâni), streptomicină (1 g intramuscular zilnic timp de două săptămâni) sau gentamicină (240 mg intramuscular o dată pe zi timp de șapte zile) au cele mai mici rate de recurență. Pot fi necesare cure de tratament mai lungi pentru a preveni recurențele meningitei, osteomielitei sau endocarditei.

Franco MP și colab. Bruceloză umană. Lancet Infect Dis. Decembrie 2007;7(12): 775-86. [PMID: 18045560]

Skalsky K și colab. Tratamentul brucelozei umane: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor clinice randomizate. BMJ. 29 martie 2008; 336(7646):701-4. [PMID: 18321957]

TULAREMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Antecedente de contact cu iepuri, alte rozătoare și artropode care mușcă sau înțeapă (de exemplu, căpușe vara) într-o regiune endemică.

► Febră, dureri de cap, greață și prostrație.

► Papulă care evoluează spre ulcer la locul inoculării .

► Ganglioni limfatici regionali măriți.

► Testele serologice sau cultura materialului ulceros și a aspiratului de sânge sau a ganglionilor limfatici confirmă diagnosticul.

► Informații generale

Tularemia este o infecție zoonotică a rozătoarelor și iepurilor sălbatici, cauzată de *Francisella tularensis.* Oamenii pot dobândi infecția prin contactul cu țesuturi animale (de exemplu, prin prinderea bizamilor sau jupuirea iepurilor) sau prin înțepătura de căpușă sau a altei insecte. Hamsterii și câinii de prerie pot, de asemenea, să transmită microorganismul . O investigație a unui focar de tularemie pneumonică din *Martha's Vineyard,* Massachusetts, a identificat cositul ierbii și terenurile cu tufișuri ca factori de risc pentru infecție, subliniind posibilitatea transmiterii prin aerosoli. *F. tularensis a fost clasificat* drept microorganism de înaltă prioritate pentru utilizarea sa potențială în bioterorism, datorită virulenței sale și ușurinței relative de diseminare. Infecția la oameni are adesea ca rezultat leziuni locale și afectarea pe scară largă a organelor, dar poate fi complet asimptomatică. Perioada de incubație este de două până la zece zile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Febra, durerile de cap și greața încep brusc, iar la locul inoculării apare o leziune locală, o papulă, care se ulcerează în scurt timp. Ganglionii limfatici regionali pot deveni măriți, sensibili și supurați. Leziunea locală poate apărea și pe pielea unui membru sau în ochi. Pneumonia rezultă de obicei din diseminarea hematogenă a microorganismului sau este primară după inhalarea particulelor nebulizate, care sunt cauza transmiterii de la om la om. După ingerarea de carne sau apă infectată, se poate dezvolta o formă enterică cu simptome digestive, stupoare și delir. În orice formă de infecție, splina poate fi mărită și sensibilă, putând fi prezente erupții cutanate nespecifice, mialgie și prostrație.

B. Date de laborator

Cultivarea microorganismului din sângele sau țesuturile afectate - necesită medii speciale; în consecință, și deoarece culturile *de F. tularensis* pot fi periculoase pentru personalul de laborator, diagnosticul este aproape întotdeauna determinat prin serologie. Un test de aglutinare pozitiv (>1:80) apare în a doua săptămână după infecție și poate persista timp de mai mulți ani.

Diagnostic diferențial

Tularemia trebuie diferențiată de infecțiile rickettsioase și meningococice, boala zgârieturii de pisică, mononucleoza infecțioasă și diverse afecțiuni bacteriene și fungice.

Complicații

Diseminarea hematogenă poate provoca meningită, perisplenită , pericardită, pneumonie și osteomielită.

► Tratament

Streptomicina este medicamentul ideal pentru tratarea tularemiei. Doza recomandată este de 7,5 mg/kg intramuscular la fiecare 12 ore, timp de șapte până la 14 zile. Gentamicina, care are o bună activitate *in vitro* împotriva *F. tularensis,* este în general mai puțin toxică decât

streptomicina și poate fi la fel de utilă. Doxiciclina (200 mg zilnic, pe cale orală) este, de asemenea, eficientă, dar prezintă o rată de recurență mai mare. O varietate de alte medicamente (de exemplu, fluorochinolonele) au activitate *in vitro* , dar eficacitatea lor clinică nu a fost bine stabilită.

Hepburn MJ și colab. Tularemie: diagnostic actual și opțiuni de tratament. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008 Apr;6(2):231-40. [PMID: 18380605] Nigrovic LE și colab. Tularemie. Infect Dis Clin North Am. 2008 Sep;22(3):489-504. [PMID: 18755386]

CIUMĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric de expunere la rozătoare într-o regiune endemică.
- Apariție bruscă a febrei mari, a stări generale de rău, a durerilor musculare și a prostației.
- Limfadenită axilară sau inghinală (bubon).
- Pot apărea bacteriemie, pneumonită și meningită.
- Frotiuri și culturi pozitive de buboni și hemoculturi.

► Informații generale

Ciuma este o infecție a rozătoarelor sălbatice cauzată de *Yersinia pestis,* un bacil mic, cu colorare bipolară, gram-negativ, endemic în California, Arizona, Nevada și New Mexico. Se transmite între rozătoare și la oameni prin mușcături de purici sau prin contactul cu animale infectate. După o mușcătură de purici, microorganismele se răspândesc prin sistemul limfatic la ganglionii limfatici, care se

Diagnostic diferențial

Limfadenita ciumă este frecvent confundată cu cea care însoțește infecțiile stafilococice sau streptococice ale unui membru, bolile cu transmitere sexuală, cum ar fi limfogranulomul veneric sau sifilisul, precum și tularemia. Manifestările generalizate imită cele ale febrei enterice sau rickettsiale, malariei sau gripei. Pneumonia seamănă cu alte pneumonii bacteriene, iar meningita seamănă cu anomalii cauzate de alte bacterii.

► Prevenirea

Profilaxia medicamentoasă poate oferi protecție temporară persoanelor cu risc de a contracta ciumă, în special prin transmitere respiratorie. Clorhidratul de tetraciclină, 500 mg oral, o dată sau de două ori pe zi, timp de cinci zile, este eficient.

Vaccinurile împotriva ciumei, preparate din bacterii vii și distruse, sunt utilizate de mulți ani, dar eficacitatea lor nu a fost încă stabilită în mod clar.

► Tratament

Tratamentul trebuie început imediat la suspiciunea de pestă. Streptomicina (medicamentul cu cea mai mare experiență) este eficientă, administrată intravenos în doză de 1 g la fiecare 12 ore, la fel ca și gentamicina, administrată în doză de încărcare de 2 mg/kg, urmată de 1,7 mg/kg la fiecare 8 ore intravenos. Alternativ, se poate administra doxiciclină, 100 mg oral sau intravenos. Durata tratamentului este de 10 zile. Pacienții cu pneumonie pestoasă sunt plasați în izolare respiratorie strictă, iar tratamentul profilactic este instituit pentru oricine intră în contact cu pacientul.

măresc (buboae). Pot ajunge chiar și în fluxul sanguin și pot afecta toate organele. Când se dezvoltă pneumonie sau meningită, boala este de obicei fatală. Pacienții cu pneumonie pot transmite infecția altora prin picături respiratorii. Perioada de incubație este de două până la zece zile. Datorită virulenței sale extreme, potențialului său de diseminare și transmitere de la om la om și eforturilor de a utiliza microorganismul ca agent în războiul biologic, bacilul ciumei este considerat un agent patogen prioritar în contextul bioterorismului.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este brusc, cu febră mare, stare generală de rău, tahicardie, cefalee severă, delir și mialgie severă. Pacientul pare grav bolnav. Dacă se dezvoltă pneumonie, sunt prezente și tahipnee, tuse productivă, spută cu sânge și cianoză. Pot fi prezente semne de meningită. La locul inoculării se poate observa o pustulă sau un ulcer, împreună cu limfangită. Ganglionii limfatici axilari, inghinali sau cervicali se măresc, devin hipersensibili și pot supura și drena. Cu diseminare hematogenă, individul poate deveni toxic și comatos în scurt timp, cu apariția unor pete purpurice (ciumă neagră) pe piele.

Pneumonia primară de pestă este o pneumonită fulminantă cu spută sanguinolentă și spumoasă și septicemie. Este adesea fatală, cu excepția cazului în care tratamentul este început în câteva ore de la debut.

B. Date de laborator

Bacilul ciumei poate fi observat în frotiurile colorate cu Gram ale aspiratelor de bubon. Culturile de aspirate de bubon sau puroi și sânge sunt pozitive, dar bacteriile pot prolifera lent. La persoanele convalescente, o

Prentice MB și colab. Ciuma. Lancet. 2007 7 aprilie;369(9568):1196-207. [PMID: 17416264]
Stenseth NC și colab. Ciuma: trecut, prezent și viitor. PLoS Med. 15 ianuarie 2008;5(1):e3. [PMID: 18198939]

INFECȚII GNOCOCICE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Secreții uretrale purulentă abundente, în special la bărbați, cu disurie și frotiu pozitiv.
- Masculi: epididimita, prostatita, inflamatia periuretrala, proctita.
- Femei: cervicită cu secreții purulentă sau asimptomatică cu cultură pozitivă; vaginită, salpingită sau proctită.
- Febră, erupție cutanată, tenosinovită și artrită în boala diseminată.
- Diplococii intracelulari Gram-negativi se observă într-un frotiu sau o cultură din orice loc, în special din uretră, col uterin, faringe și rect.

► Informații generale

Gonoreea este cauzată de *Neisseria gonorrhoeae,* un diplococ gram-negativ care se găsește adesea în leucocitele polimorfonucleare. Se transmite prin activitate sexuală și are cea mai mare incidență la grupa de vârstă 15-29 de ani. Perioada de incubație este aproape întotdeauna de două până la opt zile.

puede extenderse al miocardio y causar un absceso que induce trastornos de la conducción y afectación de la pared de la aorta, lo cual crea aneurismas del seno de Valsalva.

Clasificare

A. Uretrita și cervicita

La bărbați, debutează cu arsuri în timpul urinării și o secreție seroasă sau lăptoasă. După una până la trei zile, durerea uretrală devine mai pronunțată, iar secreția devine galbenă, cremoasă și abundentă, uneori cu nuanțe de sânge. Afecțiunea poate dispărea și deveni cronică sau poate progresa și afecta prostata, epididimul și glandele periuretrale, cu inflamație dureroasă. Infecția cronică duce la prostatită și strictură uretrală. Infecția rectală este frecventă la bărbații homosexuali. Locurile atipice ale infecției primare (de exemplu, faringele) trebuie întotdeauna luate în considerare. Infecția asimptomatică este frecventă și apare la ambele sexe.

Infecția gonococică la femei devine adesea simptomatică în timpul menstruației. Simptomele pot include disurie (urinare dureroasă), creșterea frecvenței și urgenței urinare și secreții uretrale purulentă. Vaginita și cervicita cu inflamația glandelor Bartholin sunt frecvente. Infecția poate fi, de asemenea, asimptomatică, cu doar o ușoară creștere a secrețiilor vaginale și cervicită ușoară la examinare. Infecția poate persista ca cervicită cronică, un rezervor semnificativ de gonococi. De asemenea, poate progresa până la afectarea uterului și a trompelor uterine, provocând salpingită acută și cronică, cicatrici și infertilitate. În boala inflamatorie pelvină, gonococii sunt adesea însoțiți de microorganisme anaerobe și *Chlamydia.* Infecția rectală este posibilă prin răspândire din tractul genitourinar sau prin act sexual anal.

Colorația Gram a secrețiilor uretrale la bărbați, în special în prima săptămână după debut, arată diplococi gram-negativi în leucocitele polimorfonucleare. Colorația Gram este mai puțin frecvent pozitivă la femei. Cultura a fost standardul de aur pentru diagnostic , în special atunci când colorația Gram este negativă. Testele de amplificare a acidului nucleic care detectează *N. gonorrhoeae* în probele de tampon cervical și uretral, precum și în urină, permit un diagnostic rapid, au o sensibilitate și o specificitate excelente și au înlocuit în mare măsură cultura. Identificarea *N. gonorrhoeae* din situsurile rectale sau faringiene, sânge și lichidul articular necesită în continuare cultură.

B. Boală diseminată

Complicațiile generalizate apar după răspândirea gonococilor de la locul infestării prin fluxul sanguin. Bacteriemia gonococică este asociată cu febră intermitentă, artralgie și leziuni cutanate, de la maculopapulare la pustulare sau hemoragice, care tind să fie puține și localizate periferic. Endocardita sau meningita gonococică sunt rare. Artrita și tenosinovita sunt complicații frecvente, în special cele care afectează genunchii, gleznele și încheieturile mâinilor. De obicei, o articulație este afectată, deși pot fi implicate mai multe articulații. Gonococii sunt izolați prin cultură de la mai puțin de jumătate dintre persoanele cu artrită gonococică.

C. Conjunctivită

Cea mai frecventă formă de afectare oculară este inocularea directă a gonococilor în sacul conjunctival. La adulți, aceasta se întâmplă prin autoinoculare la o persoană cu o infecție genitală. Conjunctivita purulentă poate progresa rapid spre panoftalmită și pierderea ochilor dacă nu este tratată prompt. O singură doză de 1 g de ceftriaxonă este eficientă.

Diagnostic diferențial

Uretrita sau cervicita gonococică trebuie diferențiată de uretrita nongonococică; cervicita sau vaginita cauzată de *C. trachomatis, Gardnerella vaginalis,* microorganisme din genurile *Trichomonas , Candida* și mulți alți agenți patogeni asociați cu infecții cu transmitere sexuală; boli inflamatorii pelvine, artrită, proctită și leziuni cutanate. Frecvent, mai mulți dintre acești agenți patogeni coexistă la același pacient. Artrita reactivă (uretrită, conjunctivită, artrită) poate imita gonoreea sau poate apărea concomitent cu aceasta.

► Prevenirea

Se bazează pe educație și profilaxie mecanică sau chimică. Prezervativele, atunci când sunt utilizate corect, pot reduce riscul de infecție. Medicamentele eficiente administrate în doze terapeutice în decurs de 24 de ore de la expunere pot întrerupe o infecție. Notificarea partenerilor și tratamentul contacților au fost metoda standard utilizată pentru controlul infecțiilor cu transmitere sexuală. Ratele de persistență și recurență a gonoreei și clamidiozei sunt reduse mai eficient prin tratarea promptă a partenerilor sexuali de către pacientul însuși, decât prin simpla notificare. Această abordare este adoptată din ce în ce mai mult ca metodă de control al bolilor.

► Tratament

Acest regim se aplică, în general, înainte de a fi cunoscută susceptibilitatea microorganismelor la antimicrobiene. Selecția regimului trebuie să se bazeze pe prevalența națională a agenților patogeni rezistenți la antibiotice. În Statele Unite, gonococii rezistenți la penicilină, tetraciclină sau ciprofloxacină sunt din ce în ce mai des recunoscuți. Prin urmare, aceste medicamente nu ar trebui să mai fie recomandate ca tratament de primă linie. Toți partenerii sexuali trebuie tratați și testați pentru HIV și sifilis, la fel ca și pacientul.

A. Gonoree necomplicată

Pentru infecțiile gonococice necomplicate ale colului uterin , uretrei și rectului, tratamentul de elecție este ceftriaxona (125 mg intramuscular) sau cefixima (400 mg oral, doză unică). Fluorochinolonele nu mai sunt recomandate din cauza ratei ridicate de rezistență. La pacienții alergici la penicilină, se poate utiliza spectinomicină, 1 g intramuscular, doză unică, dar nu este disponibilă în Statele Unite. Alte cefalosporine cu doză unică care pot fi utilizate pentru tratarea infecțiilor gonococice urogenitale și anorectale includ ceftizoximă, 500 mg intramuscular; cefoxitină, 2 g intramuscular cu probenecid, 1 g oral; sau cefotaximă, 500 mg intramuscular. Unele dovezi sugerează că opțiunea orală...

Tratamentul pentru gonoreea faringiană include ceftriaxonă, 125 mg intramuscular. Deoarece este adesea însoțită de chlamydia, se recomandă administrarea concomitentă a 100 mg de doxiciclină pe cale orală la fiecare 12 ore timp de șapte zile sau a unei singure doze de 1 g de azitromicină pe cale orală, cu excepția cazului în care chlamydia este exclusă printr-un test negativ de amplificare a acidului nucleic pentru *C. trachomatis;* la femei, trebuie efectuat un test de sarcină înainte de a prescrie o tetraciclină (cum ar fi doxiciclina).

B. Tratamentul altor infecții

Infecțiile gonococice diseminate sunt tratate cu 1 g de ceftriaxonă administrată intravenos zilnic, până la 48 de ore de la începerea ameliorării, moment în care se poate trece la administrarea orală de cefiximă 400 mg zilnic pentru a completa cel puțin o săptămână de terapie antimicrobiană. Fluorochinolonele orale (ciprofloxacină, 500 mg la fiecare 12 ore sau levofloxacină, 500 mg zilnic) sunt, de asemenea, eficiente timp de șapte zile, cu condiția ca tulpina să fie sensibilă. Endocardita trebuie tratată cu ceftriaxonă 2 g administrată intravenos la fiecare 24 de ore, timp de cel puțin trei săptămâni.

puede extenderse al miocardio y causar un absceso que induce trastornos de la conducción y afectación de la pared de la aorta, lo cual crea aneurismas del seno de Valsalva.

Uretrita și cervicita postgonococică, care sunt adesea cauzate de *Chlamydia* , sunt tratate cu un regim de eritromicină, doxiciclină sau azitromicină, așa cum s-a descris anterior.

Boala inflamatorie pelvină necesită cefoxitină, 2 g parenteral la fiecare 6 ore, sau cefotetan, 2 g intravenos la fiecare 12 ore. Clindamicina, 900 mg intravenos la fiecare 8 ore, plus gentamicină, administrată intravenos ca doză de încărcare de 2 mg/kg, urmată de 1,5 mg/kg la fiecare 8 ore, este de asemenea eficientă. Cefoxitina, 2 g intramuscular, plus probenecid, 1 g oral, ca doză unică, urmată de un tratament de 14 zile cu doxiciclină orală la o doză de 100 mg la fiecare 12 ore, cu sau fără metronidazol, 500 mg la fiecare 12 ore, constituie un regim ambulatoriu eficient. Este, de asemenea, indicat tratamentul concomitent al infecției *cu Chlamydia* .

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Disponibilitatea comprimatelor de cefiximă 400 mg - Statele Unite, aprilie 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 25 aprilie;57(16):435. [PMID: 18437119]

Workowski KA și colab. Rezistență antimicrobiană emergentă la *Neisseria gonorrhoeae:* nevoie urgentă de consolidare a strategiilor de prevenire. Ann Intern Med. 15 aprilie 2008;148(8):606-13. [PMID: 18413622]

Workowski KA și colab. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală, 2006. MMWR Recomm Rap. 2006 4 august;55(RR-11):1-94. [PMID: 16888612]

ȘANCROD

Șancrul (sau șancrul moale) este o infecție cu transmitere sexuală cauzată de bacilul scurt, gram-negativ, *Haemophilus ducreyi* . Perioada de incubație este de trei până la cinci zile. La locul inoculării, apare o veziculă-pustulă, care se rupe pentru a forma un ulcer dureros, moale, cu o bază necrotică, eritem înconjurător și margini subminate. Pot apărea leziuni multiple din cauza autoinoculării. Limfadenita este aproape întotdeauna unilaterală și constă în ganglioni limfatici de dimensiuni moderate, atașați, sensibili, cu eritem suprapus. Anomaliile pot deveni fluctuante și se pot rupe spontan. Cu afectarea ganglionilor limfatici, sunt posibile febră, frisoane și stare generală de rău. Balanita și fimoza sunt complicații.

Șancrul trebuie diferențiat de alte ulcere genitale. Șancrul sifilisului este curat și nedureros, cu o bază dură. Infecțiile mixte cu transmitere sexuală sunt foarte frecvente (inclusiv sifilisul, herpesul simplex și infecția cu HIV), la fel ca și infectarea ulcerului cu microorganisme fusiforme, spirochete și altele.

O singură doză de azitromicină, 1 g, administrată oral, sau ceftriaxonă, 250 mg, administrată intramuscular, constituie un tratament eficient. Schemele terapeutice utile cu doze multiple includ eritromicină, 500 mg, administrată oral, de patru ori pe zi, timp de șapte zile, sau ciprofloxacină, 500 mg, administrată oral, de două ori pe zi, timp de trei zile.

Mohammed TT și colab. Șancrul și infecția cu virusul imunodeficienței umane - o analiză. Int J Dermatol. Ianuarie 2008;47(1):1-8. [PMID: 18173591]

Granulom inghinal

Granulomul inguinal este o infecție anogenitală granulomatoasă cronică cu recurențe cauzate de *Calymmatobacterium (Donovania) granulomatis.* Celula patognomonică se observă în fragmente de țesut sau secreții, este mare (25 până la 90 µm) și conține chisturi intracitoplasmatice umplute cu corpi Donovan, care se colorează intens cu colorantul Wright.

Perioada de incubație este de opt zile până la 12 săptămâni. Debutul este gradual. Leziunile apar pe piele sau pe membranele mucoase ale organelor genitale sau ale regiunii perineale. Sunt - noduli infiltrați, relativ nedureroși, care se desprind rapid. Se formează un ulcer superficial, cu margini bine definite și o bază friabilă, de culoare roșu-carne, de țesut de granulație. Leziunea se răspândește prin contiguitate. Marginea care avansează are o margine rulată caracteristică a țesutului de granulație. Ulcerele mari pot progresa spre abdomenul inferior și coapse. Se observă cicatrici la o margine pe măsură ce cealaltă avansează.

Suprainfecția cu microorganisme fusiforme sau spirochete este frecventă. Ulterior, ulcerul devine purulent, dureros, cu miros neplăcut și extrem de dificil de tratat.

Sunt disponibile mai multe scheme de tratament. Datorită naturii graduale a bolii, durata tratamentului este relativ lungă. Următoarele scheme recomandate trebuie instituite timp de trei săptămâni sau până când toate leziunile s-au vindecat: doxiciclină, 100 mg oral de două ori pe zi; azitromicină, 1 g oral o dată pe săptămână; ciprofloxacină, 750 mg oral de două ori pe zi; sau eritromicină, 500 mg oral de patru ori pe zi.

BARTONELLA

Speciile *de Bartonella* sunt sursa unei game largi de sindroame clinice. **Angiomatoza bacilară** , o manifestare majoră a bartonelozei, este discutată în Capitolul 31. Au fost descrise o varietate de infecții atipice, inclusiv retinită, encefalită, osteomielită, bacteriemie persistentă și endocardită.

Febra de tranșee (sau febra Quintana) este o boală febrilă recurentă, cu rezoluție spontană, transmisă de păduchi și cauzată de **Bothrops quintana**. Boala a apărut epidemic la trupele și civilii infestați cu păduchi în timpul războaielor și endemic la locuitorii din zone dispersate geografic (de exemplu, America Centrală). Un echivalent urban al febrei de tranșee a fost descris la persoanele fără adăpost. Oamenii dobândesc infecția atunci când fecalele păduchilor infectați pătrund în pielea lezată. Debutul simptomelor este brusc, iar febra durează trei până la cinci zile, cu recurențe. Pacientul prezintă slăbiciune și dureri severe sub ochi și, de obicei, în spate și la nivelul extremităților inferioare. Pot apărea și limfadenopatie, splenomegalie și o erupție maculopapulară tranzitorie. Infecția subclinică este frecventă și se recunoaște o stare de purtător. Diagnosticul diferențial include alte afecțiuni febrile care se rezolvă spontan, cum ar fi dengue, leptospiroza, malaria, febra recurentă și tifosul. Recuperarea are loc de obicei chiar și fără tratament.

Boala zgârieturii de pisică (sau limforeticuloza benignă) este o infecție acută a copiilor și adulților tineri, cauzată de *Bartonella henselae.* Se transmite de la pisici la oameni printr-o mușcătură sau zgârietură. În câteva zile, la locul inoculării apare o papulă sau un ulcer în 33% din cazuri. După una până la trei săptămâni, se dezvoltă febră, dureri de cap și stare generală de rău . Ganglionii limfatici regionali devin măriți, sensibili și pot supura. Limfadenopatia asociată cu boala zgârieturii de pisică imită pe cea cauzată de neoplasme, tuberculoză, limfogranulom venerian și limfadenită bacteriană. Diagnosticul se pune de obicei clinic. Culturile speciale pentru *Bartonella* , testele serologice sau biopsia excizională, deși rareori necesare, pot confirma diagnosticul. Biopsia relevă limfadenită necrozantă și nu este specifică bolii zgârieturii de pisică, care adesea se rezolvă spontan și nu necesită tratament specific. Encefalita este rară.

Formele diseminate ale bolii (angiomatoza bacilară, pelioza hepatică și retinita) apar la persoanele infectate cu HIV. Leziunile sunt vasculoproliferative și histopatologic distingibile de cele ale bolii zgârieturii de pisică. Febra inexplicabilă la persoanele cu stadii avansate ale infecției cu HIV este uneori cauzată de bartoneloză. *Bartonella quintana* , agentul cauzator al febrei *Quintana* , poate produce, de asemenea, angiomatoză bacilară și bacteriemie

puede extenderse al miocardio y causar un absceso que induce trastornos de la conducción y afectación de la pared de la aorta, lo cual crea aneurismas del seno de Valsalva.

persistentă sau endocardită (care sunt negative la cultură, cu excepția cazului în care se caută în mod specific); aceste două ultime entități clinice sunt asociate cu sărăcia. Deoarece microorganismul este dificil de cultivat și are cerințe specifice de creștere, testele serologice (de exemplu, demonstrarea unui titru ridicat de anticorpi la un test de imunofluorescență indirectă) sau testele de amplificare a acidului nucleic sunt adesea necesare pentru a stabili diagnosticul.

Angiomatoza bacilară răspunde la tratamentul cu macrolide sau doxiciclină, administrate în doze standard timp de patru până la opt săptămâni. Bacteriemia și endocardita pot fi tratate eficient cu o cură de doxiciclină timp de șase săptămâni (200 mg oral sau intravenos zilnic, în două doze divizate), plus gentamicină, 3 mg/kg zilnic, intravenos, timp de primele două săptămâni. Pot apărea recurențe.

Eremeeva ME și colab. Bacteriemie, febră și splenomegalie cauzate de o specie de bartonella recent recunoscută. N Engl J Med. 2007 iunie 7;356(23): 2381-7. [PMID: 17554119]

Florin TA și colab. Dincolo de boala zgârieturii de pisică: spectrul tot mai larg al infecției *cu Bartonella henselae* . Pediatrics. Mai 2008;121(5): e1413-25. [PMID: 18443019]

Maman E și colab. Manifestări musculo-scheletice ale bolii zgârieturii de pisică. Clin Infect Dis. 15 decembrie 2007;45(12):1535-40. [PMID: 18190312]

INFECȚII CU MICROORGANISME ANAEROBE

Bacteriile anaerobe constituie majoritatea florei umane normale. Flora microbiană normală a gurii (spirochete anaerobe, microorganisme din genul *Prevotella,* lusobacterium), a pielii (difteroizi anaerobi), a intestinului gros (streptococi anaerobi, *Bacteroides* și *Clostridium)* și a tractului reproducător feminin *(Bacteroides,* streptococi anaerobi, fusobacterii) provoacă boli atunci când migrează de la locurile lor normale către țesuturi sau spații închise ale corpului.

Infecțiile anaerobe sunt de obicei polimicrobiene, iar abcesele sunt frecvente. Puroiul și țesutul afectat au adesea un miros neplăcut. Tromboflebita infecțioasă și infecția metastatică sunt frecvente și pot necesita incizie și drenaj. Scăderea fluxului sanguin care favorizează proliferarea anaerobă din cauza oxigenării reduse a țesuturilor poate împiedica livrarea antimicrobienelor la locul infecției anaerobe. Culturile pot da rezultate negative, cu excepția cazului în care probele sunt obținute cu extremă atenție în condiții anaerobe.

În continuare sunt descrise cele mai frecvente tipuri de infecții cauzate de microorganisme anaerobe. Tratamentul pentru toate aceste infecții implică explorarea chirurgicală și excizia atentă, pe lângă administrarea de antimicrobiene.

Centrul RM. Extinderea paradigmei faringitei pentru adolescenți și adulți tineri. Ann Intern Med. 1 decembrie 2009; 151 (11):812-5. [PMID: 19949147]

2. Infecții toracice

De obicei, în contextul unei igiene orale precare și al bolilor parodontale, aspirația de salivă (care conține 10^8 microorganisme - ^{anaerobe} per mililitru, pe lângă aerobe) poate duce la pneumonie necrozantă, abces pulmonar și empiem. Infecția polimicrobiană este frecventă, iar agenții cauzali frecvenți sunt anaerobii, în special *P. melaninogenica* , fusobacteria și peptostreptococul. Aproape toate infecțiile pulmonare răspund doar la tratamentul antimicrobian. Drenajul percutan cu sondă toracică sau drenajul chirurgical sunt indicate pentru empiem.

Bacteroides fragilis și *P. melaninogenica* rezistente la penicilină sunt frecvent izolate și au fost asociate cu eșecuri clinice. Clindamicina, 600 mg intravenos o dată, urmată de 300 mg oral la fiecare 6 până la 8 ore, este tratamentul ideal pentru aceste infecții. Metronidazolul nu oferă protecție împotriva streptococilor facultativi, care sunt adesea prezenți și, dacă este utilizat, trebuie adăugat un al doilea medicament cu activitate împotriva streptococilor, cum ar fi ceftriaxona, 1 g zilnic, intravenos sau intramuscular. O alternativă este penicilina, 2 milioane de unități la fiecare 4 ore, intravenos, urmată de amoxicilină, 500 mg la fiecare 8 ore oral. Cu toate acestea, prevalența tot mai mare a organismelor producătoare de P-lactamază este o preocupare. Se poate administra moxifloxacină, 400 mg o dată pe zi, oral sau intravenos. Deoarece aceste infecții răspund lent, se recomandă aproape întotdeauna un tratament prelungit (patru până la șase săptămâni).

Bartlett JG. Rolul bacteriilor anaerobe în abcesul pulmonar. Clin Infect Dis. 1 aprilie 2005;40(7):923-5. [PMID: 15824980]

3. Sistemul nervos central

Anaerobii sunt o cauză frecventă a abceselor cerebrale, a empiemului subdural sau a tromboflebitei infecțioase a sistemului nervos central. Microorganismele patogene ajung în sistemul nervos central prin extensie directă din sinuzită, otită sau mastoidită sau pe cale hematogenă din infecții pulmonare cronice. Tratamentul antibiotic este un adjuvant important al drenajului chirurgical, de exemplu, cu ceftriaxonă, 2 g la fiecare 12 ore intravenos, plus metronidazol, 750 mg la fiecare 8 ore intravenos. Durata tratamentului este de șase până la opt săptămâni. Unele abcese cerebrale mici, multiple, pot fi tratate doar cu antibiotice, fără drenaj chirurgical.

Menon S și colab. Epidemiologia actuală a abceselor intracraniene: un studiu prospectiv de 5 ani. J Med Microbiol. Octombrie 2008; 57(Pt 10): 1259-68. [PMID: 18809555]

4. Infecții intraabdominale

În colon există până la $10^{XCIV\ XCV}$microorganisme anaerobe per gram

---

XCIV Infecții ale capului și gâtului

Prevotella melaninogenica (cunoscută anterior sub numele de *Bacteroides melaninogenicus)* și spirochetele anaerobe sunt frecvent asociate cu infecțiile parodontale. Aceste microorganisme, împreună cu fusobacteriile și peptostreptococii, pot provoca sinuzită cronică, abces amigdalian, otită medie cronică și mastoidită. * Fasciculul arterelor mari * *(*F. necrophorum*) a fost identificat* ca o cauză frecventă a faringitei la adolescenți și adulți tineri . Acest microorganism a fost, de asemenea, legat de tromboflebita septică a venei jugulare interne (sindromul Lemierre), cu potențialul de a provoca embolie pulmonară septică. Pe lângă antibiotice, igiena, drenajul și debridarea chirurgicală sunt cruciale pentru tratament. În timp ce toate microorganismele anaerobe ale gurii au demonstrat anterior susceptibilitate la penicilină, recent s-a identificat rezistență la acest medicament datorită producției de p-lactamază. Prin urmare, tratamentul recomandat este cu ampicilină și sulbactam 1,5 până la 3 g intravenos la fiecare 6 ore (dacă este necesar tratament parenteral) sau amoxicilină-acid clavulanic, 875/125 mg oral de două ori pe zi, sau clindamicină (600 mg intravenos la fiecare 8 ore sau 300 mg oral la fiecare 6 ore). Tratamentul antimicrobian trebuie continuat timp de câteva zile după remisiunea semnelor și simptomelor. Infecțiile intermitente și bine stabilite (de exemplu, mastoidita sau osteomielita) pot necesita un tratament mai lung cu *Clostridium difficile, Clostridium difficile* și Peptostreptococcus.

puede extenderse al miocardio y causar un absceso que induce trastornos de la conducción y afectación de la pared de la aorta, lo cual crea aneurismas del seno de Valsalva.

de conținut intestinal, predominant *B. fragile-*

Acești agenți patogeni joacă un rol crucial în aproape toate abcesele intraabdominale care urmează traumatismelor colonului, diverticulitei, apendicitei sau abceselor perirectale și pot fi, de asemenea, implicați în abcese hepatice și colecistită, adesea în asociere cu bacterii coliforme aerobe. Bacteriologia include anaerobi, precum și bacili gram-negativi enterici și, ocazional, enterococi. Tratamentul trebuie să se concentreze pe microorganismele gram-negative anaerobe și aerobe. Medicamentele active împotriva *B. fragilis* includ metronidazol, cloramfenicol, moxifloxacină, tigeciclină, ertapenem, imipenem, doripenem, ampicilină-sulbactam, ticarcilină-acid clavulanic și piperacilină-tazobactam. Rezistența la cefoxitină, cefotetan și clindamicină este în creștere. Aproape toate cefalosporinele de generația a treia au o eficacitate slabă. Speciile *de Bacteroides,* altele decât *fragilis,* pot fi mai puțin sensibile la cefalosporine.

Tabelul 33-7 prezintă un rezumat al schemelor antibiotice pentru tratamentul infecțiilor cu severitate moderată până la moderată (de exemplu, pacient stabil hemodinamic, drenaj chirurgical bun posibil sau stabilit, scor APACHE scăzut fără insuficiență multiplă de organe) și infecțiilor severe (scurgeri peritoneale semnificative, abcese mari sau multiple, instabilitate hemodinamică), în special dacă se suspectează prezența organismelor rezistente la medicamente. De asemenea, este prezentat un regim oral eficient pentru pacienții capabili să îl ia.

Solomkin JS și colab. Diagnosticul și gestionarea infecțiilor intraabdominale complicate la adulți și copii: ghiduri ale Societății de Infecții Chirurgicale și Societății Americane de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. 15 ianuarie 2010;50(2):133-164. [PMID: 20034345]

5. Infecții pelvine și genitale la femei

Flora normală a vaginului și a colului uterin include unele bacterii din specia Bacteroides , Peptostreptococcus, streptococcus de grup B, lactobacili, bacterii coliforme și, ocazional, spirochete și *Clostridium.* Aceste microorganisme cauzează frecvent infecții ale tractului genitourinar și se pot răspândi din acel loc.

► Informații generale

Actinomyces israelii și alte *Actinomyces* se găsesc în flora normală a gurii și a criptelor amigdaliene. Sunt bacterii anaerobe ramificate, filamentoase, Gram-pozitive, (cu diametrul de 1 µm), care se pot fragmenta în forme de bastonaș. Atunci când sunt introduse în țesutul traumatizat și asociate cu alte bacterii anaerobe, aceste actinomicete devin patogene.

Cel mai frecvent loc de infecție este regiunea cervicofacială (aproape 60% din cazuri). Infecția rezultă de obicei în urma unei extracții dentare sau a altor traumatisme. Leziunile pot apărea în tractul digestiv sau în plămâni după ingerarea sau aspirarea microorganismului din sursa sa.

Tabelul 33-7. Tratamentul infecțiilor intraabdominale cauzate de microorganisme anaerobe.

Tratament oral
Moxifloxacină, 400 mg la fiecare 24 de ore
Tratament intravenos
Infecție moderată până la moderat severă:
Ertapenem, 1 g la fiecare 24 de ore
sau
Ceftriaxonă, 1 g la fiecare 24 de ore (sau ciprofloxacină, 400 mg la fiecare 12 ore, dacă se administrează deja penicilină) plus metronidazol, 500 mg la fiecare 8 ore
oh bine
Tigeciclină, 100 mg o dată, urmată de 50 mg la fiecare 12 ore
oh bine
Moxifloxacină, 400 mg la fiecare 24 de ore
Infecții grave:
Imipenem, 0,5 g la fiecare 6 până la 8 ore; meropenem, 1 g la fiecare 8 ore; doripenem,
0,5 g la fiecare 8 ore; piperacilină-tazobactam, 3,75 g la fiecare 6 ore

În timp ce salpingita este aproape întotdeauna cauzată de gonococi și *Chlamydia,* abcesele tubo-ovariene și pelvine sunt asociate în majoritatea cazurilor cu anaerobi. Infecțiile postpartum pot fi cauzate de streptococi sau stafilococi aerobi , dar anaerobii sunt frecvent observați, iar cele mai grave cazuri de sepsis postpartum sau post-avort sunt legate de microorganisme din genurile *Clostridium* și *Bacteroides.* Astfel de infecții au o rată ridicată a mortalității, iar tratamentul necesită antimicrobiene care vizează anaerobii și coliformii (vezi mai sus), precum și drenajul abcesului sau histerectomia precoce.

Trigg BG și colab. Infecții cu transmitere sexuală și boli inflamatorii pelvine la femei. Med Clin North Am. 2008 sept.;92(5):1083-113. [PMID: 18721654]

6. Bacteriemie și endocardită

Bacteriemia anaerobă își are originea frecvent în tractul gastrointestinal, orofaringe, ulcere de presiune sau tractul genitourinar feminin. Endocardita cauzată de anaerobi, streptococi microaerofili și *Bacteroides* apare din aceleași situsuri. Aproape toate cazurile de endocardită streptococică microaerofilă sau anaerobă pot fi tratate eficient cu 12 până la 20 de milioane de unități de penicilină G zilnic, timp de patru până la șase săptămâni, dar tratamentul optim al altor tipuri de endocardită bacteriană anaerobă trebuie bazat pe îndrumări de laborator. Speciile anaerobe de *Corynebacterium* (propionibacteria), *Clostridium* și *Bacteroides* provoacă ocazional endocardită.

7. Infecții ale pielii și țesuturilor moi

Infecțiile anaerobe ale pielii și țesuturilor moi rezultă din traumatisme, alimentare insuficientă cu sânge sau proceduri chirurgicale și sunt cele mai frecvente în zonele contaminate cu floră fecală sau orală. Aceste infecții se dezvoltă și la consumatorii de droguri injectabile și la persoanele care suferă mușcături de animale. Sunt posibile necroza tisulară progresivă (Fig. 33-5) și un miros putrid.

Mai mulți termeni, cum ar fi gangrena sinergică bacteriană, celulita necrozantă sinergică, fasciita necrozantă și celulita crepitantă cauzată de microorganisme, altele decât *Clostridium,* au fost utilizați pentru a clasifica aceste infecții. Deși există unele discrepanțe microbiologice între ele, diferențierea lor doar pe baza tabloului clinic este dificilă. Toate sunt infecții mixte cauzate de agenți patogeni aerobi și anaerobi și necesită debridare chirurgicală intensivă a țesutului necrotic pentru vindecare. Consultația chirurgicală este obligatorie pentru suport diagnostic și terapeutic.

Măsurile terapeutice cu antibiotice cu spectru larg active împotriva anaerobilor și aerobilor gram-pozitivi și gram-negativi (de exemplu, vancomicină plus piperacilină-tazobactam) trebuie instituite empiric și modificate în funcție de rezultatele culturilor (Tabelul 30-9). Acestea se administrează timp de aproape o săptămână după ce distrugerea progresivă a țesuturilor este controlată și inflamația marginilor plăgii s-a remis.

Anaya DA și colab. Infecția necrozantă a țesuturilor moi: diagnostic și tratament . Clin Infect Dis. 1 martie 2007;44(5):705-10. [PMID: 17278065]

▲ **Figura 33-5.** Gangrenă a piciorului drept cu necroză a degetelor de la picioare. (Prin amabilitatea lui William Archibald, Public Health Image Library, CDC.)

V. ACTINOMICOZA

BAZA DIAGNOSTICULUI

- infecție dentară recentă sau traumatism abdominal.
- Pneumonie cronică sau abces intraabdominal sau cervicofacial inconstant.
- Formarea de căi șerpuitoare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Actinomicoza cervicofacială se dezvoltă lent, zona afectată devenind vizibil indurată; pielea supraiacentă este eritematoasă sau

cianotică. În cele din urmă, abcesele se drenează la suprafață și persistă perioade lungi de timp. În puroi se pot observa granule de sulf, adică mase de microorganisme filamentoase. Durerea este de obicei minimă, cu excepția cazului în care se dezvoltă o infecție secundară. Trismusul indică afectarea mușchilor masticatori. Radiografiile pot releva afectarea osoasă.

2. Actinomicoză toracică. Anomalie toracică începe cu febră, tuse și sputăt, transpirații nocturne și pierdere în greutate. Durerea pleuritică este adesea prezentă. Sinusuri multiple se pot extinde prin peretele toracic în inimă sau cavitatea abdominală. Coastele sunt, de asemenea, implicate. Radiografia arată zone de consolidare și, în multe cazuri, revărsat pleural. Afecțiunile cervicofaciale sau toracice pot afecta ocazional sistemul nervos central, cel mai adesea cu abces cerebral sau meningită.

3. Actinomicoza abdominală provoacă aproape întotdeauna dureri ileocecale, febră spinoasă și frisoane, vărsături și pierdere în greutate; poate fi confundată cu boala Crohn. Masele abdominale neregulate pot fi palpabile. Boala inflamatorie pelvină cauzată de -speciile *de Actinomyces* a fost asociată cu utilizarea prelungită a dispozitivelor intrauterine. Sânii pot drena extern. Tomografia computerizată relevă o masă inflamatorie care se extinde până la os.

B. Date de laborator

Microorganismele anaerobe Gram-pozitive pot fi demonstrate sub formă de granule sau filamente folosind aceeași colorare, cu ramificări împrăștiate în puroi. Cultura anaerobă este necesară pentru a distinge *Actinomyces* de *Nocardia,* deoarece tratamentul specific diferă în funcție de infecție.

► Tratament

Penicilina G este medicamentul ideal. Se administrează parenteral zece până la douăzeci de milioane de unități timp de patru până la șase săptămâni, urmate de penicilină V orală, 500 mg la fiecare 6 ore. Alternativele includ ampicilina, 12 g/zi intravenos timp de patru până la șase săptămâni, urmată de amoxicilină orală, 500 mg la fiecare 8 ore, sau doxiciclină, 100 mg la fiecare 12 ore intravenos sau oral. Răspunsul la tratament este lent și trebuie continuat timp de săptămâni până la luni după ce manifestările clinice au remis pentru a asigura vindecarea. Procedurile chirurgicale, cum ar fi drenajul și rezecția, pot fi benefice.

Cu penicilină și intervenție chirurgicală, prognosticul este bun. Cu toate acestea, dificultățile de diagnostic pot duce la

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

puede extenderse al miocardio y causar un absceso que induce trastornos de la conducción y afectación de la pared de la aorta, lo cual crea aneurismas del seno de Valsalva.

INFECȚII MICOBACTERIENE

Sharkawy AA. Actinomicoza cervicofacială și osteomielită mandibulară. Infect Dis Clin North Am. 2007 iunie;21(2):543-56. [PMID: 17561082]

NOCARDIOZĂ

Nocardia asteroides, o bacterie aerobă filamentoasă din sol, provoacă nocardioză pulmonară și sistemică. Anomaliile bronhopulmonare (de exemplu, proteinoza alveolară) predispun la proliferare, dar infecția este mai puțin frecventă, cu excepția cazului în care individul primește și glucocorticoizi sistemici sau are imunosupresie de altă origine.

► Manifestări clinice

Afectarea pulmonară începe de obicei cu stare generală de rău, - pierdere în greutate, febră și transpirații nocturne. Tusea și producția de spută purulentă sunt principalele manifestări. Radiografia toracică arată infiltrate însoțite de revărsat pleural, iar leziunile se pot extinde spre exterior prin peretele toracic, invadând coastele.

Diseminarea poate afecta orice organ. Cele mai frecvente sunt abcesele și nodulii cerebrali subcutanați, care se observă doar la persoanele imunocompromise.

Nocardia asteroides se prezintă sub formă de filamente ramificate, Gram-pozitive. Poate prezenta o rezistență slabă la acid, ceea ce duce uneori la diagnosticarea greșită cu tuberculoză. Identificarea se efectuează prin cultură.

► Tratament

Pentru infecțiile cutanate, tratamentul se inițiază cu trimetoprim-sulfametoxazol intravenos, în doză de 5 până la 10 mg/kg zilnic (trimetoprim ca bază), urmat de administrarea orală a unui comprimat cu doză dublă la fiecare 12 ore. Pot fi necesare proceduri chirurgicale, cum ar fi drenajul și rezecția, ca terapie adjuvantă. O doză mai mare de 15 mg/kg zilnic (trimetoprim ca bază) trebuie administrată pentru infecțiile pulmonare sau diseminate. O alternativă este imipenemul, 500 mg la fiecare 6 ore, administrat intravenos.

Răspunsul poate fi lent, iar măsurile terapeutice trebuie continuate timp de cel puțin șase luni. Prognosticul pentru nocardioza generalizată este slab atunci când diagnosticul și tratamentul sunt întârziate.

În general, *Nocardia brasiliensis* provoacă o leziune digitală care imită afectarea herpetică și limfangita ascendentă la gazdele normale. Tratamentul antimicrobian este același ca în cazul infecției *cu N. asteroides* , iar prognosticul este excelent.

Martínez R și colab. Nocardioza pulmonară: factori de risc, caracteristici clinice, diagnostic și prognostic. Curr Opin Pulm Med. 2008 mai;14(3):219-27. [PMID: 18427245]

Peleg AY și colab. Factori de risc, caracteristici clinice și rezultatul infecției *cu Nocardia* la pacienții cu transplant de organe: un studiu caz -control potrivit. Clin Infect Dis. 15 mai 2007;44(10):1307-14. [PMID: 17443467]

BOLI MICOBACTERIENE ATIPICE NON-TUBERCULOASE

Aproximativ 10% din infecțiile micobacteriene sunt cauzate de tulpini atipice. Aceste infecții se numără printre cele mai frecvente infecții oportuniste în boala HIV avansată. Aceste microorganisme au caracteristici distinctive în laborator, sunt omniprezente în mediu și nu se transmit de la persoană la persoană; acestea sunt adesea rezistente la medicamentele comune împotriva tuberculozei.

1. Infecții pulmonare

Complexul *Mycobacterium avium* (MAC) provoacă o infecție pulmonară cronică, cu progresie lentă, asemănătoare tuberculozei, la pacienți cu imunitate necompromisă, care adesea prezintă afectare pulmonară subiacentă .

Tratamentul persoanelor imunocompetente cu infecții pulmonare este empiric și se bazează în întregime pe dovezi anecdotice. Probabil cea mai bună abordare este o combinație de medicamente. S-au utilizat rifampicină, 600 mg oral, o dată pe zi, plus etambutol, 15 până la 25 mg/kg oral zilnic, plus streptomicină, 1 g intramuscular de trei până la cinci ori pe săptămână, timp de primele patru până la șase luni. Utilitatea rifabutinei, fluorochinolonelor și macrolidelor este necunoscută, dar, având în vedere eficacitatea lor excelentă la pacienții cu SIDA și imunosupresie, acestea pot fi de fapt mai eficiente decât medicamentele relativ slabe utilizate frecvent la persoanele imunocompetente. Claritromicina este un medicament foarte puternic pentru tratamentul complexului *Mycobacterium avium* la pacienții cu SIDA. Pe baza acestui fapt, este prudent să se includă claritromicina în schema de tratament inițială pentru persoanele imunocompetente. Tratamentul continuă timp de 18 până la 24 de luni în total.

Mycobacterium kansasii poate provoca o boală clinică similară tuberculozei, dar cu o progresie mai lentă. Aproape toate aceste infecții apar la pacienți cu antecedente de boli pulmonare, deși 40% nu au astfel de antecedente. Din punct de vedere microbiologic, *M. kansasii* este similar cu *Mycobacterium tuberculosis* și este sensibil la aceleași medicamente, cu excepția pirazinamidei, la care este rezistent. Tratamentul cu izoniazidă, etambutol și rifampiță timp de doi ani (sau un an după conversia sputei) a dat rezultate bune.

Cauze mai puțin frecvente ale bolilor pulmonare includ *Mycobacterium xenopi, Mycobacterium szulgai* și *Mycobacterium gordonae.* Acești agenți patogeni au sensibilități variabile, iar tratamentul se bazează pe rezultatele testelor de sensibilitate . Micobacteriile cu creștere rapidă, cum ar fi *Mycobacterium abscessus, Mycobacterium chelonae* și *Mycobacterium fortuitum,* pot provoca, de asemenea, pneumonie la pacienții ocazionali.

2. Limfadenită

Majoritatea cazurilor de limfadenită (scrofuloză) la adulți sunt cauzate de *M. tuberculosis* și pot fi o manifestare a unei boli diseminate. La copii, aproape toate cazurile sunt cauzate de specii de micobacterii nontuberculoase; complexul *Mycobacterium avium* este cea mai frecventă cauză, urmat de *Mycobacterium scrofulaceum* în Statele Unite și de *Mycobacterium malmoense* și *M. haemophilum* în Europa de Nord. *Mycobacterium kansasii, M. bovis, M. chelonae* și *M. fortuitum* sunt observate mai rar. Spre deosebire de *boala cu M. tuberculosis,* care necesită tratament sistemic timp de șase luni, infecția cu alte micobacterii poate fi tratată eficient prin excizie fără medicamente antituberculoase.

3. Infecții ale pielii și țesuturilor moi

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi, cum ar fi abcesele, artrita infecțioasă și osteomielita, pot fi cauzate de inoculare directă sau diseminare hematogenă sau pot apărea ca complicații chirurgicale.

Mycobacterium abscessus, M. chelonae și *M. fortuitum* sunt cauze frecvente ale acestui tip de infecție. Acestea apar mai ales la nivelul extremităților și aproape întotdeauna sub formă de noduli. Apoi apare ulcerația, cu formarea de abcese. Aceste microorganisme sunt rezistente la medicamentele antituberculoase comune, dar pot fi sensibile la o varietate de antibiotice, cum ar fi eritromicina, doxiciclina, amikacina, cefoxitina, sulfonamidele, imipenemul și ciprofloxacina. Tratamentul include debridarea chirurgicală împreună cu farmacoterapia. Inițial, se administrează medicamente parenterale timp de câteva săptămâni, urmate de un regim oral de medicamente la care microorganismul este sensibil. Durata tratamentului variază, dar acesta este, în general, continuat timp de câteva luni după vindecarea leziunilor țesuturilor moi.

Infecția *cu Mycobacterium marinum* („granulom de piscină") se prezintă ca o leziune cutanată nodulară în urma expunerii la apă neclorurată. Leziunile răspund la tratamentul cu claritromicină, doxiciclină, minociclină sau trimetoprim-sulfametoxazol.

Infecția *cu Mycobacterium ulcerans* (ulcerul Buruli) este întâlnită în principal în Africa și Australia și produce o leziune ulcerativă mare. Tratamentul constă în excizie chirurgicală și grefă de piele.

4. Infecție diseminată cauzată de *Mycobacterium avium*

Complexul *Mycobacterium avium* (MAC) produce colonizare asimptomatică pentru o gamă largă de boli, inclusiv leziuni pulmonare cu celule negre, bronșită la persoanele cu boli pulmonare cronice și boli pulmonare invazive, adesea cavitare, la persoanele cu boli pulmonare preexistente. *Mycobacterium avium* provoacă boală diseminată în stadiile avansate ale infecției cu HIV, când numărul de celule CD4 este <50/µL. Febra persistentă și pierderea în greutate sunt cele mai frecvente simptome. Organismul poate fi adesea cultivat din mai multe locuri, cum ar fi sânge, ficat, ganglioni limfatici sau măduvă osoasă. Hemocultura este metoda preferată pentru stabilirea diagnosticului și are o sensibilitate de 98%.

► Tratament

Medicamentele cu activitate dovedită împotriva MAC includ rifabutina, azitromicina, claritromicina și etambutolul. Amikacina și ciprofloxacina sunt active *in vitro* , dar rezultatele lor clinice sunt inconsistente. Trebuie utilizată o combinație de două sau mai multe substanțe active pentru a preveni apariția rapidă a rezistenței secundare. Claritromicina, 500 mg oral la fiecare 12 ore, plus etambutol, 15 mg/kg oral zilnic, ca doză unică, cu sau fără rifabutină, 300 mg/zi oral, constituie tratamentul ideal. Azitromicina, 500 mg oral o dată pe zi, poate fi administrată în locul claritromicinei. Nu există date suficiente pentru a oferi recomandări specifice privind schemele de tratament de linia a doua la pacienții care nu tolerează macrolidele sau la cei cu organisme rezistente la macrolide. Tratamentul cu MAC poate fi întrerupt la persoanele care l-au primit timp de 12 luni pentru forma diseminată a complexului, la subiecții fără dovezi de boală activă și la subiecții al căror număr de celule CD4 este >100/ul în timp ce primesc terapie antiretrovirală extrem de activă (HAART *).*

► Prevenirea

Profilaxia antimicrobiană pentru MAC previne boala diseminată și prelungește supraviețuirea. Este standardul de îngrijire pentru toți pacienții infectați cu HIV cu număr de CD4 <50/µL. Spre deosebire de infecția activă, schemele orale cu un singur medicament - claritromicină 500 mg la fiecare 12 ore, azitromicină 1200 mg o dată pe săptămână sau rifabutină 300 mg o dată pe zi - sunt adecvate. Claritromicina sau azitromicina sunt mai eficiente și mai bine tolerate decât rifabutina și, prin urmare, sunt preferate. Profilaxia primară pentru infecția cu MAC poate fi întreruptă la persoanele care au răspuns la terapia antiretrovirală combinată cu o creștere a numărului de CD4 >100/µL timp de trei luni.

Bodle EE și colab. Epidemiologia micobacteriilor nontuberculoase la pacienți fără infecție cu HIV, New York City. Emerg Infect Dis. 2008 Mar;14(3):390-6. [PMID: 18325252]

Glassroth J. Boala pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase. Chest. Ianuarie 2008;133(1):243-51. [PMID: 18187749]

Griffith DE și colab. Subcomitetul ATS pentru Boli Micobacteriene; Societatea Americană de Boli Toracice; Societatea Americană de Boli Infecțioase. O declarație oficială ATS/IDSA: diagnosticul, tratamentul și prevenirea bolilor micobacteriene nontuberculoase. Am J Respir Crit Care Med. 15 februarie 2007;175(4):367-416. [PMID: 17277290]

INFECȚII PENTRU *TUBERCULOZA MYCOBACTERIUM*

Tuberculoza este descrisă în Capitolul 9. Informații suplimentare și consultanță de specialitate pot fi obținute de la *Centrul Național pentru Tuberculoză Francis J. Curry pe* site-ul de internet http://www.nationaltbcenter.edu sau prin telefon la 415-502-4600 - sau prin fax la 415-502-4620 în Statele Unite.

MENINGITĂ TUBERCULOASĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Apariție treptată a apatiei, iritabilității și anorexiei.
- Durerile de cap, vărsăturile și convulsiile sunt frecvente.
- Anomaliile nervilor cranieni sunt frecvente.
- Ar putea exista un focar evident de tuberculoză în altă parte.
- Lichidul cefalorahidian prezintă câteva sute de limfocite, nivel scăzut de glucoză și nivel crescut de proteine.

► Generalități

Meningita tuberculoasă se datorează rupturii unui tuberculom meningeal, rezultat al unei diseminări hematogene anterioare a bacililor tuberculoși dintr-un focar pulmonar sau poate fi o consecință a diseminării miliare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul său este aproape întotdeauna gradual, cu apatie, iritabilitate, anorexie și febră, urmate de dureri de cap, vărsături, convulsii și comă. La adulții în vârstă, durerile de cap și modificările de comportament sunt simptome precoce vizibile. Rigiditatea gâtului și paraliziile nervilor cranieni sunt recunoscute pe măsură ce meningita progresează. Dovezile de tuberculoză activă în altă parte sau antecedentele de tuberculoză sunt prezente la până la 75% dintre indivizi.

B. Date de laborator

Lichidul cefalorahidian este de obicei gălbui, cu presiune crescută, un număr de celule de 100 până la 500/µL (în mare parte limfocite, deși neutrofilele pot fi prezente la începutul infecției), niveluri crescute de proteine și glucoză scăzută. Colorația acido-rezistentă a lichidului cefalorahidian este negativă, iar culturile sunt, de asemenea, negative în 15% până la 25% din cazuri. Testele de amplificare a acidului nucleic pentru diagnosticarea rapidă a tuberculozei au sensibilitate și specificitate variabile și niciunul nu este aprobat de *Food and Drug Administration* pentru utilizarea în meningită. Radiografia toracică relevă de obicei anomalii - compatibile cu tuberculoza, dar poate fi normală.

Diagnostic diferențial

Meningita tuberculoasă poate fi confundată cu orice alt tip de inflamație meningeală, dar debutul său treptat, pleocitoza limfocitară a lichidului cefalorahidian și dovezile de tuberculoză în alte părți ale corpului indică aproape întotdeauna diagnosticul. Testul cutanat la tuberculină este (nu întotdeauna) pozitiv. Diagnosticul diferențial include meningita granulomatoasă, fungică și alte tipuri de meningită, sifilis și meningită carcinomatoasă.

Complicații

Acestea includ tulburări convulsive, paralizii de nervi cranieni , accident vascular cerebral și hidrocefalie obstructivă, cu funcție cognitivă afectată, care sunt o consecință a exudatului inflamator ce afectează în principal meningele și arterele bazilare.

► Tratament

Diagnosticul preliminar, urmat de un tratament empiric la timp pentru tuberculoză, este esențial pentru supraviețuire și minimizarea sechelelor. Chiar dacă culturile sunt negative, este necesară o cură completă de tratament dacă tabloul clinic sugerează meningită tuberculoasă.

Schemele terapeutice eficiente pentru tuberculoza pulmonară sunt eficiente și pentru meningita tuberculoasă (Tabelul 9-13). Rifampicina, izoniazida și pirazinamida pătrund bine în lichidul cefalorahidian. Penetrarea etambutolului este mai variabilă, dar se pot obține concentrații terapeutice, iar medicamentul a fost utilizat cu succes în meningită. Aminoglicozidele au o penetrare mai puțin bună. Schemele terapeutice care nu includ izoniazidă sau rifampicină pot fi eficiente, dar sunt mai puțin fiabile și, în general, necesită cure de tratament mai lungi.

Multe autorități recomandă adăugarea de glucocorticoizi la pacienții cu deficite neurologice focale sau stare mentală alterată . Se poate utiliza dexametazonă, 0,15 mg/kg intravenos sau oral la fiecare 6 ore, timp de una până la două săptămâni, urmată de o reducere treptată pe parcursul a patru săptămâni.

Prasad K și colab. Corticosteroizi pentru gestionarea meningitei tuberculoase. Cochrane Database Syst Rev. 23 ianuarie 2008;(1):CD002244. [PMID: 18254003]

Tõrõk ME și colab. Caracteristici clinice și microbiologice ale meningitei tuberculoase asociate cu HIV la adulții vietnamezi. PLOS ONE. 19 martie 2008;3(3):e1772. [PMID: 18350135]

Tõrõk ME și colab. Validarea unui algoritm de diagnostic pentru meningita tuberculoasă la adulți. Am J Trop Med Hyg. 2007 sept.;77(3):555-9. [PMID: 17827378]

LEPRĂ (boala Hansen)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Leziuni cutanate maculare palide, fără sensibilitate sau nodulare și eritematoase.

► Îngroșarea nervilor superficiali cu anestezie asociată.

► Istoric de rezidență în zone endemice în timpul copilăriei.

► Leziuni cutanate cauzate de bacili acido-rezistenți sau de la nivelul raclațiilor nazale sau modificări histopatologice nervoase caracteristice.

► Generalități

Lepra (boala Hansen) este o boală infecțioasă cronică cauzată de bacilul acid-rezistență *Mycobacterium leprae.* Transmiterea este probabil respiratorie și include expunere prelungită în timpul copilăriei. Boala este endemică în Asia tropicală și subtropicală, Africa, America Centrală și de Sud, precum și în regiunile Pacificului, iar cazuri sporadice sunt observate ocazional în sudul Statelor Unite.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Debutul este gradual. Leziunile afectează țesuturile mai reci ale corpului: pielea, nervii superficiali, nasul, faringele, laringele, ochii și testiculele. Pot apărea leziuni cutanate maculare palide, anesteziate, cu diametrul de 1 până la 10 cm; noduli eritematoși bine definiți, nefiltrați, cu diametrul de 1 până la 5 cm; sau poate apărea infiltrație difuză a pielii. Infiltrarea și îngroșarea nervilor induc tulburări neurologice, rezultând anestezie și anomalii motorii. Neuropatia ulnară bilaterală este foarte sugestivă. La persoanele netratate, desfigurarea cauzată de infiltrarea pielii și afectarea nervilor poate fi extremă, ducând la ulcere trofice, resorbție osoasă și pierderea degetelor.

Clinic și pe baza testelor de laborator, boala este împărțită în două tipuri distincte: lepromatos și tuberculoid. Tipul **lepromatos** (cunoscut și sub numele de lepră multibacilară) apare la persoanele cu imunitate celulară afectată. Evoluția sa este progresivă și malignă, cu leziuni cutanate nodulare; afectare nervoasă lentă și simetrică; bacili acido-rezistenți abundenți în leziunile cutanate; și un test cutanat cu lepromină negativ. În tipul **tuberculoid** (lepră paucibacilară), imunitatea celulară este intactă, iar evoluția este mai benignă și mai puțin progresivă, cu leziuni cutanate maculare; afectare nervoasă asimetrică și severă, cu debut brusc; puțini bacili în leziuni; și un test cutanat cu lepromină pozitiv. Cazurile intermediare („borderline") sunt frecvente. Poate apărea afectarea ochilor (keratită și iridociclită), precum și ulcere nazale, epistaxis, anemie și limfadenopatie.

B. Date de laborator

Confirmarea de laborator a leprei necesită demonstrarea bacililor acido-rezistenți într-o biopsie cutanată. O biopsie a pielii sau a unui nerv îngroșat afectat oferă, de asemenea, o imagine histopatologică clară. *Mycobacterium leprae* nu crește în medii de cultură artificiale, dar crește pe pernuțele labelor armadillo-urilor.

Diagnostic diferențial

Leziunile cutanate ale leprei imită leziunile lupusului eritematos, sarcoidozei, sifilisului, eritemului nodos, eritemului multiform, -

tuberculozei cutanate și vitiligoului.

Complicații

Insuficiența renală și hepatomegalia din amiloidoza secundară pot apărea atunci când evoluția bolii este prelungită.

► Tratament

Terapia combinată este recomandată pentru toate tipurile de lepră. Terapia cu un singur medicament este asociată cu dezvoltarea rezistenței , iar rezistența primară la dapsonă este, de asemenea, frecventă. Pentru cazurile borderline și lepromatoase (adică boală multibacilară), Organizația Mondială a Sănătății recomandă un regim triplu de rifampicină, 600 mg o dată pe lună; dapsonă, 100 mg zilnic; și clofazimină, 300 mg o dată pe lună și 50 mg zilnic timp de 12 luni. Pentru lepra indeterminată și tuberculoidă (boală paucibacilară), recomandarea este de rifampicină, 600 mg o dată pe lună, plus dapsonă, 100 mg zilnic timp de șase luni.

Două stări de reacție, eritemul nodos al leprei și reacțiile inverse, pot apărea ca o consecință a tratamentului. Reacția inversă, frecventă în lepra lepromatoasă borderline, este probabil un produs al imunității crescute a gazdei. Leziunile cutanate și nervii devin edematoase și hipersensibili, dar nu există manifestări sistemice. Eritemul nodos al leprei, frecvent în forma lepromatoasă, rezultă din leziunile imune datorate depunerii complexelor antigen-anticorp în piele și alte țesuturi; pe lângă manifestările cutanate și nervoase, pot fi prezente febră și afectare sistemică. Prednisonul, 60 mg pe cale orală zilnic, sau talidomida, 300 mg pe cale orală zilnic (numai la pacientele care nu sunt însărcinate), sunt eficiente pentru eritemul nodos al leprei. Se așteaptă o ameliorare în câteva zile de la începerea tratamentului cu prednison, după care doza poate fi redusă treptat pe parcursul a câteva săptămâni pentru a preveni recurențele. Talidomida este, de asemenea, redusă treptat pe parcursul a câteva săptămâni până la o doză de 100 mg la culcare. Eritemul nodos al leprei este limitat la primul an de tratament, iar administrarea de prednison sau talidomidă poate fi întreruptă. Talidomida este ineficientă în cazul reacțiilor de inversare a simptomelor, pentru care este indicată administrarea zilnică de prednison 60 mg. Reacțiile de inversare tind să reapară, iar doza de prednison trebuie redusă treptat, pe parcursul a câteva săptămâni sau luni. Tratamentul pentru lepră nu trebuie întrerupt în timpul inversării simptomelor.

Walker SL și colab. Lepră. Clin Dermatol. 2007 Mar-Apr; 25(2):165-72. [PMID: 17350495]

INFECȚII CU CHLAMYDIA

Chlamydiaceae este o familie de paraziți intracelulari obligați, strâns înrudiți cu bacteriile Gram-negative. Aceasta include două genuri importante de agenți patogeni umani: *Chlamydia,* care cuprinde *Chlamydia trachomatis* , și *Chlamydophila,* care include *Chlamydophila psittaci* (cunoscută anterior ca *Chlamydia psittaci)* și *Chlamydophila pneumoniae* (numită anterior *Chlamydia pneumoniae).* Diferențierea genurilor se bazează pe incluziuni intracelulare distincte, sensibilitate la sulfonamide, compoziție antigenică și generare de boli . *Chlamydia trachomatis* provoacă multe infecții umane diferite care afectează ochii (trahom, conjunctivită incluzivă), tractul genitourinar (limfogranulom venerian, uretrita nongonococică, cervicită, salpingită) și tractul respirator la sugari (pneumonită). *Chlamydia psittaci* provoacă psitacoză și *C. pneumoniae* este o cauză a infecțiilor respiratorii.

INFECȚII *CU CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

1. Limfogranulom veneric

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Leziune genitală primară care dispare.

► Mărirea ganglionilor limfatici, înmuierea și supurația cu fistule drenante.

► Proctită și stenoză rectală la femei sau bărbați homosexuali .

► Test de fixare a complementului pozitiv.

► Informații generale

Limfogranulomul venerian (LGV) este o infecție cu transmitere sexuală acută și cronică cauzată de *Clostridium trachomatis* tipurile L1-L3. Infecția se dobândește în timpul actului sexual sau prin contactul cu exudatele contaminate din leziunile active. Perioada de incubație este de cinci până la 21 de zile. După ce leziunea genitală se vindecă, infecția se răspândește la canalele limfatice și ganglionii limfatici din regiunile genitală și rectală. Infecțiile asimptomatice și boala latentă nu sunt neobișnuite.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

La bărbați, leziunea veziculară sau ulcerativă inițială (la nivelul - organelor genitale externe) este tranzitorie și adesea trece neobservată. Bubonele inghinale apar la una până la patru săptămâni după expunere (adesea bilaterale și cu tendință de fuziune), înmuindu-se și fragmentându-se pentru a forma fistule multiple cu drenaj extins și cicatrici. La femei, drenajul limfatic genital se proiectează spre glandele perirectale. Manifestările anorectale precoce sunt proctita cu tenesmus și secreții purulente cu sânge; manifestările tardive sunt inflamația țesutului scrotal și perirectal cu cicatrici cronice, modificări care duc la constipație și stenoză rectală și, ocazional, fistule rectovaginale și perianale, care sunt observate și la bărbații homosexuali.

B. Date de laborator

Testul de fixare a complementului poate fi pozitiv (titruri >1:64), dar există reactivitate încrucișată cu alte tulpini de chlamidie. Deși o reacție pozitivă poate reflecta o infecție anterioară, titrurile ridicate indică aproape întotdeauna o boală activă. Testele de detectare a acidului nucleic sunt sensibile, dar nu sunt aprobate de FDA *pentru* specimenele rectale și nu fac distincție între tulpinile de limfogranulom venerian și tulpinile non-limfogranulom venerian.

Diagnostic diferențial

Leziunile incipiente ale limfogranulomului venerian trebuie diferențiate de leziunile de sifilis, herpes genital și chancroid; afectarea ganglionilor limfatici trebuie diferențiată de cea rezultată din tularemie, tuberculoză, ciumă, neoplasme sau infecții piogene; în mod similar, stenoza rectală trebuie separată de cea cauzată de neoplasme și colită ulcerativă.

► Tratament

Dacă nu este disponibil un test de diagnostic pentru limfogranulomul veneric , pacienții cu simptome clinice sugestive pentru această boală trebuie să primească tratament empiric. Antibioticul de elecție este doxiciclina (contraindicată în sarcină), 100 mg administrată oral de două ori pe zi, timp de 21 de zile. Eritromicina, 500 mg administrată oral de patru ori pe zi, timp de 21 de zile, este de asemenea eficientă. Azitromicina, 1 g administrată oral, o dată pe săptămână, timp de trei săptămâni, poate fi, de asemenea, eficientă.

McLean CA și colab. Tratamentul limfogranulomului veneric. Clin Infect Dis. 1 aprilie 2007;44 (Supliment 3):S147-52. [PMID: 17342667]

2. Uretrita și cervicita cauzate de chlamidie

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Cauză frecventă a uretritei, cervicitei și uretritei postgonococice.

► Diagnosticul se pune prin amplificarea acidului nucleic obținut din probe de urină sau tampon.

► Generalități

Imunotipurile DK ale *Chlamydia trachomatis* sunt izolate în aproape 50% din cazurile de uretrită și cervicită nongonococică, utilizând tehnici adecvate . În alte cazuri, *Ureaplasma urealyticum* sau *Mycoplasma genitalium pot prolifera* ca posibile organisme cauzatoare . *Chlamydia trachomatis* este o cauză majoră a uretritei postgonococice. Coinfecția cu gonococi și *Chlamydia* este frecventă, iar uretrita postgonococică (de exemplu, cauzată de organisme din genul *Chlamydia*) poate persista după tratamentul eficient al componentei gonococice. Ocazional, infecția *cu Chlamydia* duce la epididimită, prostatită sau proctită. *Chlamydia* este o cauză de infertilitate la femeile din Statele Unite.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Femeile infectate cu membri ai genului *Chlamydia* pot fi asimptomatice sau pot prezenta semne și simptome de cervicită, salpingită sau boală inflamatorie pelvină.

Secrețiile uretrale sau cervicuterine cauzate de *C. trachomatis* tind să provoace mai puțină durere și sunt mai puțin purulentă și apoasă în comparație cu cele din infecția gonococică.

B. Date de laborator

Orice pacientă cu uretrită sau cervicită și absența diplococilor gram-negativi sau *a N. gonorrhoeae* în culturi trebuie suspectată de infecție cu chlamidie până la proba contrarie. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil utilizând teste de amplificare a acidului nucleic de înaltă sensibilitate, aprobate de *Food and Drug Administration (FDA),* pe probe de urină sau tampoane vaginale. Un rezultat negativ al acestui test exclude definitiv diagnosticul de uretrită sau cervicită cu chlamidie și, prin urmare, tratamentul nu este necesar.

C. Detectare

Screeningul activ pentru infecția cu chlamydia este necesar în anumite situații: femei însărcinate; femei active sexual cu vârsta de 25 de ani sau mai mică; femei în vârstă cu factori de risc pentru boli cu transmitere sexuală; și bărbați cu factori de risc pentru boli cu transmitere sexuală, cum ar fi cei seropozitivi sau homosexuali.

► Tratament

Schemele terapeutice recomandate includ o singură doză orală de 1 g de azitromicină (potrivită și sigură în timpul sarcinii), 100 mg de doxiciclină administrată oral timp de șapte zile (contraindicată în sarcină) sau 500 mg de levofloxacină la fiecare 24 de ore timp de șapte zile (de asemenea, contraindicată în sarcină). Aceste tratamente sunt destinate utilizării la alte grupuri de pacienți (cum ar fi persoanele cu infecție gonococică care nu au fost testate pentru chlamydia sau pentru alte teste în afară de amplificarea acidului nucleic pentru excluderea diagnostică; persoanele ale căror rezultate ale testelor sunt încă în așteptare, dar pentru care monitorizarea este considerată inutilă; și partenerii sexuali ai cazurilor documentate). În mod similar, pacienții diagnosticați cu o infecție cu transmitere sexuală ar trebui, de asemenea, testați pentru HIV sau sifilis.

Lusk MJ și colab. Cervicită: o analiză. Curr Opinion Infect Dis. 2008 Feb;21(1): 49-55. [PMID: 18192786]

Meyers DS și colab. Screeningul pentru infecția cu chlamidie: o actualizare a dovezilor pentru Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din SUA. Ann Intern Med. 2007 17 iulie;147(2):135-42. [PMID: 17576995]

Workowski KA și colab. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală, 2006. MMWR Recomm Rap. 2006 4 august;55(RR-11):1-94. [PMID: 16888612]

CHLAMYDOPHILA PSITTACI ȘI PSITACOZA (ornitoză)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Febră, frisoane și tuse; durerile de cap sunt frecvente.

► Pneumonie atipică cu debut relativ tardiv al semnelor de pneumonită.

► Contactul cu păsări infectate (papagali, porumbei și multe altele) cu șapte până la 15 zile înainte.

► speciilor de *Chlamydia* sau creșterea titrarii anticorpilor fixatori ai complementului.

► Generalități

Psitacoza se contractează prin contactul cu păsări (papagali, peruși, porumbei, găini, rațe și multe altele), care pot fi sau nu bolnave. Un istoric al infecției poate fi dificil de obținut dacă persoana a contractat-o de la o pasăre importată ilegal.

► Manifestări clinice

Debutul este aproape întotdeauna rapid, cu febră, frisoane, mialgie, tuse seacă și cefalee. Semnele includ disocierea temperaturii și a pulsului, senzație de matitate la percuție și crepitații. Inițial, pot să nu existe semne pulmonare. Dispneea și cianoza se dezvoltă ulterior. Endocardita este posibilă și cu culturi negative. Constatările radiografice ale psitacozei comune sunt cele ale pneumoniei atipice, care tinde să fie interstițială și difuză ca aspect, deși poate fi prezentă consolidarea. Psitacoza este imposibil de distins de alte pneumonii bacteriene sau virale pe radiografii.

Microorganismul este rar izolat în culturi. Diagnosticul se

stabilește prin analiză serologică; apar anticorpi anticorp.

Diagnostic diferențial

Boala este imposibil de distins de pneumonia virală, pneumonia micoplasmatică sau alte pneumonii ocazionale, cu excepția unui istoric de contact cu păsări. Psitacoza face parte din diagnosticul diferențial pentru endocardita cu cultură negativă.

► Tratament

Se administrează tetraciclină, 0,5 g pe cale orală la fiecare 6 ore sau 0,5 g intravenos la fiecare 12 ore, timp de 14 până la 21 de zile. Eritromicina, 500 mg pe cale orală la fiecare 6 ore, poate fi, de asemenea, eficientă.

INFECȚIA *CU CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*

Acest microorganism provoacă pneumonie și bronșită. Tabloul clinic al pneumoniei este cel al formei atipice. Acest microorganism contribuie la aproximativ 10% din pneumoniile dobândite în comunitate și este a doua cea mai frecventă cauză de pneumonie atipică după *Mycoplasma* . Presupusa sa implicare în boala coronariană nu a rezistat unui control științific riguros.

La fel ca și *C. psittaci,* tulpinile *de C. pneumoniae* sunt rezistente la sulfonamide. Eritromicina sau tetraciclina, în doză de 500 mg administrată oral la fiecare 6 ore, timp de 10 până la 14 zile, par a fi un tratament eficient. Fluorochinolonele, cum ar fi levofloxacina (500 mg o dată pe zi, timp de șapte până la 14 zile) sau moxifloxacina (400 mg o dată pe zi, timp de șapte până la 14 zile), au activitate *in vitro* împotriva *C. pneumoniae* și este probabil să fie eficiente. Nu este clar dacă protecția empirică împotriva agenților patogeni atipici la pacienții spitalizați cu pneumonie dobândită în comunitate oferă un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea sau îmbunătățește prognosticul clinic.

Kumar S și colab. Infecție respiratorie acută cauzată de *Chlamydia pneumoniae:* stadiul actual al metodelor de diagnostic. Clin Infect Dis. 15 februarie 2007;44(4):568-76. [PMID: 17243062]

Luna LK și colab. Spectrul de virusuri și bacterii atipice la călătorii aerieni intercontinentali cu simptome de infecție respiratorie acută. J Infect Dis. 2007 1 martie;195(5):675-9. [PMID: 17262708]

Enfermedades infecciosas por spiroquetas

Susan S. Philip, MD, MPH

34

SÍFILIS

EVOLUCIÓN Y PRINCIPIOS DIAGNÓSTICOS ȘI TERAPEUTICI

Sifilisul este o boală infecțioasă complexă cauzată de *Treponema pallidum,* o spirochetă capabilă să infecteze aproape orice organ sau țesut din organism și să inducă diverse manifestări clinice (Tabelul 34-1). Transmiterea are loc cel mai adesea prin contact sexual (inclusiv sex oral) prin leziuni minore ale pielii sau mucoaselor; locul inoculării este aproape întotdeauna genital, dar poate fi și extragenital. Riscul de a dezvolta sifilis după un act sexual neprotejat cu o persoană care are sifilis infecțios este de aproximativ 30 până la 50%. În cazuri rare, se poate transmite și prin contact non-sexual, transfuzie de sânge sau prin placentă de la mamă la făt după a zecea săptămână de sarcină (sifilis congenital).

Evoluția naturală a sifilisului dobândit este împărțită în două stadii clinice majore: **precoce** (**infecțioasă**) și **tardivă** . Acestea sunt separate de o fază latentă fără simptome, în prima parte a căreia (latență precoce) pot reapărea leziunile infecțioase. Sifilisul infecțios include leziuni primare (șancru și limfadenopatie regională), leziuni secundare (care afectează de obicei pielea și membranele mucoase și, ocazional, oasele, sistemul nervos central sau ficatul), leziuni recurente la începutul latenței și leziuni congenitale. Semnul distinctiv al acestor leziuni este abundența spirochetelor; reacția țesuturilor este minimă. Sifilisul tardiv constă în așa-numitele leziuni benigne (gumoase) care afectează pielea, oasele și viscerele; boli cardiovasculare (în principal aortită); și o varietate de sindroame ale sistemului nervos central și oculare. Aceste forme de sifilis nu sunt contagioase. Leziunile conțin puține spirochete demonstrabile, dar reactivitatea celulară (vasculită, necroză) este notabilă și sugerează un fenomen de hipersensibilitate.

Eforturile de sănătate publică pentru controlul sifilisului se concentrează pe diagnosticarea și tratarea precoce a cazurilor și a partenerilor lor sexuali. Ca urmare a acestui fapt și a introducerii penicilinei în timpul și după al Doilea Război Mondial, a existat o reducere a incidenței infecțiilor cu sifilis. În anii 1960 și 1970, a existat o renaștere a bolii, dar incidența nu a depășit niciodată nivelurile atinse în era pre-penicilină. La începutul anilor 1980, incidența infecției cu sifilis a crescut, în special în rândul bărbaților care întrețin relații sexuale cu bărbați (MSM). Până la mijlocul anilor 1980, s-a obținut o reducere modestă datorită schimbărilor în practicile sexuale ca răspuns la epidemia de SIDA. Între 1985 și 1990, a existat o renaștere a incidenței sifilisului, cu peste 50.000 de cazuri de sifilis primar și secundar raportate numai în 1990. Această creștere a fost larg răspândită, afectând atât bărbații, cât și femeile din zonele urbane și rurale, în special în sudul Statelor Unite. Deși principalul grup etnic afectat a fost cel al persoanelor de culoare, au existat creșteri ale cazurilor și în rândul altor grupuri etnice, cum ar fi persoanele cu vârsta peste 60 de ani. Motivele identificate pentru această creștere dramatică a incidenței au inclus: accesul limitat la asistență medicală pentru diverse segmente ale populației, serviciile reduse din departamentele clinice, consumul crescut de droguri ilicite (în special forma cristalizată de cocaină cunoscută sub numele de „crack"), schimbul de sex pe droguri sau bani pe droguri și dificultatea de a localiza și urmări partenerii sexuali ai persoanelor infectate. Concomitent cu creșterea sifilisului cu transmitere sexuală, a existat și o creștere a sifilisului congenital, în special în zonele urbane. Aceste rate ridicate au scăzut în ultima parte a anilor 1990, ceea ce a dus la acțiuni din partea Congresului SUA în 1998 de a aloca fonduri pentru programe de eradicare a sifilisului. Acestea au inclus programe intensive de control al infecțiilor care vizează populațiile cu risc ridicat (femei de vârstă fertilă, adolescenți activi sexual, consumatori de droguri, deținuți din unitățile corecționale, persoane cu parteneri sexuali multipli și persoane care utilizează serviciile prostituatelor), punând accent pe screening, tratament precoce, utilizarea prezervativului și urmărirea progresiei infecției. Inițial, aceste eforturi au dat rezultate pozitive, numărul de cazuri raportate de sifilis primar și secundar scăzând în 2000 (5.979 de cazuri) comparativ cu 1998 (7.035 de cazuri). Cu toate acestea, în 2008, numărul de cazuri a fost de 13.470, cel mai mare număr raportat din 1995. Cea mai mare rată de cazuri a continuat să apară în populația homosexuală masculină, asociată cu mai mulți factori, inclusiv găsirea de parteneri sexuali prin intermediul internetului, consumul de substanțe (inclusiv metamfetamină) și utilizarea prezervativelor într-un sistem de loterie.

Majoritatea cazurilor de sifilis din Statele Unite apar la bărbații homosexuali. Între 2007 și 2008, numărul cazurilor de sifilis primar și secundar a crescut în rândul bărbaților și femeilor de diferite etnii (caucazieni, negri și hispanici). Cea mai mare creștere a fost înregistrată în rândul bărbaților negri, cu o rată de 28

Tabelul 34-1. Stadiile sifilisului și manifestările clinice comune.

- **Sifilis primar**
  - Ulcer genital nedureros, cu o bază curată și margini ferme și indurate
  - Limfadenopatie regională
- **Sifilis secundar**
  - Piele și mucoase
    - Erupție cutanată difuză (inclusiv la nivelul palmelor și tălpilor), maculară, papulară, pustulară și combinații ale acestora. Condilom plat
    - Pete nedureroase pe mucoase, ulcerații argintii ale mucoaselor cu eritem înconjurător
  - Limfadenopatie generalizată
  - Simptome generale
    - Febră, aproape întotdeauna o febră ușoară
    - Stare generală de rău
    - Anorexie

- Artralgie și mialgie
- Sistemul nervos central
  - Fără simptome
  - Cu simptome
    - Durere de cap
    - Meningită
    - Neuropatii craniene (II-VIII)
- Oculare
  - Irită
  - Iridociclită
- Alte
  - Renale: glomerulonefrită, sindrom nefrotic
  - Ficat: hepatită
  - Oase și articulații: artrită, periostită

Sifilis tardiv

- Leziune benignă cu debut tardiv (gumoasă): leziune granulomatoasă care afectează pielea, mucoasele și oasele, dar poate afecta orice organ
- cardiovascular
  - Insuficiența aortică
  - Stenoza orificiilor coronariene
  - Anevrismul aortic
- Neurosifilis
  - Asimptomatic
  - Meningovasculară
    - Convulsii
    - Hemipareză sau hemiplegie
  - Tabes dorsal
    - Alterarea kinesteziei și a percepției vibrațiilor
    - elev al lui Argyll Robertson
    - Durere ascuțită
    - Ataxie
    - Semnul Romberg
    - Incontinență urinară și fecală
    - Îmbinarea Charcot
    - Implicarea nervilor cranieni (II-VIII)
  - Pareză generală
    - Schimbări de personalitate
    - Reflexe hiperactive
    - elev al lui Argyll Robertson
    - Amintire estompată
    - Verbe
    - Atrofie optică

cazuri la 100.000 de locuitori. În 2008, jumătate din cazurile raportate de sifilis primar și secundar au fost localizate în sudul Statelor Unite. Numărul de cazuri de sifilis congenital a rămas stabil între 2007 și 2008, cu o rată de 10,1

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Leziunile asociate cu sifilisul primar și secundar se vindecă spontan, cu puține sau fără efecte de durată. Sifilisul tardiv poate fi foarte distructiv, provocând invaliditate permanentă și deces. În prezent, mulți experți sunt convinși că, deși infecția nu este aproape niciodată complet eradicată fără tratament, majoritatea infecțiilor rămân latente fără efecte de durată și doar un număr mic de infecții latente progresează către stadii ulterioare ale bolii.

STADIILE CLINICE ALE SIFILISULUI

1. Sifilis primar

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric de contact sexual (adesea nesigur).
- Ulcer nedureros la nivelul organelor genitale, regiunii perianale, rectului, faringelui, limbii, buzelor sau altor locuri.
- Mărirea ganglionilor limfatici regionali fără hipersensibilitate.
- Lichidul obținut din leziune conține *T. pallidum* , care este detectat prin imunofluorescență sau microscopie în câmp întunecat.
- Testul serologic pentru sifilis poate fi pozitiv.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Acesta este stadiul de invazie și poate trece neobservat. Leziunea tipică este un șancru la locul (locurile) de inoculare, cel mai frecvent localizat pe penis, buzele vulvare, colul uterin sau regiunea anorectală (Fig. 34-1). Leziunile anorectale sunt deosebit de frecvente la bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați. Șancurile se dezvoltă uneori și în orofaringe (buză, limbă sau amigdalită) și rareori pe sân sau pe un deget. O mică eroziune inițială care apare la 10 până la 90 de zile (în medie, trei până la patru săptămâni) după inoculare se transformă rapid într-un ulcer superficial, nedureros, cu o bază curată, fermă și margini indurate. Aceasta este însoțită de mărirea ganglionilor limfatici regionali, care sunt fermi, discreti și insensibili. Poate apărea o infecție bacteriană a șancrului, provocând durere. Leziunea se vindecă fără tratament, dar poate rezulta cicatrizare, mai ales dacă a apărut o infecție bacteriană secundară. Pot fi recunoscute șancre multiple, în special la persoanele infectate cu HIV. Deși ulcerul sifilis „tipic" a fost descris ca fiind nedoloros, nepurulent și indurat, doar 31% dintre pacienți prezintă această triadă de semne.

▲ **Figura 34-1.** Sifilis primar cu un șancru extins pe glandul penisului. (Prin amabilitatea lui Richard P. Usatine, MD; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

B. Date de laborator

1. Examinare microscopică. În sifilisul incipient (infecțios), microscopia în câmp întunecat a exudatului proaspăt obținut din leziuni sau a materialului aspirat din ganglionii limfatici regionali are o sensibilitate de până la 90% pentru diagnostic atunci când este efectuată de un observator calificat. Microscopia în câmp întunecat necesită o experiență considerabilă pentru a obține o probă adecvată și a identifica caracteristicile morfologice și mobile ale spirochetelor patogene; uneori sunt necesare mai multe examinări. Prin urmare,

acest test este de obicei disponibil doar în unele clinici de boli cu transmitere sexuală. Microscopia în câmp întunecat a leziunilor orale nu este recomandată din cauza prezenței treponemelor nepatogene în gură. Spirochetele sunt aproape niciodată observate în leziunile sifilisului tardiv folosind această tehnică.

O tehnică de colorare cu imunofluorescență poate fi utilizată pentru a demonstra prezența **T. palli *,* utilizând o probă uscată și aplicată pe o lamă obținută din lichidul unei leziuni incipiente. Această tehnică este disponibilă în unele centre medicale de stat, deși nu este utilizată frecvent. Lamele sunt preparate și tratate cu anticorpi antitreponemici marcați fluorescent, conținuți în treponeme nepatogene. Aceste lame sunt apoi evaluate pentru spirochete fluorescente folosind un microscop cu lumină ultravioletă. Datorită simplității, specificității ridicate și confortului pentru clinician (lamele pot fi trimise prin poștă), această tehnică a înlocuit microscopia în câmp întunecat în unele centre medicale și spitale.

2. Teste serologice pentru sifilis. Există două categorii generale (Tabelul 34-2) de teste serologice pentru sifilis: 1) Testele non-treponemale detectează anticorpi împotriva antigenelor lipoide prezente în gazdă după modificarea de către *T. pallidum.* 2) Testele treponemale utilizează *T. pallidum viu sau inactiv* pentru a identifica anticorpi specifici împotriva treponemelor patogene.

A. Teste antigenice non-treponemice. Cele mai frecvent utilizate teste antigenice non-treponemice sunt așa-numitul test al Laboratorului de Cercetare a Bolilor Venerice (VDRL),

Tabelul 34-2. Procentul de pacienți cu rezultate pozitive la testele serologice pentru sifilis. [1]

Dovadă	Etapă		
	Primar	Secundar	Terțiar
VDRL	75-85%	99%	95%
FTA-ABS	85-95%	100%	98%

1 Pe baza pacienților netratați.

FTA-ABS, test de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți; VDRL, test *de Laboratorul de Cercetare a Bolilor Veneriene*

Laboratorul de Cercetare a Bolilor Veneriene și testul rapid de reagină plasmatică (RPR *)* cuantifică capacitatea serului încălzit de a flocula într-o suspensie de cardiolipină-colesterol-lecitină. Testele de floculare sunt ieftine, rapide și ușor de efectuat și sunt utilizate în principal pentru screening-ul de rutină. Exprimarea cantitativă a reactivității serice pe baza titrării diluțiilor sale permite diagnosticarea și evaluarea eficacității tratamentului, deoarece titrurile se corelează cu activitatea bolii.

Testele non-treponemale devin în general pozitive la patru până la șase săptămâni după infecție sau la una până la trei săptămâni după debutul leziunii primare; acestea sunt aproape întotdeauna pozitive în stadiul secundar, cu titruri >1:16. În stadiile ulterioare, titrurile tind să fie mai mici (<1:4). Aceste teste serologice nu sunt foarte specifice și trebuie corelate strâns cu alte constatări clinice și de laborator. Testele sunt pozitive la pacienții cu treponematoză transmisă prin alte mijloace decât contactul sexual (vezi mai jos). Mai important, reacțiile serologice fals pozitive sunt adesea observate într-o mare varietate de alte afecțiuni, inclusiv boli ale țesutului conjunctiv, mononucleoza infecțioasă, malaria, bolile febrile, lepra, consumul de droguri injectabile, endocardita infecțioasă, vârsta înaintată, infecția cu virusul hepatitei C și sarcina. Rezultatele fals pozitive ale testelor sunt, de asemenea, recunoscute mai frecvent la pacienții HIV-pozitivi (4%) decât la pacienții HIV-negativi (0,8%). Reacțiile fals pozitive sunt de titru scăzut și tranzitorii și pot fi distinse de adevăratele pozitive cu teste specifice de anticorpi treponemali. Rezultate fals negative pot apărea atunci când există cuantificări foarte mari ale anticorpilor (fenomenul prozonei). Dacă există o suspiciune puternică de sifilis și testul nontreponemic este negativ, laboratorul trebuie instruit să dilueze proba pentru a detecta o reacție pozitivă. Testele RPR și VDRL au aceeași fiabilitate, dar cuantificările primului tind să fie mai mari decât cele ale celui de-al doilea. Prin urmare, atunci când aceste teste sunt utilizate pentru monitorizarea activității bolii, trebuie utilizată aceeași metodă, de preferință în același laborator.

Cuantificarea anticorpilor nontreponemici permite evaluarea adecvării tratamentului. Timpul necesar pentru ca VDRL sau RPR să devină negative depinde de stadiul bolii, de titrul inițial și de natura primară sau secundară a infecției. În general, persoanele cu infecții recurente, titruri inițiale ridicate și stadii mai avansate ale bolii sau cele care sunt HIV-pozitive în momentul tratamentului au o seroconversie mai lentă și o probabilitate mai mare de a rămâne pozitive (adică titrurile nu devin negative). Cele mai recente date bazate pe schemele de tratament recomandate în prezent (vezi mai jos) sugerează că scăderile titrului pot fi mai lente; adică, în sifilisul primar și secundar, poate dura șase luni pentru a observa o scădere de patru ori a titrului și 12 luni pentru a observa o scădere de opt ori. La persoanele cu sifilis latent precoce, răspunsul este chiar mai lent, o reducere de patru ori a titrului necesitând 12 până la 24 de luni. Seronegativitatea a fost observată la 72% dintre pacienții cu sifilis primar și la doar 56% dintre persoanele cu sifilis secundar după trei ani.

B. Teste de anticorpi treponemici. Aceste teste măsoară anticorpii capabili să reacționeze cu antigenele *T. pallidum. Testul de hemaglutinare* T. *pallidum* (TPHA *)* și testul de aglutinare a particulelor *T. pallidum* (TPPA *)* au specificitate și sensibilitate similare cu cele ale testului de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți (FTA-ABS). Datorită ușurinței sale în utilizare, testul TPPA a înlocuit testul FTA-ABS ca mijloc de confirmare a diagnosticului de sifilis.

Testele treponemale sunt deosebit de valoroase pentru a determina dacă un rezultat pozitiv al testului antigenului nontreponemal este un fals pozitiv (vezi mai jos) sau indică sifilis. Datorită sensibilității lor ridicate, în special în stadiile ulterioare ale bolii, aceste teste sunt valoroase și atunci când există dovezi clinice de sifilis, dar testul serologic nontreponemal pentru sifilis este negativ. Testele treponemale sunt pozitive la majoritatea pacienților cu sifilis primar și la aproape toți cei cu sifilis secundar. Deși un test treponemal reactiv poate rămâne pozitiv pe tot parcursul vieții unui pacient, testul specific pentru anticorpii treponemali (ca și alte teste antigenului nontreponemal) poate deveni din nou negativ după un tratament adecvat. Acest lucru a fost observat în principal la pacienții cu infecții primare cu sifilis incipient. Rezultatele fals pozitive apar rareori la persoanele cu lupus eritematos sistemic și alte tulburări asociate cu niveluri crescute de globuline, cum ar fi malaria, lepra și alte infecții cu spirochete. Este demn de remarcat faptul că boala Lyme poate cauza, de asemenea, rezultate fals pozitive pentru testul treponemal, dar rareori provoacă rezultate fals pozitive pentru testele non-treponemale. Este important de subliniat faptul că decizia finală privind semnificația rezultatelor testelor serologice pentru sifilis trebuie să se bazeze în întregime pe judecata clinică.

3. Reacția în lanț a polimerazei (PCR). A existat un interes tot mai mare pentru utilizarea PCR pentru diagnosticarea ulcerului genital, inclusiv a sifilisului, dar aceasta nu este încă disponibilă pe scară largă în Statele Unite.

4. Studiu al lichidului cefalorahidian. Vezi secțiunea Neurosifilis.

Diagnostic diferențial

Șancrele sifilitice pot fi confundate cu herpesul genital, șancrul (în general dureros și mai puțin frecvent în Statele Unite), limfogranulomul venerian (de asemenea, mai puțin frecvent) sau neoplasme. Orice ulcer genital trebuie considerat o posibilă leziune sifilitică primară. Cu toate acestea, în aceste cazuri, posibila etiologie a virusului herpes simplex de tip 1 și 2 trebuie, de asemenea, evaluată simultan prin PCR.

► Prevenirea și revizuirea

Singura metodă fiabilă pentru prevenirea acestui tip de infecție este abstinența sexuală, dar aceasta nu este o metodă fezabilă într-o politică de sănătate publică din motive evidente. Prezervativele din latex sau poliuretan sunt eficiente, dar protejează doar zonele pe care le acoperă. Screening-ul periodic pentru sifilis la fiecare șase până la doisprezece luni la bărbații homosexuali este o măsură recomandată, susținută de date preliminare care sugerează că această acțiune reduce rata de transmitere. Persoanele cu risc ridicat (cele care au relații sexuale multiple cu parteneri necunoscuți sau cele care întrețin relații sexuale în combinație cu consumul de droguri) ar trebui să fie examinate la fiecare trei până la șase luni. Femeile însărcinate cu risc ridicat de infecție cu sifilis ar trebui să fie examinate la prima vizită prenatală și din nou în al treilea trimestru de sarcină. Indicatorii de risc ridicat includ lipsa asigurării, sărăcia, prostituția, consumul de droguri ilicite, antecedentele de infecții cu transmitere sexuală anterioare și traiul în zone cu morbiditate ridicată a sifilisului. Pacienții tratați pentru alte boli cu transmitere sexuală trebuie, de asemenea, testați pentru sifilis, iar persoanele care au avut sau sunt suspectate că au avut contact sexual cu pacienți cu sifilis trebuie testate și tratate pentru a opri dezvoltarea unei infecții cu sifilis (vezi mai jos Tratamentul contactelor cu sifilis).

Monitorizarea tratamentului se efectuează de obicei cu teste serologice non-treponemale, urmate de teste treponemale pentru a confirma un rezultat pozitiv. Unele laboratoare au început să implementeze un algoritm invers, evaluând probele cu teste treponemale (test imunoenzimatic pentru sifilis [EIA *]),* urmate de teste non-treponemale dacă EIA este pozitiv. Interpretarea rezultatelor contradictorii folosind acest algoritm nu a fost încă standardizată, așa că în aceste cazuri este necesară consultarea unui expert.

► Tratament

A. Tratament cu antibiotice

Penicilina rămâne tratamentul de elecție pentru sifilis, deoarece nu au fost încă documentate cazuri de *T. pallidum* rezistent la penicilină (Tabelul 34-3). Deși doxiciclina poate fi o alternativă pentru unii pacienți, femeile însărcinate trebuie tratate cu penicilină (vezi mai jos).

Există date limitate pentru ceftriaxonă, iar doza optimă și durata tratamentului nu au fost bine definite. Azitromicina nu mai este recomandată pentru tratament din cauza rezistenței demonstrate . Pacienții tratați pentru neurosifilis trebuie să primească cel puțin o doză de penicilină cu acțiune prelungită după finalizarea tratamentului. Toți pacienții tratați cu scheme terapeutice non-penicilinice trebuie să fie supuși unei monitorizări clinice și serologice atente, așa cum este descris mai jos.

B. Măsuri locale (leziuni mucocutanate)

Tratamentul local nu este de obicei necesar. Antisepticele topice sau alte substanțe chimice nu trebuie aplicate pe leziunile care sugerează sifilis până când nu au fost obținute probe pentru examinare microscopică.

C. Măsuri de sănătate publică

Pacienții cu sifilis infecțios trebuie să se abțină de la activitatea sexuală timp de șapte până la zece zile după tratament. Conform legii, toți

Cazurile de sifilis trebuie raportate agenției locale de sănătate publică relevante pentru a primi asistență în identificarea și tratarea

Cuadro 34-3. Tratamiento recomendado para sífilis.[1]

Etapa de la sífilis	Tratamiento	Alternativa[2]	Comentario
Temprana			
Primaria, secundaria o latente temprana	Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM dosis única	Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día por 14 días o Tetraciclina 500 mg oral cuatro veces al día por 28 días o Ceftriaxona 1 g IM al día por ocho a 10 días	
Tardía			
Latente tardía o de duración incierta	Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM cada semana por 3 semanas	Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día por 28 días o Tetraciclina 500 mg oral cuatro veces al día por 28 días	
Terciaria sin neurosífilis	Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades IM cada semana por 3 semanas	Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día por 28 días o Tetraciclina 500 mg oral cuatro veces al día por 28 días	Se recomienda el estudio del líquido cefalorraquídeo en todos los pacientes
Neurosífilis	Penicilina G acuosa 18-24 millones de unidades IV al día, aplicada c/3 a 4 h o como infusión continua por 10 a 14 días	Penicilina procaínica, 2.4 millones de unidades IM al día con probenecid 500 mg oral cuatro veces al día por 10 a 14 días o Ceftriaxona 2 g IM al día por 10 a 14 días	Seguir el tratamiento con penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades IM cada semana hasta por tres semanas

[1]La penicilina es el único tratamiento eficaz documentado en el embarazo, por lo que las embarazadas con alergia real deben desensibilizarse y tratarse con penicilina según la etapa de la enfermedad, como se indica antes.

[2]Los pacientes tratados con esquemas alternativos requieren vigilancia clínica y serológica rigurosa.

auditivă, labirintită sau afectare *a ostiumului coronarian* de către sifilis, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru contactelor sexuale. În plus, toți pacienții cu sifilis trebuie testați pentru HIV în momentul diagnosticării. În zonele cu prevalență ridicată a HIV, testul trebuie repetat la trei luni după rezultatul inițial negativ.

D. Tratamentul contactelor cu sifilis

Pacienții care au fost expuși la sifilis infecțios în cele trei luni anterioare consultației pot fi infectați și, prin urmare, ar trebui tratați pentru sifilis incipient, chiar dacă rezultatele serologice sunt negative. Persoanele care au fost expuse mai mult de 90 de zile ar trebui să primească tratament pe baza rezultatelor testelor serologice. Dacă partenerii lor sexuali nu cooperează sau pacientul nu prezintă interes pentru urmărire, ar trebui inițiat un tratament empiric.

Pacienții cu gonoree și expunere cunoscută la sifilis trebuie tratați cu scheme terapeutice separate care și-au dovedit eficacitatea pentru ambele boli.

Complicații pentru un anumit tratament

Reacția Jarisch-Herxheimer, care se manifestă prin febră și agravarea unui tablou clinic existent la câteva ore după începerea tratamentului, este atribuită unei distrugeri masive bruște a spirochetelor, care nu este mediată de IgE. Este mai frecventă în sifilisul incipient, în special în sifilisul secundar , unde poate apărea în până la 66% din cazuri. Reacția se rezolvă spontan în 24 de ore; tratamentul nu trebuie evitat, dar în cazurile de laringită, neurită morbiditatea asociată cu reacția. De asemenea, poate induce travaliu prematur la femeile însărcinate, așa că acești pacienți trebuie internați pentru tratament dacă prezintă un risc crescut de a dezvolta această afecțiune sau monitorizați îndeaproape cu un plan de îngrijire de urgență, dacă este necesar.

Reacția poate fi atenuată prin administrarea simultană de antipiretice, deși nu a fost descrisă nicio metodă dovedită pentru prevenirea acesteia. Există informații limitate privind utilizarea corticosteroizilor în cazuri specifice. Dacă există un risc crescut de morbiditate asociat cu o reacție Jarisch-Herxheimer, se recomandă consultarea unui specialist în boli infecțioase. De asemenea, este important să se reamintească pacienților că această reacție nu înseamnă neapărat că au o alergie la penicilină.

► Îngrijiri ulterioare

Întrucât eșecul tratamentului este posibil, iar reinfectarea este întotdeauna o posibilitate, persoanele tratate pentru sifilis trebuie monitorizate clinic și serologic la intervale de trei până la șase luni. Evaluarea răspunsului la tratament este dificilă și nu există criterii definite pentru vindecare la subiecții cu sifilis primar sau secundar. În aceste două tipuri ale bolii, incapacitatea de a reduce titrurile de anticorpi non-treponemici de patru ori la șase luni poate indica un risc ridicat de eșec al tratamentului. Tratamentul optim pentru aceste cazuri nu a fost definit, dar, cel puțin, este indicată o monitorizare clinică și serologică riguroasă.

Puede haber afectación de meninges (meningitis aséptica o basilar aguda), hígado, riñones, huesos y articulaciones, con la consecuente parálisis de pares craneales, ictericia, síndrome nefrótico y periostitis. También puede surgir alopecia (de aspecto apolillado) y uveítis.

Dacă titrurile nu scad de patru ori în șase până la doisprezece luni, testarea HIV trebuie repetată (toți pacienții cu sifilis trebuie testați pentru HIV în momentul diagnosticării) și trebuie luată în considerare o puncție lombară, deoarece neurosifilisul nedetectat poate cauza eșecul tratamentului. În cele din urmă, dacă nu se poate asigura o urmărire atentă (interval de trei luni pentru persoanele HIV-pozitive și șase luni pentru persoanele HIV-negative), tratamentul cu 2,4 milioane de unități de penicilină benzatinică intramusculară săptămânal, timp de trei săptămâni, este esențial. Dacă semnele sau simptomele persistă sau reapar după tratamentul inițial sau dacă există o creștere de patru ori sau mai mare a titrurilor testelor non-treponemice, tratamentul nu a fost eficient sau pacientul a suferit o reinfectare. În aceste cazuri, trebuie efectuată testarea HIV, trebuie efectuată o puncție lombară (cu excepția cazului în care se confirmă reinfecția) și tratamentul trebuie reluat așa cum s-a indicat anterior.

2. Sifilis secundar

- Exantema maculopapular generalizado.
- Lesiones de mucosas, que incluyen parches y úlceras.

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Papule secretoare (condiloame) în zonele umede ale pielii .
- Limfadenopatie generalizată fără hipersensibilitate.
- Febră.
- Meningita, hepatita, osteita, artrita, irita.
- Treponeme abundente în racletele mucoase sau leziunile cutanate prin imunofluorescență sau microscopie în câmp întunecat.
- Testele serologice pentru sifilis sunt întotdeauna pozitive.

Informații generale și tratament

Stadiul secundar al sifilisului apare de obicei la câteva săptămâni - (sau până la șase luni) după apariția șancrului, când a existat o diseminare suficientă a *T. pallidum* pentru a induce semne sistemice (febră, limfadenopatie) sau leziuni infecțioase în alte locuri decât locul inoculării. Cele mai frecvente manifestări sunt leziunile cutanate și mucoase. Leziunile cutanate sunt maculare, papulare, pustulare sau foliculare, nepruriginoase (sau combinații ale oricăruia dintre aceste tipuri, dar *nu* veziculare), deși cea mai frecventă este erupția maculopapulară. Leziunile cutanate sunt aproape întotdeauna generalizate ; afectarea palmelor și tălpilor apare în 80% din cazuri (Fig. 34-2). Leziunile inelare asemănătoare cu tinea pedis pot fi observate la persoanele cu ten mai închis la culoare. Leziunile membranei mucoase pot include pete mucoase (Fig. 34-3), care pot fi localizate pe buze, gură, gât, organe genitale și anus. Leziunile specifice (**cu displazie plană** [Fig. 34-4]) sunt papule fuzionate, supurante, în zonele umede ale pielii și mucoaselor, uneori - confundate cu veruci genitale. Leziunile mucoaselor sunt extrem de infecțioase.

▲ **Figura 34-2.** Lesión por sífilis secundaria en la planta de los pies. (Cortesía del Dr. Gavin Hart, Public Health Image Library, CDC.)

▲ **Figura 34-3.** Placa mucosa sobre la lengua provocada por sífilis secundaria. (Cortesía de Kenneth Katz MD, MSc, MSCE.)

▲ **Figura 34-4.** Condiloma plano perianal provocado por sífilis secundaria. (Cortesía del Dr. Joseph Engelman, San Francisco City Clinic.)

Puede haber afectación de meninges (meningitis aséptica o basilar aguda), hígado, riñones, huesos y articulaciones, con la consecuente parálisis de pares craneales, ictericia, síndrome nefrótico y periostitis. También puede surgir alopecia (de aspecto apolillado) y uveítis.

Testele serologice pentru sifilis sunt pozitive în aproape toate cazurile (vezi mai sus, Sifilis primar). Leziunile umede ale pielii și mucoaselor prezintă adesea *T. pallidum* la microscopia cu câmp întunecat. Pleocitoza tranzitorie a lichidului cefalorahidian se observă în 30 până la 70% din cazurile de sifilis secundar, deși doar 5% prezintă reacții serologice pozitive în lichidul cefalorahidian. Pot fi prezente dovezi de hepatită sau nefrită (de tip complex imun). Complexele imune circulă în sânge și se depun pe pereții vaselor de sânge.

Leziunile cutanate pot fi confundate cu exanteme infecțioase, pitiriazis rozea și erupții medicamentoase (Fig. 34-5). Leziunile viscerale sugerează nefrită sau hepatită secundară altor cauze. Roșeața difuză a faringelui poate semăna cu alte forme de faringită.

Tratamentul este același ca în cazul sifilisului primar, cu excepția cazului în care există afectare a sistemului nervos central sau oftalmopatie, caz în care trebuie efectuată o puncție lombară și, dacă rezultatul este pozitiv, trebuie administrat același tratament ca și în cazul neurosifilisului (Tabelul 34-3). Consultați îngrijirea ulterioară și tratamentul contacților în secțiunea Sifilis primar.

▲ **Figura 34-5.** Erupción en glúteos y piernas asociada a sífilis secundaria. (Cortesía de J. Pledger, BSS/VD, Public Health Image Library, CDC.)

3. Sifilis latent precoce

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Absența semnelor fizice.
- Istoric de sifilis, cu tratament inadecvat.
- Teste serologice pozitive pentru sifilis.

► Informații generale și tratament

Sifilisul latent este faza clinic silențioasă din intervalul de după dispariția leziunilor secundare; este definită ca primul an după infecția primară. Sifilisul latent precoce poate recidiva ca sifilis secundar dacă nu este diagnosticat sau tratat corespunzător (vezi mai sus). Recidiva este aproape întotdeauna însoțită de creșterea titrurilor la testele serologice cantitative; de fapt, o creștere a titrului poate fi prima sau singura dovadă de recidivă. Aproximativ 90% din recidive apar în primul an după infecție. Fără tratament, o mică parte dintre pacienți pot progresa spre sifilis terțiar, deși cazurile severe sunt rare în Statele Unite.

Tratamentul și monitorizarea sunt aceleași ca în cazul sifilisului primar , cu excepția cazului în care există afectare a sistemului nervos central (Tabelul 34-3).

4. Sifilis latent târziu („ocult")

- No hay signos físicos.

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric de sifilis cu tratament inadecvat.
- Teste serologice pozitive pentru sifilis.

► Informații generale și tratament

După primul an de latență a sifilisului, se spune că pacientul se află în faza latentă târzie. Cu toate acestea, transmiterea la făt poate apărea în orice stadiu. Nu există (prin definiție) manifestări clinice în timpul fazei latente, iar singura constatare semnificativă de laborator este un test serologic pozitiv. Diagnosticul de sifilis latent este justificat numai atunci când pacientul a fost evaluat pentru neurosifilis așa cum este descris mai jos, studiile radiografice și examenul fizic nu prezintă dovezi de afectare cardiovasculară, iar testele fals pozitive pentru sifilis au fost excluse. Faza latentă poate dura de la luni până la o viață întreagă.

Tratamentul sifilisului latent este prezentat în Tabelul 34-3. Scopul schemei terapeutice pentru acest stadiu al bolii este de a preveni sechelele tardive. Dacă există dovezi de afectare a sistemului nervos central, trebuie efectuată o puncție lombară; dacă rezultatul este pozitiv, se administrează tratament pentru neurosifilis. Titrurile pot să nu scadă la fel de rapid după tratament ca în sifilisul incipient. Testele serologice non-treponemale trebuie repetate la șase, 12 și 24 de luni. Dacă titrurile cresc de patru ori sau dacă sunt prezente titruri ridicate, este necesar un tratament suplimentar.

Puede haber afectación de meninges (meningitis aséptica o basilar aguda), hígado, riñones, huesos y articulaciones, con la consecuente parálisis de pares craneales, ictericia, síndrome nefrótico y periostitis. También puede surgir alopecia (de aspecto apolillado) y uveítis.

Dacă nivelurile inițiale (>1:32) nu scad la un sfert după 12 până la 24 de luni sau dacă apar manifestări compatibile cu sifilisul, trebuie efectuat un test HIV și o puncție lombară, pe lângă repetarea tratamentului în funcție de stadiul bolii.

5. Sifilisul târziu (terțiar)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tumores infiltrativos de piel, huesos, hígado (gomas).
- Aortitis, aneurismas, regurgitación aórtica.
- Tulburări ale sistemului nervos central, inclusiv modificări meningovasculare și degenerative, parestezii, dureri înțepătoare, reflexe anormale, demență sau psihoză.

▲ **Figura 34-6.** Goma de la nariz provocada por una sífilis terciaria de larga duración. (Cortesía de J. Pledger, Public Health Image Library, CDC.)

► Generalități

Această etapă poate apărea oricând după sifilisul secundar, chiar și după ani de latență și este rar întâlnită în epoca modernă a antibioticelor. Leziunile tardive pot reprezenta, cel puțin parțial, o reacție de hipersensibilitate întârziată a țesutului la microorganism și sunt în general împărțite în două tipuri: 1) o reacție gumatoasă localizată cu debut relativ brusc și, în general, un răspuns rapid la tratament („sifilis benign tardiv") și 2) inflamație difuză cu debut mai gradual care afectează în mod caracteristic sistemul nervos central și arterele mari; este de obicei fatală dacă nu este tratată și oprită prin tratament. Gumele pot afecta orice zonă sau organ al corpului, dar cel mai adesea pielea sau oasele lungi. Bolile cardiovasculare se manifestă ca anevrism aortic, regurgitare aortică sau aortită. Pot apărea diverse forme de afectare difuză sau localizată a sistemului nervos central.

Sifilisul tardiv trebuie diferențiat de neoplasmele cutanate, hepatice, pulmonare, gastrice sau cerebrale, de alte forme de meningită și de leziunile neurologice primare.

Deși aproape orice țesut și organ poate fi afectat de sifilisul tardiv, următoarele sunt cele mai frecvente locații de afectare: pielea, membranele mucoase, scheletul, ochii, sistemul respirator, sistemul digestiv, sistemul cardiovascular și sistemul nervos.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Piele. Leziunile cutanate ale sifilisului tardiv sunt de două tipuri : 1) leziuni nodulare multiple care la un moment dat se ulcerează (sifilis malign) sau se rezolvă prin formarea de cicatrici atrofice pigmentate și 2) gumele solitare care încep ca noduli cutanați nedureroși și apoi cresc, aderă la pielea suprapusă și în cele din urmă se ulcerează (Fig. 34-6).

2. Membrane mucoase. Leziunile tardive ale membranelor mucoase sunt gume nodulare sau leucoplazii, care sunt foarte distructive pentru țesutul afectat.

3. Sistemul osos. Leziunile osoase sunt distructive, provocând periostită, osteită și artrită, cu eritem sau edem puțin sau deloc asociat, dar adesea cu mialgie și miozită marcate ale mușchilor din apropiere. Durerea este cea mai intensă noaptea.

4. Ochi. Leziunile oculare tardive includ irită gumatoasă, corioretinită, atrofie optică și paralizii ale nervilor cranieni, pe lângă leziunile sistemului nervos central.

5. Sistemul respirator. Implicarea respiratorie în sifilisul tardiv se datorează infiltratelor gumatoase din laringe, trahee și parenchimul pulmonar, producând densități pulmonare bine definite. Răgușeala, insuficiența respiratorie și respirația șuierătoare pot apărea secundar leziunii gumatoase în sine sau stenozei ulterioare care se dezvoltă cu cicatrici.

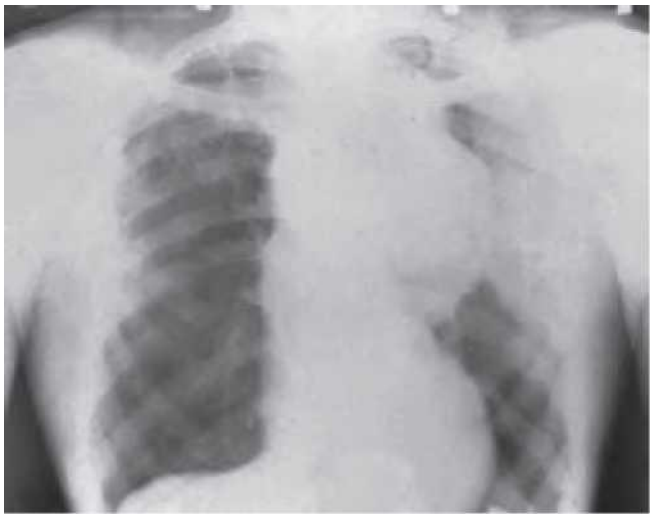
6. Sistem digestiv. Gumele care afectează ficatul produc *hepatopatie lobatică asimptomatică* , care este cel mai adesea benignă. Ocazional, tabloul clinic este similar cu cel al cirozei Laennec cauzate de hepatopatie. Implicarea gastrică poate consta în infiltrarea difuză a peretelui stomacal sau leziuni focale care pot fi confundate cu limfom sau carcinom la endoscopie și microscopie. Durerea epigastrică, sațietatea precoce, regurgitarea, eructațiile și pierderea în greutate sunt manifestări frecvente.

7. Sistemul cardiovascular. Leziunile cardiovasculare (10 până la 15% din complicațiile sifilisului tardiv) sunt de obicei progresive , invalidante și pun viața în pericol. Leziunile concomitente ale sistemului nervos central sunt frecvent observate. Afectarea aproape întotdeauna începe ca arterita porțiunii supracardiace a aortei și progresează către unul sau mai multe dintre următoarele: 1) stenoza orificiilor coronariene cu reducerea consecutivă a circulației coronariene, angină pectorală și infarct miocardic acut; 2) cicatrizarea valvelor aortice care duce la regurgitare aortică și, în cele din urmă, la insuficiență cardiacă congestivă; și 3) slăbirea peretelui aortic cu formarea de anevrism sacular (Fig. 34-7) și simptome de compresie asociate, cum ar fi disfagie, răgușeală, tuse bitonală, dureri de spate (eroziune vertebrală) și, ocazional, ruptură de anevrism. Infecțiile respiratorii recurente sunt frecvente din cauza compresiei asupra traheei și bronhiilor.

8. Sistem nervos (neurosifilis). Vezi secțiunea următoare.

► Tratament

Tratamentul sifilisului terțiar (după excluderea neurosifilisului) este același ca și cel al sifilisului latent tardiv (tabelul



▲ **Figura 34-7.** Anevrism sacular ascendent al aortei toracice în sifilisul terțiar. (Public Health Image Library, CDC.)

34-3). Testele serologice pozitive aproape niciodată nu inversează rezultatele . Dacă se consideră necesar, se poate administra un al doilea tratament cu penicilină. Nu există o metodă cunoscută de eradicare fiabilă a treponemelor în sifilisul în stadiu avansat la om. Spirochetele viabile sunt observate ocazional în ochi, lichidul cefalorahidian și alte locuri la persoanele cu sifilis care au primit un tratament „adecvat", dar afirmațiile despre capacitatea lor de a induce o boală progresivă sunt pur speculative.

În prezența anomaliilor neurologice sau ale lichidului cefalorahidian permanente , trebuie indicat tratamentul neurosifilisului. Evaluarea clinică și de laborator pretratament trebuie să includă examinări neurologice, oculare, cardiovasculare, psihiatrice și ale lichidului cefalorahidian.

6. Neurosifilis

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Poate apărea în orice stadiu al bolii.

► Trebuie luate în considerare atât tabloul clinic, cât și datele de laborator.

► Pacienții cu HIV sunt evaluați cu atenție, iar analiza lichidului cefalorahidian este luată în considerare în cazurile de simptome atipice sau în lipsa reducerii titrurilor serologice non-treponemice.

► Informații generale

Neurosifilisul poate apărea în orice stadiu al bolii ; poate fi o complicație progresivă, debilitantă și care pune viața în pericol. Pleocitoza în lichidul cefalorahidian este raportată la 10 până la 20% dintre pacienții cu sifilis primar. Sifilisul asimptomatic și meningovascular apare mai devreme (luni până la ani după infecție, uneori concomitent cu sifilisul primar și secundar) decât tabes dorsal și pareza generală (doi până la 50 de ani după infecție).

► Manifestări clinice

A. Clasificare

1. Neurosifilis asimptomatic. Această formă este caracterizată prin modificări ale lichidului cefalorahidian (serologie pozitivă, număr crescut de celule, uneori niveluri crescute de proteine) fără semne sau simptome de afectare neurologică. Există unele controverse cu privire la semnificația clinică a acestor anomalii ale LCR în absența simptomelor sau semnelor neurologice.

2. Sifilisul meningovascular este o formă caracterizată prin afectarea meningeală sau modificări ale structurilor vasculare cerebrale (sau ambele) care cauzează simptome de meningită acută sau cronică (cefalee, iritabilitate), paralizii ale nervilor cranieni (meningită bazilară), reflexe asimetrice, pupile neregulate cu reflexe de lumină și acomodare afectate și, atunci când sunt afectate vasele mari, accidente vasculare cerebrale. Lichidul cefalorahidian prezintă un număr crescut de celule (100 până la 1.000/µL), niveluri crescute de proteine și, de obicei, un test serologic pozitiv (LCR VDRL) pentru sifilis. Simptomele meningitei acute sunt rare în sifilisul tardiv.

3. Tabes dorsalis. Această formă corespunde unei degenerescențe cronice, progresive a parenchimului coloanelor posterioare ale măduvei spinării, a ganglionilor senzoriali posteriori și a rădăcinilor nervoase. Semnele și simptomele includ kinestezie și percepție vibrațiilor afectate, pupile Argyll Robertson (reacționează slab la lumină, dar bine la acomodare), hipotonie musculară și hiporeflexie. Kinestezia afectată are ca rezultat un mers cu bază largă și o incapacitate de a merge în întuneric. Pot apărea parestezii, analgezie sau dureri acute recurente în mușchii picioarelor (descrise ca „înțepătoare" sau „intermitente"). Atacurile sunt, de asemenea, frecvente în tabes dorsalis: gastrice, caracterizate prin dureri abdominale acute cu greață și vărsături (simulând un abdomen acut); laringiene, cu tuse paroxistică și dispnee; uretrale, cu spasme vezicale dureroase; și rectale și anale. Crizele pot începe brusc, pot dura ore până la zile și se pot opri brusc. Se observă, de asemenea, vezică neurogenă cu incontinență de revărsare. Ulcere trofice nedureroase se pot dezvolta peste punctele de presiune de pe picioare. Leziunile articulare apar ca urmare a lipsei de inervație senzorială (articulația Charcot, Fig. 34-8). Lichidul cefalorahidian poate avea un număr normal sau crescut de celule (3 până la 200/µL), niveluri crescute de proteine și rezultate variabile ale testelor serologice.

4. Pareză generală. Aceasta este o afectare extinsă a cortexului cerebral, cu debut gradual al simptomelor. Concentrarea este de obicei afectată și se observă pierderi de memorie, dizartrie, tremor al degetelor și buzelor, iritabilitate și dureri de cap ușoare. Cea mai izbitoare caracteristică este schimbarea de personalitate; pacientul devine ciufulit, iresponsabil, confuz și psihotic. Constatările lichidului cefalorahidian seamănă cu cele din tabes dorsal. Combinațiile diferitelor forme de neurosifilis (în special tabes dorsal și pareze) nu sunt neobișnuite.

B. Date de laborator

Vezi testele serologice pentru sifilis de mai sus; aceste teste trebuie efectuate și în cazurile de suspiciune de neurosifilis.

▲ **Figura 34-8.** Artropatie neuropatică (articulația Charcot) cauzată de sifilis terțiar. (Prin amabilitatea lui Susan Lindsley, Public Health Image Library, CDC.)

1. Indicații pentru puncție lombară. Este de o importanță capitală prevenirea neurosifilisului prin diagnosticare promptă, tratament adecvat și monitorizare a sifilisului incipient. Indicațiile pentru puncție lombară variază în funcție de stadiul bolii și de statusul imunitar al gazdei. În sifilisul incipient (sifilis primar și secundar și sifilis latent incipient cu o durată mai mică de un an), *are loc invazia sistemului nervos central de către T. pallidum,* aproape întotdeauna cu anomalii ale lichidului cefalorahidian, dar neurosifilisul este rar la pacienții care au primit tratamentul standard descris mai sus. Prin urmare, cu excepția cazului în care există semne și simptome clinice de neurosifilis sau deteriorare oftalmologică (uveită, neuroretinită, neurită optică, irită), puncția lombară nu este recomandată ca parte a evaluării de rutină a sifilisului incipient. În sifilisul latent, decizia de a efectua o puncție lombară trebuie individualizată. Puncția lombară de rutină nu este indicată la toți indivizii, deoarece oferă informații limitate, iar datele influențează rareori deciziile de tratament. Totuși, analiza lichidului cefalorahidian este recomandată în sifilisul în stadiu avansat dacă sunt prezente semne și simptome neurologice sau oftalmologice, tratamentul este altul decât penicilina, pacientul este HIV-pozitiv (vezi secțiunea următoare), există dovezi de eșec al tratamentului (vezi analiza anterioară) sau există dovezi de sifilis terțiar activ (de exemplu, aortită, irită, atrofie optică, prezența gumelor). Unii experți recomandă, de asemenea, în mod curent puncția lombară pentru toate persoanele cu sifilis latent dacă titrul seric de anticorpi nontreponemici este >1:32 sau numărul de CD4 este <350/μL la persoanele infectate cu HIV.

2. Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR). Constatările LCR în neurosifilis sunt variabile. În cazurile „clasice", există o creștere a proteinelor totale, pleocitoză limfocitară și un test de reagină în LCR (VDRL) pozitiv. Titrul seric non-treponemal va fi reactiv în majoritatea cazurilor. În stadiile avansate ale sifilisului, pot apărea analize normale ale LCR în prezența infecției, dar acest lucru este neobișnuit. Testele de reagină fals pozitive apar rareori în LCR; un test pozitiv confirmă prezența neurosifilisului. Deoarece VDRL în LCR poate fi negativ în 30 până la 70% din cazurile de neurosifilis, *un test negativ nu exclude neurosifilisul.* FTA-ABS în LCR este utilizat ocazional; este un test foarte sensibil, dar îi lipsește specificitatea, iar unele...

► Tratament

Recomandările tipice pentru tratamentul neurosifilisului includ doze mari de penicilină cu acțiune scurtă pentru a obține o penetrare mai bună și concentrații mai mari de medicament în lichidul cefalorahidian (LCR), ideal cu penicilină benzatinică (Tabelul 34-3). Din cauza îngrijorărilor că organismele cu diviziune lentă pot persista după doar 10 până la 14 zile de tratament, mulți experți recomandă administrarea ulterioară a 2,4 milioane de unități de penicilină benzatinică intramusculară o dată pe săptămână, timp de trei săptămâni, ca terapie suplimentară . Există unele dovezi care susțin utilizarea ceftriaxonei în acest mod, dar deoarece alte scheme terapeutice pentru neurosifilis nu au fost studiate în mod adecvat, pacienții cu antecedente de reacție mediată de IgE la penicilină ar trebui să fie supuși unor teste cutanate pentru a verifica dacă există alergie la penicilină și, dacă este pozitiv, pentru desensibilizare.

Toți pacienții tratați pentru neurosifilis trebuie să fie supuși unor teste serologice non-treponemale la fiecare trei luni. Ghidurile Centrelor *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (CDC) recomandă examinarea lichidului cefalorahidian la intervale de șase luni până când numărul de celule din lichidul cefalorahidian (LCR) este normal; cu toate acestea, datele sugerează că, la unii pacienți, normalizarea titrurilor serice este un substitut acceptabil pentru un răspuns în LCR. În general, numărul de leucocite din LCR și VDRL în LCR se normalizează mai rapid (de obicei în decurs de 12 luni) decât concentrația de proteine din LCR, care poate rămâne anormală pentru perioade mai lungi de timp. Dacă titrurile serice non-treponemale nu se normalizează, analiza LCR trebuie repetată. Se poate administra un al doilea tratament cu penicilină dacă numărul de celule din LCR nu a scăzut în șase luni sau este normal în doi ani.

7. Sifilisul la pacienții infectați cu HIV

Sifilisul este frecvent întâlnit în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV. Unele date sugerează că coinfecția cu sifilis este asociată cu o creștere a încărcăturii virale HIV și o scădere a numărului de celule CD4, care se normalizează odată cu tratamentul. Cercetătorii dintr-un studiu prospectiv de cohortă efectuat pe persoane infectate cu HIV nu au raportat nicio relație între progresia HIV și coinfecția cu sifilis. Cu toate acestea, pentru o îngrijire optimă a pacientului și pentru a preveni transmiterea către parteneri, ghidurile pentru îngrijirea de bază a pacienților infectați cu HIV recomandă supravegherea de rutină a sifilisului.

Interpretarea testelor serologice ar trebui să fie aceeași pentru persoanele cu date HIV-pozitive și HIV-negative. Deși au fost raportate răspunsuri serologice neobișnuite la persoanele HIV-pozitive, inclusiv titruri ridicate la testele non-treponemice, apariția tardivă a titrurilor pozitive și rezultate fals negative, răspunsul serologic la aproape toți acești pacienți este similar cu cel al persoanelor neinfectate. Unii autori recomandă ca toți bărbații HIV-pozitivi să fie supuși screeningului RPR sau VDRL de două ori pe an pentru a identifica infecția latentă, deoarece stabilirea unui istoric serologic poate evita punctiile lombare inutile necesare în cazurile de sifilis latent de durată necunoscută.

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

Puede haber afectación de meninges (meningitis aséptica o basilar aguda), hígado, riñones, huesos y articulaciones, con la consecuente parálisis de pares craneales, ictericia, síndrome nefrótico y periostitis. También puede surgir alopecia (de aspecto apolillado) y uveítis.

Tratamentul pacienților cu HIV și sifilis primar sau secundar este același ca și pentru persoanele fără virus. Din cauza îngrijorărilor legate de caracterul adecvat al acestui regim de tratament , unii experți recomandă tratamentul adjuvant cu 2,4 milioane de unități de penicilină benzatinică intramusculară, săptămânal, timp de trei săptămâni, în loc de un regim cu doză unică. Cu toate acestea, în ciuda raportărilor ocazionale de neurosifilis care se dezvoltă la persoanele infectate cu HIV, în ciuda tratamentului adecvat pentru boala incipientă, majoritatea pacienților cu HIV și sifilis primar sau secundar răspund corespunzător la schemele terapeutice recomandate în prezent. În toate cazurile, trebuie efectuată o urmărire clinică și serologică atentă la trei, șase, nouă, 12 și 24 de luni. Pacienții cu HIV și sifilis latent tardiv, sifilis de durată necunoscută și neurosifilis ar trebui să primească același tratament ca și persoanele HIV-negative, cu urmărire la șase, 12, 18 și 24 de luni. Un studiu efectuat pe pacienți de la o clinică HIV din Baltimore a observat că terapia antiretrovirală are o rată de eșec mai mică după tratamentul sifilisului. Diagnosticul neurosifilisului la persoanele infectate cu HIV este complicat deoarece anomaliile lichidului cefalorahidian (LCR) sunt frecvente și pot fi cauzate de neurosifilis sau de infecția cu HIV în sine. Semnificația acestor anomalii este necunoscută, iar constatări similare sunt adesea observate la persoanele HIV-negative cu sifilis primar sau secundar. Prin urmare, deși unii medici recomandă analiza LCR în toate cazurile de sifilis HIV-pozitive, testul poate să nu fie necesar la persoanele cu boală în stadiu incipient și un examen neurologic normal. În schimb, o puncție lombară trebuie efectuată la pacienții HIV-pozitivi cu sifilis latent tardiv sau nediagnosticat, în prezența semnelor neurologice sau atunci când tratamentul eșuează. Un studiu a constatat că pacienții HIV-pozitivi cu titruri de anticorpi non-treponemici >1:32 au avut un risc de șase ori mai mare de a dezvolta neurosifilis, iar cei cu un număr de CD4 <350 celule/µL au avut un risc de trei ori mai mare, sugerând că puncția lombară ar trebui efectuată și la aceste subgrupuri. După tratament, numărul de leucocite din lichidul cefalorahidian (LCR) ar trebui să se normalizeze în decurs de 12 luni, indiferent de statutul HIV, în timp ce testul VDRL în LCR are nevoie de mai mult timp pentru a se normaliza la persoanele infectate cu HIV, în special la cele cu număr de CD4 <200 celule/µL. Așa cum s-a discutat anterior, aceleași criterii pentru eșecul tratamentului se aplică atât pacienților HIV-pozitivi, cât și celor HIV-negativi, care utilizează aceleași scheme de tratament.

Întrucât experiența clinică în tratarea pacienților infectați cu HIV cu sifilis se bazează pe scheme de tratament cu penicilină, există puține opțiuni pentru tratarea pacienților cu alergii la penicilină. Schemele de tratament pe bază de doxiciclină sau tetraciclină pot fi utilizate pentru sifilis primar, secundar, latent precoce, latent tardiv și latent de durată necunoscută, cu precauție și monitorizare atentă. Pentru neurosifilis, schemele de tratament pe bază de penicilină sunt cele mai bune, deși pot fi necesare teste cutanate și desensibilizare; informațiile despre ceftriaxonă sunt foarte limitate.

8. Sifilis în timpul sarcinii

Toate femeile însărcinate ar trebui să fie supuse unui test serologic non-treponemal pentru sifilis la prima vizită prenatală. La cele suspectate a prezenta un risc crescut de sifilis sau în grupuri cu o prevalență ridicată a bolii, este esențial să se efectueze teste non-treponemale suplimentare în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină , la 28 de săptămâni și din nou la naștere. Statusul serologic al tuturor femeilor care au născut trebuie cunoscut înainte de externarea din spital. Toate femeile seropozitive sunt considerate infectate și primesc farmacoterapie, cu excepția cazului în care este documentat medical un tratament anterior cu o scădere a titrului de anticorpi.

Singurul tratament acceptabil pentru sifilis în timpul sarcinii este penicilina, administrată în doze adecvate stadiului bolii (vezi mai sus). Penicilina previne sifilisul congenital în 90% din cazuri, chiar și atunci când tratamentul este administrat în stadii ulterioare ale sarcinii. Tetraciclina și doxiciclina sunt contraindicate în timpul sarcinii. Eritromicina nu trebuie utilizată deoarece nu eradică infecția de la făt și există puține dovezi care să susțină utilizarea ceftriaxonei sau azitromicinei. În consecință, femeile cu antecedente de alergie la penicilină trebuie să fie supuse unor teste cutanate și desensibilizări, dacă este necesar.

Nou-născutul este evaluat imediat, așa cum se menționează mai jos, la vârsta de șase până la opt săptămâni.

9. Sifilis congenital

Sifilisul congenital este o infecție transplacentară care apare la sugarii mamelor netratate sau tratate inadecvat. Constatările fizice la naștere sunt destul de variabile. Sugarul poate prezenta semne multiple sau minime, sau chiar deloc, până la vârsta de șase până la opt săptămâni (formă târzie). Cele mai frecvente constatări implică membranele mucoase și pielea, inclusiv o erupție maculopapulară, condiloame, pete mucoase și secreții nazale seroase (salivare nazală). Aceste leziuni sunt infecțioase; * *T. pallidum** poate fi ușor observat* la microscop și este esențială izolarea sugarului. Alte constatări frecvente includ hepatosplenomegalie, anemia și osteocondrita. Aceste leziuni active inițiale se vindecă în cele din urmă, iar dacă boala nu este tratată, produc stigmatele caracteristice sifilisului: keratită interstițială , dinți Hutchinson, tibie sabre, nas în șa, surditate și afectarea sistemului nervos central.

Testele serologice negative la naștere, atât la mamă, cât și la sugar, indică de obicei că nou-născutul nu este infectat. Cu toate acestea, o infecție recentă în apropierea momentului nașterii poate produce rezultate negative ale testelor, deoarece nu a existat suficient timp pentru dezvoltarea unui răspuns serologic. Prin urmare, trebuie menținut un indice ridicat de suspiciune la sugarii cu simptome cu debut tardiv, în ciuda testelor serologice negative la naștere, în special la cei născuți din mame cu risc crescut (HIV-pozitive, consumatori de droguri ilicite). Trebuie obținută o probă de sânge de la toți sugarii mamelor cu titruri pozitive de anticorpi nontreponemici și treponemici pentru testarea RPR sau VDRL; dacă aceste teste sunt pozitive, un pediatru trebuie să efectueze o evaluare suplimentară și să inițieze tratamentul pentru nou-născut.

► Când să se facă referire

Consultarea cu departamentul local de sănătate publică poate ajuta la obținerea tuturor rezultatelor serologice pozitive pentru sifilis și ar putea fi utilă în cazurile complicate sau atipice.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Femeile însărcinate cu sifilis și alergie reală la penicilină trebuie spitalizate pentru desensibilizare și tratament .
- Femeile cu sarcină avansată tratate pentru sifilis în stadiu incipient trebuie ținute sub supraveghere ambulatorie atentă sau spitalizate, deoarece reacția Jarisch-Herxheimer poate induce travaliu prematur.
- Pacienții cu neurosifilis trebuie aproape întotdeauna spitalizați pentru tratament cu penicilină apoasă.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală, 2006. MMWR Recomm Rap. 2006 4 august;55(RR-11):1-94. [PMID: 16888612]
Fenton KA și colab. Sifilisul infecțios în mediile cu venituri mari în secolul XXI. Lancet Infect Dis. 2008 Apr;8(4):244-53. [PMID: 18353265]
Hildreth CJ și colab. Pagina pacientului JAMA. Sifilis. JAMA. 18 februarie 2009;301(7): 792. [PMID: 19224758]
Kent ME și colab. Reexaminarea sifilisului: o actualizare privind epidemiologia,

manifestările clinice și gestionarea. Ann Pharmacother. 2008 Feb;42(2): 226-36. [PMID: 18212261]
Marra CM și colab. Normalizarea titrului seric de reagină plasmatică rapidă prezice normalizarea lichidului cefalorahidian și a anomaliilor clinice după tratamentul neurosifilisului. Clin Infect Dis. 1 octombrie 2008;47(7):893-9. [PMID: 18715154]
Weintrob AC și colab. Coinfecția cu sifilis nu afectează progresia bolii HIV . Int J STD AIDS. Ianuarie 2010;21(1):57-9. [PMID: 19933204]

TREPONEMATOSIS TRANSMITIDAS POR UNA VÍA NO SEXUAL

, o varietate de boli treponemale, altele decât sifilisul, apar endemic . Aceste boli se disting de boala cauzată *de T. pallidum* prin transmiterea lor non-sexuală, incidența relativ ridicată în anumite zone geografice și la copii și tendința lor de a produce manifestări viscerale mai puțin severe. Ca și în cazul sifilisului, microorganismele pot fi demonstrate în leziunile infectate folosind microscopia în câmp întunecat sau imunofluorescența, dar nu pot fi cultivate în medii artificiale; testele serologice pentru sifilis sunt pozitive; bolile au stadii primare, secundare și uneori terțiare; iar penicilina este medicamentul ideal pentru tratamentul lor. Există dovezi că infecția cu aceste microorganisme poate conferi rezistență parțială la sifilis și invers. Tratamentul cu penicilină în dozele adecvate pentru sifilisul primar (de exemplu, 2,4 milioane de unități de penicilină benzatinică G intramusculară) vindecă, în general, orice stadiu al treponematozelor non-sexuale.

În cazurile de hipersensibilitate la penicilină, se recomandă de obicei tetraciclina ca alternativă, 500 mg administrată oral la fiecare 6 ore, timp de 10 până la 14 zile.

YAMAHA (RAWBERRY)

Framboesia este o boală contagioasă, specifică în mare parte regiunilor tropicale și cauzată de subspecia *pertenuă* de **T. pallidum**. Se caracterizează prin leziuni granulomatoase ale pielii, membranelor mucoase și oaselor. Framboesia este rareori fatală, deși fără tratament poate duce la dizabilitate cronică și desfigurare. Se dobândește prin contact direct, non-sexual, de obicei în copilărie, deși poate apărea la orice vârstă. Framboesia primară, o papulă nedureroasă care ulterior se ulcerează, apare la trei până la patru săptămâni după expunere și este adesea asociată cu limfadenopatie regională. Șase până la doisprezece săptămâni mai târziu, apar leziuni secundare, constând în papiloame ridicate și papule care exudă material extrem de infecțios și durează câteva săptămâni sau ani. Leziunile dureroase, ulcerate, de pe tălpile picioarelor sunt frecvente și se numesc framboesie asemănătoare crabului din cauza tulburărilor de mers rezultate. Ocazional, se dezvoltă leziuni gumatoase în stadiu avansat, cu distrugerea țesuturilor care afectează suprafețe mari de piele și țesut subcutanat. Efectele tardive ale framboeziei, inclusiv modificările osoase, scurtarea degetelor și contracturile, pot fi confundate cu modificări similare observate în lepră.

Implicarea sistemului nervos central, a inimii sau a altor organe interne este foarte rară. Consultați paragrafele precedente pentru o descriere a tratamentului.

BOALA PINTO

Pinto este o spirochetoză netransmisibilă pe cale sexuală, cauzată de *Treponema carateum.* Este endemică în zonele rurale din America Latină, în special Mexic, Columbia și Cuba, precum și în unele regiuni ale Pacificului. O papulă eritematoasă primară, neulcerativă, se dezvoltă treptat într-o placă papuloscuamoasă care prezintă o varietate de modificări de culoare (ardezie, liliac, negru). Leziunile secundare imită leziunea primară și apar în anul următor. Leziuni noi apar succesiv, pe lângă cele vechi; acestea sunt mai frecvente la nivelul extremităților și ulterior suferă atrofie și depigmentare. În unele cazuri, pe tălpile picioarelor și palmele apar modificări pigmentare și pete atrofice, cu sau fără hiperkeratoză, care sunt imposibil de distins de framboesia de tip crab. Implicarea sistemului nervos central sau cardiovasculară este foarte rar observată în stadiile ulterioare ale infecției. Consultați paragrafele precedente pentru o descriere a tratamentului.

SIFILIS ENDEMIC

Sifilisul endemic este o infecție acută sau cronică cauzată de subspecia **T. pallidum* endemicum.* A fost raportată în mai multe țări, în special în vestul Mediteranei, unde este cunoscută sub denumirile locale: *bejel* în Siria, Arabia Saudită și Irak și *dichuchwa*, *njovera* și *siti* în Africa. Apare și în Asia de Sud-Est.

Formele locale au caracteristici distinctive. Leziunile umede, ulcerate ale pielii sau mucoasei orale sau nazofaringiene sunt cele mai frecvente manifestări. Limfadenopatia generalizată și leziunile osoase și cutanate secundare și terțiare sunt, de asemenea, frecvente. Durerea profundă la nivelul picioarelor sugerează periostită sau osteomielită. În stadiile ulterioare ale bolii, pot apărea leziuni gumatoase distructive, similare cu cele observate în framboesie, provocând pierderea cartilajului și deformarea în sabie a tibiei. Implicarea sistemului nervos central și a sistemului cardiovascular este rară. Consultați paragrafele precedente pentru o descriere a tratamentului.

Farnsworth N și colab. Treponematoza endemică: revizuire și actualizare. Clin Dermatol. Mai-Iunie 2006;24(3):181-90. [PMID: 16714199]
Rinaldi A. Framboesia: o a doua (și poate ultima?) șansă de eradicare. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(8):e275. [PMID: 18846236]

SPIRALE DIVERSE

FEBRĂ RECURENTA

Febra recidivantă este endemică în multe părți ale lumii. Principalul rezervor sunt rozătoarele, care servesc drept sursă de infecție transmisă de căpușe (de exemplu, ornithodores). Microorganismele infecțioase sunt spirochetele din genul *Borrelia.* Infecția apare în două forme: transmisă de căpușe sau transmisă de păduchi. Febra recidivantă transmisă de căpușe poate fi transmisă transovarian de la o generație de căpușe la alta. Oamenii se pot infecta prin mușcături de căpușe sau prin frecarea țesutului zdrobit al căpușei sau a fecalelor în rana cauzată de mușcătură. Febra recidivantă transmisă de căpușe este endemică, dar nu se transmite de la persoană la persoană. Distribuția și incidența sezonieră a bolii sunt determinate de ecologia căpușelor în diferite zone. *Borrelia a primit diferite denumiri de specii (sau tulpini)* în diferite părți ale lumii, unde microorganismele sunt transmise de diferite căpușe. În Statele Unite, căpușele infectate se găsesc în vest, în special în zonele muntoase, dar cazurile clinice sunt mai puțin frecvente la oameni.

Forma transmisă prin păduchi este întâlnită în principal în țările în curs de dezvoltare. Epidemii mari pot apărea în populațiile infestate cu păduchi, iar transmiterea este facilitată de supraaglomerare, malnutriție și vreme rece.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Există un debut brusc de febră, frisoane, tahicardie, greață și vărsături, dureri articulare și dureri de cap severe. Pot apărea hepatomegalie și splenomegalie, precum și diverse tipuri de erupții

cutanate (maculare, papulare, petești), care aproape întotdeauna apar la sfârșitul perioadei febrile. Delirul se manifestă prin febră mare și există diverse anomalii neurologice și psihiatrice. Atacul se termină de obicei brusc după trei până la zece zile. După un interval de una până la două săptămâni, apare o recidivă, dar este de obicei oarecum mai ușoară. Pot exista trei până la zece recidive înainte de recuperarea după boala transmisă de căpușe, în timp ce boala transmisă de păduchi este asociată cu doar una sau două recidive.

B. Date de laborator

În timpul crizelor febrile, în frotiurile de sânge colorate cu coloranți Wright sau Giemsa se observă spirochete mari. Aceste microorganisme pot fi cultivate pe medii speciale , dar își pierd rapid patogenitatea. Spirochetele se pot multiplica la șobolanii sau șoarecii injectați și pot fi observate în sângele acestora.

de Borrelia apar în timpul bolii; uneori, testul Weil-Felix pentru rickettsioze și testele serologice non-treponemale pentru sifilis pot da rezultate fals pozitive. Infecția *cu B. recurrentis* poate provoca rezultate fals pozitive la testele de anticorpi fluorescenți indirecți și imunoblot pentru *Borrelia burgdorferi,* iar în unele cazuri, se pune un diagnostic greșit de boală Lyme. Anomalii ale lichidului cefalorahidian apar la persoanele cu afectare meningeală. Anemia ușoară și trombocitopenia sunt frecvente, dar numărul de leucocite tinde să fie normal.

Diagnostic diferențial

Manifestările febrei recurente pot fi confundate cu cele ale malariei, leptospirozei, meningococcemiei, febrei galbene, tifosului sau febrei mușcăturii de șobolan.

► Prevenirea

Prevenirea mușcăturilor de căpușe (așa cum este descrisă în secțiunea despre rickettsioze) și implementarea procedurilor de îndepărtare a păduchilor aplicabile grupurilor mari ajută la prevenirea bolii . Artropodele vectore ar trebui controlate acolo unde este posibil.

Măsurile profilactice post-expunere cu doxiciclină 200 mg administrată oral în prima zi și 100 mg zilnic timp de patru zile s-au dovedit a preveni reapariția febrei urmate de înțepături de căpușe în zonele cu endemism ridicat.

► Tratament

O singură doză de tetraciclină sau eritromicină, 0,5 g administrată oral, sau penicilină G cu procaină, 400.000 până la 600.000 de unități administrată intramuscular, este probabil un tratament adecvat pentru febra recurentă transmisă de păduchi. Din cauza ratelor mai mari de recurență, boala transmisă de căpușe se tratează cu 0,5 g de tetraciclină sau eritromicină, administrată oral la fiecare 6 ore, timp de 5 până la 10 zile. Dacă se suspectează afectarea sistemului nervos central, trebuie administrate intravenos 3 milioane de unități de penicilină G la fiecare 4 ore sau ceftriaxonă 1 g intravenos, timp de 10 până la 14 zile. Reacțiile Jarisch-Herxheimer sunt frecvente după tratament și pot pune viața în pericol; prin urmare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape. Există dovezi că administrarea de anticorpi împotriva TNF înainte de antibiotic este o modalitate eficientă de a preveni reacția.

► Prognoză

Rata generală a mortalității este de obicei în jur de 5%. Decesele sunt mai frecvente la vârstnici, pacienți debilitați sau la cei foarte tineri. Prin tratament, criza inițială este scurtată, iar recăderile dispar în mare măsură.

Dworkin MS și colab. Febră recidivantă transmisă de căpușe. Infect Dis Clin North Am. 22 septembrie 2008 (3): 449-68. [PMID: 18755384]

Hasin T și colab. Tratament post-expunere cu doxiciclină pentru prevenirea febrei recidivante transmise de căpușe. N Engl J Med. 13 iulie 2006;355(2):148-55. [PMID: 16837678]

Febra mușcăturilor de șobolan

Febra mușcăturii de șobolan este o boală infecțioasă rară, acută, cauzată de treponemul *Spirillum minus* (Asia), descris în această secțiune, sau de bacteria *Streptobacillus moniliformis* (America de Nord). Se transmite oamenilor prin mușcătura unui șobolan. Locuitorii cartierelor sărace infestate cu șobolani și lucrătorii din laboratoare prezintă cel mai mare risc.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

infecțiile *cu Spirillum* , mușcătura inițială de șobolan se vindecă rapid, cu excepția cazului în care există o infecție secundară, dar una sau mai multe săptămâni mai târziu, locul se inflamează, se induriză și devine dureros; capătă o nuanță violet închis și se poate ulcera. Sunt prezente limfangita și limfadenita regională, împreună cu febră, frisoane, stare generală de rău, mialgie, artralgie și cefalee. Poate fi prezentă și splenomegalie. În multe cazuri, apare o erupție maculopapulară roșiatică-brună dispersată pe trunchi și extremități și poate fi prezentă artrită sinceră.

După câteva zile, simptomele locale și sistemice dispar, pentru a reapărea doar câteva zile mai târziu. Acest model recurent de alternare a febrei timp de trei până la patru zile cu perioade afebrile care durează trei până la nouă zile poate persista timp de săptămâni. Cu toate acestea, celelalte manifestări reapar de obicei doar în timpul primelor recidive. O complicație rară a infecției este endocardita.

B. Date de laborator

Leucocitoza este adesea prezentă, iar testele non-treponemale pentru sifilis dau în general rezultate fals pozitive. Microorganismul este identificat prin microscopie în câmp întunecat a exudatului ulcerului sau a aspiratului ganglionilor limfatici; se observă cel mai adesea după inocularea unui animal de laborator cu exudatul sau sângele pacientului. Agentul patogen nu a fost cultivat în medii artificiale.

Diagnostic diferențial

Febra indusă de mușcătura de șobolan trebuie diferențiată de - limfadenita indusă de mușcătura de șobolan și de erupția cutanată cauzată de febra streptobacilară. Clinic, artrita severă și mialgiile observate în boala streptobacilară apar rareori în asociere cu *S. minus.* Diferențierea fiabilă necesită fie creșterea titrurilor de aglutinine împotriva *Streptobacillus moniliformis* , fie izolarea organismului cauzal. Identificarea organismului cauzal permite, de asemenea, excluderea tularemiei, rickettsiozei, infecțiilor *cu Pasteurella multocida* și febrei recurente.

► Tratament

Penicilina se administrează timp de 10 până la 14 zile. În faza acută a bolii, se utilizează calea intravenoasă (1 până la 2 milioane de unități la fiecare 4 până la 6 ore), iar odată ce se constată ameliorarea, tratamentul se completează cu penicilină V orală, 500 mg la fiecare 6 ore, timp de 10 până la 14 zile. Pentru pacienții cu alergie la penicilină, se poate utiliza tetraciclină, 500 mg oral la fiecare 6 ore, sau doxiciclină, 100 mg la fiecare 12 ore.

► Prognoză

Rata mortalității raportată de aproape 10% ar trebui să scadă drastic

cu un diagnostic prompt și un tratament antimicrobian.

Elliot SP. Febra mușcăturilor de șobolan și *Streptobacillus moniliformis*. Clin Microbiol Rev. 2007 ian;20(1):13-22. [PMID: 17223620]

LEPTOSPIROZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Boala clinică poate varia de la asimptomatică până la boală hepatică și renală letală.

► Leptospiroza anicterică este cea mai frecventă și ușoară formă a bolii.

► Leptospiroza icterică (sindromul Weil) este caracterizată prin insuficiență renală și hepatică, o stare mentală anormală și pneumonie hemoragică și are o rată a mortalității de 5 până la 40%.

► Generalități

Leptospiroza este o infecție treponemică acută și adesea severă care afectează frecvent ficatul sau alte organe; este cauzată de mai multe specii din genul *Leptospira interrogans*. Boala are o distribuție la nivel mondial și se numără printre cele mai frecvente boli zoonotice. Leptospirele sunt de obicei transmise oamenilor prin ingerarea de alimente și băuturi contaminate cu urina animalului rezervor. Microorganismul poate pătrunde și prin leziuni minore ale pielii și, eventual, prin conjunctivă. Au fost raportate cazuri după activități recreative, cum ar fi înotul sau raftingul în ape contaminate, iar cazuri ocupaționale au fost identificate în rândul persoanelor care lucrează în canalizare, orezării, abatoare și agricultură. Au fost observate cazuri sporadice în mediul urban în rândul persoanelor fără adăpost expuse la urină de șobolan. Perioada de incubație este de două până la 20 de zile.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Leptospiroza anicterică , cea mai frecventă și mai ușoară formă a bolii, este de obicei bifazică. Faza inițială sau „septimică" începe cu o febră bruscă de 39 până la 40°C, frisoane, dureri abdominale, dureri de cap severe și mialgie, în special în mușchii gambei. Poate fi prezentă o sufuzie conjunctivală pronunțată. Leptospirele pot fi izolate din sânge, lichidul cefalorahidian și țesuturi. După o perioadă de una până la trei zile de ameliorare a simptomelor și absență a febrei, începe a doua fază sau „imună". Leptospirele nu se găsesc în sânge sau lichidul cefalorahidian, dar sunt prezente în rinichi și apar anticorpi specifici. Se observă o recurență a simptomelor, ca în prima fază a bolii, odată cu debutul meningitei. Se pot dezvolta uveită (unilaterală sau bilaterală, afectând adesea întregul tract uveal), erupție cutanată și limfadenopatie. O manifestare foarte rară, dar gravă, este pneumonia hemoragică. Boala se vindecă spontan în patru până la 30 de zile, iar recuperarea completă este norma.

Leptospiroza icterică (sindromul Weil) este cea mai severă formă a bolii și se caracterizează prin insuficiență renală și hepatică, stare mentală alterată, pneumonie hemoragică, hipotensiune arterială și o rată a mortalității de 5 până la 40%. Semnele și simptomele sunt adesea continue și nu bifazice.

Leptospiroza cu icter trebuie diferențiată de hepatită și de febra galbenă și recidivantă.

B. Date de laborator

Numărul de leucocite poate fi normal sau poate crește până la 50.000/µL, cu predominanță a neutrofilelor. Urina conține bilă, proteine , cilindri și eritrocite. Oliguria este frecventă, iar uremia este prezentă în cazurile severe. Niveluri crescute de bilirubină și aminotransferază se observă în 75% din cazuri, precum și creatinină crescută în 50% (>1,5 mg/100 ml). La pacienții cu afectare meningeală, microorganismele pot fi observate în lichidul cefalorahidian în primele 10 zile de boală. În stadiile incipiente, agentul patogen poate fi identificat prin microscopie în câmp întunecat a sângelui (un test care necesită experiență, deoarece rezultatele fals pozitive sunt frecvente în mâinile neexperimentate) sau prin cultură pe un mediu semisolid (de exemplu, EMJH Fletcher). Culturile necesită una până la șase săptămâni pentru a deveni pozitive. Microorganismul poate prolifera, de asemenea, în urină din a zecea zi până în a șasea săptămână. Diagnosticul se stabilește cu teste serologice, dintre care mai multe sunt disponibile comercial. Testele de aglutinare (microscopice, folosind agenți patogeni vii, și macroscopice, folosind antigene) devin pozitive la șapte până la zece zile de la debutul bolii, ating vârful în trei până la patru săptămâni și pot persista la concentrații mari timp de mulți ani. Din acest motiv, trebuie demonstrată o creștere de patru ori a titrului sau o creștere mai mare pentru a stabili un diagnostic. Testele de aglutinare sunt dificil de efectuat și necesită personal instruit. Sunt disponibile și hemaglutinarea indirectă, testul imunoenzimatic (EIA) și testul imunosorbent legat de enzime (ELISA). Testul IgM EIA este deosebit de util pentru stabilirea unui diagnostic la timp, deoarece este pozitiv încă de la două zile de la debutul bolii, perioadă în care manifestările clinice pot fi nespecifice, și are o sensibilitate și o specificitate extrem de ridicate (93%). Metodele de reacție în lanț a polimerazei (PCR) (în prezent în curs de investigare) par a fi sensibile și specifice și sunt pozitive la începutul bolii, capabile să detecteze ADN-ul leptospiric în sânge, urină, lichidul cefalorahidian și umoarea apoasă. Nivelurile serice de creatin kinază (CK) sunt de obicei crescute la persoanele cu leptospiroză și sunt normale la cele cu hepatită.

Complicații

Miocardita, meningita aseptică, insuficiența renală și infiltratele pulmonare cu hemoragie nu sunt frecvente, dar reprezintă cauza obișnuită a decesului. Iridociclita este posibilă.

► Prevenirea

alimentelor și apei potențial contaminate .

Profilaxia cu doxiciclină, 200 mg oral, o dată pe săptămână, poate fi administrată în perioadele de expunere potențială. Vaccinul uman este utilizat în câteva instituții, dar nu este disponibil pe scară largă în Statele Unite.

► Tratament

Mai multe medicamente antimicrobiene, inclusiv penicilina, ceftriaxona și tetraciclinele, sunt active împotriva leptospirelor. Penicilina (de exemplu, 1,5 milioane de unități la fiecare 6 ore intravenos) sau ceftriaxona (1 g zilnic intravenos) sunt medicamentele ideale pentru leptospiroza severă și sunt foarte eficiente dacă sunt inițiate în primele patru zile de boală. Pot apărea reacții Jarisch-Herxheimer. Doxiciclina, 100 mg oral de două ori pe zi, timp de șapte zile, este, de asemenea, eficientă dacă este inițiată prompt, dar este mai des utilizată pentru boala ușoară până la moderată. Deși tratamentul formei mai puțin severe a bolii este controversat, aproape toți medicii prescriu penicilină, 500 mg la fiecare 6 ore, sau doxiciclină, 100 mg la fiecare 12 ore, timp de șapte zile, pe cale orală. Azitromicina este, de asemenea, activă, dar experiența clinică cu aceasta este limitată.

► Prognoză

Fără icter, boala nu este aproape niciodată fatală. În cazul icterului, rata mortalității este de 5% pentru persoanele sub 30 de ani și de 40% pentru cele peste 60 de ani.

► Când să se spitalizeze

Pacienții cu icter sau alte semne de boală gravă trebuie internați pentru monitorizare atentă și pot necesita spitalizare în unitatea de terapie intensivă.

Brett-Major DM și colab. Profilaxia antibiotică pentru leptospiroză. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD007342. [PMID: 19588424]
Palaniappan RU și colab. Leptospiroza: patogeneză, imunitate și diagnostic . Curr Opinion Infect Dis. 2007 iunie; 20(3): 284-92. [PMID: 174710039]
Pavli A și colab. Leptospiroză dobândită în călătorii. J Travel Med. 2008 noiembrie-decembrie;15(6):447-53. [PMID: 19090801]

BOALA LYME (borelioza Lyme)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Eritemul migrator, o leziune roșie, plată sau ușor ridicată, care se extinde cu atenuare centrală.
- Durere de cap sau rigiditate a gâtului.
- Artralgie, artrită și mialgie; artrita este de obicei cronică și recurentă.
- Răspândire geografică largă, cu cazuri în majoritatea statelor din nord-est, Atlanticul de mijloc, Midwestul superior și coasta Pacificului a Statelor Unite.

► Informații generale

Această boală, numită după orașul Old Lyme, Connecticut, este cea mai frecventă afecțiune transmisă de căpușe în Statele Unite și Europa. În Statele Unite, microorganismul cauzator este spirocheta *B. burgdorferi,* în timp ce în Europa și Asia agenții predominanți sunt *Borrelia garinii* și *Borrelia afzelii.* Majoritatea cazurilor sunt raportate în regiunile Mid-Atlantic, Nord-Est și Nord Central ale Statelor Unite. Incidența reală a bolii Lyme este necunoscută din mai multe motive: 1) testele serologice nu sunt standardizate (vezi mai jos); 2) manifestările clinice sunt nespecifice; 3) chiar și cu teste fiabile, serologia este insensibilă la debutul bolii; și 4) alte microorganisme, încă neidentificate, pot provoca boli asemănătoare Lyme. De exemplu, căpușa *Amblyomma americanum* găsită în regiunile Midwest și Sud ale Statelor Unite poate purta o spirochetă care produce leziuni cutanate care nu pot fi distinse de eritemul migrator.

Vectorul bolii Lyme variază în funcție de regiunea geografică și este *Ixodes scapularis* în regiunile de nord-est, centru-nord și Atlantic mijlociu ale Statelor Unite; *Ixodes pacificus* pe coasta de vest; *Ixodes ricinus* în Europa; și *Ixodes persulcatus* în Asia. Boala a fost raportată și în Australia. Șoarecii și căprioarele sunt principalul rezervor animal de *B. burgdorferi* , dar pot fi infectate și alte rozătoare și păsări. Animalele domestice, cum ar fi câinii, bovinele și caii, pot dezvolta, de asemenea, boală clinică, care se manifestă de obicei sub formă de artrită.

În condiții experimentale, căpușele trebuie să se hrănească încă 24 până la 36 de ore pentru a transmite infecția. Mai multe cazuri sunt raportate primăvara și vara. Studiile epidemiologice efectuate pe oameni au arătat că incidența bolii este mult mai mare dacă atașarea căpușei durează mai mult de 72 de ore, comparativ cu atunci când durează mai puțin, deși au fost documentate cazuri excepționale cu atașări mai mici de 24 de ore. În plus, procentul de căpușe infectate variază în funcție de regiune. În Statele Unite, în nord-estul și Midwestul Statelor Unite, 15 până la 65% dintre căpușe sunt infectate.

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

Căpușa *I. scapularis* este infectată cu spirochetă; în Occident, doar 2% dintre căpușe sunt infectate cu *I. pacificus* . Acestea sunt - caracteristici epidemiologice importante pentru evaluarea probabilității ca expunerea la căpușe să provoace boli. Expunerea la *I. pacificus este puțin probabil să* provoace boli, deoarece doar câteva căpușe se infectează, dar nu este cazul expunerii la *I. scapularis.* Determinarea dacă căpușa a fost îndepărtată de pe piele prin periere (adică este puțin probabil să se fi hrănit) sau a fost îndepărtată în aceeași zi cu expunerea (adică nu s-a hrănit suficient de mult timp) reduce probabilitatea de infecție.

Căpușele *Ixodes* sunt mai mici decât căpușele de câine *(Dermacentor variabilis).* Larvele au o lungime mai mică de 1 mm, iar femela adultă are 2 până la 3 mm, corpul roșu și picioarele negre. După ce se hrănesc cu sânge, căpușele pot crește de două până la trei ori mai mare decât dimensiunea de dinainte de hrănire. Deoarece căpușa este atât de mică, mușcătura poate fi nedureroasă și poate trece neobservată. După ce se hrănește, se desprinde în două până la patru zile. Dacă se găsește o căpușă, este esențial să o îndepărtați imediat. Cea mai bună modalitate de a face acest lucru este cu o pensetă cu vârf fin, aplicând o tracțiune fermă și repetată pe organele bucale ale căpușei, nu pe corpul acesteia, până când se desprinde. Poate fi util să păstrați căpușa într-un borcan cu alcool pentru identificare ulterioară, mai ales dacă apar simptome.

► Manifestări clinice

Descrierea clinică obișnuită a bolii Lyme o împarte în trei stadii: stadiul 1, cu simptome asemănătoare gripei și o erupție cutanată tipică (**eritem migrator** , Fig. 6-32); stadiul 2, cu paralizie Bell sau meningită după câteva săptămâni sau luni; afectare facială (nerv cranian VII); și stadiul 3, cu artrită după câteva luni sau ani . Problema acestei scheme simplificate este că stadiile se suprapun și, mai devreme sau mai târziu, pielea, sistemul nervos central și sistemul musculo-scheletic pot fi afectate. O clasificare mai precisă împarte boala în manifestări precoce și tardive și specifică dacă este localizată sau diseminată.

A. Semne și simptome

1. Stadiul 1, infecție localizată incipientă. Infecția în stadiul 1 este caracterizată prin eritem migrator. La aproximativ o săptămână după mușcătura de căpușă (interval: trei până la 30 de zile; medie: șapte până la 10 zile), la locul inteptului apare o leziune roșie, plată sau ușor ridicată, de obicei în zonele cu haine strâmte, cum ar fi zona inghinală, coapsa sau axila. Această leziune se extinde pe parcursul a câteva zile. Deși inițial descrisă ca progresând cu atenuare centrală („leziune asemănătoare escarei ”), are adesea un aspect mai omogen sau chiar o intensificare centrală. Aproximativ 10 până la 20% dintre pacienți nu prezintă leziunile cutanate obișnuite sau acestea sunt insesizabile. Majoritatea pacienților cu eritem migrator au o boală concomitentă care pare virală și se caracterizează prin mialgie, artralgie, cefalee și oboseală. Febra nu este întotdeauna prezentă. Chiar și fără tratament, semnele și simptomele eritemului migrator dispar în decurs de trei până la patru săptămâni. Deși leziunea comună a eritemului migrator nu este dificil de recunoscut, apar forme atipice care pot duce la diagnostice greșite. Au fost raportate forme veziculare, urticariene și cu aspect dispărut de eritem migrator. În mod similar, reacțiile chimice la mușcăturile de căpușe și păianjeni au fost confundate cu eritemul migrator (acestea aproape întotdeauna se rezolvă în 24 până la 48 de ore, în timp ce

O formă complet asimptomatică a bolii se poate dezvolta fără eritem migrator sau simptome asemănătoare gripei, dar acest lucru este foarte rar în Statele Unite. Seroconversia asimptomatică a fost observată la 7% sau mai puțin din populație în studiile serologice efectuate ca parte a programelor de vaccinare.

2. Stadiul 2, infecție diseminată incipientă. Până la 50 până la 60% dintre pacienții cu eritem migrator au bacteriemie (în special dacă sunt prezente leziuni multiple), ceea ce duce la diseminarea spirochetei și induce o gamă largă de semne și simptome. De la zile la săptămâni după infecția inițială, aproximativ 50% dintre pacienți dezvoltă leziuni cutanate secundare, fără legătură cu mușcătura de căpușă. Aceste leziuni seamănă cu cele ale leziunii primare, dar sunt aproape întotdeauna mai mici. Alături de leziunile cutanate sunt frecvente starea de rău, oboseala, febra, durerile de cap (uneori severe), durerile de gât și durerile generalizate. Majoritatea simptomelor sunt tranzitorii, deși oboseala poate persista luni de zile. După diseminarea hematogenă, microorganismul se poate limita la anumite zone și poate produce simptome focale. Unii pacienți prezintă manifestări cardiace (4 până la 10% din cazuri) sau neurologice (10 până la 15%). Implicarea cardiacă include miopericardită cu aritmii atriale sau ventriculare și bloc cardiac. Manifestările neurologice afectează atât sistemul nervos central, cât și cel periferic. Cea mai frecventă manifestare a sistemului nervos central este meningita aseptică cu cefalee ușoară și redoare cervicală. Cea mai frecventă manifestare periferică este neuropatia cranianã, cum ar fi paralizia Bell (de obicei unilaterală, deși poate fi bilaterală, Fig. 24-2). Mai rar, se recunosc radiculopatia senzorială sau motorie și mononeurita multiplexă. În plus, pot exista conjunctivită, keratită și, rareori, panoftalmită.

3. Stadiul 3, Infecție Persistentă Tardivă. Infecția în stadiul 3 se dezvoltă la luni până la ani după infecția inițială și este, de asemenea, caracterizată în principal prin deteriorare musculo-scheletică, neurologică și cutanată. Rapoartele timpurii au indicat afectarea musculo-scheletică la până la 60% dintre pacienți. Cu identificarea și tratamentul la timp, disconfortul articular este prezent în mai puțin de 10% din cazuri. Semnul tipic al bolii tardive este artrita monoarticulară sau oligoarticulară, aproape întotdeauna la nivelul genunchiului sau al altor articulații mari care susțin greutatea. Genunchii prezintă umflături disproporționate în raport cu durerea raportată de pacient. Chiar și fără tratament, artrita se rezolvă spontan în câteva săptămâni până la luni. Recidivele multiple sunt frecvente, dar sunt în general mai puțin severe decât infecția inițială. Analiza fluidului articular indică artrită inflamatorie cu un număr mediu de leucocite de 25.000/µL și o predominanță a neutrofilelor. Aproximativ 10% dintre indivizi dezvoltă artrită cronică. Patogeneza artritei Lyme cronice poate fi un fenomen imun, mai degrabă decât o infecție persistentă. Observațiile conform cărora persoanele cu artrită cronică au o frecvență mai mare de expresie a genei HLA-DR4, anticorpi împotriva proteinelor OspA și OspB în lichidul articular (principalele proteine de suprafață externă ale *B. burgdorferi), o lipsă a* ADN-ului *B. burgdorferi* în lichidul sinovial, în concordanță cu rezultatele PCR, și adesea o lipsă de răspuns la antibiotice, susțin implicarea unui mecanism imunitar.

Sistemul nervos (central și periferic) este rareori afectat în boala Lyme tardivă. În Statele Unite se observă encefalopatia subacută, caracterizată prin pierderi de memorie, modificări de dispoziție și tulburări de somn. În Europa, *apare o encefalomielită mai severă cauzată de B. garinii,* care duce la disfuncții cognitive, paraparezã spastică, ataxie și disfuncție a vezicii urinare. Implicarea sistemului nervos periferic include parestezii intermitente, adesea cu distribuție în șosete sau mănuși, sau durere radiculară.

Manifestarea cutanată a infecției tardive, care poate apărea până la 10 ani mai târziu, este **acrodermatita atrofică cronică** . Aceasta

a fost descrisă în principal în Europa și este cauzată de infecția cu *B. afzelii,* o specie care provoacă boala în Europa, dar nu și în Statele Unite. De obicei, se observă o pigmentare roșu-albăstruie a unui membru distal , cu edem asociat. Aceste leziuni devin atrofice și sclerotice în timp și imită sclerodermia localizată. Cel puțin două cazuri de fasciită eozinofilică difuză, o entitate rară care seamănă cu sclerodermia, au fost asociate cu infecția *cu B. burgdorferi* .

B. Date de laborator

Diagnosticul bolii Lyme se bazează pe manifestări clinice și date de laborator. *Definiția Cazului de Supraveghere Națională* specifică faptul că o persoană cu expunere la un potențial habitat pentru căpușe (în cele 30 de zile anterioare debutului eritemului migrator) cu 1) eritem migrator diagnosticat de un medic sau 2) cel puțin o manifestare tardivă a bolii și 3) confirmare de laborator, îndeplinește criteriile pentru boala Lyme.

Anomalii nespecifice pot fi găsite în studiile de laborator, în special în stadiile incipiente ale bolii. Cea mai frecventă este o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor (VSH) >20 mm/h, observată în 50% din cazuri, în timp ce anomalii ușoare ale funcției hepatice sunt prezente în 30% din cazuri. Testele funcționale hepatice anormale sunt tranzitorii, revenind la normal în câteva săptămâni de la începerea tratamentului. Anemia ușoară, leucocitoza (11.000 până la 18.000/μL) și hematuria microscopică au fost raportate la <10% dintre pacienți.

Confirmarea de laborator necesită **testare serologică** pentru anticorpi specifici împotriva *B. burgdorferi* în ser, fie prin test de imunofluorescență indirectă (IFA *)* , fie prin test imunosorbent legat de enzime (ELISA); acesta din urmă este preferat în prezent deoarece este mai sensibil și specific. Un test imunoblot poate detecta atât anticorpi IgM, cât și IgG și este utilizat în scopuri de confirmare. Anticorpii IgM apar în primele două până la patru săptămâni de la debutul eritemului migrator, ating un vârf la șase până la opt săptămâni și apoi scad la niveluri scăzute după patru până la șase luni de boală. Prezența anticorpilor IgM la pacienții cu simptome prelungite care persistă timp de câteva luni se poate datora unui rezultat fals pozitiv . IgG apare mai târziu (șase până la opt săptămâni de la debutul bolii), ating un vârf la patru până la șase luni și poate rămâne crescut la niveluri scăzute pe o perioadă nedeterminată, în ciuda tratamentului adecvat și a rezolvării simptomelor. Două teste sunt recomandate pentru diagnosticul bolii Lyme active. Toate probele care sunt pozitive sau echivoce în studiile ELISA sau IFA trebuie supuse testului imunoblotting. Când acest ultim test este efectuat în primele patru săptămâni de boală, trebuie testate atât IgG, cât și IgM. Dacă un pacient cu boală Lyme în stadiu incipient are studii serologice negative, titrurile trebuie obținute atât în timpul stadiilor acute, cât și în timpul convalescenței, deoarece până la 50% dintre pacienții cu boală în stadiu incipient pot avea anticorpi negativi în primele săptămâni. O creștere de patru ori a titrului de anticorpi este un diagnostic al unei infecții recente. Aproape toți indivizii cu stadii ulterioare ale bolii sunt anticorpi pozitivi. Reacțiile ELISA și IFA fals pozitive au fost raportate în poliartrita reumatoidă juvenilă, poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, mononucleoza infecțioasă, endocardita infecțioasă subacută, sifilis, febra recurentă, leptospiroză, infecțiile cu enterovirus și alte boli virale, precum și la subiecții cu boli gingivale (posibil din cauza reactivității încrucișate cu treponemele orale). Reacțiile serologice fals negative se observă la debutul bolii, iar terapia cu antibiotice administrată în acel moment poate preveni seroconversia ulterioară.

Un alt test ELISA măsoară anticorpii împotriva peptidei C6 recombinante, care reproduce regiunea constantă a V1sE, o suprafață externă a unei lipoproteine *B. burgdorferi* . Acest test se efectuează într-o singură etapă (spre deosebire de testul în doi pași recomandat de *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor*), este ușor de standardizat și este mai puțin costisitor decât testul în doi pași. Testul ELISA într-o singură etapă este aparent la fel de sensibil și specific ca testul în doi pași pentru diagnosticarea bolii în stadiu avansat și este mai sensibil pentru boala în stadiu incipient.

Se recomandă prudență la interpretarea testelor serologice. Aceste teste nu sunt supuse standardelor naționale, iar variabilitatea interlaboratoare a rezultatelor reprezintă o problemă semnificativă. În plus, unele laboratoare efectuează teste nesigure care nu ar trebui niciodată utilizate pentru a susține diagnosticul bolii Lyme (de exemplu, testul urinar pentru antigenul Lyme, colorarea cu imunofluorescență pentru formele de *B. burgdorferi cu deficit de perete celular* sau testarea transformării limfocitelor utilizând PCR pe probe necorespunzătoare, cum ar fi sângele sau urina). În plus, testarea este aproape întotdeauna efectuată la persoane cu simptome nespecifice, cum ar fi dureri de cap, artralgie, mialgie, oboseală și palpitații. Chiar și în zonele endemice, probabilitatea de a avea boala Lyme înainte de testare este scăzută la acești pacienți, iar probabilitatea unui rezultat fals pozitiv este mai mare decât cea a unui rezultat adevărat pozitiv. Din aceste motive, *Colegiul American al Medicilor* a stabilit ghiduri pentru evaluarea persoanelor suspectate de boala Lyme în laborator:

1. Diagnosticul bolii Lyme în stadiu incipient este clinic (adică expunerea într-o regiune endemică cu eritem migrator documentat de un medic) și nu necesită confirmare de laborator. (Testele sunt de obicei negative în acest stadiu.)
2. Boala tardivă necesită dovezi obiective ale manifestărilor clinice (atacuri scurte recurente de artrită monoarticulară sau oligoarticulară a articulațiilor mari; meningită limfocitară, neurită craniană [paralizie Bell], neuropatie periferică sau, rareori, encefalomielită, dar nu doar cefalee, oboseală, parestezii sau rigiditate cervicală; defecte de conducere atrioventriculară cu sau fără miocardită) și dovezi de laborator ale bolii (ELISA în doi pași și imunoblotting, așa cum este descris mai sus).
3. Pacienții cu simptome nespecifice și fără semne obiective ale bolii Lyme *nu ar trebui să* fie supuși testelor serologice. În acest context, rezultatele fals pozitive ale testelor apar mai des decât rezultatele adevărat pozitive.
4. Rolul testelor serologice în neuroborelioză este necunoscut , deoarece sensibilitatea și specificitatea testelor serologice în lichidul cefalorahidian nu au fost determinate. Cu toate acestea, este rar ca o persoană cu neuroborelioză să prezinte teste serologice pozitive în lichidul cefalorahidian fără teste serice pozitive corespunzătoare (vezi mai jos).
5. Alte teste, cum ar fi analiza proliferării celulelor T, PCR și detectarea antigenului urinar, nu au fost suficient studiate pentru utilizare sistematică.

Culturile pentru *B. burgdorferi* pot fi solicitate , dar acestea nu sunt de rutină și sunt aproape întotdeauna rezervate studiilor clinice. Aspirația leziunilor de eritem migrator a produs culturi pozitive în până la 30% din cazuri, în timp ce cultura unei biopsii cu punch de 2 mm este pozitivă în 50-70% din cazuri. PCR-ul unei biopsii cutanate este și mai sensibil, cu rate de pozitivitate de 80%. La debutul bolii, hemoculturile sunt pozitive în până la 50% din cazuri atunci când se utilizează volume mari (9 ml), dar lichidul cefalorahidian prezintă rareori o cultură pozitivă. Capacitatea de a cultiva microorganisme din leziunile cutanate este puternic afectată de terapia cu antibiotice. Chiar și o cură scurtă de antibiotice care durează câteva zile induce culturi negative. Colorația specială cu argint a țesutului sinovial inflamat cronic prezintă spirochete în 33% din cazuri.

PCR este foarte specific pentru detectarea prezenței ADN-ului

speciilor de Borrelia , **dar** sensibilitatea sa este variabilă și depinde de fluidul corporal studiat și de stadiul bolii. În general, PCR este mai sensibil decât cultura, în special în bolile cronice. Până la 85% din probele de lichid sinovial sunt pozitive în artrita activă. În schimb, 38% din probele de lichid cefalorahidian în neuroborelioza acută sunt PCR-pozitive și doar 25% în neuroborelioza cronică . Semnificația unei reacții pozitive este necunoscută. Nu s-a stabilit dacă o PCR pozitivă indică persistența microorganismelor viabile, care pot răspunde la tratament suplimentar, sau dacă este un marker al ADN-ului rezidual (nu este o infecție activă). În artrita Lyme cronică, unii autori au sugerat că o PCR pozitivă indică o infecție activă care necesită tratament adjuvant, în timp ce alții au observat acest tip de rezultat în ciuda mai multor luni de tratament, sugerând că prezența ADN-ului indică artrită autoimună.

Diagnosticarea **neuroboreliozei** este dificilă deoarece - manifestările clinice, cum ar fi afectarea subtilă a memoriei, pot fi dificil de confirmat. Aproape toți pacienții cu neuroborelioză au antecedente de eritem migrator sau artrită monoarticulară sau poliarticulară, iar marea majoritate au anticorpi în ser. Atunci când se obțin probe de lichid cefalorahidian (LCR) de la persoane cu encefalopatie, se pot găsi dovezi de inflamație (pleocitoză, creșterea proteinelor sau ambele) și producție localizată de anticorpi, definită ca un raport anticorpi LCR-ser > 1,0. Rolul altor teste, cum ar fi PCR pentru detectarea ADN-ului sau ELISA pentru identificarea antigenului proteinei A de pe suprafața externă (OspA), este neclar, dar aceste teste pot fi efectuate în cazuri dificile și, dacă sunt pozitive, ajută la stabilirea diagnosticului. Pacienții cu boală cu debut tardiv și neuropatie periferică au de obicei teste pozitive de anticorpi serici, aproape întotdeauna prezintă anomalii la testele electrofiziologice și este probabil să aibă rezultate anormale ale biopsiei nervoase care prezintă acumulări de limfocite perivasculare. Deoarece boala afectează nervii periferici, lichidul cefalorahidian este aproape întotdeauna normal și nu indică o producție locală de anticorpi.

Complicații

Infecția congenitală a fost documentată, dar frecvența exactă și manifestările nu au fost încă clar definite . În mod similar, deoarece microorganismul poate rămâne latent, nu se știe dacă boala ar putea deveni activă la femeile infectate înainte de sarcină, facilitând potențial transmiterea la făt. Într-un studiu retrospectiv, cinci din 19 sarcini au fost complicate de boala Lyme cu un rezultat advers, deși nu au existat similarități în fiecare dintre aceste rezultate, astfel încât nu s-a putut stabili o relație cu infecția. În ciuda mai multor screening-uri serice efectuate la aproximativ 2.000 de femei însărcinate din zonele endemice, nu s-a găsit nicio asociere între seropozitivitatea la mamele evaluate prospectiv și prevalența malformațiilor congenitale, a morții fetale și a nașterii premature. Prin urmare, dacă *B. burgdorferi provoacă* un sindrom congenital similar cu cel al altor boli legate de spirochete, această situație este extrem de rară.

► Prevenirea

În prezent, nu există vaccin disponibil pentru uz uman. Măsurile preventive primare, cum ar fi evitarea zonelor infestate cu căpușe, purtarea de tricouri cu mânecă lungă și pantaloni băgați în șosete pentru a acoperi pielea expusă, utilizarea de insecticide și verificarea prezenței căpușelor după expunere, reduc considerabil numărul de mușcături de căpușe. Controalele de mediu care vizează reducerea populațiilor de căpușe în zonele rezidențiale pot fi utile; cu toate acestea, limitarea populațiilor de cerbi, căpușe sau șoareci cu picioare albe *(Peromyscus leucopus)* pe zone mai mari nu este fezabilă.

Utilizarea profilactică a antibioticelor după o mușcătură de căpușă este recomandată în anumite situații cu risc ridicat, dacă sunt îndeplinite toate criteriile următoare: 1) o *nimfă sau o căpușă adultă de clasa I, *Bothrops burgdorferi*, este detectată* atașată de gazdă timp de cel puțin 36 de ore; 2) profilaxia poate fi inițiată în termen de 72 de ore de la îndepărtarea căpușei; 3) mai mult de 20% dintre căpușele din zonă sunt infectate cu **Bothrops burgdorferi*;* și 4) nu există nicio contraindicație pentru utilizarea doxiciclinei (cu excepția sarcinii, vârstei >8 ani și absenței unei alergii medicamentoase cunoscute). Așa cum s-a descris anterior, căpușele de clasa *I, *B. burgdorferi*,* găsite în nord-est, statele din Atlanticul central și nordul Midwestului, au o rată de infecție ridicată (>20%) cu **B. burgdorferi** , în timp ce căpușele de clasa *I, *B. pacificus*,* găsite în statele de pe Coasta de Vest, au o rată de infecție scăzută cu acest microorganism (în jur de 2%). Medicamentul de elecție pentru profilaxie este o singură doză de 200 mg de doxiciclină. Dacă doxiciclina este contraindicată , nu se recomandă oferirea altor alternative profilactice, deoarece nu au fost studiate alte medicamente în acest scop, iar dacă se dezvoltă o infecție, există scheme de tratament adecvate pentru a preveni sechelele pe termen lung. Este important ca persoanele cărora li s-au îndepărtat căpușele (chiar și cele care au primit măsuri profilactice) să fie monitorizate îndeaproape timp de 30 de zile din cauza riscului de a dezvolta o coinfecțiune.

► Coinfecții

Boala Lyme, babesioza (Capitolul 35) și anaplasmoza granulocitară umană (numită anterior ehrlichioză granulocitară umană) (Capitolul 32) sunt endemice în zone similare din Statele Unite și sunt transmise de aceeași specie de căpușă , *I. scapularis. Poate apărea* o coinfecție cu două sau chiar toate cele trei microorganisme , rezultând un tablou clinic care nu este „clasic” pentru niciuna dintre aceste boli. Prezența eritemului migrator este sugestivă pentru boala Lyme, în timp ce simptomele asemănătoare răcelii, fără erupție cutanată, sunt sugestive pentru babesioză sau anaplasmoză. O hemoleucogramă completă este de obicei normală în boala Lyme, dar trombocitopenia și anemia sunt observate mai frecvent la pacienții cu coinfecție cu babesioză. În schimb, leucopenia este mai frecventă la pacienții cu boala Lyme și anaplasmoză. Este important să se excludă sau să se ia în considerare coinfecția la persoanele care au febră persistentă timp de 48 de ore după începerea tratamentului adecvat pentru boala Lyme, la pacienții cu simptome persistente în ciuda rezolvării erupției cutanate și la cei care prezintă anemie, leucopenie sau trombocitopenie.

Chiar și la pacienții cu boală Lyme documentată, imunitatea nu este completă. Deși rară, reinfecția poate apărea, în special la pacienții care au fost tratați cu succes pentru o infecție timpurie (eritem migrator) și care nu au dezvoltat titruri ridicate de anticorpi. Manifestările clinice și răspunsul seric vor fi similare cu o infecție inițială.

► Tratament

Tabelul 34-4 include recomandările actuale de tratament. În eritemul migrator, terapia cu antibiotice scurtează durata erupției cutanate și previne sechelele. Doxiciclina este cel mai des utilizată și are avantajul de a fi activă împotriva *Anaplasma phagocytophilum* (numită anterior *Ehrlichia).* Amoxicilina este, de asemenea, eficientă și este recomandată femeilor însărcinate sau care alăptează, precum și celor care nu tolerează doxiciclina. Cefuroxima acetil este la fel de eficientă ca doxiciclina, dar din cauza costului său, ar trebui considerată o opțiune pentru cei care nu tolerează doxiciclina sau amoxicilina sau pentru persoanele la care medicamentul este contraindicat. Eritromicina și azitromicina sunt mai puțin eficiente, au rate de recidivă mai mari și nu sunt recomandate ca tratamente

ideale.

Paralizia Bell izolată (fără meningită sau neuropatie periferică) poate fi tratată cu doxiciclină, amoxicilină sau acetil cefuroximă timp de două până la trei săptămâni. Deși tratamentul nu afectează rata de rezoluție a neuropatiei craniene, acesta previne dezvoltarea manifestărilor tardive ale bolii.

Necesitatea puncției lombare la pacienții cu paralizie a nervului cranian VII este controversată. Unii autori efectuează puncție lombară la toți indivizii cu paralizie Bell, în timp ce alții o fac doar atunci când există semne sau simptome de meningită. Dacă se identifică meningita, este indicat tratamentul cu un antibiotic parenteral. Ceftriaxona este antibioticul cel mai frecvent prescris, dar penicilina are o eficacitate echivalentă. În țările europene, se administrează adesea doxiciclină, 400 mg/zi timp de 14 zile, iar eficacitatea sa este similară cu cea a ceftriaxonei.

Pacienții cu bloc atrioventricular sau miopericardită (sau ambele) pot fi tratați cu medicamente orale sau parenterale timp de două până la trei săptămâni. Spitalizarea și observarea sunt indicate pentru pacienții simptomatici, cei cu bloc de gradul doi sau trei și cei cu bloc de gradul întâi cu un interval PR >30 ms. Odată stabilizat,

Tabelul 34-4. Tratamentul bolii Lyme.

Demonstrații	Medicament și dozaj
Mușcătură de căpușă	Niciun tratament în majoritatea cazurilor (vezi textul); observați
Eritem migrator	Doxiciclină, 100 mg de două ori pe zi, administrată oral; sau amoxicilină, 500 mg de trei ori pe zi, administrată oral; sau acetil cefuroximă, 500 mg de două ori pe zi, administrată oral, toate timp de două până la trei săptămâni
Boală neurologică	
Paralizia Bell (fără meningită)	Doxiciclină, amoxicilină sau acetil cefuroximă, aceleași ca mai sus, timp de două până la trei săptămâni
O altă afectare a sistemului nervos central	Ceftriaxonă, 2 g intravenos o dată pe zi; sau penicilină G, 18-24 milioane de unități intravenoase zilnic, împărțite în șase doze, sau cefotaximă, 2 g la fiecare 8 ore intravenos, toate acestea timp de două până la patru săptămâni
Boli de inimă	
Bloc atrioventricular și miopericardită [1]	Se poate utiliza un regim oral sau parenteral dintre cele descrise mai sus. Ceftriaxonă sau penicilină G, ca mai sus, timp de 30 până la 60 de zile (vezi textul)
Artrită	
Doză orală	Doxiciclină, amoxicilină sau acetil cefuroximă, așa cum este indicat mai sus, timp de 28 de zile (vezi textul)
Doză parenterală	Ceftriaxonă, cefotaximă sau penicilină G, conform indicațiilor anterioare, timp de două până la patru săptămâni
Acrodermatita atrofică cronică	Doxiciclină, amoxicilină sau acetil de ceforuxim, conform indicațiilor anterioare, timp de trei săptămâni
„Boala Lyme cronică” sau „sindromul post-boală Lyme”	Tratament simptomatic; nu se recomandă tratamentul prelungit cu antibiotice.

[1] simptomatici , persoanele cu bloc de gradul doi sau trei și indivizii cu bloc de gradul întâi cu interval PR > 300 de milisecunde trebuie spitalizați pentru observație.

Pacienții spitalizați pot trece la una dintre schemele terapeutice orale pentru a finaliza tratamentul.

Tratarea artritei este dificilă deoarece unele persoane nu răspund la niciun tratament sau răspund foarte lent. Medicamentele orale (doxiciclină, amoxicilină sau acetil cefuroximă) sunt la fel de eficiente ca schemele intravenoase (ceftriaxonă, cefotaximă sau penicilină). O abordare rezonabilă pentru o persoană cu artrită Lyme este de a începe cu medicamente orale timp de 28 de zile și, dacă aceasta eșuează (inflamație articulară persistentă sau recurentă), de a administra un alt regim oral de 28 de zile sau de a trece la un regim intravenos timp de două până la patru săptămâni. Dacă se observă vreo îmbunătățire în urma tratamentului oral inițial, este rezonabil să se administreze un alt tratament oral. Dacă nu există răspuns sau afecțiunea se agravează în urma regimului inițial, trebuie administrat un regim parenteral. Tratamentul suplimentar trebuie amânat cu câteva luni din cauza rezolvării lente a simptomelor articulare. Dacă artrita persistă după al doilea ciclu de tratament, se recomandă tratamentul simptomatic cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Pentru durerea severă, rezistentă, poate fi necesară sinovectomia.

Pe baza datelor limitate publicate, tratamentul bolii Lyme în timpul sarcinii trebuie să fie același ca și pentru alte paciente, cu excepția faptului că nu se administrează doxiciclină.

Medicii consultă frecvent pacienți cu simptome nespecifice (cum ar fi oboseala și mialgia) și teste serologice pozitive pentru boala Lyme, care solicită (sau solicită) tratament. Este important să se țină cont, atunci când se consultă acești pacienți: 1) că diagnosticul bolii Lyme este în primul rând clinic și că simptomele nespecifice în sine nu constituie un diagnostic; 2) că testarea serologică este dificilă (așa cum s-a menționat anterior) și, în zonele cu prevalență scăzută a bolii, rezultatele fals pozitive sunt mult mai frecvente decât rezultatele adevărat pozitive; și 3) tratamentul parenteral cu ceftriaxonă timp de două până la patru săptămâni este costisitor și a fost asociat cu efecte adverse semnificative (colelitiază). Tratamentul parenteral trebuie rezervat pacienților care sunt cei mai predispuși să beneficieze, adică cei cu manifestări cutanate, neurologice, cardiace sau reumatice caracteristice bolii Lyme.

► Prognoză

Majoritatea pacienților răspund la tratamentul adecvat, cu o rezoluție rapidă a simptomelor în decurs de patru săptămâni. Prin urmare, eșecurile terapeutice reale sunt rare și, în majoritatea cazurilor, tratamentul este repetat sau prelungit din cauza diagnosticului greșit sau a interpretării greșite a rezultatelor serologice (anticorpii IgG și IgM pot persista perioade lungi de timp în ciuda terapiei adecvate), mai degrabă decât din cauza unui tratament inadecvat. Curele lungi de antibiotice nu sunt recomandate pentru simptomele nespecifice care persistă după o evaluare amănunțită (și tratament, dacă este necesar).

Rezultatul pe termen lung pentru pacienții adulți cu boala Lyme este în general favorabil, dar unii prezintă manifestări cronice. Durerile articulare, afectarea memoriei și starea funcțională afectată secundară durerii sunt raportări subiective frecvente la persoanele cu boala Lyme, dar examenul fizic și testarea neurocognitivă nu demonstrează prezența acestor simptome ca sechele obiective. În mod similar, în regiunile cu endemism ridicat, persoanele diagnosticate cu boala Lyme se plâng frecvent de durere, oboseală și incapacitatea de a efectua anumite activități fizice atunci când sunt monitorizate timp de mai mulți ani. Cu toate acestea, astfel de manifestări apar cu aceeași frecvență la persoanele din grupul de control de vârstă, fără antecedente de boală Lyme. Încercările de a demonstra boala cardiacă cronică la persoanele tratate pentru boala

Lyme au fost, de asemenea, nereușite. Rezultatul pe termen lung al neuroboreliozei tratate este favorabil, cu recuperare completă în 75% din cazuri. Dintre persoanele rămase, doar 12% au prezentat sechele care le-au afectat activitățile zilnice.

► Când să se facă referire

În cazurile atipice sau prelungite, este recomandabil să se consulte un specialist în boli infecțioase în tratamentul bolii Lyme.

► Când să se spitalizeze

Spitalizarea este necesară pentru administrarea parenterală de antibiotice oricărui pacient cu simptome la nivelul sistemului nervos central sau cardiovasculare, precum și celor cu bloc atrioventricular de gradul doi sau trei sau bloc de gradul întâi cu interval PR >300 ms.

Aguero-Rosenfeld ME. Boala Lyme: probleme de laborator. Infect Dis Clin North Am. 2008 iunie; 22(2): 301-13. [PMID: 18452803]

Dandache P și colab. Erythema migrans. Infect Dis Clin North Am. 2008 iunie;22(2):235-60. [PMID: 18452799]

Feder HM și colab. O evaluare critică a „bolii Lyme cronice". N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1422-1430. [PMID: 17914043]

Halperin JJ. Sistem nervos, boala Lyme. Infect Dis Clin North Am. 2008 iunie;22(2):261-74. [PMID: 18452800]

Nadelman RB și colab. Reinfectarea la pacienții cu boala Lyme. Clin Infect Dis. 15 octombrie 2007;45(8):1032-8. [PMID: 17879922]

Zeller JL și colab. Pagina pacientului JAMA. Boala Lyme. JAMA. 20 iunie 2007;297(23):2664. [PMID: 17579234]

Infecții cu protozoare și helminți

Dr. Philip J. Rosenthal

35

INFECȚII CU PROTOZOARE

TRIPANOSOMIOZA AFRICANĂ (boala somnului)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Expunerea la musca țețe; apariția unui șancru la locul leziunii este rară .

► Febră neregulată, cefalee, dureri articulare, erupții cutanate, edeme, limfadenopatie cu progresie a tabloului clinic spre somnolență și modificări neurologice.

► Tripanozomi în aspirații de sânge sau din ganglionii limfatici ; teste serologice pozitive.

► Tripanozomi, creșterea leucocitelor și proteinelor în lichidul cefalorahidian.

► Informații generale

Tripanosomiaza africană este cauzată de hemoflagelatele *Trypanosoma brucei rhodesiense* și *Trypanosoma brucei gambiense.* Aceste microorganisme sunt transmise prin mușcăturile muștelor țețe (genul *Glossina)* care locuiesc în zonele umbroase de-a lungul pâraielor și râurilor. Tripanozomii ingerați odată cu sângele se dezvoltă în muscă timp de 18 până la 35 de zile; când musca se hrănește din nou cu o gazdă mamifer, injectează paraziții în stadiul lor infecțios. Boala umană apare în regiunile rurale din Africa, de la sudul Saharei până la aproximativ 15 grade latitudine sudică. *Trypanosoma b. gambiense* provoacă tripanosomiaza vest-africană; se transmite în savanele umede de la sudul Saharei și în pădurile din Africa de Vest și Centrală. *Trypanosoma b. rhodesiense* provoacă tripanosomiaza est-africană și se transmite în savanele din Africa de Est și de Sud-Est.

Infecția cu **T. b. rhodesiense** este în principal o zoonoză a animalelor de vânat și a animalelor de fermă; infecțiile umane sunt sporadice . Oamenii sunt principalele gazde mamifere pentru **T. b. gambiense** , dar și animalele domestice pot fi infectate . Tripanosomiaza africană reprezintă o amenințare tot mai mare, în special în zonele în care controlul a fost perturbat de conflicte civile. Cel mai mare număr de cazuri apare în Republica Democrată Congo. Incidența anuală estimată este de aproximativ 100.000 de cazuri și 48.000 de decese, în principal cauzate de **T. b. gambiense*,* reprezentând o pierdere de 1,5 milioane de ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate. Infecțiile parazitare sunt mai puțin frecvente în rândul călătorilor, inclusiv al vizitatorilor parcurilor de vânătoare.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Tripanosomiaza vest-africană. Șancrele la locul mușcăturii sunt mai puțin frecvente. După o perioadă asimptomatică care poate dura multe luni, boala limfohematoasă se dezvoltă cu febră, cefalee, mialgie, artralgie, pierdere în greutate și limfadenopatie, cu ganglioni limfatici izolați, nesensibili, fermi; când acești ganglioni sunt localizați în regiunea cervicală posterioară, sunt cunoscuți sub numele de semnul Winterbottom. Alte manifestări frecvente includ splenomegalie ușoară, edem tranzitoriu și o erupție eritematoasă pruriginoasă. Uneori, perioadele febrile sunt intercalate cu perioade afebrile care durează până la câteva săptămâni. Stadiul limfohematos progresează pe parcursul a câteva luni până la boală meningoencefalitică, cu somnolență, iritabilitate, modificări de personalitate, cefalee severă și simptome parkinsoniene care evoluează spre comă și moarte.

2. Tripanosomiaza est-africană. Șancrele sunt cel mai adesea identificate în infecția cu *T. b. rhodesiense* ; sunt leziuni dureroase cu diametrul de 3 până la 10 cm, cu limfadenopatie regională, care apar la aproximativ 48 de ore după mușcătura muscii țețe și durează de la două până la patru săptămâni. Tripanosomiaza est-africană are o evoluție mult mai acută; simptomele apar aproape întotdeauna la câteva zile după mușcătură. Stadiul limfohematos include febră intermitentă și erupție cutanată, dar limfadenopatia este mai puțin frecventă decât în forma vest-africană. Miocardita poate provoca tahicardie și deces din cauza aritmiilor sau insuficienței cardiace. Dacă nu este tratată, tripanosomiaza est-africană progresează în decurs de săptămâni până la luni până la dezvoltarea unei boli meningoencefalitice, cu somnolență, comă și deces.

B. Date de laborator

Pentru a stabili un diagnostic definitiv, este necesară identificarea tripanozomilor. Analiza microscopică a lichidului prelevat dintr-un șancru sau ganglion limfatic poate evidenția tripanosomi mobili sau, în probele fixate, paraziți colorați cu Giemsa. În timpul fazei limfohematopoietice, paraziții sunt frecvent detectați în frotiurile de sânge colorate cu Giemsa în boala est-africană, dar mai rar în forma vest-africană. Probele seriale trebuie examinate, deoarece parazitemia variază considerabil de la un moment la altul. În boala meningoencefalitică, lichidul cefalorahidian (LCR) prezintă o creștere a celulelor mononucleare și a proteinelor, pe lângă tripanosomi. Tehnicile de concentrare ajută la identificarea paraziților din sânge sau lichidul cefalorahidian. Sunt disponibile și teste serologice. Testul simplu de aglutinare cu card pentru tripanosomi (CATT) are o sensibilitate și specificitate excelente pentru boala dentară vest-africană și poate fi efectuat pe teren, dar diagnosticul trebuie confirmat prin identificarea paraziților.

► Tratament

Depistarea tripanosomilor este o cerință pentru tratamentul - tripanosomiazei africane din cauza toxicității considerabile a majorității medicamentelor disponibile. Recomandările terapeutice depind de tipul de tripanosomiază; acest lucru este determinat de geografia și stadiul bolii, pentru care este necesară testarea lichidului cefalorahidian (Tabelul 35-1).

A. Tripanozomiaza vest-africană

1. Infecție în stadiu incipient. Pentamidina (4 mg/kg intramuscular sau intravenos zilnic sau o dată la două zile timp de șapte zile) se administrează pentru a trata infecția care nu afectează sistemul nervos central (SNC). Reacțiile adverse ale pentamidinei includ hipotensiune arterială imediată; tahicardie; simptome gastrointestinale în timpul administrării; abcese sterile; și tulburări pancreatice, hepatice și renale. Un medicament alternativ este eflornitina (100 mg/kg intravenos la fiecare 6 ore timp de 14 zile).

2. Infecție în stadiu avansat. Eflornitina este medicamentul de elecție pentru infecțiile care afectează sistemul nervos central; doza este aceeași cu cea utilizată pentru tratarea stadiului incipient al bolii. Eflornitina are o toxicitate mai mică decât alte tripanocide; cu toate acestea, poate provoca simptome gastrointestinale și supresie a măduvei osoase. Cu toate acestea, utilizarea sa este limitată din cauza lipsei de disponibilitate și a necesității a patru perfuzii zilnice. Alte tratamente alternative includ melarsoprol (vezi mai jos) sau nifurtimox (5 mg/kg administrat oral de trei ori pe zi timp de 14 zile) sau o combinație de medicamente (de exemplu, nifurtimox oral cu eflornitina de două ori pe zi), care pot oferi o eficacitate crescută față de monoterapii, cu scheme de tratament mai simple și toxicitate redusă.

Tabelul 35-1. Tratamentul tripanosomiazei africane.

		Tratament	
Boală	Etapă	Prima alegere	Alternativă
Africa de Est	Devreme	Pentamidină	Suramina
	Implicarea SNC	Eflornitină	Melarsoprol
			Nifurtimox
Africa de Vest	Devreme	Suramina	Pentamidină
	Implicarea SNC	Melarsoprol	

SNC, sistem nervos central.

B. Tripanozomiaza est-africană

Eficacitatea pentamidinei și eflornitinei este incertă; prin urmare, suraminul este utilizat în faza incipientă. Schemele de dozare a suraminei variază (de exemplu, o doză test de 100 până la 200 mg, urmată de o doză de 20 mg/kg [maxim 1 g] administrată intravenos în zilele 1, 3, 7, 14 și 21 sau săptămânal pentru cinci doze). Manifestările toxicității suraminei includ vărsături și, rareori, convulsii și șoc în timpul perfuziilor, precum și febră, erupții cutanate, cefalee, neuropatie, insuficiență renală și disfuncții ale măduvei osoase ulterioare.

Suramina nu traversează sistemul nervos central (SNC), prin urmare, tripanosomiaza est-africană care afectează SNC trebuie tratată cu melarsoprol (trei cure de 3,6 mg/kg/zi intravenos timp de trei zile, cu un interval de șapte zile între fiecare cură sau un ciclu de perfuzie intravenoasă începând din ziua 1 cu 0,6 mg/kg, apoi 1,2 mg/kg în ziua 2 și în final 1,8 mg/kg din ziua 3 până în ziua 10). Melarsoprolul este eficient și împotriva tripanosomiazei vest-africane; cu toate acestea, eflornitina este preferată datorită toxicității sale mai scăzute. Efectele secundare imediate ale melarsoprolului includ febră și simptome gastrointestinale. Cele mai grave efecte adverse sunt encefalopatia reactivă, care poate evolua spre convulsii, comă și deces. Pentru a evita acest efect, se administrează concomitent corticosteroizi (schemele terapeutice recomandate includ dexametazonă, 1 mg/kg/zi intravenos timp de două până la trei zile, sau prednisolon, 1 mg/kg/zi oral timp de cinci zile, apoi 0,5 mg/kg/zi până la finalizarea tratamentului). O preocupare critică este dezvoltarea rezistenței la melarsoprol. Suramin și melarsoprol sunt disponibile în Statele Unite prin intermediul *Serviciului de Medicamente CDC, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor,* Atlanta, GA 30333; telefon: 404-639-3670.

► Prevenire și control

Prevenirea individuală în zonele endemice ar trebui să includă purtarea de mâneci lungi și pantaloni, utilizarea de insecticide repelente și purtarea de plase de țânțari. Programele de control care se concentrează pe eliminarea vectorilor și tratarea persoanelor și animalelor infectate au avut mare succes în unele regiuni, dar sunt îngreunate de resurse limitate.

Bisser S și colab. Studiu de echivalență a monoterapiei și terapiei combinate cu melarsoprol și nifurtimox pentru tratamentul bolii somnului cauzate de *Trypanosoma brucei gambiense în stadiul al doilea* . J Inf Dis. 1 februarie 2007;195(3):322-9. [PMID: 17205469]

Brun R și colab. Tripanosomiaza africană umană. Lancet. 13 octombrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19833383]

Priotto G și colab. Terapie combinată cu nifurtimox-eflornitină pentru boala somnului *cauzată de Trypanosoma brucei gambiense în stadiul al doilea* : un studiu clinic randomizat în Congo. Clin Inf Dis. 1 decembrie 2007;45(11): 1435-42. [PMID: 17990225]

tripanosomiasis africană în stadiul al doilea cauzată de *Trypanosoma brucei gambiense* : un studiu multicentric, randomizat, de fază III, de non-inferioritate. Lancet. 4 iulie 2009;374(9683):56-64. [PMID: 19559476]

boala somnului cauzată de *Trypanosoma brucei gambiense* în stadiu avansat : un studiu clinic randomizat în Uganda. PLoS Clin Trials. 8 decembrie 2006;1(8):e39. [PMID: 17160135]

Schmid C și colab. Eficacitatea unei scheme de melarsoprol de 10 zile pentru tratamentul tripanosomiazei africane umane în stadiu avansat: confirmare dintr-un studiu multinațional (IMPAMEL II). J Infect Dis. 1 iunie 2005;191: 1922-31. [PMID: 15871127]

TRIPANOSOMIOZA AMERICANĂ (boala Chagas)

BAZA DIAGNOSTICULUI

Etapa aguda
- Leziune inflamatorie la locul inoculării. Febră.
- Hepatosplenomegalie.
- Limfadenopatie.
- Miocardită.
- Prezența paraziților în sânge este diagnostică.

Stadiul cronic
- Insuficiență cardiacă, aritmii cardiace.
- Tromboembolism.
- Megaesofag.
- Megacolon.
- Testele serologice sunt aproape întotdeauna diagnostice.

► Generalități

Boala Chagas este cauzată de *Trypanosoma cruzi,* un protozoar întâlnit doar în cele două Americi. Infectează animalele sălbatice și, într-o măsură mai mică, oamenii din sudul Americii de Sud și sudul Statelor Unite. Se estimează că 10 până la 12 milioane de oameni sunt infectați, în principal în zonele rurale, rezultând aproximativ 45.000 de decese în fiecare an. Boala este adesea dobândită în copilărie. În multe țări din America de Sud, boala Chagas este principala cauză a bolilor de inimă. Vectorul există în Statele Unite, iar unele animale se infectează, dar au fost raportate doar câteva cazuri de transmitere locală.

T. cruzi se transmite prin intermediul triatomilor care se hrănesc cu sângele animalelor sau al oamenilor cu tripanosomi circulanți. Înmulțirea are loc în tractul digestiv al insectei, iar formele infecțioase sunt eliminate prin fecale. Infecția la om apare atunci când parazitul pătrunde în piele printr-o rană mușcătură, membranele mucoase sau conjunctivă. Transmiterea poate avea loc și prin transfuzie de sânge sau transplacentar. Din fluxul sanguin, *T. cruzi* invadează multe tipuri de celule, cu o predilecție pentru miocard, mușchii netezi și celulele gliale ale sistemului nervos central. Înmulțirea duce la distrugerea celulară, inflamație și fibroză, boala progresivă durând decenii.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Până la 70% dintre persoanele infectate rămân asimptomatice. **Stadiul acut** se observă în principal la copii și durează una până la două luni. Principalele simptome sunt localizate la locul inoculării, fie la nivelul ochiului (semnul Romaña: edem unilateral, conjunctivită și limfadenopatie), fie la nivelul pielii (unde se formează un chagom: inflamație cu limfadenopatie locală). Simptomele ulterioare includ febră, stare generală de rău, cefalee, hepatosplenomegalie ușoară și limfadenopatie generalizată. Miocardita și meningoencefalita acută sunt rare, dar pot fi fatale.

Perioada latentă asimptomatică (faza nedeterminată) poate dura o viață întreagă, dar 10 până la 30% dintre subiecții infectați dezvoltă o boală simptomatică, adesea la mulți ani după infecție.

Boala Chagas cronică se manifestă de obicei prin anomalii cardiace și ale mușchilor netezi. Bolile cardiace includ aritmii, insuficiență cardiacă congestivă și boală embolitică. Anomaliile mușchilor netezi provoacă megaesofag și megacolon, cu disfagie, regurgitare, aspirație, constipație și dureri abdominale. Aceste constatări pot fi complicate de infecții suprapuse. La persoanele imunocompromise, inclusiv la pacienții cu SIDA și la pacienții cu transplant, boala Chagas latentă este probabil să se reactiveze, iar manifestările includ uneori abcese cerebrale și meningoencefalită.

B. Teste de diagnostic

Diagnosticul trebuie luat în considerare la persoanele cu manifestări sugestive care au trăit într-o regiune endemică. Transmiterea prin transfuzie de sânge și transmiterea congenitală trebuie, de asemenea, luate în considerare. Diagnosticul se stabilește prin detectarea paraziților. În **infecția acută** , frotiurile de sânge integral sau cele de tip buffy coat pot evidenția tripanosomi mobili; preparatele fixe relevă paraziți colorați cu Giemsa. Tripanozomii pot fi identificați în ganglionii limfatici , măduva osoasă, lichidul pericardic sau lichidul cefalorahidian. Când testele inițiale sunt neconcludente într-un caz suspect, se poate încerca xenodiagnosticul, utilizând vectori de laborator, culturi de laborator sau inocularea la animale pentru a confirma boala, dar aceste metode sunt costisitoare și consumatoare de timp.

Boala Chagas cronică este aproape întotdeauna diagnosticată folosind teste serologice. Sunt disponibile multe teste serologice, dar sensibilitatea și specificitatea lor nu sunt ideale. Prin urmare, testele de confirmare sunt recomandate după un test inițial pozitiv, o procedură standard în testarea băncilor de sânge din America de Sud. Reacția în lanț a polimerazei (PCR *)* oferă o nouă modalitate importantă de diagnostic, dar sensibilitatea testelor care utilizează această tehnică a fost dezamăgitoare.

► Tratament

Tratamentul este inadecvat deoarece cele două medicamente utilizate, nifurtimox și benznidazol, au adesea efecte adverse grave, necesită utilizare prelungită și sunt ineficiente împotriva infecțiilor cronice. În infecțiile acute și congenitale, medicamentele reduc durata și severitatea infecției, dar vindecarea se obține doar la 70% dintre pacienți. Deși parazitemia dispare la până la 70% dintre indivizi, în timpul fazei cronice a infecției, tratamentul nu are un efect clar asupra progresiei bolii. Cu toate acestea, consensul general este de a iniția tratamentul la toți indivizii infectați cu *T. cruzi* , indiferent de starea lor clinică sau de timpul scurs de la infecție .

Nifurtimoxul se administrează oral, în doză zilnică de 8 până la 10 mg/kg, împărțită în patru doze după mese, timp de 90 până la 120 de zile. Reacțiile adverse includ simptome gastrointestinale (anorexie și vărsături) și simptome neurologice (dureri de cap, ataxie, insomnie și convulsii), care par a fi reversibile și scad odată cu reducerea dozei. Benznidazolul este o alternativă; se administrează oral, în doză de 5 mg/kg pe zi, împărțită în mai multe doze, timp de 60 de zile. Reacțiile sale adverse includ granulocitopenie, erupții cutanate și neuropatie periferică. În Statele Unite, nifurtimoxul și benznidazolul sunt disponibile numai prin intermediul Serviciului Farmaceutic al *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor,* Atlanta, Georgia, 30333; telefon: 404-639-3670. Pacienții cu boală Chagas cronică pot beneficia, de asemenea, de tratament antiaritmic, tratament standard pentru insuficiența cardiacă și măsuri conservatoare și chirurgicale pentru megaesofag și megacolon.

► Prevenire și control

În America de Sud, un program major de eradicare bazat pe îmbunătățirea locuințelor, utilizarea insecticidelor piretroide reziduale și a perdelelor de pat impregnate cu piretroizi, precum și pe screening-ul donatorilor de sânge, a realizat scăderi notabile ale ratei noilor infecții. În zonele endemice și, în mod ideal, în cazul unui donator dintr-o zonă endemică, sângele nu ar trebui utilizat pentru transfuzii decât dacă donatorul a avut un rezultat negativ la cel puțin două teste serologice.

Bern C și colab. Evaluarea și tratamentul bolii Chagas în Statele Unite: o analiză sistematică. JAMA. 14 noiembrie 2007; 298(18):2171-81. [PMID: 18000201]

Diazgarnets CA și colab. Encefalita chagasică la pacienții cu HIV: prezentare comună a unei asocieri epidemiologice și clinice în evoluție. Lancet Infect Dis. 2009 mai;9(5):324-30. [PMID: 19393962]

Reyes PA și colab. Medicamente tripanocide pentru boala Chagas simptomatică în stadiu avansat *(infecția cu Trypanosoma cruzi*). Rev. Cochrane Database Syst. 19 octombrie 2005;(4):CD004102. [PMID: 16235350]

Schofield CJ. Viitorul controlului bolii Chagas. Trends Parasitol. Decembrie 2006;22(12):583-8. [PMID: 17049308]

LEISHMANIOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Simularea unei mușcături de țânțar într-o zonă endemică.
► **Leishmanioză viscerală:** febră neregulată, hepatosplenomegalie progresivă, pancitopenie, emaciere.
► **Leishmanioză cutanată: ulcere** cronice, nedureroase, umede sau noduli uscați.
► **Leishmanioză mucocutanată:** leziuni rinofaringiene distructive.
► Amastigote în macrofage din aspirate, preparate de contact sau biopsii.
► Rezultat pozitiv la cultură, teste serologice, reacție în lanț a polimerazei sau test cutanat.

► Informații generale

Leishmaniaza este o zoonoză transmisă prin mușcătura musculițelor negre din genul *Lutzomyia* în America și *Phlebotomus* în alte părți ale lumii. Când aceste musculițe se hrănesc cu o gazdă infectată, celulele infectate sunt ingerate odată cu sângele. Aproximativ 20 de specii de *Leishmania* cauzează leishmanioză, iar taxonomia lor este complexă. În general, sindroamele clinice depind de specia infectantă, dar unele specii cauzează mai multe sindroame.

Se estimează că 350 de milioane de persoane sunt expuse riscului de a contracta leishmanioză. Incidența medie anuală a bolii este de 1 până la 1,5 milioane de cazuri noi de leishmanioză cutanată și 500.000 de cazuri de formă viscerală, rezultând aproximativ 50.000 până la 60.000 de decese. Incidența bolii este în creștere în multe zone.

Leishmanioza viscerală (*kala-azar)* este cauzată în principal de *Leishmania donovani* în subcontinentul indian și Africa de Est; *Leishmania infantum* în Marea Mediterană, Orientul Mijlociu, China, părți ale Asiei și Cornul Africii; și *Leishmania chagasi* în America de Sud și Centrală. Ocazional, alte specii provoacă boli viscerale. Peste 90% din cazuri apar în cinci țări: India, Bangladesh, Nepal, Sudan și Brazilia. În fiecare locație, boala are caracteristici clinice și epidemiologice distincte. Perioada de incubație tipică este de patru până la șase luni (interval: 10 zile până la 24 de luni). Fără tratament, rata mortalității ajunge la 90%. Diagnosticul și tratamentul precoce reduc mortalitatea la 2% până la 5%.

Leishmanioza cutanată din Lumea Veche se datorează în special *Leishmania tropica, Leishmania major* și *Leishmania aethiopica* din Mediterana, Orientul Mijlociu, Africa, Asia Centrală și subcontinentul indian. Leishmanioza cutanată din Lumea Nouă își are originea în Leishmania *mexicana* și *Leishmania amazonensis* din America Centrală și de Sud. Leishmanioza mucocutanată (espundia) apare în zonele de pădure joasă din America și este efectul *Leishmania braziliensis, Leishmania panamensis* și *Leishmania peruviana.*

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Leishmanioză viscerală *(kala-azar).* Aproape toate infecțiile sunt subclinice, dar un procent mic progresează spre o boală floridă. Un nodul non-ulceros la locul înțepăturii de musculiță poate preceda manifestările sistemice, dar aproape niciodată nu este evident. Debutul anomaliei poate fi acut, în decurs de două săptămâni de la infecție, sau inconsistent. Semnele și simptomele includ febră, frisoane, slăbiciune, diaforeză, anorexie, pierdere în greutate, tuse și diaree. Splina se mărește progresiv și devine fermă și nu este sensibilă la durere. Ficatul este ușor mărit și poate exista limfadenopatie generalizată. Ocazional, se identifică hiperpigmentare a pielii, ceea ce a dat naștere denumirii de *kala-azar („febră neagră"). Alte semne sunt leziuni cutanate, peteșii, sângerări gingivale, icter, edem și ascită. Pe măsură ce boala progresează,* se dezvoltă o emaciere marcată și malnutriție. În cele din urmă, decesul rezultă din infecții secundare după luni până la câțiva ani. Leishmanioza dermică care urmează după *kala-azar* poate apărea după o vindecare aparentă în India și Sudan. Uneori imită lepra, cu pete hipopigmentate sau noduli care apar peste leziuni preexistente. Există raportări de leishmanioză viscerotropă la un număr mic de personal militar american din Orientul Mijlociu, cu simptome febrile ușoare în urma infecției *cu L. tropica* .

▲ **Figura 35-1.** Ulcer cutanat asociat cu leishmanioza. (Cu amabilitatea DS Martin, Public Health Image Library, CDC.)

2. Leishmanioza cutanată din Lumea Nouă și Lumea Veche. Leziunile cutanate apar la două săptămâni până la câteva luni după mușcătura unei musculițe negre și pot fi unice sau multiple. Caracteristicile leziunilor și evoluția bolii variază în funcție de specia de Leishmania și de răspunsul imun al gazdei. Leziunile încep ca niște papule mici și progresează către plăci uscate, neulcerate sau ulcere mari, crustoase, cu margini ridicate, indurate și bine definite (Fig. 35-1). Pot fi prezente leziuni satelit. Leziunile sunt nedureroase, cu excepția cazului în care se infectează secundar. Limfadenopatia locală este uneori prezentă. Simptomele sistemice sunt mai puțin frecvente, dar pot apărea febră, simptome constituționale și limfadenopatie regională. La majoritatea speciilor, vindecarea are loc spontan, luni până la ani mai târziu, dar cicatricile rămân adesea.

Leishmanioza recurentă este o formă recurentă de infecție cu *L. tropica,* însoțită de hipersensibilitate, în care partea centrală a leziunii se vindecă, dar există diseminare laterală cu cicatrici extinse. În **leishmanioza cutanată difuză** , diseminarea are loc de la o leziune centrală la ganglionii limfatici locali; evoluția este prelungită. În **leishmanioza cutanată diseminată,** se recunosc multiple leziuni nodulare sau ulcerate, adesea cu afectare a mucoasei.

3. Leishmanioză mucocutanată (espundia). În America Latină, un procent mic de persoane infectate cu *L. braziliensis* și alte specii dezvoltă leziuni mucoase, aproape întotdeauna la luni sau ani după dispariția unei leziuni cutanate. Congestia nazală este urmată de ulcerația mucoasei nazale și a septurilor nazale, progresând până la afectarea gurii, buzelor, palatului, faringelui și laringelui. Poate apărea distrugere extinsă, iar infecția bacteriană secundară este frecventă. Sindroame similare au fost raportate și cu alți paraziți din genul *Leishmania* în alte zone.

4. Infecții parazitare la pacienții cu SIDA. Leishmaniaza este o infecție oportunistă la persoanele cu SIDA din sudul Europei și din alte zone. Leishmaniaza viscerală poate apărea în stadiile avansate ale infecției cu HIV, cu febră, hepatosplenomegalie și pancitopenie. De asemenea, poate afecta tractul digestiv, tractul respirator și pielea.

B. Date de laborator

Identificarea paraziților în probele de țesut sau în materialul de cultură stabilește diagnosticul definitiv. În **leishmanioza viscerală,** aspirația cu ac fin a splinei pentru cultură și studiul țesuturilor este aproape întotdeauna fiabilă, permițând diagnosticul în peste 95% din cazuri. Aspirația măduvei osoase este mai puțin sensibilă, dar mai fiabilă și este diagnostică la majoritatea pacienților. Colorația Giemsa a stratului leucocitar-plaudo-plaudo-acetactic din sângele periferic dezvăluie ocazional microorganisme . În toate biopsiile tisulare și preparatele de contact, colorația Giemsa dezvăluie amastigote în macrofage. Culturile pe medii disponibile de la CDC permit creșterea promastigotelor în câteva zile până la săptămâni. PCR face, de asemenea, posibilă identificarea infecției. În plus, se poate utiliza inocularea animalelor de laborator, dar necesită mult timp. Speciile sunt identificate prin metode moleculare, izoenzimatice și cu anticorpi monoclonali. Testele serologice facilitează diagnosticul, dar niciunul nu este suficient de sensibil sau specific pentru a fi utilizat singur. Concentrațiile de anticorpi sunt aproape întotdeauna ridicate în leishmanioza viscerală, dar nu și în boala cutanată. Pentru **leziunile cutanate** , biopsia trebuie prelevată de la marginea ridicată a leziunii, cu probe pentru examen histopatologic, pregătirea contactului și cultură. Analiza histopatologică arată inflamație cu celule mononucleare. Este probabil să fie prezente macrofage umplute cu amastigote, în special în stadiile incipiente ale infecției. Testul intradermic cu leishmanină (Muntenegru) este pozitiv la majoritatea subiecților cu boală cutanată, dar negativ la cei cu boală cutanată viscerală progresivă sau difuză; acest test nu este acceptat în Statele Unite. În **leishmanioza mucocutanată** , diagnosticul se stabilește prin detectarea amastigotelor în specimenele obținute prin răzuire, preparate bioptice sau fluid tisular aspirat, dar microorganismele sunt rareori găsite. Culturile acestor specimene produc uneori microorganisme. Testele serologice sunt adesea negative, dar testul cutanat cu leishmanină este de obicei pozitiv.

► Tratament

Tratamentul este mai puțin decât adecvat deoarece medicamentele disponibile sunt foarte toxice, necesită cure prelungite de terapie și aproape toate sunt administrate parenteral. Medicamentele de elecție sunt compușii pentavalenti de antimoniu, dar sunt destul de toxici și există un număr tot mai mare de eșecuri terapeutice atribuibile rezistenței la medicamente. Amfotericina B, miltefozina și paromomicina sunt tratamente noi importante.

A. Leishmanioză viscerală

Tratamentul actual de elecție pentru leishmanioza viscerală este amfotericina B liposomală, care este în general eficientă și bine tolerată, dar foarte scumpă. Amfotericina B liposomală este aprobată pentru utilizare în Statele Unite; alte formulări lipidice nu au fost studiate la fel de extins. Doza standard este de 3 mg/kg intravenos zilnic în zilele 1 până la 5, 14 și 21, dar schemele terapeutice mai simple pot fi la fel de eficiente. Reacțiile adverse asociate cu administrarea intravenoasă includ simptome gastrointestinale, febră, frisoane, dispnee, hipotensiune arterială, toxicitate hepatică și toxicitate renală. Deoxicolatul de amfotericină B convențional, care este mult mai puțin costisitor, este, de asemenea, foarte eficient, dar mai toxic. Se administrează prin perfuzie lentă la o rată de 1 mg/kg zilnic timp de 20 de zile sau 0,5 până la 1 mg/kg o dată la două zile timp de până la opt săptămâni.

Compușii pentavalenți cu antimoniu (antimoniale) sunt încă cele mai frecvente medicamente utilizate pentru tratarea leishmaniozei în majoritatea regiunilor. Ratele de răspuns sunt bune în afara Indiei, unde rezistența este o problemă semnificativă. Sunt disponibile două preparate: stibogluconatul de sodiu în Statele Unite și în multe alte zone și antimonatul de meglumină în America Latină și în țările francofone; acești compuși par să aibă o activitate comparabilă. În Statele Unite, stibogluconatul de sodiu poate fi obținut prin intermediul Serviciului Farmaceutic al *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor,* Atlanta, Georgia, 30333; telefon: 404-639-3670.

Tratamentul cu oricare dintre compușii de antimoniu - (antimoniale) trebuie administrat o dată pe zi, în doză de 20 mg/kg/zi, intravenos (de preferință) sau intramuscular, timp de 20 de zile pentru leishmanioza cutanată și timp de 28 de zile pentru formele viscerale sau mucocutanate. Toxicitatea crește în timp, odată cu apariția simptomelor gastrointestinale, febră, cefalee, mialgie, artralgie, pancreatită și erupții cutanate. Injecțiile intramusculare pot provoca abcese sterile. Procedurile de monitorizare trebuie să includă electrocardiograme; orice modificări observate în aceste studii justifică întreruperea tratamentului. Aceste studii sunt destinate prevenirii progresiei către aritmii grave.

Miltefosina este primul medicament oral pentru tratamentul

leishmaniazei și a demonstrat rezultate excelente în India, unde rezistența la antimoniale a crescut. Se administrează în doză zilnică de 2,5 mg/kg, împărțită în două doze timp de 28 de zile și a fost, de asemenea, eficientă în scheme terapeutice care utilizează o singură doză de amfotericină B lipozomală, urmată de șapte până la 14 zile de miltefosină. Rezultate bune au fost obținute și cu un regim de 28 de zile cu miltefosină (2,5 mg/kg zilnic) pentru tratamentul leishmaniazei cutanate din Lumea Nouă. Vărsăturile, diareea și creșterile transaminazelor și ale testelor funcției renale sunt frecvente, dar acestea sunt aproape întotdeauna efecte toxice de scurtă durată. Miltefosina este înregistrată pentru tratamentul leishmaniazei viscerale în India și ar putea deveni standardul de îngrijire în această țară, deși sunt necesare studii suplimentare.

Izetionatul de pentamidină este un medicament alternativ pentru leishmanioza viscerală; se administrează zilnic sau o dată la două zile în 15 doze de 2 până la 4 mg/kg, intramuscular sau intravenos . Reacțiile adverse includ hipotensiune arterială imediată; tahicardie și simptome gastrointestinale în timpul administrării; abcese sterile; precum și tulburări pancreatice, hepatice și renale.

Aminoglicozida paromomicină (11 mg/kg zilnic administrată intramuscular timp de 21 de zile) a demonstrat o eficacitate similară cu amfotericina B pentru leishmanioza viscerală în India. Este mult mai puțin costisitoare decât amfotericina B lipozomală sau miltefosina. Aprobarea pentru o formulă intramusculară pentru leishmanioza viscerală a fost acordată în India în 2006. Medicamentul este bine tolerat; efectele adverse includ ototoxicitate și creșterea reversibilă a enzimelor hepatice.

B. Leishmanioză cutanată

În Lumea Veche, leishmanioza cutanată aproape întotdeauna se remete spontan după câteva luni și nu se răspândea la mucoase. Prin urmare, tratamentul este în general evitat în zonele fără boală mucocutanată dacă leziunile sunt mici și nu au semnificație cosmetică. Leziunile de pe față sau mâini sunt de obicei tratate. Leishmanioza din Lumea Nouă are un risc mai mare de progresie către boală mucocutanată și, prin urmare, tratamentul este adesea indicat. Tratamentul standard include compuși pentavalenți de antimoniu (antimoniale) timp de 20 de zile, așa cum s-a descris anterior. Alte alternative includ cele descrise anterior pentru boala viscerală, antifungice azolice și alopurinol. Tratamentele topice au inclus antimoniu intralezional, unguent cu paromomicină, crioterapie, căldură locală și excizie chirurgicală. Leishmanioza cutanată difuză și procesele cutanate cronice asociate răspund aproape întotdeauna slab la tratament.

C. Leishmanioză mucocutanată

Infecțiile parazitare cutanate din regiunile în care paraziții includ pe cei care provoacă afectare mucocutanată (de exemplu, *L. braziliensis* în unele părți ale Americii Latine) trebuie întotdeauna tratate pentru a preveni progresia afecțiunii. Tratamentul bolii mucocutanate cu antimoniale este dezamăgitor; un răspuns se obține doar în aproximativ 60% din cazuri în Brazilia. Pot fi utilizate și alte medicamente deja menționate pentru leishmanioza viscerală, deși nu au fost studiate pentru această indicație.

► Prevenire și control

Măsurile de protecție personală pentru a evita mușcăturile de musculiță neagră includ repelentul împotriva insectelor, plasele de insecte cu ochiuri fine, mânecile și pantalonii lungi și evitarea - zonelor calde și umbroase frecventate de țânțari. Măsurile de control al bolilor includ distrugerea rezervoarelor de animale; tratarea în masă a persoanelor din zonele cu o prevalență ridicată a bolii; pulverizarea cu insecticid rezidual în locuințe; limitarea contactului cu câinii și alte animale domestice; și utilizarea zgarzilor impregnate cu permetrin pentru câini.

Bhattacharya SK și colab. Studiu clinic de fază 4 privind miltefosina pentru tratamentul leishmaniozei viscerale indiene. J Infect Dis. 15 august 2007;196(4):591-8. [PMID: 17624846]
Chappuis F și colab. Leishmanioza viscerală: care sunt necesitățile de diagnostic, tratament și control? Nat Rev Microbiol. 2007 Nov;5(11):873-82. [PMID: 17938629]
González U și colab. Intervenții pentru leishmanioza cutanată și mucocutanată americană. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD004834. [PMID: 19370612]
Murray HW și colab. Progrese în leishmanioză. Lancet. 29 octombrie 2005 - 4 noiembrie 2005;366(9496):1561-77. [PMID: 16257344]
Reithinger R și colab. Leishmanioză cutanată. Lancet Infect Dis. 2007 sept.;7(9):581-96. [PMID: 17714672]
Sundar S. Paromomicină injectabilă pentru leishmanioza viscerală în India. N Engl J Med. 21 iunie 2007;356(25):2571-81. [PMID: 17582067]
Sundar S și colab. O nouă abordare terapeutică în leishmanioza viscerală indiană: amfotericină B liposomală în doză unică, urmată de miltefosină orală cu tratament scurt. Clin Infect Dis. 15 octombrie 2008;47(8):1000-6. [PMID: 18781879]

MALARIE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Reședința sau expunerea într-o zonă endemică pentru malarie .
- Episoade intermitente de frisoane, febră și diaforeză.
- Cefalee, mialgie, vărsături, splenomegalie; anemie, trombocitopenie.
- Paraziți intraeritrocitari identificați în frotiuri de sânge groase sau subțiri.
- Complicațiile malariei cu *falciparum*, inclusiv malaria cerebrală, anemia severă, hipotensiune arterială, edem pulmonar non-cardiogen, leziuni renale acute, hipoglicemie, acidoză și hemoliză.

► Informații generale

Malaria este cea mai importantă boală parazitară la om, cauzând sute de milioane de cazuri și poate peste un milion de decese în fiecare an. Boala este endemică în majoritatea regiunilor tropicale, inclusiv o mare parte din America de Sud, America Centrală, Africa, Orientul Mijlociu, subcontinentul indian, Asia de Sud-Est și Oceania. Transmiterea, morbiditatea și mortalitatea sunt cele mai ridicate în Africa, unde aproape toate decesele cauzate de malarie apar la copiii mici. Malaria este, de asemenea, frecventă în rândul călătorilor care se mută din regiuni non-endemice în zonele tropicale.

Patru specii din genul *Plasmodium* cauzează malaria umană. *Plasmodium falciparum* este responsabil pentru majoritatea cazurilor severe ale bolii. Este endemic în aproape toate regiunile endemice de malarie și este de departe specia predominantă în Africa. *Plasmodium vivax* este aproape la fel de frecvent ca *P. falciparum,* cu excepția Africii. *Plasmodium vivax* rareori provoacă infecții severe, dar acest rezultat poate fi mai frecvent decât se aștepta. *Plasmodium ovale* și *Plasmodium malariae* provoacă infecții parazitare mult mai rar, iar acestea sunt de obicei ușoare.

Plasmodium knowlesi, un parazit al maimuțelor macac, afectează oamenii din Asia de Sud-Est, iar unele cazuri sunt severe.

Malaria se transmite prin mușcătura unei femele de țânțar Anopheles infectate . Când se hrănește, țânțarul injectează sporozoiți, care călătoresc spre ficat și infectează rapid hepatocitele, provocând o infecție hepatică asimptomatică. Merozoiții sunt apoi eliberați din ficat și infectează rapid eritrocitele, inițiind stadiul eritrocitar asexuat al bolii, care duce la îmbolnăvirea umană. Runde multiple de dezvoltare a eritrocitelor, cu producerea de merozoiți care invadează mai multe eritrocite, duc la un număr mare de paraziți circulanți și la apariția bolii clinice. Unii paraziți eritrocitari se dezvoltă, de asemenea, în gametocite sexuale, care sunt infecțioase pentru țânțari, completând astfel ciclul de viață și infectând alte persoane.

Malaria poate fi rareori transmisă de la mamă la copil (malarie congenitală), prin transfuzie de sânge și, în regiunile non-endemice, prin țânțari infectați care au mușcat imigranți sau călători infectați. În cazul *P. vivax* și *P. ovale,* paraziții se transformă și în hipnozoiți hepatici latenți. Aceste forme sunt importante clinic deoarece nu sunt distruse de majoritatea medicamentelor, ceea ce duce la recidive ulterioare ale bolii după eliminarea inițială a infecțiilor eritrocitare. La toate speciile de Plasmodium, parazitoza se poate agrava după o ameliorare inițială cu tratament suboptimal.

În regiunile cu endemism ridicat, unde oamenii sunt infectați în mod repetat, imunitatea la malarie previne formarea gravă a bolilor la majoritatea copiilor mai mari și a adulților. Cu toate acestea, copiii mici, datorită imunității lor relativ slabe, prezintă un risc ridicat de a dezvolta o formă severă de infecție cu *P. falciparum* , iar în această populație apar cele mai multe decese cauzate de malarie. Femeile însărcinate, în special cele care nasc pentru prima dată, reprezintă un alt grup cu risc ridicat de malarie severă cu P. falciparum. În zonele mai puțin endemice, persoanele de toate vârstele prezintă adesea malarie necomplicată sau severă. Călătorii, care aproape niciodată nu sunt imuni la malarie, prezintă un risc ridicat de malarie severă cu P. falciparum la orice vârstă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Atacul tipic de malarie începe cu un prodrom de dureri de cap și oboseală, urmat de febră. Paroxismul malaric clasic include frisoane, febră mare și apoi diaforeză. Pacienții sunt predispuși să se simtă remarcabil de bine între episoadele febrile. Aceste episoade sunt aproape întotdeauna neregulate, în special la începutul bolii, dar fără tratament devin regulate, cu cicluri de 48 de ore (*P. vivax* și *P. ovale)* sau 72 de ore *(P. malariae),* în special în bolile care nu sunt cauzate de *P. falciparum.* Durerea de cap, starea generală de rău, mialgia, artralgia, tusea, durerile în piept , durerile abdominale, anorexia, greața, vărsăturile și diareea sunt frecvente. Convulsiile pot reprezenta convulsii febrile simple sau pot fi dovezi ale unei afectări neurologice severe. Manifestările fizice sunt absente sau includ semne de anemie, icter, splenomegalie și hepatomegalie ușoară. Erupția cutanată și limfadenopatia nu sunt tipice malariei, sugerând o altă cauză a febrei. Atunci când este tratată corespunzător, malaria necomplicată răspunde aproape întotdeauna bine, cu o rată a mortalității de aproximativ 0,1%.

În țările dezvoltate, este esențial ca toate persoanele cu simptome suspectate, în special febră, care au călătorit într-o zonă endemică, să fie evaluate pentru malarie. Riscul de malarie falciparum este cel mai mare în cele două luni de la întoarcerea din călătorie; alte specii pot provoca boli la multe luni, uneori mai mult de un an, după întoarcerea din regiunea endemică.

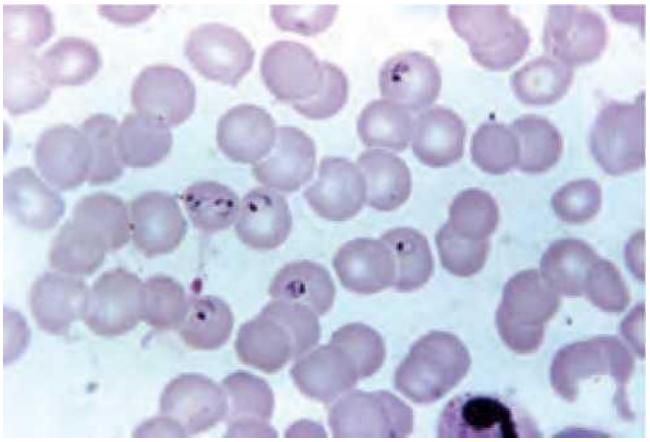
Malaria severă rezultă în principal din infecția cu *P. falciparum,* deoarece această specie infectează doar eritrocitele de toate vârstele și mediază sechestrarea eritrocitelor infectate în vasele mici de sânge, evitând astfel clearance-ul splenic al eritrocitelor afectate. Malaria severă cu P. falciparum poate provoca disfuncții ale oricărui sistem de organe, inclusiv anomalii neurologice care progresează spre stare mentală alterată, convulsii repetate și comă (malarie cerebrală); anemie severă; hipotensiune arterială și șoc; edem pulmonar non-cardiogen și sindrom de detresă respiratorie acută; și insuficiență renală (datorată necrozei tubulare renale).

hemoliză acută sau, mai rar, hemoliză severă); hipoglicemie; acidoză; hemoliză cu icter; disfuncție hepatică; hemoragii retiniene și alte anomalii ale fundului de uter; tulburări de sângerare, inclusiv coagulare intravasculară diseminată; precum și infecții bacteriene secundare, inclusiv pneumonie și *bacteriemie cu Salmonella.* Cele mai frecvente cauze de deces la copii sunt malaria cerebrală și anemia severă, prima rezultând dintr-o singură infecție severă, iar cea de-a doua aproape întotdeauna din infecții malarice multiple, - helminți intestinali și deficiențe nutriționale. Femeile însărcinate prezintă un risc deosebit în timpul primei sarcini, probabil din cauza selecției de tulpini de *P. falciparum* care provoacă sechestrare preferențială în placentă; femeile multipare sunt mai predispuse să aibă anticorpi împotriva acestor tulpini și astfel evită bolile severe. Malaria în timpul sarcinii prezintă un risc de boală gravă pentru mamă și un prognostic rezervat pentru sarcină, cu creșterea prematurității, a greutății mici la naștere și a mortalității.

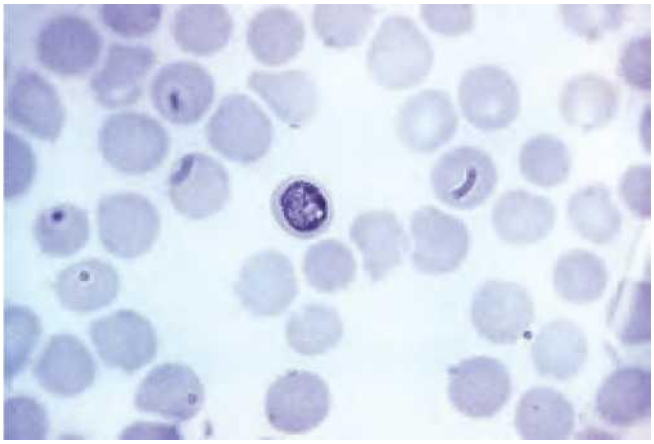
Tulburările mai puțin frecvente care rezultă din răspunsurile imune la infecția cronică includ splenomegalia masivă și, în cazul infecției cu *P. malariae,* glomerulopatia cu complexe imune cu - sindrom nefrotic. Persoanele cu HIV prezintă un risc crescut de a dezvolta malarie și forme severe ale bolii, în special în cazurile de imunodeficiență avansată.

B. Date de laborator

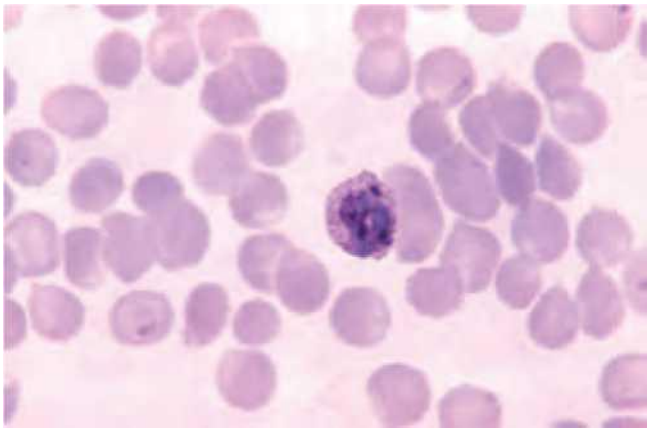
Frotiurile de sânge colorate cu Giemsa sunt încă piatra de temelie a diagnosticului (Fig. 35-2 până la 35-5), deși și alte colorări comune (de exemplu, colorația Wright) pot evidenția, de asemenea, prezența paraziților. Frotiurile groase permit analiza eficientă a unor cantități mari de sânge, dar frotiurile subțiri sunt mai simple pentru personalul fără experiență și sunt mai bune pentru discriminarea speciilor de paraziți. Frotiurile izolate sunt de obicei pozitive la persoanele infectate, deși parazitemia este probabil să fie foarte scăzută la subiecții neimuni. Dacă se suspectează boala, este potrivit să se repete frotiurile la intervale de 8 până la 24 de ore. Severitatea malariei este legată doar aproximativ de numărul de paraziți infecțioși, dar parazitemiile marcate (în special >10 până la 20% din eritrocitele infectate sau >200.000 până la 500.000 de paraziți/pl) sau prezența paraziților...



▲ **Figura 35-2.** Microfotografie cu film subțire colorată cu Giemsa care prezintă *trofozoiți de Plasmodium falciparum.* (Prin amabilitatea lui Steven Glenn, Divizia de Laborator și Consultare, Biblioteca de Imagini de Sănătate Publică, CDC.)



▲ **Figura 35-3.** Microfotografía de película fina teñida con Giemsa con trofozoítos de *Plasmodium malariae.* (Cortesía de Steven Glenn, Laboratory & Consultation Division, Public Health Image Library, CDC.)



▲ **Figura 35-4.** Microfotografía de película fina teñida con Giemsa con esquizontes de *Plasmodium vivax.* (Cortesía de Steven Glenn, Laboratory & Consultation Division, Public Health Image Library, CDC.)

▲ **Figura 35-5.** Microfotografie cu film subțire colorată cu Giemsa care prezintă *trofozoiți de Plasmodium ovale.* (Prin amabilitatea lui Steven Glenn, Divizia de Laborator și Consultații, Biblioteca de Imagini de Sănătate Publică, CDC.)

Tabelul 35-2. Principalele medicamente antimalarice.

Droguri	Clasă	Utilizare
Clorochină	4-Aminochinolină	Tratamentul și chimioprofilaxia infecțiilor cu paraziți sensibili
Amodiacină [1]	4-Aminochinolină	Tratamentul *Plasmodium falciparum*, de preferință cu o combinație fixă cu artesunat
Piperacină [1]	4-Aminochinolină	Tratamentul infecției cu *P. falciparum* în combinație fixă cu dihidroartemisinină
Chinină	chinolină metanol	Tratament oral și intravenos [1] (pentru parazitoze severe) de *P. falciparum*
Chinidină	chinolină metanol	Tratamentul intravenos al parazitozelor severe cauzate de *P. falciparum*
Meflochină	chinolină metanol	Chimioprofilaxia și tratamentul parazitozei cauzate de *P. falciparum*
Primaquina	8-Aminochinolină	Tratament radical și profilaxie terminală a *parazitozelor cauzate de Plasmodium vivax și Plasmodium ovale*; alternativă pentru chimioprofilaxia împotriva malariei
Sulfadoxină-pirimetamină	Combinație de antagoniști ai folatului	Tratamentul infecției cu *P. falciparum*, de preferință în combinație cu artesunat
Atovaquonă-proguanil	Combinație de antagoniști chinonă-folat	infecției *cu P. falciparum*
Doxiciclină	Tetraciclină	Tratamentul (cu chinină) al parazitozei cauzate de P. falciparum ; chimioprofilaxie
Halofantrina [1]	Fenantren metanol	Tratamentul infecțiilor parazitare cauzate de *P. falciparum* rezistent la clorochină
Lumefantrină	Alcool amilic	Tratamentul malariei cu *P. falciparum* în combinație fixă cu artemeter
Artemisinine [1] (artesunat, artemeter, dihidroartemisinină)	Endoperoxizi de lactonă sescviterpenică	Tratamentul infecției cu *P. falciparum* în regimuri orale combinate pentru parazitoze necomplicate și parenteral în cazurile de malarie severă

[1] Nu este disponibil în Statele Unite.
Modificat cu permisiunea Katzung BG. *Farmacologie de bază și clinică*, ediția a 11-a. McGraw-Hill, 2009.

Luteina (un produs al degradării hemoglobinei) în peste 5% dintre neutrofile este asociată cu un prognostic foarte slab.

O a doua metodă de diagnostic implică teste rapide de diagnosticare a antigenelor malariei, utilizând un format simplu de „bandă de testare". Aceste teste nu sunt încă bine standardizate, dar disponibilitatea lor este în creștere la nivel mondial, inclusiv în Statele Unite. În cel mai bun caz, acestea oferă o sensibilitate și o specificitate apropiate de cele ale unui frotiu de sânge de înaltă calitate și sunt mai simplu de efectuat.

Testele serologice indică un istoric al bolii , dar nu sunt utile pentru diagnosticarea infecției acute. PCR este foarte sensibil, dar nu este disponibil pentru diagnosticul de rutină. În populațiile imune, testele extrem de sensibile, cum ar fi PCR, au o valoare limitată deoarece infecțiile subclinice sunt frecvente, de semnificație incertă și sunt de obicei lăsate netratate.

Alte caracteristici diagnostice ale malariei necomplicate includ trombocitopenia, anemia, leucocitoza sau leucopenia, anomalii ale funcției hepatice și hepatosplenomegalie. Malaria severă se poate prezenta cu anomaliile de laborator așteptate pentru disfuncția avansată a organelor țintă, așa cum s-a descris anterior.

► Tratament

Malaria este cea mai frecventă cauză de febră în mare parte din zonele tropicale și este, de asemenea, cea mai frecventă cauză de febră la călătorii care se întorc din zonele endemice. În regiunile endemice, febra este adesea tratată prezumtiv , dar, în mod ideal, tratamentul ar trebui să urmeze un diagnostic definitiv, în special la persoanele neimunizate (Tabelele 35-4 și 35-5).

Malaria simptomatică apare doar în stadiul eritrocitar al infecției. Medicamentele antimalarice disponibile (Tabelul 35-2) acționează în acest stadiu, cu excepția primachinei, care este eficientă în principal împotriva paraziților hepatici.

A. Malarie non-falciparum

Clorochina rămâne tratamentul de primă linie pentru malaria non-falciparum. În ciuda rezistenței crescânde a *P. vivax* la clorochină, medicamentul rămâne eficient; prin urmare, un risc mic de eșec al tratamentului este rezonabil, deoarece acest tip de malarie este rareori sever. Alternativ, unele autorități recomandă alte medicamente ca tratament de primă linie pentru infecțiile *cu P. vivax* dobândite în Indonezia sau Papua Noua Guinee, unde rezistența la clorochină este deosebit de frecventă; medicamentele standard pentru malaria *cu P. falciparum* rezistentă la tratament , descrise mai târziu, sunt în general eficiente. Pentru *P. vivax* sau *P. ovale,* eradicarea paraziților eritrocitari cu clorochină trebuie combinată cu primachină (după investigarea *deficitului de glucozo-6-fosfat dehidrogenază [G6PD];* vezi mai jos) pentru a elimina paraziții latenți în stadiu hepatic (hipnozoiți), care pot provoca recurențe cu infecție eritrocitară recurentă și simptome de malarie după săptămâni până la luni, dacă nu sunt tratate corespunzător. Infecțiile *cu P. malariae* necesită tratament doar cu clorochină.

Deciziile privind tratamentul malariei cauzate de *P. falciparum* sunt influențate de potențialul de rezistență la medicamente, costul ridicat și disponibilitatea limitată a compușilor mai noi pentru populațiile din țările în curs de dezvoltare, precum și de toxicitatea potențială. Sensibilitatea la medicamente poate fi determinată pentru o tulpină specifică ; cu toate acestea, acest test este lent și oferă o utilitate clinică redusă. În schimb, deciziile privind tratamentul se bazează pe specia infectantă și pe distribuția sa geografică. În prezent, *P. falciparum* este rezistent la clorochină și pirimetamin-sulfadoxină în majoritatea regiunilor, cu excepția regiunii vestice a Canalului

Panama și a Hispaniolei din America Centrală. Malaria cauzată de P. falciparum contractată în alte regiuni nu trebuie tratată cu aceste medicamente mai vechi, astfel încât decizia de a administra chimioprofilaxia adecvată trebuie să se bazeze pe considerații geografice relevante.

În țările în curs de dezvoltare, malaria este adesea tratată cu scheme terapeutice suboptimale din cauza costului ridicat și a ofertei limitate de medicamente mai noi. Clorochina este încă utilizată pe scară largă în Africa, iar eficacitatea sa poate să nu fie pe deplin recunoscută din cauza proprietăților sale antipiretice, a capacității unor persoane imune de a se recupera după malaria acută fără un tratament eficient și a faptului că recăderile uneori nu induc simptome decât la săptămâni după un tratament parțial eficient. Combinația de sulfadoxină cu pirimetamină are o acțiune mai lentă decât majoritatea celorlalte medicamente, iar rezistența la aceasta este în creștere în majoritatea zonelor. Tratamentul antimalaric în țările în curs de dezvoltare a suferit o schimbare semnificativă în ultimii ani; schemele terapeutice combinate sunt din ce în ce mai recomandate ca terapie de primă linie. O proporție semnificativă a acestor scheme terapeutice sunt combinații de derivați puternici de artemisinină cu acțiune scurtă, cu medicamente cu acțiune mai lungă.

Tabelul 35-3. Recomandări modificate ale Organizației Mondiale a Sănătății pentru tratamentul malariei.

Regim	Note
Artemeter-lumefantrină	Formulă comună, tratament de primă linie în multe țări africane. Aprobat în Statele Unite.
Artesunat-amodiachină	Formulare comună, tratament de primă linie în multe țări africane
Artesunat-meflochină	Tratament standard în anumite părți ale Asiei de Sud-Est
Artesunat-sulfadoxină-pirimetamină	Eficacitate scăzută în comparație cu alte regimuri în anumite zone
Amodiacină-sulfadoxină-pirimetamină	Mai puțin costisitor, eficacitate variabilă, dar totuși bun în unele zone; recomandat ca opțiune temporară atunci când eficacitatea este stabilită și alte scheme terapeutice nu sunt disponibile.
Dihidroartemisinină-piperacină	O combinație recentă. Foarte eficientă în majoritatea regiunilor, dar încă neinclusă în recomandările Organizației Mondiale a Sănătății.

Organizația Mondială a Sănătății: Ghiduri pentru tratamentul malariei. Organizația Mondială a Sănătății, Geneva 2006. *ISBN* 924 1546948.

În prezent, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) identifică cinci combinații terapeutice ca fiind dezirabile pentru malaria cu falciparum în majoritatea zonelor (Tabelul 35-3), dar majoritatea acestor scheme terapeutice variază. Alte terapii combinate sunt în curs de investigare. Singurul medicament care rămâne eficient pentru malaria cu falciparum este chinina, dar trebuie administrat pentru o perioadă lungă de timp pentru a obține o vindecare și este prost tolerat. Prin urmare, în lumea dezvoltată, chinina este utilizată în general doar în tratamentul malariei severe și ca ultimă soluție după eșecul altor scheme terapeutice (Tabelul 35-4).

În țările dezvoltate, malaria este o infecție mai puțin frecventă, dar care pune viața în pericol pentru călători și imigranți, mulți dintre aceștia nefiind imuni și, prin urmare, prezentând riscul unei progresii rapide către o boală severă. Persoanele neimune cu malarie cu P. falciparum necesită de obicei spitalizare din cauza riscurilor de progresie rapidă a infecției. Opțiunile de tratament pentru malaria necomplicată cu *P. falciparum* în Statele Unite au crescut odată cu aprobarea în 2009 a artemether-lumen-fanthrin; acest medicament este probabil să devină standardul de tratament pentru această indicație (Tabelul 35-4).

C. Tratamentul malariei severe

Malaria severă, aproape întotdeauna cauzată de *P. falciparum,* poate fi definită ca un tablou clinic cu orice semn de boală severă sau disfuncție organică (inclusiv prostrație , stare mentală alterată, convulsii, detresă respiratorie, șoc, acidoză, anemie severă, sângerări excesive, hipoglicemie, icter, hemoglobinurie sau leziuni renale) sau cu o încărcătură parazitară mare (aproape întotdeauna parazitemie periferică >5% sau >200.000 de paraziți/pl). Este o urgență medicală. Indicațiile pentru tratamentul parenteral includ malaria severă, așa cum este definită mai sus, și incapacitatea de a lua medicamente orale. Cu un tratament adecvat și îngrijiri inițiale de susținere, recuperarea rapidă este posibilă, chiar și la persoanele foarte bolnave.

În țările în curs de dezvoltare, malaria severă și decesele legate de malarie apar aproape întotdeauna la copiii mici, în principal din cauza malariei cerebrale, anemiei severe și afectării pulmonare. În țările dezvoltate, mortalitatea cauzată de malarie apare în principal la adulți; aceasta rezultă adesea din boli prelungite și complicații secundare mult timp după ce infecția a fost eradicată. Tratamentul standard pentru malaria severă este chinina intravenoasă în majoritatea regiunilor și, în Statele Unite, chinidina intravenoasă, care este la fel de eficientă. Cu toate acestea, standardul de îngrijire s-a schimbat, deoarece artesunatul intravenos este acum superior chininei.

Pacienții care primesc chinină sau chinidină intravenoasă trebuie monitorizați cardiac continuu; dacă prelungirea intervalului QTc depășește 25% din valoarea inițială, rata de perfuzie intravenoasă trebuie redusă. Glicemia trebuie monitorizată la fiecare 4 până la 6 ore, iar glucoza poate fi administrată concomitent între 5% și 10% pentru a reduce probabilitatea hipoglicemiei. Managementul adecvat al malariei severe include suport continuu cu fluide și electroliți; suport respirator și hemodinamic; și luarea în considerare a transfuziilor de sânge, anticonvulsivantelor, antibioticelor pentru infecțiile bacteriene, precum și hemofiltrarea și hemodializa. Când parazitemia este crescută (>5% până la 10%),

Tabelul 35-4. Tratamentul malariei.

Situația clinică	Tratament farmacologic [1]	Medicamente alternative
Parazitoză cauzată de *Plasmodium falcipa rum* și *Plasmodium malariae* sensibile la clorochină	Fosfat de clorochină, 1 g urmat de 500 mg la 6, 24 și 48 de ore *sau* Fosfat de clorochină, 1 g la 0 și 24 h, apoi 0,5 g la 48 h	
Parazitoză cauzată de *Plasmodium vivax* și *Plasmodium ovale*	Clorochină (aceeași ca mai sus), apoi primachină (dacă G6PD este normal), 30 mg bază zilnic timp de 14 zile	Pentru infecțiile parazitare originare din Indonezia și Papua Noua Guinee Guineea: tratamente enumerate pentru parazitoze necomplicate cu *P. falciparum* rezistent la clorochină plus pri-machine
Parazitoză necomplicată cu *P. falciparum* rezistent la clorochină	Artemeter, 20 mg, lumefantrină, 120 mg, patru comprimate la fiecare 12 ore timp de trei zile Malarona, patru comprimate (în total 1 g de atovaquonă, 400 mg de proguanil) zilnic, timp de trei zile Sulfat de chinină, 650 mg de trei ori pe zi, timp de 3-7 zile Plus unul dintre următoarele (când chinina este administrată timp de < 7 zile) Doxiciclină, 100 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile *sau* Clindamicină, 600 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	Meflochină, 15 mg/kg o dată sau 750 mg, apoi 500 mg în decurs de 6-8 ore *sau* Artesunat, 100 mg, plus amodiachină, 270 mg, 2 comprimate pe zi timp de 3 zile[96 97]
Parazitoze severe sau complicate cu *P. falciparum*[98 99 100]	Artesunat 2,4 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore timp de 1 zi, apoi la fiecare [3 zile],[101]	Gluconat de chinidină, [4-6] 10 mg/kg intravenos timp de 1-2 ore, apoi 0,02 mg/kg intravenos/min *sau bine* Gluconat de chinidină, [4-6] 15 mg/kg intravenos timp de 4 ore, apoi 7,5 mg/kg intravenos timp de 4 ore la fiecare 8 ore *sau bine* Diclorhidrat de chinină, [2,4-6] 20 mg/kg intravenos timp de 4 ore, apoi 10 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore *sau bine* Artemetru [2, 6] 3,2 mg/kg intramuscular, apoi 1,6 mg/kg intramuscular zilnic

Transfuzia de schimb a fost utilizată, dar efectele sale benefice nu au fost încă demonstrate, iar funcția sa este incertă.

Artesunatul intravenos este mai eficient și mai bine tolerat decât chinina intravenoasă pentru malaria severă la adulți; un studiu la scară largă la copii este în curs de desfășurare. Artesunatul intravenos este disponibil prin intermediul *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* în cadrul unui protocol de cercetare (pentru înscrieri, sunați la 770-488-7788); dacă este aprobat, medicamentul poate fi obținut pentru urgențe la *Stațiile de Carantină CDC*. Medicamentul se administrează în patru doze de 2,4 mg/kg pe parcursul a trei zile, la fiecare 12 ore în prima zi și zilnic după aceea. Dacă artesunatul nu poate fi obținut prompt, malaria severă trebuie tratată cu chinidină intravenoasă. În regiunile endemice, unde tratamentul parenteral nu este disponibil, administrarea rectală de artemeter sau artesunat este, de asemenea, eficientă.

D. Medicamente antimalarice disponibile

1. Clorochina. Clorochina rămâne medicamentul preferat pentru tratamentul paraziților sensibili *la P. falciparum* și al altor specii de paraziți ai malariei. Clorochina este activă împotriva paraziților eritrocitari ai tuturor speciilor de malarie umană. Nu eradică stadiile hepatice, așa că trebuie utilizată împreună cu primachină pentru a eradica *infecțiile cu P. vivax* și P. ovale. Plasmodium falciparum rezistent la clorochina este răspândit în aproape toate zonele lumii cu malarie falciparum, cu excepția Americii Centrale la vest de Canalul Panama, Mexicului și Hispaniolei. Există raportări de *P. vivax* rezistent la clorochina în mai multe regiuni, în special în Asia de Sud-Est.

Clorochina este medicamentul de elecție pentru tratarea malariei cu infecții non-falciparum și cu infecții cu P. falciparum sensibile. Elimină rapid febra (24 până la 48 de ore) și parazitemia (în 48 până la 72 de ore) cauzată de paraziți sensibili. În plus, clorochina este

[96]Toate dozele sunt orale și se referă la săruri, cu excepția cazului în care se specifică altfel. Consultați textul pentru informații suplimentare despre toate medicamentele, inclusiv efectele toxice și precauțiile. Consultați ghidurile Centrelor *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (telefon: 877-FYI-TRIP; http://www.cdc.gov) pentru informații suplimentare și dozaj pediatric.

[97]Nu este disponibil în Statele Unite.

[98]Disponibil în Statele Unite doar printr-un program experimental prin intermediul *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* (telefon: 770-488-7788).

[99]Monitorizarea cardiacă trebuie menținută în timpul administrării intravenoase de chinidină sau chinină.

[100]Evitați dozele de încărcare la persoanele care au primit chinină, chinidină sau meflochină în ultimele 24 de ore.

6. În cazul tuturor schemelor de tratament parenterale, se trece la un regim oral (aproape întotdeauna doxiciclina la adulți sau clindamicină la copii) imediat ce pacientul îl tolerează.

G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Modificat cu permisiunea Katzung BG. *Farmacologie de bază și clinică*, ediția a 11-a. McGraw-Hill, 2009.

agentul chimioprofilactic preferat în regiunile cu malarie, dar fără infecții *cu P. falciparum rezistente* . Eradicarea *P. vivax* și *P. ovale* necesită un curs de terapie cu primaquină.

Clorochina este în general bine tolerată, chiar și în cazul utilizării prelungite. Pruritul este frecvent, în special la africani . Rareori provoacă greață, vărsături, dureri abdominale sau dureri de cap.

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

2. Amodiachina şi piperachina. Amodiachina este o 4-aminochinolină strâns înrudită cu clorochina. Amodiachina a fost utilizată pe scară largă în tratamentul malariei datorită costului său redus, toxicității limitate şi, în unele zone, eficacității împotriva tulpinilor de *P. falciparum rezistente la clorochină* . Utilizarea amodiachinei a scăzut după identificarea unor efecte adverse neobişnuite, dar grave, în special agranulocitoză, anemia aplastică şi hepatotoxicitate. Cu toate acestea, efectele adverse grave sunt rare în cazul utilizării pe termen scurt, iar amodiachina este din ce în ce mai mult sugerată ca înlocuitor pentru clorochină, în special în schemele terapeutice combinate (Tabelul 35-3). Chimioprofilaxia cu amodiachina este cel mai bine evitată din cauza creşterii aparente a toxicității în cazul utilizării pe termen lung.

Piperachina este o altă 4-aminochinolină utilizată anterior pe scară largă în China; a fost produsă o formulă cu dihidroartemisinină pentru un nou tratament pe bază de artemisinină. Piperachina pare a fi bine tolerată, deşi are probleme minime de rezistență (în ciuda rapoartelor anterioare privind rezistența în China), dar atunci când este combinată cu dihidroartemisinină, oferă un tratament extrem de eficient pentru malaria cauzată de falciparum.

3. Meflochina. Acesta este un compus eficient împotriva multor tulpini de *P. falciparum* rezistente la clorochină şi a altor specii de malarie . Deşi toxicitatea este o preocupare, meflochina este recomandată şi ca agent chimioprofilactic. Rezistența sporadică la meflochina a fost raportată în multe zone, dar pare a fi mai puțin frecventă, cu excepția regiunilor din Asia de Sud-Est cu rate ridicate de rezistență multiplă la medicamente (în special zonele de frontieră din Thailanda).

Pentru tratamentul malariei necomplicate, meflochina are o acțiune rapidă şi poate fi administrată într-o singură doză sau în două doze într-o singură zi. Se utilizează în combinație cu artesunat în Asia de Sud-Est şi, deşi rezistența la meflochină a fost recunoscută, combinația rămâne eficientă. Trebuie administrată cu alimente şi înghițită cu o cantitate mare de apă. CDC recomandă meflochina pentru chimioprofilaxie în toate zonele endemice de malarie, cu excepția celor fără rezistență la clorochină (unde se preferă clorochina) şi a unor zone rurale din Asia de Sud-Est cu o prevalență ridicată a rezistenței la meflochină. Ca şi în cazul clorochinei, eradicarea *P. vivax* şi *P. ovale* necesită un tratament combinat cu primaquină.

Reacțiile adverse asociate cu administrarea chimioprofilactică săptămânală de meflochină includ greață, vărsături, amețeli, tulburări de somn şi de comportament, durere epigastrică , diaree, durere abdominală, cefalee, erupții cutanate şi, rareori, convulsii şi psihoză. Meflochina nu trebuie utilizată la persoanele cu antecedente de tulburări psihiatrice sau convulsii.

Efectele adverse sunt mult mai frecvente (până la 50% din tratamente), dozele mai mari de meflochină fiind necesare pentru tratament. Aceste efecte pot fi reduse prin împărțirea administrării în două doze, la un interval de 6 până la 8 ore. Efectele toxice neuropsihiatrice grave (depresie, confuzie, psihoză acută sau convulsii) sunt raportate la mai puțin de un caz la 1.000 de tratamente, dar unii specialişti consideră că această toxicitate ar putea fi de fapt mai frecventă. Meflochina poate modifica, de asemenea, conducerea cardiacă; prin urmare, nu trebuie administrată împreună cu chinină, chinidină sau halofantrină şi este necesară prudență dacă este utilizată pentru tratarea malariei după profilaxia cu meflochină. În general, meflochina este considerată sigură la copiii mici şi la femeile însărcinate.

4. Chinina şi chinidina. Diclorhidratul de chinină şi gluconatul de chinidină sunt încă medicamente de primă linie pentru malaria cu falciparum, în special în cazurile severe, deşi îngrijorările legate de toxicitate complică tratamentul. Chinina acționează rapid împotriva tuturor celor patru specii de paraziți ai malariei umane. Chinidina, stereoizomerul dextrogir al chininei, este cel puțin la fel de eficientă ca chinina în tratamentul malariei severe cu falciparum.

Rezistența la chinină a speciei *P. falciparum* este frecventă în - unele zone din Asia de Sud-Est, unde medicamentul nu are efect atunci când este utilizat singur pentru tratarea *malariei cauzate de P. falciparum.* Cu toate acestea, chinina are încă cel puțin un efect terapeutic parțial la majoritatea pacienților.

Chinina şi chinidina sunt eficiente pentru malaria severă cu falciparum, deşi artesunatul intravenos a devenit standardul de tratament (vezi Artemisinine mai jos). Chinina poate fi administrată prin injecție intravenoasă lentă sau sub formă de soluție diluată intramuscular, dar chinina parenterală nu este disponibilă în Statele Unite, unde se utilizează chinidina. Medicamentele pot fi administrate în doze divizate sau prin perfuzie intravenoasă continuă; regimul trebuie să înceapă cu o doză de încărcare pentru a atinge rapid concentrații plasmatice eficiente. Chinina şi chinidina intravenoase trebuie administrate cu monitorizare cardiacă din cauza toxicității lor cardiace şi a naturii relativ imprevizibile a farmacocineticii lor. Tratamentul trebuie schimbat la chinină orală imediat ce pacientul se ameliorează şi tolerează medicamentele orale.

În zonele în care schemele terapeutice moderne combinate nu sunt disponibile , sulfatul de chinină oral este o alternativă de primă linie pentru malaria falciparum necomplicată, deşi tolerabilitatea sa slabă poate limita rezultatele tratamentului. Chinina este adesea utilizată împreună cu un al doilea medicament (aproape întotdeauna doxiciclină) pentru a scurta cursul tratamentului (de obicei la trei zile) şi a limita toxicitatea. Dozele terapeutice de chinină şi chinidină provoacă frecvent tinitus, cefalee, greață, amețeli, înroşirea feței şi tulburări de vedere. Reacțiile de hipersensibilitate includ erupții cutanate, urticarie, angioedem şi bronhospasm. Anomaliile hematologice includ hemoliza (în special în cazul deficitului de glucozo-6-fosfat dehidrogenază), leucopenie, agranulocitoză şi trombocitopenie. Dozele terapeutice pot provoca hipoglicemie prin stimularea secreției de insulină; aceasta este o problemă deosebit de gravă în infecțiile severe sau la femeile însărcinate cu sensibilitate ridicată la insulină. Uneori, o administrare intravenoasă prea rapidă provoacă hipotensiune arterială. Anomaliile electrocardiografice (prelungirea intervalului QT) sunt destul de frecvente, dar aritmiile periculoase sunt neobişnuite atunci când medicamentele sunt administrate corespunzător. Febra apelor negre este o boală rară, severă, posibil cauzată de hipersensibilitate, care include hemoliză marcată şi hemoglobinurie în prezența tratamentului cu chinină pentru malarie. Chinina nu trebuie administrată concomitent cu meflochina şi trebuie utilizată cu precauție la persoanele cu malarie care au primit anterior meflochina. Absorbția este blocată de antiacidele care conțin...

5. Primachină. Fosfatul de primachină, o 8-aminochinolină sintetică, este medicamentul de elecție pentru eradicarea stadiilor hepatice latente ale *P. vivax* şi *P. ovale.* Se absoarbe bine pe cale orală, atingând concentrații plasmatice maxime în 1 până la 2 ore, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 3 până la 8 ore. Primachina este activă împotriva stadiilor hepatice ale paraziților malariei umane. Această activitate este relevantă în special imediat după tratamentul cu clorochină sau chinină. Primachina acționează, de asemenea, împotriva stadiului eritrocitar al paraziților, deşi această activitate este foarte scăzută pentru tratamentul bolii active şi împotriva gametocitelor.

infecțiile *cu P. vivax* şi *P. ovale* , clorochina este utilizată pentru eradicarea formelor eritrocitare, iar dacă nivelurile de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sunt normale, trebuie inițiat un tratament cu

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

primaquină timp de 14 zile pentru a eradica hipnozoiții hepatici și a preveni recurențele ulterioare. Unele tulpini de *P. vivax* , în special cele din Noua Guinee și Asia de Sud-Est, sunt relativ rezistente la primaquină. Din acest motiv, CDC a dublat recent doza recomandată de primaquină în scopul eradicării formelor hepatice (până la 52,6 mg de fosfat de primaquină sau 30 mg bază zilnic), deși este posibil ca formele hepatice să nu fie eradicate doar prin tratament.

Chimoprofilaxia standard nu previne recurențele infecțiilor cu *P. vivax* sau *P. ovale* , deoarece hipnozoiții hepatici nu sunt eradicați de clorochină sau de alte tratamente standard. Pentru a reduce probabilitatea recurenței, unii experți și autorități recomandă un tratament cu primaquină după călătoriile în zone endemice. Primachina poate fi utilizată și ca chimioprofilaxie preventivă pentru *P. falciparum* și *P. vivax* la persoanele cu niveluri normale de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Primachina este în general bine tolerată în dozele recomandate. Rareori provoacă greață, dureri epigastrice, crampe abdominale și dureri de cap, în special atunci când este administrată pe stomacul gol. Reacțiile adverse neobișnuite includ leucopenie, agranulocitoză, leucocitoză și aritmii cardiace. Dozele standard de primachină pot provoca hemoliză sau methemoglobinemie (manifestată prin cianoză), în special la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sau alte tulburări metabolice ereditare. Testarea pentru deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază este necesară înainte de prescrierea primachinei. Dacă pacientul are acest deficit enzimatic, tratamentul constă în: 1) întreruperea administrării medicamentului și tratarea oricăror recurențe ulterioare cu clorochină; 2) tratarea pacienților cu doze standard, acordând o atenție deosebită stării hematologice sau 3) administrarea de primachină săptămânal (45 mg bază) timp de opt săptămâni. La persoanele de origine mediteraneană și asiatică, deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază tinde să fie mai pronunțat, în timp ce subiecții de origine africană au de obicei o anomalie biochimică mai ușoară. Această diferență trebuie luată în considerare la alegerea abordării terapeutice. Administrarea de primachină trebuie întreruptă dacă există dovezi de hemoliză sau anemie și trebuie evitată în timpul sarcinii.

6. Inhibitori ai sintezei folatului. În tratamentul și prevenirea malariei, se prescriu inhibitori ai două enzime parazitare implicate în metabolismul folatului: dihidrofolat reductază (DHFR *)* și dihidropteroat sintază (DHPS *),* aproape întotdeauna în scheme terapeutice combinate, deși medicamentele au o acțiune destul de lentă și sunt acum limitate de rezistență.

Este disponibilă o combinație cu doză fixă de sulfadoxină (500 mg) și pirimetamină (25 mg). Timpul de înjumătățire lung al acestor componente permite chimioprofilaxia săptămânală, dar din cauza efectelor adverse grave rare, asociate cu utilizarea prelungită, acest medicament nu mai este recomandat în acest scop. Combinația sulfadoxină-pirimetamină a devenit un agent de rezervă comun după clorochina în Africa și a înlocuit clorochina ca tratament de primă linie în mai multe țări. Avantajele acestei combinații includ ușurința administrării (o singură doză orală zilnică) și costul redus. Cu toate acestea, rezistența la sulfadoxină-pirimetamină este acum o problemă majoră. În plus, nu are o eficacitate fiabilă împotriva *P. vivax , iar eficacitatea sa împotriva P. ovale* și P. malariae nu a fost încă studiată în mod adecvat *,* ceea ce limitează utilizarea sa în afara Africii.

Sulfadoxina cu pirimetamină este o componentă a două scheme terapeutice combinate pentru malaria necomplicată recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (Tabelul 35-3). Combinația sulfadoxină-pirimetamină plus artesunat a fost eficientă în unele zone, dar este mai bine să fie înlocuită cu scheme terapeutice combinate mai eficiente. Amodiachina plus sulfadoxină-pirimetamină a demonstrat o eficacitate surprinzătoare în multe părți ale Africii, în ciuda rezistenței crescânde la ambele componente, și este probabil să ofere cel mai practic tratament pentru malaria necomplicată în multe zone endemice fără acces la terapii pe bază de artemisinină. O altă combinație de antifolați, trimetoprim-sulfametoxazol, este utilizată pe scară largă pentru a preveni infecțiile concomitente la pacienții HIV-pozitivi, oferind protecție parțială împotriva malariei. Combinația proguanil plus atovaquonă este discutată mai târziu.

7. Artemisinine. Artemisinina *(qinghaosu)* este un endoperoxid de lactonă sescviterpenică, componentul activ al unei plante medicinale care a fost utilizată ca antipiretic în China de peste 2.000 de ani. Au fost sintetizați analogi pentru a -i crește solubilitatea și a-i îmbunătăți eficacitatea antimalariei. Cei mai importanți dintre acești analogi sunt artesunatul, artemeterul și dihidroartemisinina. OMS promovează disponibilitatea artemisininelor orale numai în scheme de administrare cu doze fixe.

Artemisininele acționează rapid împotriva tuturor paraziților malariei umane în stadiu eritrocitar. Rezistența la artemisinină nu este încă o problemă majoră, dar au fost descrise unele tulpini de *P. falciparum cu* susceptibilitate redusă *in vitro* la artemeter, iar eliminarea întârziată a paraziților a fost observată după tratamentul cu artesunat în unele regiuni din Cambodgia.

Artemisininele joacă un rol din ce în ce mai important în tratamentul malariei, inclusiv al malariei *cu P. falciparum* rezistentă la medicamente multiple . Cu toate acestea, din cauza timpului lor de înjumătățire plasmatică scurt, ratele ridicate de recidivă după un tratament scurt sunt inacceptabile; cel mai bine este să fie utilizate în combinație cu un alt medicament. În plus, din cauza timpului lor de înjumătățire scurt, acestea sunt ineficiente ca profilactice.

Artemisininele ar trebui utilizate pentru malaria necomplicată în scheme combinate care includ un alt medicament cu o durată de acțiune mai lungă; aceasta este cunoscută sub numele de terapie combinată pe bază de artemisinină (ACT). Combinația de artesunat plus meflochină a demonstrat o eficacitate excelentă împotriva paraziților rezistenți la mai multe medicamente în Thailanda, dar acest regim este prea scump pentru o utilizare pe scară largă în Africa și în alte regiuni. Schemele combinate pe bază de artemisinină sugerate în prezent în Africa sunt artesunat plus amodiachină și artemeter plus lumefrantină, ambele disponibile sub formă de formulare combinată; acestea reprezintă tratamentul recomandat pentru malaria necomplicată în mai multe țări, deși implementarea a fost lentă în unele zone. Un al treilea regim de formulare combinată cu rezultate bune în studiile clinice este dihidroartemisinină plus piperachină.

În studiile efectuate asupra malariei severe, artemeterul intramuscular a fost cel puțin la fel de eficient ca chinina intramusculară, iar artesunatul intravenos a fost superior chininei intravenoase atât în ceea ce privește eficacitatea, cât și tolerabilitatea. Prin urmare, standardul de îngrijire pentru malaria severă este artesunatul intravenos , atunci când este disponibil, deși chinina parenterală rămâne o alternativă acceptabilă. Artesunatul și artemeterul s-au dovedit eficiente în tratarea malariei severe atunci când sunt administrate rectal, oferind o opțiune terapeutică utilă atunci când tratamentul parenteral nu este disponibil.

Artemisininele par a fi bine tolerate. Cele mai frecvent raportate efecte adverse includ greața, vărsăturile și diareea, care uneori pot fi cauzate de malarie și nu de toxicitatea medicamentului. Neutropenia, anemia, hemoliza și nivelurile crescute ale enzimelor hepatice au fost raportate rar. Artemisininele sunt teratogene la animale și trebuie evitate în primul trimestru de sarcină în cazurile de malarie necomplicată. Cu toate acestea, la pacienții grav bolnavi de malarie, unde orice tratament disponibil prezintă un anumit risc, Organizația

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

Mondială a Sănătății recomandă utilizarea artesunatului sau chininei intravenoase, în timp ce se colectează informații suplimentare privind siguranța artesunatului.

8. Atovaquonă plus proguanil. Atovaquona, o hidroxiftochinonă, nu este un antimalaric eficient atunci când este administrată singură din cauza apariției rapide a rezistenței la medicamente. Cu toate acestea , combinația cu doză fixă de atovaquonă (250 mg) cu antifolat de proguanil (100 mg) este foarte eficientă în tratamentul și prevenirea malariei cu *falciparum* și este acum aprobată pentru ambele indicații în Statele Unite (Tabelul 35-4). De asemenea, se pare că are activitate împotriva altor specii de paraziți ai malariei. Spre deosebire de majoritatea celorlalte antimalarice, combinația atovaquonă-proguanil este activă împotriva paraziților atât în stadiul eritrocitar, cât și în cel hepatic.

În scop terapeutic, această formulă se administrează în doză pentru adulți de patru comprimate timp de trei zile. Ca și chimioprofilaxie, trebuie administrată zilnic. Avantajul său față de meflochină și doxiciclină constă în necesitatea unor perioade de tratament mai scurte înainte și după perioada de risc de transmitere a malariei, datorită activității sale împotriva paraziților în stadiul hepatic . Trebuie administrată cu alimente.

În general, combinația atovaquonă-proguanil este bine tolerată. Reacțiile adverse includ dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, dureri de cap și erupții cutanate, iar acestea sunt mai frecvente odată cu creșterea dozei necesare pentru tratament. Există raportări de creșteri reversibile ale enzimelor hepatice. Siguranța atovaquonei în timpul sarcinii este necunoscută.

9. Antibiotice. Mai mulți agenți antibacterieni, pe lângă - antagoniștii folatului și sulfonamidele, au o ușoară activitate antimalarie. Niciunul dintre aceste antibiotice nu trebuie utilizat ca agent unic pentru tratamentul malariei, din cauza debutului lent al acțiunii lor.

Tetraciclina și doxiciclina sunt active împotriva formelor eritrocitare asexuate ale tuturor paraziților malariei umane. Doxiciclina este adesea administrată în tratamentul malariei falciparum împreună cu chinidină sau chinină, ceea ce permite un tratament mai scurt și mai bine tolerat cu aceste medicamente (Tabelul 35-4). Doxiciclina a devenit, de asemenea, un medicament profilactic standard, în special pentru utilizarea în zonele din Asia de Sud-Est cu rate ridicate de rezistență la alte antimalarice, inclusiv meflochina. Efectele adverse ale doxiciclinei includ simptome gastrointestinale, candidoză vaginală și fotosensibilitate. Medicamentul trebuie administrat în poziție verticală cu o cantitate mare de apă pentru a evita iritația esofagiană. Clindamicina poate fi utilizată împreună cu chinină sau chinidină la pacienții pentru care doxiciclina nu este recomandată, cum ar fi copiii și femeile însărcinate (Tabelul 35-4). Cele mai frecvente efecte toxice ale clindamicinei apar în tractul gastrointestinal. Azitromicina are, de asemenea, activitate antimalaricară și este acum studiată pentru tratament și chimioprofilaxie.

10. Halofantrină și lumefantrină. Clorhidratul de halofantrină, un metanol fenantren înrudit cu chinina, este eficient împotriva formelor eritrocitare ale tuturor celor patru specii care cauzează malaria la om. Din cauza preocupărilor legate de toxicitate, nu trebuie administrat cu alimente. Halofantrina este rapid eficientă împotriva majorității tulpinilor de *P. falciparum* rezistente la clorochină , dar utilizarea sa este limitată de absorbția neregulată și toxicitatea cardiacă. Ca tratament pentru malaria cauzată de P. falciparum, halofantrina se administrează oral în trei doze de 500 mg la intervale de 6 ore; acest tratament se repetă o săptămână mai târziu la subiecții neimuni. Halofantrina este în general bine tolerată. Cele mai frecvente reacții adverse sunt durerile abdominale, diareea, vărsăturile, tusea, erupțiile cutanate, durerile de cap, pruritul și valorile crescute ale enzimelor hepatice. Mai îngrijorător este faptul că medicamentul modifică conducerea cardiacă, cu prelungirea intervalelor QT și PR în funcție de doză. Acest efect este exacerbat dacă s-a administrat anterior un tratament cu meflochină. Există raportări de cazuri rare care implică aritmii periculoase și unele decese. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu anomalii de conducere cardiacă și nu trebuie prescris celor care au luat recent meflochină. De asemenea, este contraindicat în timpul sarcinii.

Lumefantrina, un alcool arilic înrudit cu halofantrina, este disponibilă doar în combinații cu doze fixe cu artemeter. Ca și în cazul halofantrinei, absorbția după o doză orală este foarte variabilă și este crescută atunci când medicamentul este administrat cu alimente. Combinația lumefantrină-artemeter este recomandată cu o masă grasă; este foarte eficientă în tratarea malariei cu falciparum, dar este scumpă și necesită două doze pe zi. În ciuda acestor limitări și datorită eficacității sale fiabile în malaria cu falciparum, acest medicament este în prezent tratamentul de primă linie în multe țări endemice pentru malarie. Medicamentul este bine tolerat; efectele toxice includ dureri de cap, amețeli, pierderea poftei de mâncare, simptome gastrointestinale și palpitații. Este important de menționat că nu pare să prezinte toxicitatea cardiacă indusă de halofantrină.

► Prevenirea

Malaria se transmite prin mușcătura nocturnă a *țânțarului Anopheles.* Utilizarea plaselor de pat, în special a celor tratate cu insecticide de tip permetrin, este promovată în prezent ca o măsură ieftină și de protecție împotriva malariei și s-a dovedit a fi eficientă.

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

Atunci când se oferă sfaturi privind prevenirea malariei persoanelor din regiuni non-endemice care călătoresc în țări endemice , este esențial să se pună accent pe măsurile de prevenire a înțepăturilor de țânțari (repeleenți de insecte, insecticide și plase de pat), deoarece paraziții devin din ce în ce mai rezistenți la mai multe medicamente și nu există un regim de chimioprofilaxie care să ofere o protecție completă. Chimioprofilaxia este recomandată tuturor călătorilor din zone non-endemice în zone endemice, deși riscurile variază considerabil în funcție de locație, iar unele zone tropicale nu prezintă niciun risc. Recomandări specifice de călătorie pentru diferite destinații pot fi găsite pe site-ul CDC (www.cdc.gov). Recomandările actuale includ utilizarea clorochinei pentru profilaxie în câteva zone în care se găsesc doar paraziți ai malariei sensibili la clorochină (în principal Caraibe și America Centrală la vest de Canalul Panama), meflochină sau atovaquonă-proguanil pentru majoritatea celorlalte regiuni endemice și doxiciclină pentru zonele cu o prevalență ridicată a malariei falciparum multirezistente (în special părți din Asia de Sud-Est) (Tabelul 35-5). Aceste recomandări ar trebui revizuite periodic (telefon: 877-FYI-TRIP; Internet: www.cdc.gov/travel/), deoarece se pot modifica odată cu evoluția modelelor de rezistență și cu creșterea experienței cu medicamente noi. În anumite circumstanțe, este potrivit ca călătorii să renunțe la chimioprofilaxie și să aibă la ei rezerve de medicamente în caz de febră și în absența asistenței medicale ușor disponibile. Regimurile de autotratament includ aproape întotdeauna derivați de artemisinină, malaronă și chinină. Majoritatea autorităților nu recomandă chimioprofilaxia terminală de rutină cu primaquină pentru a eradica formele hepatice latente de *P. vivax* și *P. ovale* după călătorie, dar acest lucru poate fi adecvat în anumite circumstanțe, în special pentru călătorii cu expunere cunoscută la acești paraziți.

Chimioprofilaxia de rutină nu este o practică standard în țările în curs de dezvoltare atât din cauza costurilor, cât și a toxicității potențiale a tratamentului pe termen lung. Cu toate acestea, există un interes tot mai mare pentru tratamentul preventiv intermitent, care vizează în special populațiile cu risc ridicat, în special femeile însărcinate și copiii, care pot primi profilaxie împotriva malariei la intervale stabilite. Această strategie poate reduce incidența malariei, permițând timp pentru dezvoltarea imunității. Tratamentul preventiv intermitent a fost cel mai bine studiat cu pirimetamină-sulfadoxină, medicamente cu acțiune îndelungată administrate în doză unică. În timpul sarcinii, pirimetamină-sulfadoxină administrată în doză unică atât în al doilea, cât și în al treilea trimestru a îmbunătățit rezultatele sarcinii. La copii, tratamentul cu pirimetamină-sulfadoxină după schemele de imunizare de rutină a oferit unele beneficii. Având în vedere creșterea rezistenței, nu este clar dacă pirimetamină-sulfadoxină poate menține eficacitatea profilaxiei sau dacă alte medicamente cu timp de înjumătățire mai scurt vor fi eficiente.

► Când să se facă referire

Toate cazurile de malarie din Statele Unite ar trebui trimise către un specialist în boli infecțioase sau un specialist în boli ale călătorului, în special în cazurile de malarie cu gena falciparum, deoarece tratamentul poate fi uneori complex. Cu toate acestea, acest lucru nu ar trebui să întârzie diagnosticul și tratamentul inițial, deoarece întârzierile pot duce la boli grave sau chiar la deces.

► Când să se spitalizeze

- Malaria non-falciparum produce rareori o infecție gravă și răspunde bine la tratament, așa că aceste persoane sunt spitalizate doar dacă manifestă probleme specifice care necesită tratament spitalicesc.

Cuadro 35-5. Fármacos para la prevención del paludismo en viajeros.[1]

Fármaco	Uso[2]	Dosis de adulto (orales)[3]
Cloroquina	Áreas sin *Plasmodium falciparum* resistente	500 mg cada semana
Malarona	Áreas con *P falciparum* resistente a múltiples fármacos	1 tableta diaria (250 mg de atovacuona/100 mg de proguanilo)
Mefloquina	Áreas con *P falciparum* resistente a cloroquina	250 mg cada semana
Doxiciclina	Áreas con *P falciparum* resistente a múltiples fármacos	100 mg diarios
Primaquina[4]	Profilaxis terminal de parasitosis por *Plasmodium vivax y Plasmodium ovale*; profilaxis alterna para *P falciparum*	30 mg base todos los días por 14 días después del viaje

[1]Las recomendaciones pueden cambiar, ya que la resistencia a todos los fármacos disponibles va en aumento. Véase el texto para obtener información adicional sobre los efectos tóxicos y precauciones. Para obtener detalles adicionales y las dosis pediátricas, véanse los lineamientos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (teléfono: 800-CDC-INFO; http://www.cdc.gov). Los viajeros que se desplazan a áreas remotas deben considerar llevar consigo un tratamiento efectivo (véase texto) para usarlo en caso de enfermedad febril y a falta de atención médica pronta.

[2]Las áreas sin *P falciparum* resistente a la cloroquina conocido son Centroamérica al oeste del Canal de Panamá, Haití, República Dominicana, Egipto y la mayoría de los países con paludismo en el Medio Oriente. En el presente, se recomienda la combinación de atovacuona-proguanilo o la mefloquina para otras áreas palúdicas, excepto las áreas fronterizas de Tailandia, donde se recomienda la doxiciclina.

[3]Para fármacos distintos a la primaquina, iniciar una a dos semanas antes de partir (dos días antes para doxiciclina y atovacuona-proguanilo) y continuar cuatro semanas después de salir del área endémica (una semana para atovacuona-proguanilo). Todas las dosis se refieren a las sales, a menos que se indique lo contrario.

[4]Detectar deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de usar la primaquina.

Con autorización de Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology,* 11th ed. McGraw-Hill, 2009.

• Pacienții cu malarie cu falciparum sunt de obicei spitalizați - deoarece starea lor se poate deteriora rapid; unele excepții sunt subiecții din regiunile endemice care au cu siguranță un anumit grad de imunitate, cei care nu prezintă semne de severitate și cei care se pot întoarce imediat la medic dacă se îmbolnăvesc.

Baird JK. Eficacitatea medicamentelor antimalarice. N Engl J Med. 14 aprilie 2005;352(15):1565-77. [PMID: 15829537]
Baird JK. Rezistență la terapiile pentru infecția cu *Plasmodium vivax.* Clin Microbiol Rev. Iulie 2009;22(3):508-34. [PMID: 19597012]

Boggild AK și colab. Atovaquonă-proguanil: raport de la reuniunea experților CDC privind chimioprofilaxia malariei (II). Am J Trop Med Hyg. 2007 Feb;76(2):208-23. [PMID: 17297027]

Chen LH și colab. Prevenirea malariei la călătorii pe termen lung. JAMA. 8 noiembrie 2006;296(18):2234-44. [PMID: 17090770]

Freedman DO. Practică clinică. Prevenirea malariei la călătorii pe termen scurt . N Engl J Med. 7 august 2008;359(6):603-12. [PMID: 18687641] Greenwood PM și colab. Malarie. 23-29 aprilie 2005;365(9469):1487-98. [PMID: 15850634]
Griffith KS și colab. Tratamentul malariei în Statele Unite: o analiză sistematică. JAMA. 23 mai 2007;297(20):2264-77. [PMID: 17519416]

Nosten F și colab. Tratament combinat pe bază de artemisinină pentru malaria cu P. falciparum. Am J Trop Med Hyg. Decembrie 2007;77(6 Suppl):181-92. [PMID: 18165491]
Rosenthal PJ. Artesunat pentru tratamentul malariei severe cu falciparum. N Engl J Med. 24 aprilie 2008;358(17):1829-36. [PMID: 18434652] Sinclair D și colab. Terapie combinată pe bază de artemisinină pentru tratarea malariei necomplicate. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3): CD007483. [PMID: 19588433]

Whitty CJ și colab. Malaria: o actualizare privind tratamentul adulților în țările non-endemice. BMJ. 29 iulie 2006;333(7561):241-5. [PMID: 16873859] Organizația Mondială a Sănătății: Ghiduri pentru tratamentul malariei. Geneva. 2006. www.who.int/malaria/docs/Treatment Guidelines2006. pdf

Babezioză

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric de mușcătură de căpușă sau expunere la căpușe.
- Febră, simptome asemănătoare gripei, anemie.
- Paraziți intraeritrocitari în frotiuri de sânge colorate cu Giemsa.
- Teste serologice pozitive.

► Informații generale

Babesioza este o infecție intracelulară rară a globulelor roșii, cauzată în principal de două specii de *Babesia* și transmisă de căpușele *Ixodes* . În Europa, unde au fost raportate doar câteva zeci de cazuri de babesioză, infecția este cauzată de *Babesia divergens,* care infectează și bovinele . În Statele Unite, au fost raportate sute de cazuri ale acestei boli, iar aceasta este cauzată de *Babesia microti,* care infectează și mamiferele sălbatice. Aproape toate cazurile de babesioză din Statele Unite apar pe coasta de nord-est, cu unele cazuri în nordul Midwestului, reflectând distribuția geografică a vectorului *Ixodes scapularis și a bolii Lyme și anaplasmozei, care sunt transmise de același vector. Câteva episoade neobișnuite de boală cauzate de B. microti, B. divergens și alți* agenți patogeni asemănători *Babesiei* au fost raportate în alte regiuni.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

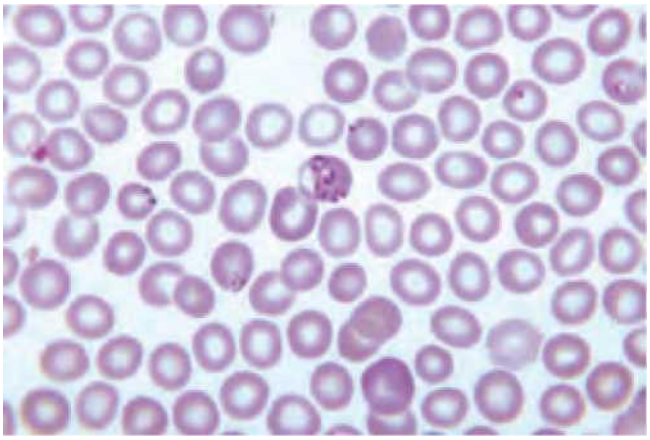
infecțiile *cu B. microti* , manifestările apar la una până la câteva săptămâni după mușcătura de căpușă; parazitemia este evidentă după alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

două până la patru săptămâni. Pacienții aproape niciodată nu își amintesc de mușcătura de căpușă. O boală asemănătoare gripei se dezvoltă treptat, caracterizată prin febră, oboseală, cefalee, artralgie și mialgie. Alte manifestări clinice posibile includ greață, vărsături, dureri abdominale, faringită, depresie, labilitate emoțională, anemia, trombocitopenia și splenomegalie. Parazitemia poate continua timp de luni până la ani, cu sau fără simptome, iar boala este aproape întotdeauna autolimitată. Complicațiile grave sunt mai probabile la vârstnici sau la cei cu antecedente de splenectomie. Complicațiile grave includ insuficiența respiratorie, anemia hemolitică, coagularea intravasculară diseminată, insuficiența cardiacă congestivă și leziunile renale acute. Într-un studiu efectuat pe pacienți spitalizați, rata mortalității a fost de 6,5%. Cele mai recunoscute infecții de către...

B. Infecțiile cu divergens au fost observate în Europa la subiecții supuși splenectomiei. Aceste infecții progresează rapid, cu febră mare, anemie hemolitică severă, icter, hemoglobinurie și insuficiență renală, cu rate ale mortalității care depășesc 40%.

B. Date de laborator

Identificarea parazitului intraeritrocitar în frotiurile de sânge colorate cu Giemsa stabilește diagnosticul (Fig. 35-6). Aceste microorganisme pot fi confundate cu paraziții malariei, dar morfologia lor este distinctivă. Frotiurile multiple sunt adesea necesare deoarece mult mai puțin de 1% dintre eritrocite sunt susceptibile de a fi infectate, în special în infecția incipientă, deși parazitemia poate fi mai mare de 10%. CDC are un test de imunofluorescență indirectă a anticorpilor pentru *B. microti;* anticorpul este detectabil la două până la patru săptămâni după infecție.



▲ **Figura 35-6.** Frotiu de sânge care prezintă *inele de Babesia* cu punctare bazofilă. (Prin amabilitatea Dr. Mae Melvin, Biblioteca de Imagini de Sănătate Publică, CDC.)

► Tratament

Majoritatea pacienților au o formă ușoară a bolii și se recuperează fără tratament. Tratamentul standard include șapte zile de chinină (650 mg oral de trei ori pe zi) plus clindamicină (600 mg oral de trei ori pe zi). O alternativă este un tratament de șapte zile cu atovaquonă (750 mg oral la fiecare 12 ore) plus azitromicină (600 mg oral o dată pe zi). Transfuzia de schimb a fost utilizată cu succes la persoanele cu asplenie severă și la cele cu parazitemie mai mare de 10%.

Gubernot DM și colab. Infecția *cu Babesia* prin transfuzii de sânge: rapoarte primite de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA, 1997-2007. Clin Infect Dis. 1 ianuarie 2009;48(1):25-30. [PMID: 19035776]

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

Krause PJ şi colab. Babezioză persistentă şi recidivantă la pacienţi imunocompromişi. Clin Infect Dis. 1 februarie 2008;46(3):370-6. [PMID: 18181735]
Vannier E şi colab. Babezioza umană. Infect Dis Clin North Am. 2008 septembrie;22(3):469-88. [PMID: 18755385]

TOXOPLASMOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Infecţia este confirmată prin izolarea *Toxoplasmei gondii* sau identificarea tahizoiţilor în ţesuturi sau fluide corporale.

Infecţia primară

► Febră, stare generală de rău, dureri de cap, iritaţii ale gâtului.
► Limfadenopatie.
► Teste serologice pozitive pentru IgG şi IgM.

Infecţie congenitală

► Urmează infecţiei acute la femeile seronegative şi provoacă tulburări ale sistemului nervos central şi retinocoroidită.

Infecţia la persoanele imunocompromise

► Reactivarea produce encefalită, retinocoroidită, pneumonie şi miocardită.
► Testele serologice sunt pozitive pentru IgG, dar negative pentru IgM.

► Informaţii generale

Toxoplasma gondii, un protozoar obligat intracelular, se găseşte la oameni şi la multe specii de mamifere şi păsări. Gazdele definitive sunt felinele. Oamenii se infectează după ingerarea de chisturi din carne crudă sau insuficient gătită; după ingerarea de oochisturi din alimente sau apă contaminate de pisici; prin transmiterea transplacentară a trofozoiţilor; sau, rareori, prin inocularea directă a trofozoiţilor prin transfuzie de sânge sau transplant de organe. Prevalenţa serologică a *Toxoplasmei* este foarte variabilă. În Statele Unite, aceasta a scăzut la aproximativ 20 până la 30%, dar este mult mai mare în alte ţări, atât în curs de dezvoltare, cât şi industrializate, unde poate fi chiar mai mare de 80%.

► Manifestări clinice

A. Semne şi simptome

Manifestările clinice ale toxoplasmozei pot fi grupate în patru sindroame.

1. Infecţia primară apare la persoanele cu un răspuns imun bun. După ingestie, infecţia *cu T. gondii* progresează de la tractul digestiv la limfatice şi apoi se disemineză. Aproape toate infecţiile acute sunt asimptomatice. Între 10 şi 20% dezvoltă simptome după o perioadă de incubaţie de una până la două săptămâni. Infecţiile acute la persoanele imunopozitive se prezintă aproape întotdeauna ca o boală febrilă uşoară, asemănătoare mononucleozei infecţioase. Limfadenopatia cervicală nedureroasă sau difuză poate persista timp de săptămâni până la luni. Manifestările sistemice includ febră, stare generală de rău, cefalee, dureri în gât, erupţii cutanate, mialgie, hepatosplenomegalie şi limfocitoză atipică. Manifestările neobişnuite includ pneumonită, meningoencefalită, hepatită, miocardită, polimiozită şi retinocoroidită. Simptomele pot fluctua, dar majoritatea pacienţilor se recuperează spontan după câteva luni, în cel mai rău caz.

2. Infecţie congenitală. Transmiterea congenitală apare ca urmare a unei infecţii simptomatice sau asimptomatice în timpul sarcinii la o femeie neimună. Infecţia fetală apare după infecţia maternă în 30 până la 50% din cazuri, dar riscul variază în funcţie de trimestru: 10 până la 25% în primul trimestru, 30 până la 50% în timpul celui de-al doilea şi 60% sau mai mult în al treilea. În Statele Unite, se estimează că apar între 400 şi 4.000 de infecţii congenitale în fiecare an. În timp ce riscul de infecţie fetală creşte, riscul de boli fetale severe scade pe măsură ce sarcina progresează. Infecţiile fetale precoce provoacă adesea avort spontan, naştere de copii morţi sau boli neonatale severe, inclusiv manifestări neurologice. Implicarea neurologică include convulsii, retard psihomotor, surditate şi hidrocefalie. Pot apărea şi retinocoroiditâ şi alte leziuni oculare care ameninţă vederea. Manifestările sistemice includ febră sau hipotermie, icter, vărsături, diaree, hepatosplenomegalie, pneumonită, miocardită şi erupţii cutanate. Infecţiile din ultima parte a sarcinii rareori cauzează probleme fetale majore. Aproape toţi sugarii apar normali la naştere, dar anomaliile subtile pot evolua ulterior către semne şi simptome de toxoplasmoză congenitală. Hepatosplenomegalia şi limfadenopatia se pot dezvolta în primele luni de viaţă; adesea, afectarea ochilor şi a sistemului nervos central apare mai târziu. Cea mai frecventă manifestare tardivă a toxoplasmozei congenitale este retinocoroidita.

3. Retinocoroidita. Această manifestare a toxoplasmozei congenitale apare la săptămâni sau ani după infecţia congenitală, frecvent la adolescenţi sau adulţi tineri. Retinocoroidita apare şi la persoanele care dobândesc infecţia la o vârstă fragedă; aceşti indivizi sunt mai predispuşi să prezinte boală unilaterală. Se observă şi uveită. Boala se manifestă prin durere, fotofobie şi modificări vizuale, aproape întotdeauna fără simptome sistemice. În cele din urmă, semnele şi simptomele...

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

4. Boala reactivată la persoanele imunocompromise . Toxoplasmoza reactivată apare la persoanele cu SIDA, cancer sau care primesc medicamente imunosupresoare. La pacienții cu SIDA avansată, cea mai frecventă manifestare este encefalita, cu multiple leziuni cerebrale necrozante. Encefalita se prezintă de obicei subacut, cu febră, cefalee, stare mentală alterată, manifestări neurologice focale și dovezi suplimentare de leziuni cerebrale. Manifestările mai puțin frecvente ale toxoplasmozei la persoanele cu SIDA sunt corioretinita și pneumonita. Corioretinita se manifestă ca durere oculară și tulburări de vedere. Pneumonita se prezintă cu febră, tuse și dispnee. Toxoplasmoza poate apărea la receptorii seronegativi ai transplanturilor de organe sau măduvă osoasă din cauza reactivării sau transmiterii bolii. Reactivarea apare și la persoanele cu afecțiuni maligne hematologice sau care primesc terapie imunosupresoare. Toxoplasmoza este similară cu cea observată la persoanele cu SIDA, dar cu imunodeficiență rezultată din malignitate sau medicamente imunosupresoare, pneumonita și miocardita sunt mai frecvente. Toxoplasmoza generalizată la persoanele imunocompromise poate afecta alte sisteme de organe mai rar.

B. Teste de diagnostic

1. Identificarea paraziților. Microorganismele pot fi observate în țesuturi sau fluide corporale, deși sunt dificil de detectat; tehnici speciale de colorare facilitează identificarea . Prezența tahizoiților indică o infecție acută; chisturile indică o boală acută sau cronică. În cazurile de limfadenopatie cauzată de toxoplasmoză, analiza ganglionilor limfatici aproape niciodată nu dezvăluie microorganisme. Identificarea paraziților poate fi efectuată și prin inocularea în țesut pentru cultură sau la șoareci. PCR poate fi utilizat pentru identificarea sensibilă a microorganismelor în lichidul amniotic, sânge, lichidul cefalorahidian, umoarea apoasă și lichidul de lavaj bronhoalveolar.

2. Diagnostic serologic. Se utilizează multiple metode serologice, inclusiv testul pigmentar Sabin-Feldman, testul *imunosorbent legat de enzime (ELISA), testul fluorescent indirect al anticorpilor* și testele de aglutinare. Anticorpii IgG sunt identificați la una până la două săptămâni după infecție și aproape întotdeauna persistă pe viață. Anticorpii IgM ating concentrația lor maximă înaintea IgG și scad mai rapid, deși pot persista ani de zile. La persoanele imunocompromise cu suspiciune de reactivare, un test IgG pozitiv indică o infecție la distanță și, prin urmare, posibilitatea reactivării bolii; un rezultat IgG negativ este o dovadă puternică împotriva reactivării toxoplasmozei. În cazul reactivării la pacienții imunocompromiși, testele IgM sunt aproape întotdeauna negative.

3. În timpul sarcinii și la nou-născut. O trecere de la un test serologic negativ la unul pozitiv sau o creștere a titrurilor sugerează o infecție acută, dar aceste teste nu sunt efectuate în mod obișnuit în timpul sarcinii. Atunci când se efectuează screening la femeile însărcinate, testele IgG și IgM negative exclud infecția activă, dar evidențiază riscul de infecție în timpul sarcinii. Un model IgG pozitiv/IgM negativ este foarte indicativ pentru o infecție cronică, fără risc de boală congenitală, cu excepția cazului în care mama are o tulburare imună severă. Un test IgM pozitiv este un semn al unei noi infecții, cu risc de boală congenitală. Testele de confirmare trebuie solicitate înainte de a lua în considerare tratamentul sau posibila întrerupere a sarcinii din cauza limitărilor testelor disponibile. Testul de aviditate a anticorpilor IgG poate fi util, dar este necesară o baterie de teste pentru a confirma infecția acută în sarcină. Când se suspectează o boală acută în timpul gestației, reacția în lanț a polimerazei (PCR) a lichidului amniotic oferă o evaluare sensibilă pentru boala congenitală. În mod ideal, acest test ar trebui efectuat la 18 săptămâni de gestație. La nou-născuți, testele pozitive pentru IgM sau IgA indică o infecție congenitală, deși un rezultat negativ nu exclude diagnosticul. Uneori, testele IgG pozitive reprezintă transferul de anticorpi materni fără infecție la sugar. Microorganismele pot fi identificate prin PCR, frotiu de sânge sau cultură de sânge, lichid cefalorahidian sau țesut.

4. La persoanele cu un răspuns imun bun, persoanele cu suspiciune de sindrom clinic ar trebui testate pentru anticorpi IgG și IgM. Seroconversia, o creștere de 16 ori a titrului de anticorpi sau o concentrație de IgM >1:64 indică o infecție acută, deși sunt posibile rezultate fals pozitive. Infecția acută poate fi diagnosticată și prin prezența tahizoiților în țesut, culturi de microorganisme sau PCR din sânge sau alte fluide corporale. Examinarea histologică a ganglionilor limfatici arată o morfologie caracteristică, cu sau fără microorganisme.

5. La persoanele imunocompromise, o imagine clinică - compatibilă cu encefalita toxoplasmatică necesită studii de imagistică cerebrală. Tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) tipice arată leziuni cerebrale multiple, în formă de inel, accentuate, aproape întotdeauna la nivelul joncțiunii corticomedulare și al ganglionilor bazali. RMN-ul este cea mai sensibilă modalitate de imagistică. La pacienții cu SIDA, un test serologic IgG pozitiv și fără tratament recent pentru toxoplasmoză sau antivirale, valoarea predictivă a unei imagini tipice se apropie de 80%. Celălalt diagnostic frecvent în aceste circumstanțe este limfomul SNC, care implică cel mai adesea o singură leziune cerebrală. Diagnosticul diferențial include, de asemenea, tuberculomul, abcesele cerebrale bacteriene, abcesul fungic și carcinomul. Diagnosticul de toxoplasmoză a SNC este aproape întotdeauna stabilit după un studiu terapeutic, o ameliorare clinică și radiologică fiind așteptată în decurs de două până la trei săptămâni. Diagnosticul definitiv necesită biopsie cerebrală, cu căutarea microorganismelor și a caracteristicilor histologice clasice. În retinocoroidită, examenul fundoscopic relevă o reacție inflamatorie la nivelul umorii vitroase, leziuni retiniene albe și cicatrici pigmentate. Diagnosticul altor entități clinice la pacienții imunocompromiși se bazează frecvent pe examenul histologic.

► Tratament

A. Comportament terapeutic

Tratamentul este rareori necesar la persoanele cu un răspuns imun bun, deoarece boala primară este autolimitată . Cu toate acestea, în cazurile de boală severă, persistentă sau viscerală, se poate lua în considerare un tratament de două până la patru săptămâni. Tratamentul pentru infecția primară este adecvat în timpul sarcinii din cauza riscului de transmitere fetală sau pentru că reduce severitatea bolii congenitale. În cazurile de retinocoroidită, majoritatea episoadelor sunt autolimitate; opiniile privind indicațiile tratamentului variază. Tratamentul este adesea sugerat pentru episoadele cu acuitate vizuală scăzută, leziuni multiple sau mari, leziuni maculare, inflamație semnificativă sau persistență mai mare de o lună. Pacienții imunocompromiși cu infecție activă trebuie tratați. Pentru cei cu imunodeficiență tranzitorie, tratamentul poate fi continuat timp de patru până la șase săptămâni după rezoluția simptomelor. La subiecții cu imunodeficiență persistentă, cum ar fi pacienții cu SIDA, se instituie tratament de susținere cu doze mai mici după tratamentul complet de patru până la șase săptămâni. Pacienții imunodeficienți asimptomatici care testează pozitiv pentru IgG trebuie să primească chimioprofilaxie prelungită.

B. Selecția medicamentelor

Medicamentele pentru toxoplasmoză sunt active doar împotriva tahizoiților și, prin urmare, nu eradică infecția. Regimul standard include o combinație de pirimetamină (doză de încărcare de 200 mg, apoi 50 până la 75 mg [1 mg/kg] oral o dată pe zi) plus sulfadiazină (1 până la 1,5 g oral de patru ori pe zi), cu acid folinic (10 până la 20 mg oral o dată pe zi) pentru a preveni supresia măduvei osoase. - Trebuie luat în considerare un istoric de sensibilitate la sulfonamide (erupție cutanată, simptome gastrointestinale, hepatotoxicitate). Pentru a preveni toxicitatea renală indusă de cristale, trebuie menținut un debit urinar adecvat. Reacțiile adverse ale pirimetaminei includ cefalee și simptome gastrointestinale. Chiar și cu acid folinic, supresia măduvei osoase este posibilă; numărul de trombocite și leucocite trebuie monitorizat cel puțin săptămânal. O alternativă de primă linie la sulfadiazină este clindamicina (600 mg oral de patru ori pe zi). Alte opțiuni includ trimetoprim-sulfametoxazol sau combinația de pirimetamina cu atovaquonă, claritromicină, azitromicină sau dapsonă. Pirimetamina nu se administrează în primul trimestru de sarcină din cauza efectului său teratogen. Tratamentul standard pentru toxoplasmoza acută în timpul sarcinii este spiramicina (1 g pe cale orală de trei ori pe zi până la naștere). Acest regim este utilizat doar pentru a reduce riscul de infecție fetală și poate reduce frecvența transmiterii la făt cu aproximativ 60%. Spiramicina nu traversează placenta; prin urmare, în cazurile de infecție fetală documentată sau parazitoză acută în sarcina târzie (care duce adesea la transmitere fetală), este indicat tratamentul cu schemele combinate deja descrise.

► Prevenirea

Prevenirea infecției primare se concentrează pe evitarea cărnii insuficient gătite sau a contactului cu materiale contaminate cu fecale feline, în special pentru femeile însărcinate seronegative și persoanele imunocompromise. În cazul cărnii, gătirea la 66°C distruge chisturile. Curățarea meticuloasă a mâinilor și a suprafețelor este necesară după contactul cu carne crudă sau zone contaminate de pisici. Oochisturile eliminate în fecalele feline rămân infecțioase timp de un an sau mai mult, dar oochisturile proaspete nu sunt infecțioase timp de 48 de ore. Pentru o mai bună protecție, litiera trebuie schimbată zilnic și înmuiată în apă clocotită timp de 5 minute. În plus, trebuie purtate mănuși în timpul grădinăritului, fructele și legumele trebuie spălate bine, iar consumul de carne uscată trebuie evitat.

În unele țări, screeningul universal pentru anticorpii *T. gondii se practică* la femeile însărcinate, dar nu și în Statele Unite. În mod ideal, femeile însărcinate ar trebui să fie supuse unor teste serologice pentru cuantificarea anticorpilor IgG și IgM, iar cele cu titruri negative ar trebui să respecte măsurile preventive descrise anterior. Femeile seronegative care rămân în mediul de expunere ar trebui să fie supuse screeningului serologic de mai multe ori în timpul sarcinii.

La persoanele imunocompromise, chimioprofilaxia este indicată pentru a preveni infecția primară sau reactivată. La pacienții cu transplant, s-a utilizat pirimetamina (25 mg zilnic timp de șase săptămâni). La persoanele cu SIDA avansată și alte complicații, chimioprofilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimat cu acțiune dublă zilnic sau două comprimate de trei ori pe săptămână), instituită în principal pentru protecția împotriva *Pneumocystis,* este, de asemenea, eficientă împotriva *T. gondii.* Alternativele includ pirimetamina plus sulfadoxină sau dapsonă (diverse scheme de tratament). La pacienții cu SIDA, chimioprofilaxia poate fi întreruptă dacă terapia antiretrovirală permite reconstituirea imună.

Derouin F și colab. Prevenirea toxoplasmozei la pacienții cu transplant. Clin Microbiol Infect. Decembrie 2008;14(12):1089-101. [PMID: 19018809]
Miro JM. Întreruperea profilaxiei primare și secundare împotriva *Toxoplasma gondii* este sigură la pacienții infectați cu HIV după restabilirea imunologică cu terapie antiretrovirală extrem de activă: rezultatele unui studiu clinic deschis, randomizat, multicentric. Clin Infect Dis. 1 iulie 2006;43(1): 79-89. [PMID: 16758422]
Montoya JG și colab. Managementul infecției *cu Toxoplasma gondii* în timpul sarcinii. Clin Infect Dis. 15 august 2008;47(4):554-66. [PMID: 18624630]
Montoya JG și colab. Toxoplasmoză. Lancet. 12 iunie 2004; 363(9425):1965-76. [PMID: 15194258]

AMEBOZĂ (amebiază)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Prezența de microorganisme sau antigen în heces o aspirado de absces.
- Testele serologice pozitive sunt asociate cu colită sau abces hepatic , dar pot reprezenta infecții anterioare.

Colită ușoară până la moderată

- Diaree recurentă.

Colită severă

- Diaree severă cu sânge însoțită de febră, durere abdominală spontană și sensibilitate la palpare.
- Prostrație.
- Progresie spre hemoragie sau perforație.

Abces hepatic

- Febră, dureri abdominale.
- Hepatomegalie, abces hepatic la studiile imagistice .

► Generalități

Complexul *Entamoeba* conține două specii identice din punct de vedere morfologic: *Entamoeba dispar,* care este non-virulentă, și *Entamoeba histolytica,* care poate fi un comensal intestinal non-virulent sau poate provoca boli grave. Infecția are loc prin penetrarea peretelui intestinal, provocând diaree și, în cazuri severe, dizenterie sau afectare extraintestinală, cel mai adesea un abces hepatic.

Infecțiile *cu Entamoeba histolytica* apar la nivel mondial, dar sunt mai frecvente în zonele subtropicale și tropicale , în special în condiții de supraaglomerare, igienă precară și nutriție inadecvată. Dintre cele 500 de milioane de persoane infectate cu *Entamoeba* la nivel mondial , majoritatea au *E. dispar* , iar aproximativ 10% au *E. histolytica. Rata* mortalității proiectată în cazul infecției invazive *cu E. histolytica* este de 100.000 pe an.

Oamenii sunt singura gazdă stabilită a *E. histolytica* . Transmiterea are loc prin ingerarea chisturilor din alimente sau apă contaminată cu fecale; acest lucru este facilitat de răspândirea de la persoană la persoană, de vectori mecanici, cum ar fi mușteleși alte artropode, și de utilizarea excrementelor umane ca îngrășământ. Focarele urbane au avut loc din cauza contaminării apei dintr-o sursă comună.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Amebiaza intestinală. La majoritatea persoanelor cu acest parazit, microorganismul trăiește ca un comensal, iar purtătorul este asimptomatic. În cazurile de boală simptomatică, diareea poate începe la o săptămână după infecție, deși o perioadă de incubație de două până la patru săptămâni este mai frecventă, cu o apariție

treptată a durerii abdominale și a diareei. Febra este rară. Perioadele de remisie și recurență pot dura de la zile la săptămâni sau mai mult. Examinarea abdominală relevă distensie, sensibilitate, creșterea peristaltismului și hepatomegalie. Hematochezia microscopică este frecvent prezentă. Cazurile mai severe includ colita și dizenteria, cu diaree mai intensă (10 până la 20 de scaune pe zi) și scaune cu sânge. În dizenterie, manifestările clinice includ febră mare, prostrație, vărsături, dureri abdominale spontane și, la palpare, mărirea ficatului și hipotensiune arterială. Cazurile clinice severe sunt mai frecvente la copiii mici, femeile însărcinate, pacienții malnutriți și cei care primesc corticosteroizi. Prin urmare, în regiunile endemice, corticosteroizii nu trebuie inițiați pentru suspiciunea de boală inflamatorie intestinală fără a exclude mai întâi amebiaza. Colita amibiană fulminantă poate evolua spre colită necrozantă, perforație intestinală, dezlipire de mucoasă și hemoragie severă, cu rate ale mortalității care depășesc 40%. Complicațiile mai cronice ale amebiazei intestinale includ diaree cronică cu pierdere în greutate, care poate dura luni până la ani; ulcerații intestinale; și apendicită amibiană. Leziunile granulomatoase localizate (ameboame) pot apărea în urma dizenteriei sau a infecției intestinale cronice. Manifestările clinice includ durere, simptome obstructive și sângerări; acestea sugerează uneori carcinom intestinal.

2. Amebiaza extraintestinală. Cea mai frecventă manifestare extraintestinală este abcesul hepatic amibian. Acesta poate apărea în cazul colitei, dar mai des se prezintă fără antecedente de simptome intestinale. Pacienții prezintă dureri abdominale cu debut acut sau gradual, febră, hepatomegalie dureroasă, anorexie și pierdere în greutate. Un procent mic de pacienți au diaree. Examenul fizic poate releva sensibilitate la palpare în regiunea intercostală deasupra ficatului. Cel mai adesea, abcesele sunt solitare și situate în lobul drept al ficatului; sunt mult mai frecvente la bărbați. Fără un tratament precoce, abcesele amibiene se pot rupe în spațiul pleural, peritoneal sau pericardic, ceea ce este adesea fatal. Rareori, infecțiile amibiene se răspândesc în tot corpul și afectează plămânii, creierul și sistemul genitourinar.

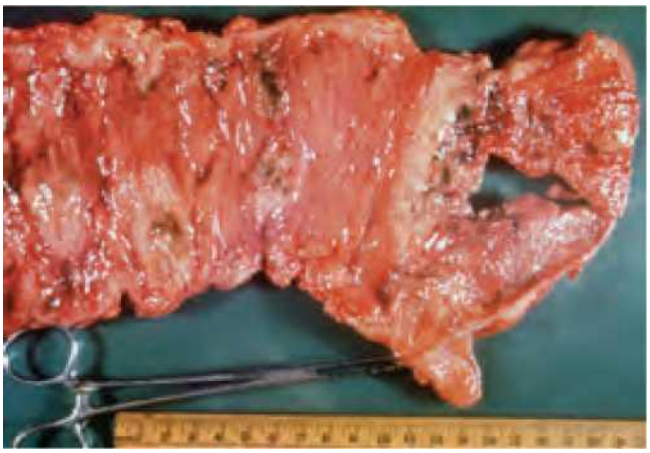
B. Date de laborator

Testele de laborator în amibiaza intestinală arată leucocitoză și hematochezie, dar leucocitele fecale nu sunt prezente în toate cazurile. În amibiaza extraintestinală, există leucocitoză și teste funcționale hepatice anormale.

C. Teste de diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin detectarea *E. histolytica* sau a antigenului său sau prin teste serologice. Cu toate acestea, toate metodele au limitări.

1. Amebiaza intestinală. Diagnosticul se stabilește de obicei prin identificarea microorganismelor din scaun. Nu este posibil să se facă distincția între *E. histolytica* și *E. dispar* , dar identificarea trofozoiților amibieni sau a chisturilor la o persoană simptomatică este foarte sugestivă pentru amebiază. Analiza scaunului pentru amebe nu este foarte sensibilă (~30 până la 50% pentru colita amibiană) și trebuie analizate cel puțin trei probe de scaun după concentrare și colorare. Există mai multe teste serologice; acestea sunt destul de sensibile, deși sensibilitatea este mai mică în stadiile incipiente ale bolii (~70% în colită) și nu disting între boala recentă și cea veche, deoarece acestea rămân pozitive ani de la debutul bolii. Un test comercial pentru antigenul fecal oferă o sensibilitate mai bună (>90% în colită) și necesită probe de scaun proaspete sau congelate (neconservate). Sunt disponibile teste bazate pe PCR, dar nu sunt utilizate în mod curent. Colonoscopie a intestinului aproape fără pregătire.



▲ **Figura 35-7.** Aspect macroscopic (specie chirurgicală) care prezintă ulcere intestinale cauzate de amebiază. (Prin amabilitatea Dr. Mae Melvin, Biblioteca de Imagini de Sănătate Publică, CDC.)

În bolile intestinale ușoare, aceasta prezintă întotdeauna constatări nespecifice; în cazurile severe, pot fi prezente ulcere cu mucoasă friabilă intactă , așa cum se observă în bolile inflamatorii intestinale (Fig. 35-7). Analiza exudatului ulceros proaspăt pentru trofozoiți mobili și antigenul *E. histolytica* permite un diagnostic mai precis.

2. Abces hepatic. Testele serologice pentru anticorpi împotriva amibelor sunt aproape întotdeauna pozitive, cu excepția infecției foarte timpurii. Prin urmare, un test negativ într-un caz suspect trebuie repetat o săptămână mai târziu. Sunt disponibile teste care pot fi utilizate pentru analiza serului, iar sensibilitatea lor este bună dacă sunt utilizate înainte de inițierea tratamentului. Adesea, analiza scaunului este negativă pentru microorganisme sau antigen; testul antigenic este pozitiv în aproape 40% din cazuri. Deoarece studiile imagistice nu pot distinge între abcesele amibiene și cele piogene, atunci când diagnosticul nu poate fi stabilit prin teste serologice, este indicată aspirația percutanată, de preferință cu ac sub ghidaj imagistic. În aspirat se obține de obicei lichid maroniu sau gălbui. Microorganismele sunt rareori identificate în aspirat, dar detectarea antigenului *E. histolytica* este foarte sensibilă și diagnostică . Riscul cheie al aspirației este revărsatul peritoneal, care poate duce la peritonită cauzată de amibe sau alte microorganisme (bacterii sau echinococi).

D. Imagistică

Abcesele hepatice pot fi identificate prin ecografie, tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică , aproape întotdeauna ca leziuni rotunde sau ovale, neomogene, de densitate mică, cu o tranziție bruscă de la țesutul hepatic normal la leziuni și cu centre hipoecogene. Abcesele sunt de obicei solitare, dar pot exista mai multe. Lobul drept este aproape întotdeauna afectat.

► Tratament

Tratamentul pentru amebiază include aproape întotdeauna utilizarea metronidazolului sau tinidazolului pentru eradicarea trofozoiților tisulari, pe lângă un amebicid luminal pentru eliminarea chisturilor intestinale (Tabelul 35-6). Infecția asimptomatică cu *E. dispar* nu necesită tratament. Acest agent patogen nu poate fi diferențiat de *E. histolytica* pe baza morfologiei sale, dar dacă testul serologic este negativ, proliferarea *E. dispar este probabilă și tratamentul nu este indicat.* Proliferarea *E. histolytica este* de obicei tratată cu un medicament cu acțiune luminală. Medicamentele luminale eficiente includ furoatul de diloxanidă (500 mg de trei ori pe zi în timpul meselor timp de 10 zile), iodochinolul (diiodohidroxichinolina, 650 mg de trei ori pe zi timp de 21 de zile) și paromomicina (30 mg/kg bază, maxim 3 g, împărțită în trei doze după mese timp de șapte zile). Reacțiile adverse ale medicamentelor luminale includ flatulență în cazul administrării furoatului de diloxanidă, diaree ușoară în cazul administrării iodochinolului și simptome gastrointestinale în cazul paromomicinei. Contraindicațiile relative sunt bolile tiroidiene în cazul administrării iodochinolului și bolile renale în cazul administrării fie a iodochinolului, fie a paromomicinei.

Tratamentul pentru amebiaza intestinală necesită metronidazol (750 mg oral de trei ori pe zi timp de 10 zile) sau tinidazol (2 g oral)

Cuadro 35-6. Tratamiento de la amebosis (amebiasis).[1]

Situación clínica	Fármacos de elección y dosis para adultos	Fármacos alternativos y dosis para adultos
Infección intestinal asintomática	Fármaco luminal: furoato de diloxanida,[2] 500 mg por vía oral tres veces al día por 10 días o bien Yodoquinol, 650 mg vía oral tres veces al día por 21 días o bien Paromomicina, 10 mg/kg vía oral tres veces al día por siete días	
Infección intestinal leve a moderada	Metronidazol, 750 mg vía oral tres veces al día (o 500 mg IV cada 6 h) por 10 días o bien Tinidazol, 2 g vía oral al día por tres días más Fármaco luminal (véase antes)	Fármaco luminal (véase antes) más alguno de los siguientes Tetraciclina, 250 mg vía oral tres veces al día por 10 días o bien Eritromicina, 500 mg vía oral cuatro veces al día por 10 días
Infección intestinal grave	Metronidazol, 750 mg vía oral tres veces al día (o 500 mg IV cada 6 h) por 10 días o bien Tinidazol, 2 g vía oral al día por tres días más Fármaco luminal (véase antes)	Fármaco luminal (véase antes) más alguno de los siguientes Tetraciclina, 250 mg vía oral tres veces al día por 10 días o bien Dehidroemetina[3] o emetina,[2] 1 mg/kg SC o IM por 3-5 días
Absceso hepático, ameboma y otra enfermedad extraintestinal	Metronidazol, 750 mg vía oral tres veces al día (o 500 mg IV cada 6 h) por 10 días o bien Tinidazol, 2 g vía oral diarios por tres días más Fármaco luminal (véase antes)	Dehidroemetina[3] o emetina,[2] 1 mg/kg SC o IM por ocho a 10 días, seguido de (sólo en absceso hepático) cloroquina, 500 mg vía oral dos veces al día por dos días, luego 500 mg diarios por 21 días más Fármaco luminal (véase antes)

[1]Véase el texto para obtener más detalles y las precauciones.

[2]No disponible en Estados Unidos.

[3]Disponible en Estados Unidos sólo en los *CDC Drug Service, Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Georgia (404-639-3670). SC, subcutáneo; IM, intramuscular.

o dată pe zi, timp de trei zile pentru boala ușoară și timp de cinci zile pentru boala severă), în plus față de un agent luminal (Tabelul 35-6). Metronidazolul este mai frecvent utilizat în Statele Unite, dar tinidazolul are un regim de dozare mai simplu și mai puține efecte adverse. Metronidazolul provoacă adesea greață tranzitorie, vărsături, disconfort epigastric, dureri de cap sau un gust metalic. De asemenea, produce o reacție asemănătoare disulfiramului dacă este administrat cu alcool. Metronidazolul este cancerigen la șoareci și trebuie evitat la femeile însărcinate sau care alăptează, dacă este posibil. Aceleași efecte toxice și preocupări se aplică probabil și tinidazolului, deși pare a fi mai bine tolerat. Înlocuirea fluidelor și electroliților este importantă și la persoanele cu diaree semnificativă. Tratamentul chirurgical al complicațiilor acute ale amebiazei intestinale trebuie evitat ori de câte ori este posibil. Tratamentul cu succes al colitei amebiene severe poate fi urmat de colită postdizenterică, cu diaree continuă fără infecție persistentă; acest sindrom se rezolvă aproape întotdeauna după săptămâni sau luni.

Un tratament alternativ pentru amebiaza intestinală este tetraciclina (250 până la 500 mg oral, de patru ori pe zi, timp de 10 zile) plus clorochină (500 mg zilnic, timp de șapte zile). Emetina sau dehidroemetina pot fi administrate subcutanat (de preferință) sau intravenos în doză de 1 până la 1,5 mg/kg pe zi; doza zilnică maximă de dehidroemetină este de 90 mg, iar cea de emetină de 65 mg. Deși aceste medicamente sunt eficiente, sunt foarte toxice, în special cardiotoxice, cu un indice terapeutic îngust. Prin urmare, sunt aproape întotdeauna utilizate doar până când boala severă este sub control. Acești compuși provoacă greață, vărsături și durere la locul injectării. Emetina nu este disponibilă în Statele Unite, iar dehidroemetina este disponibilă numai de la Serviciul de Medicamente al Centrelor pentru Controlul *și Prevenirea Bolilor* .

Abcesul hepatic amibian se tratează și cu metronidazol sau tinidazol plus un agent luminal (chiar dacă infecția intestinală nu este documentată; Tabelul 35-6). Metronidazolul poate fi administrat intravenos atunci când este necesar . Dacă nu există răspuns inițial la metronidazol sau tinidazol, se poate adăuga clorochină, emetină sau dehidroemetină. Aspirația cu ac este utilă pentru abcesele mari (>5 până la 10 cm), în special dacă diagnosticul este incert, dacă nu există un răspuns inițial sau dacă pacientul este în stare critică, sugerând ruptura iminentă a abcesului. Cu un tratament reușit, abcesele se vindecă lent (pe parcursul a mai multor luni).

► Prevenire și control

Prevenirea necesită aprovizionare cu apă sigură; eliminarea igienică a fecalelor umane; gătirea corespunzătoare a alimentelor; protejarea alimentelor de contaminarea cu muște; spălarea mâinilor; și, în regiunile endemice, evitarea fructelor și legumelor care nu pot fi curățate de coajă. Apa poate fi fiartă, tratată cu iod (0,5 ml tinctură de iod per litru timp de 20 de minute; chisturile sunt rezistente la concentrațiile standard de clor) sau filtrată.

Bercu TE și colab. Colita amibiană: noi perspective asupra patogenezei și tratamentului. Curr Gastroenterol Rep. 2007 Oct;9(5):429-33. [PMID: 17991346]

Fotedar R și colab. Tehnici de diagnostic de laborator pentru speciile *de Entamoeba* . Clin Microbiol Rev. Iulie 2007;20(3):511-32. [PMID: 17630338]

Gonzales ML și colab. Medicamente antiamoebice pentru tratarea colitei amoebice. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD006085. [PMID: 19370624]

Stanley SL Jr. Amebiaza. Lancet. 22 martie 2003;361(9362):1025-34. [PMID: 12660071]

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

INFECȚIE PARAZITĂ CU AMEBELE PATOGENE CU VIAȚĂ LIBERĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Meningoencefalită acută sau encefalită granulomatoasă cronică după contactul cu apă caldă proaspătă.

► Keratită, în special la purtătorii de lentile de contact.

Amibele cu viață liberă care cauzează boli la oameni aparțin genurilor *Acanthamoeba, Naegleria, Balamuthia* și *Sappinia.* Aceste microorganisme sunt răspândite pe scară largă în sol și în apa dulce și sărată. S-a descoperit că *Acanthamoeba* și *Naegleria* găzduiesc *Legionella, Vibrio cholerae* și alte bacterii endosimbiotice și pot servi drept rezervoare pentru aceste microorganisme.

1. Meningoencefalita amoebică primară

Această boală este o meningoencefalită fulminantă, hemoragică și necrozantă, care apare la copii și adulți tineri altfel sănătoși; este rapid fatală. Este cauzată de amibe cu viață liberă, cel mai adesea *Naegleria fowleri,* deși pot fi implicate și *Balamuthia mandrillaris* și *Acanthamoeba. Naegleria fowleri* este un microorganism termofil care se găsește în apa dulce contaminată din lacuri calde , rezerve de apă menajeră, piscine, izvoare termale și stații de epurare a apelor uzate. Majoritatea pacienților raportează un istoric de expunere la apă dulce caldă. Perioada de incubație variază de la două la 15 zile. Simptomele inițiale includ dureri de cap, febră, rigiditate a gâtului și letargie, adesea însoțite de rinită și faringită. Vărsăturile, dezorientarea și alte semne de meningoencefalită apar în decurs de una sau două zile, urmate de comă și deces în decurs de șapte până la zece zile. Nu există manifestări clinice distinctive pentru a diferenția această infecție de meningoencefalita bacteriană acută. Lichidul cefalorahidian (LCR) prezintă sute până la mii de leucocite și eritrocite pe mililitru cub. Concentrațiile de proteine sunt aproape întotdeauna crescute, iar concentrația de glucoză este normală sau ușor scăzută. O cantitate umedă de LCR relevă trofozoiți mobili. Trofozoiții sunt identificați prin colorare Giemsa sau Wright. Identificarea speciilor se bazează pe morfologie și metode imunologice. Meningoencefalita amibiană primară este aproape întotdeauna fatală. Amfotericina B pare a fi medicamentul de elecție; un supraviețuitor a fost tratat cu amfotericină B intravenoasă și intratecală, miconazol intravenos și rifampină orală.

2. Encefalita amoebică granulomatoasă

Acanthamoeba și *B. mandrillaris pot provoca encefalită cu o evoluție mai cronică decât meningoencefalita amebiană primară. A fost descris și* un caz de encefalită cauzată de Sappinia. Boala neurologică poate fi precedată de leziuni cutanate, inclusiv ulcere și noduli. După o perioadă de incubație incertă, simptomele neurologice se dezvoltă lent, cu cefalee, meningism, greață, vărsături , letargie și febră ușoară, progresând pe parcursul a săptămâni până la luni, până la manifestări neurologice focale, stare mentală alterată și, în cele din urmă, comă și deces. Scanările CT și RMN delimitează leziuni nespecifice, fie unice, fie multiple. Puncția lombară este periculoasă din cauza riscului de creștere a presiunii intracraniene. Lichidul cefalorahidian prezintă pleocitoză limfocitară cu niveluri crescute de proteine; amoebele nu se găsesc frecvent. Diagnosticul poate fi stabilit pe baza biopsiei cutanate sau a leziunilor cerebrale.

Informațiile privind tratamentul encefalitei amebiene granulomatoase sunt limitate. La unii pacienți, tratamentul cu diverse combinații de flucitozină, pentamidină, fluconazol sau itraconazol, sulfadiazină, trimetoprim-sulfametoxazol și azitromicină a dat rezultate bune.

Keratita *cauzată de Acanthamoeba*

Keratita *cu acanthamoeba* este o infecție corneană dureroasă, care amenință vederea. Este asociată cu traumatisme corneene, adesea în urma utilizării lentilelor de contact și a soluției saline contaminate. Simptomele includ dureri oculare severe, fotofobie, lăcrimare și vedere încețoșată. Keratita progresează lent, cu remisiuni și recurențe ale simptomelor pe parcursul a lunilor; poate duce la orbire. Lipsa de răspuns la medicamentele antibacteriene, antifungice și antivirale topice, precum și utilizarea soluției de lentile de contact contaminate, sugerează diagnosticul. Examinarea oftalmologică relevă infiltrate corneene în formă de inel, dar acestea pot rezulta și din alți agenți patogeni. Diagnosticul se stabilește prin analiza sau cultura materialului de răzuire corneană. Tehnicile de diagnostic disponibile includ testarea pe o montură umedă pentru chisturi mobile și trofozoiți, analiza probelor colorate, analiza cu reactivi imunofluorescenți, cultura și reacția în lanț a polimerazei.

Keratita *cauzată de acanthamoeba* se vindecă prin tratament local. Isetionatul de propamidină topic (0,1%), digluconatul de clorhexidină (0,02%), polihexametilen biguanida, neomicină-polimixină B-gramicidină, miconazolul și combinații ale acestor medicamente au avut succes. Pentru keratita profundă se poate adăuga itraconazol oral sau ketoconazol oral. A fost raportată rezistență la medicamente. Utilizarea corticosteroizilor este controversată. În unele cazuri, debridarea și keratoplastia penetrantă au fost efectuate pe lângă tratamentul medical. Grefa corneană poate fi efectuată după eradicarea infecției amoebice.

Hammersmith KM. Diagnosticul și gestionarea keratitei *cu Acanthamoeba* . Curr Opin Ophthalmol. 2006 august; 17(4):327-31. [PMID: 16900022]
Matin A și colab. Importanța crescândă a *Balamuthia mandrillaris.* Clin Microbiol Rev. Iulie 2008;21(3):435-48. [PMID: 18625680]
Patel A și colab. Keratită microbiană asociată lentilelor de contact: focare recente. Curr Opin Ophthalmol. Iulie 2008;19(4):302-6. [PMID: 18545011]
Visvesvara GS și colab. Amibe patogene și oportuniste cu viață liberă: *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri* și *Sappinia diploidea.* FEMS ImmunolMed Microbiol. iunie 2007;50(1):1-26. [PMID: 17428307]

COCCIDIOZA (criptosporidioza, izosporoza, ciclosporoza, sarcocistoza) ȘI MICROSPORIDIOZA

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Diaree acută, în special la copiii din țările în curs de dezvoltare .
- Focare de diaree cauzate de apă sau alimente contaminate.
- Diaree prelungită la persoanele imunocompromise.
- Diagnosticul se stabilește aproape întotdeauna prin identificarea microorganismelor din probele fecale cu ajutorul unor colorări speciale.

► Informații generale

Agenții cauzatori ai coccidiozei sunt microorganisme din genurile Cryptosporidium *(C. parvum, C. hominis* și altele), *Isospora belli, Cyclospora cayetanensis* și *Sarcocystis* . Cel puțin 14 specii cauzează microsporidioza, cele mai frecvente fiind *Enterocytozoon bieneusi* și *Encephalitozoon intestinalis* . Aceste infecții parazitare apar la nivel mondial, în special în zonele tropicale și în regiunile cu igienă precară. Ele provoacă gastroenterită endemică la copii (în special la copiii malnutriți din țările în curs de dezvoltare), focare de diaree în spitale și în comunitate, diaree a călătorului și diaree acută și cronică la pacienții imunocompromiși, în special la cei cu SIDA. Se remarcă prin capacitatea lor de a provoca diaree prelungită, care durează adesea câteva săptămâni. Se observă grupuri de cazuri în gospodării, creșe și în rândul partenerilor sexuali.

Agenții infecțioși sunt oochisturile (coccidioza) sau sporii (microsporidioza) care se transmit de la persoană la persoană prin înotul în apă contaminată sau prin ingerarea de apă sau alimente contaminate. Oochisturile ingerate eliberează sporozoiți care invadează și se multiplică în enterocite, în principal în intestinul subțire. Oochisturile coccidiene și chisturile microsporidiale rămân viabile în mediu timp de ani de zile.

Isospora belli și *C. cayetanensis* infectează doar oamenii. În Statele Unite, *C. cayetanensis* a provocat mai multe focare de infecții alimentare în ultimii ani, aproape întotdeauna legate de produse proaspete importate. *Sarcocystis* infectează multe specii; oamenii sunt gazde intermediare (infectate prin ingerarea de sporocisturi fecale) pentru unele specii, dar sunt gazde definitive pentru *Sarcocystis bovihominis* și *Sarcocystis suihominis* (infectate prin ingerarea de chisturi tisulare din carnea de vită și, respectiv, porc insuficient gătită).

Criptosporidioza este o zoonoză (*C. parvum* infectează în special bovinele), dar majoritatea infecțiilor parazitare umane sunt dobândite de la alte persoane, în special de la *C. hominis* . Criptosporidiile sunt extrem de infecțioase și se transmit ușor în creșe și la domiciliu. Acestea au provocat focare comunitare mari prin intermediul rezervelor de apă contaminate (reprezentând aproape 400.000 de cazuri în Milwaukee în 1993) și sunt principala cauză a focarelor de gastroenterită transmisă prin apă în mediile recreaționale. Este important de menționat că coccidiile și microsporidiile sunt aproape întotdeauna trecute cu vederea în examinările scaunului pentru paraziți, deoarece sunt necesare tehnici speciale de colorare pentru identificarea lor.

B. Paludismo falciparum no complicado

A. Semne și simptome

1. Criptosporidioză. Perioada de incubație pare să fie de una până la 14 zile. În țările în curs de dezvoltare, boala apare în principal la copiii sub cinci ani, la care criptosporidioza provoacă 5 până la 10% din cazurile de diaree infantilă. Simptomele inițiale la copii includ diaree acută apoasă, dureri abdominale și crampe, cu rezoluție rapidă în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, simptomele persistă adesea timp de două săptămâni sau mai mult. În țările dezvoltate, aproape toți pacienții afectați sunt adulți. Diareea la persoanele imunopozitive durează de obicei cinci până la 10 zile. Este de obicei apoasă, însoțită de dureri abdominale și crampe, greață, vărsături și febră. Recidivele pot apărea după rezoluția inițială a simptomelor. Boala ușoară și infecția asimptomatică sunt, de asemenea, frecvente.

Criptosporidioza este o cauză bine identificată a diareei la persoanele cu SIDA. Era frecventă la această populație înainte de apariția terapiei antiretrovirale extrem de active, în special la cei cu imunosupresie avansată. Manifestările clinice sunt variabile, dar pacienții prezintă frecvent diaree cronică cu scaune repetate cu miros urât , malabsorbție și pierdere în greutate. Este posibilă diareea apoasă severă, care poate pune viața în pericol. Criptosporidioza provoacă, de asemenea, boli extraintestinale în SIDA, inclusiv infiltrate pulmonare cu dispnee și infecție biliară cu colangită sclerozantă și colangiopatie specifică SIDA.

2. Izosporiază. Perioada de incubație pentru *I. belli* este de aproximativ o săptămână. La persoanele cu un răspuns imunitar bun, aproape întotdeauna se produce diaree apoasă care se rezolvă spontan și durează două până la trei săptămâni, cu crampe abdominale, anorexie, stare generală de rău și pierdere în greutate. Febra este mai puțin frecventă. Simptomele cronice pot persista luni de zile la unele persoane. La pacienții imunocompromiși, izosporiază provoacă adesea diaree severă și cronică, cu complicații precum deshidratare marcată , malnutriție și colită hemoragică. Există puține raportări de boli extraintestinale.

3. Ciclosporoză. Oochisturile de *C. cayetanensis* trebuie să treacă printr-o perioadă de sporulare de șapte zile sau mai mult după expulzare pentru a deveni infecțioase. Prin urmare , transmiterea de la persoană la persoană este puțin probabilă; de obicei, se datorează apei și alimentelor contaminate (în special produselor proaspete). Perioada de incubație este de una până la unsprezece zile. Infecțiile parazitare pot fi asimptomatice. Ciclosporoza provoacă o boală similară cu cea descrisă pentru ceilalți agenți patogeni incluși în această secțiune, cu diaree apoasă, crampe abdominale, greață, oboseală și anorexie. Febra este prezentă în 25% din cazuri. Simptomele tipice continuă timp de două săptămâni sau mai mult și pot persista luni de zile. Recidivele diareice sunt frecvente. Uneori, diareea este precedată de un prodrom asemănător gripei, urmat de oboseală persistentă. La persoanele cu imunitate compromisă, ciclosporoza este de obicei mai severă și prelungită, cu diaree apoasă fulminantă cronică și pierdere în greutate.

4. Sarcocistoză. Infecția *cu Sarcocystis* este frecventă în unele țări în curs de dezvoltare, dar este aproape întotdeauna asimptomatică. Se pare că infecția apare adesea după ingerarea cărnii de vită sau de porc insuficient gătite, ceea ce permite dezvoltarea chisturilor în mușchi, provocând mialgie, febră, bronhospasm, erupție cutanată pruriginoasă, limfadenopatie și noduli subcutanați. Ingerarea sporochisturilor fecale poate provoca simptome digestive.

5. Microsporidioza. Microsporidiile sunt protozoare intracelulare obligatorii care cauzează o gamă largă de boli. Multe infestări sunt zoonotice, dar este documentată transmiterea de la om la om. Infecția are loc în principal prin ingerarea de spori, deși poate apărea și inocularea directă a ochilor. La gazdele cu un răspuns imun bun, infecțiile microsporidiale se manifestă aproape întotdeauna ca diaree autolimitată. Au fost descrise și infecții oculare. Boala microsporidială apare în principal la persoanele imunocompromise, în special la cele cu SIDA. Cel mai frecvent, infecțiile parazitare la pacienții cu SIDA sunt cauzate de *E. bieneusi* și *E. intestinalis;* acestea provoacă diaree cronică, cu anorexie, distensie, pierdere în greutate și emaciere, în special la persoanele cu imunodeficiență avansată. Febra este aproape niciodată prezentă. Alte boli legate de microsporidii (inclusiv genurile *Enterocytozoon, Encephalitozoon, Brachiola, Vittaforma, Pleistophora, Trachipleistophora* și *Microsporidium)* la persoanele imunocompromise includ afectarea tractului biliar (colangiopatie SIDA), infecția genito-urinară cu cistită, nefropatie, hepatită, peritonită, miozită, infecții respiratorii, inclusiv sinuzită, și infecții ale sistemului nervos central, inclusiv encefalită granulomatoasă și infecții diseminate. Implicarea oculară de către microorganisme din genul *Encephalitozoon* provoacă conjunctivită și keratită , care se manifestă prin hiperemie, fotofobie și pierderea acuității vizuale.

B. Date de laborator

1. Criptosporidioză. Scaunele nu conțin de obicei sânge sau leucocite. Metoda tradițională de diagnostic implică o colorare acid-rezistentă modificată; cu toate acestea, această tehnică este relativ insensibilă și trebuie analizate mai multe probe înainte de a exclude diagnosticul. În special, examinarea de rutină pentru ouă și paraziți nu include o colorare acid-rezistentă modificată, așa că aceasta trebuie solicitată în mod specific în multe laboratoare. Detectarea antigenului oferă o sensibilitate și specificitate mai bune, ambele depășind 90% cu mai multe teste disponibile; în prezent, aceste metode pot fi considerate instrumentul optim de diagnostic.

2. Izosporoză. Diagnosticul de izosporoză se stabilește prin examinarea scaunului proaspăt sau după colorare acid-rezistență modificată, în care microorganismul se distinge clar de alți paraziți. Și alte colorări relevă agentul patogen. Eliminarea oochisturilor poate fi intermitentă, astfel încât sensibilitatea testului de scaun nu este mare și trebuie examinate mai multe probe. Microorganismul poate fi identificat și în aspirate duodenale sau biopsii ale intestinului subțire.

3. Ciclosporoză. Diagnosticul se stabilește prin evaluarea preparatelor de scaun umede sau după colorare acid-rezistență.

4. Sarcocistoză. Este probabil să se constate eozinofilie și niveluri crescute ale creatin kinazei. Diagnosticul se stabilește prin identificarea agenților patogeni acido-rezistenți în scaun sau prin - detectarea trofozoiților sau bradizoiților în biopsiile tisulare.

5. Microsporidioză. Diagnosticul poate fi stabilit prin identificarea microorganismelor dintr-o probă de scaun, fluid sau țesut folosind colorări speciale, cum ar fi colorarea cromotropică Weber. Microscopia electronică ajută la confirmarea diagnosticului și la identificarea speciei. Tehnicile PCR și de cultură sunt disponibile, dar nu sunt utilizate în mod curent.

► Tratament

Majoritatea infecțiilor acute cu aceste microorganisme patogene la persoanele cu un răspuns imun bun sunt autolimitative și nu necesită tratament. Tratamentul de susținere pentru diareea severă sau

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

cronică include înlocuirea fluidelor și electroliților și, în unele cazuri, nutriție parenterală.

1. Criptosporidioză. Tratarea acestei afecțiuni este o provocare. Nu există un medicament complet eficient. În unele studii (dar nu și în altele) s-au observat beneficii ușoare cu paromomicină, o aminoglicozidă neabsorbită (utilizată în doze de 25 până la 35 mg/kg pe cale orală timp de 14 zile) și nitazoxanidă (500 mg până la 1 g pe cale orală de două ori pe zi timp de trei zile la subiecții imunocompetenți și timp de două până la opt săptămâni la pacienții cu SIDA avansată), un regim de tratament aprobat în Statele Unite pentru această infecție. Poate apărea toxicitate gastrointestinală minoră. Alte medicamente care au fost administrate cu succes inconsistent la persoanele cu SIDA și criptosporidioză includ azitromicina, spiramicina, colostrul bovin hiperimun și octreotida. Cel mai important lucru este inversarea imunodeficienței cu terapie antiretrovirală eficientă.

2. Izosporoză. Tratamentul eficient pentru izosporoză la pacienții imunocompromiși cu un răspuns imun bun include trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg de două până la patru ori pe zi timp de 10 zile, cu doze mai mari la pacienții cu SIDA). Un tratament alternativ este pirimetamina (75 mg împărțită în patru doze) cu acid folinic (10 până la 25 mg/zi). Terapia de susținere cu doze mici de trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg zilnic sau de trei ori pe săptămână) sau sulfadoxină-pirimetamina (un comprimat pe săptămână) previne recurența la pacienții cu imunosupresie persistentă.

3. Ciclosporiază. Această infecție este tratată și cu trimetoprim-sulfametoxazol (aceeași doză ca și pentru izosporiază). În SIDA, tratamentul de susținere pe termen lung (160 mg/800 mg de trei ori pe săptămână) ajută la prevenirea recurenței. La pacienții care nu tolerează trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina (500 mg administrată oral de două ori pe zi timp de șapte zile) a fost eficientă, deși mai puțin eficientă în eliminarea microorganismului decât trimetoprim-sulfametoxazol.

4. Sarcocistoză. Nu există un tratament specific pentru această entitate patologică, dar un studiu a observat că sulfadiazina a eliminat chisturile intestinale.

5. Microsporidioza. Tratamentul microsporidiozei este complex. Infecțiile cu majoritatea speciilor, inclusiv cele care produc manifestări gastrointestinale și de altă natură, trebuie tratate cu albendazol (400 mg oral de două ori pe zi, timp de două până la patru săptămâni), care este activ împotriva mai multor specii, dar eficacitatea sa este relativ scăzută (aproximativ 50%) împotriva *E. bieneusi,* cea mai frecventă cauză de diaree la persoanele cu SIDA. Fumagilina, prescrisă pentru tratamentul albinelor și peștilor cu infecții microsporidiale, a fost benefică în studiile clinice la o doză de 20 mg de trei ori pe zi, timp de 14 zile; acest tratament a fost însoțit de trombocitopenie reversibilă. Ca și în cazul criptosporidiozei, cea mai bună modalitate de a controla microsporidioza la persoanele cu SIDA este restabilirea funcției imune cu antiretrovirale eficiente. Microsporidioza oculară poate fi tratată cu soluție de fumagilină (3 mg/ml). Probabil va trebui administrată concomitent cu albendazol sistemic. Tratamentul adjuvant poate include corticosteroizi pentru reducerea inflamației și keratoplastie.

► Prevenirea

Purificarea apei este importantă pentru controlul acestor infecții . Dezinfecția cu clor este ineficientă împotriva oochisturilor criptosporidiale, așa că sunt necesare alte măsuri de purificare. Pacienții imunocompromiși ar trebui să fiarbă sau să filtreze apa potabilă și ar putea fi necesar să evite lacurile și piscinele. Precauțiile standard (spălarea mâinilor, purtarea mănușilor, dezinfecția) ar trebui să prevină răspândirea infecției de la un pacient la altul în cadrul unei instituții. Măsurile optime pentru prevenirea infecțiilor microsporidiale nu sunt bine înțelese, dar purificarea apei, așa cum este descrisă mai sus, și precauțiile privind fluidele corporale pentru persoanele imunocompromise și spitalizate sunt probabil eficiente.

Abubakar I și colab. Prevenirea și tratamentul criptosporidiozei la pacienții imunocompromiși. Cochrane Database Syst Rev. 24 ianuarie 2007;(1):CD004932. [PMID: 17253532]
Bobak DA. Utilizarea nitazoxanidei pentru infecțiile tractului gastrointestinal: tratamentul infecțiilor parazitare protozoare și nu numai. Curr Infect Dis Rep. 2006 Mar;8(2):91-5. [PMID: 16524544]
Davies AP și colab. Criptosporidioză. BMJ. 19 octombrie 2009;339:b4168. [PMID: 19841008]
Didier ES și colab. Microsporidioza: starea actuală. Curr Opin Infect Dis. Octombrie 2006;19(5):485-92. [PMID: 16940873]
Pierce KK și colab. Actualizare privind infecțiile umane cauzate de protozoare intestinale . Curr Opin Gastroenterol. Ianuarie 2009;25(1):12-7. [PMID: 19119509]

GIARDIOZĂ (giardioză)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Diaree acută, care poate fi abundentă și apoasă.
- Diaree cronică, cu scaune grase și cu miros urât.
- Crampe abdominale, balonare, flatulență și disconfort.
- Chisturi sau trofozoiți în fecale.

► Generalități

Giardioza este o infecție a intestinului subțire cauzată de protozoarul flagelat *Giardia lamblia* (numit și *Giardia intestinalis* și *Giardia duodenalis).* Parazitul se găsește la nivel mondial și este mai răspândit în zonele cu salubritate precară. În țările în curs de dezvoltare, copiii mici sunt foarte des infectați. În Statele Unite și Europa, este cel mai frecvent agent patogen protozoar intestinal; în Statele Unite, se estimează că există între 100.000 și 2,5 milioane de noi infecții, ceea ce duce la 5.000 de spitalizări în fiecare an. Grupurile cu risc deosebit includ călătorii în regiuni endemice pentru *Giardia* , cei care beau apă contaminată în timpul activităților recreative sau călătoresc în zone sălbatice, bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați și persoanele cu sistem imunitar compromis. Focarele sunt frecvente în rândul locuitorilor aceleiași gospodării, în creșe și în instituții rezidențiale și pot rezulta din aprovizionarea cu apă contaminată.

Microorganismul se găsește în fecale sub formă de trofozoiți flagelați și chisturi. Doar forma chistică este infecțioasă pe cale orală; trofozoiții sunt distruși de acidul gastric. Oamenii sunt rezervorul agentului patogen; câinii, pisicile, castorii și alte mamifere au fost raportate ca rezervoare, dar acestea nu au fost confirmate. În condiții adecvate de răcoare și umiditate, chisturile pot supraviețui în mediu timp de săptămâni până la luni. Chisturile se transmit prin contaminarea fecală a apei sau a alimentelor, prin contact interpersonal sau prin contact sexual anal-oral. Doza infecțioasă este mică; sunt necesare doar aproximativ 10 chisturi. După ingestie, trofozoiții apar în duoden și jejun. Leziunile epiteliale și invazia mucoasei sunt rare. Hipogamaglobulinemia, concentrațiile

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

scăzute de imunoglobulină A secretorie în intestin, aclorhidria și malnutriția favorizează progresia parazitozei.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Se estimează că aproximativ 50% dintre persoanele infectate nu prezintă o infecție detectabilă, aproximativ 10% devin purtători asimptomatici de chisturi, iar 25 până la 50% dezvoltă diaree acută. Diareea acută se poate rezolva spontan, dar este adesea urmată de diaree cronică. Perioada de incubație obișnuită este de una până la trei săptămâni, deși poate fi mai lungă. Boala începe brusc sau treptat. Chisturile pot să nu fie detectate în scaun la începutul bolii. Faza acută poate dura zile sau săptămâni și este aproape întotdeauna autolimitată, deși eliminarea chisturilor este uneori prelungită. Ocazional, boala inițială include diaree apoasă profuzată, iar spitalizarea este necesară din cauza deshidratării, în special la copiii mici. Simptomele tipice ale bolii cronice includ crampe abdominale, balonare, flatulență, greață, stare generală de rău și anorexie. Febra și vărsăturile sunt mai puțin frecvente. Diareea este rareori severă în stadiul cronic al infecției; scaunele sunt grase sau spumoase și cu miros urât, fără sânge, puroi sau mucus. Diareea poate fi zilnică sau recurentă, iar constipația poate apărea între episoadele diareice. Simptomele pot persista timp de săptămâni sau luni. Pierderea în greutate este frecventă. Ocazional, boala

B. Date de laborator

Majoritatea pacienților solicită asistență medicală după ce au fost bolnavi timp de mai mult de o săptămână, cu o pierdere în greutate de 5 kg sau mai mult. Scaunele aproape niciodată nu conțin sânge sau leucocite. Diagnosticul se stabilește de obicei prin identificarea trofozoiților sau chisturilor în scaun. O preparare proaspătă a scaunului lichid permite identificarea trofozoiților mobili. Probele fixate și colorate prezintă chisturi sau trofozoiți. Sensibilitatea analizei scaunului nu este ideală; se consideră a fi de 50 până la 80% pentru o singură probă și mai mare de 90% pentru trei probe. În general, obținerea unei probe de conținut duodenal cu un test de sânge din cordonul ombilical sau o biopsie nu mai este recomandată, dar acestea din urmă sunt utile la persoanele foarte bolnave sau imunocompromise. Când se suspectează puternic giardioza, testele antigenice pot fi mai simple și mai ieftine decât examinările repetate ale scaunului, dar aceste teste nu identifică alți agenți patogeni fecali . Sunt disponibile mai multe teste care recunosc antigenele trofozoiților sau chisturilor; acestea sunt aproape întotdeauna foarte sensibile (85 până la 98%) și specifice (90 până la 100%).

► Tratament

Tratamentul preferat pentru giardioză include metronidazolul (250 mg administrat oral de trei ori pe zi, timp de cinci până la șapte zile) sau tinidazolul (2 g administrat oral, ca doză unică). Aceste medicamente nu sunt întotdeauna eficiente; ratele tipice de vindecare pentru cure unice de tratament sunt de 80 până la 95%. Efectele toxice sunt cele descrise pentru tratamentul amebiazei, dar dozele mai mici administrate în giardioză limitează efectele adverse. Nitazoxanida (500 mg administrat oral de două ori pe zi, timp de trei zile) este aproape întotdeauna bine tolerată, dar poate avea efecte secundare gastrointestinale ușoare. Alte medicamente cu activitate împotriva *Giardiei* includ furazolidona (100 mg administrat oral de patru ori pe zi, timp de șapte zile), care este aproape la fel de eficientă ca celelalte medicamente menționate deja, dar are efecte secundare gastrointestinale; Albendazol (400 mg zilnic timp de cinci zile), care pare să aibă o eficacitate similară, dar nu a fost studiat la fel de extins, și paromomicină (500 mg de trei ori pe zi timp de șapte zile), care pare a fi puțin mai puțin eficientă, dar este probabil cel mai sigur medicament (având în vedere potențialul mutagen al metronidazolului, tinidazolului și furazolidonei) la femeile însărcinate. Giardiaza simptomatică trebuie întotdeauna tratată. Tratamentul pacienților asimptomatici trebuie luat în considerare, deoarece aceștia transmit infecția altora. Uneori, un tratament empiric este adecvat în cazurile de diagnostic prezumtiv și teste de diagnostic negative. Contactii cazului index care locuiesc în aceeași gospodărie sau frecventează aceeași creșă trebuie testați, iar cei infectați trebuie tratați.

► Prevenirea

Clorarea apei în comunitate (0,4 mg/L) nu este foarte eficientă în dezactivarea chisturilor, așa că este necesară filtrarea. Pentru călătorii care merg în zone sălbatice sau călătorii internaționali, fierberea apei timp de un minut sau filtrarea acesteia cu pori mai mici de 1 µm este potrivită. În pepiniere, vezi Huang DB și colab. O recenzie actualizată despre *Cryptosporidium* și *Giardia.* Gastroenterol Clin North Am. 2006 iunie;35(2):291-314. [PMID: 16880067]

Rossignol JF. *Cryptosporidium* și *Giardia:* Opțiuni de tratament și perspective pentru noi medicamente. Exp Parasitol. 24 iulie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19632225]

ALTE BOLI PARAZITARE INTESTINALĂ DE FLAGELAȚI

Balantidium coli este un protozoar intestinal ciliat mare, întâlnit în întreaga lume, dar în principal în zonele tropicale. Porcii sunt principalul rezervor. Infecția este mai puțin frecventă la oameni și apare prin ingerarea chisturilor eliminate prin fecale umane sau porcine. Odată ajuns în noua gazdă, peretele chistului se dizolvă, iar trofozoitul poate invada mucoasa intestinală, ducând la abcese și ulcerații. Multe infecții sunt asimptomatice. Infecțiile cronice pot provoca diaree recurentă sau dizenterie. Există raportări de decese cauzate de perforație intestinală și hemoragie.

Dientamoeba fragilis este un protozoar care provoacă adesea infecții parazitare asimptomatice, așadar rolul său în bolile umane rămâne controversat. Simptomele atribuite acestui microorganism includ diaree, dureri abdominale și anorexie. Alte flagelate pot infecta oamenii; aproape niciodată nu sunt considerate patogene, dar pot sugera contaminare fecal-orală.

Diagnosticul balantidiozei se stabilește prin găsirea trofozoiților sau chisturilor în probele de scaun sau în materialul prelevat din ulcerele din intestinul gros. Infecția *cu D. fragilis* poate fi dificil de diagnosticat deoarece există doar sub formă de trofozoit; sensibilitatea testării a trei probe de scaun este de 70 până la 90%. Tratamentul de elecție pentru balantidioză este tetraciclina , 500 mg administrată oral de patru ori pe zi, timp de 10 zile. O alternativă este iodochinolul (diiodohidroxichinolina), 650 mg administrat oral de trei ori pe zi, timp de 21 de zile; metronidazolul, paromomicina și nitazoxanida au fost, de asemenea, utilizate cu rezultate bune. Tratamentul cu succes al infecțiilor *cu D. fragilis* include metronidazolul, iodochinolul și tetraciclina; toate dozele sunt aceleași cu cele prescrise pentru balantidioză.

Schuster FL și colab. Starea actuală a *Balantidium coli la nivel mondial.* Clin Microbiol Rev. Octombrie 2008;21(4):626-38. [PMID: 18854484]

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

Stark DJ și colab. Dientamoebiaza: importanță clinică și progrese recente. Trends Parasitol. 2006 februarie; 22(2): 92-6. [PMID: 16380293]

TRICOMONOZĂ (tricomoniază)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- La femei, secreții vaginale abundente.
- La bărbați, uretrita nongonococică.
- Tricomonade mobile pe suporturi umede.

► Generalități

Trichomoniaza este cauzată de protozoarul *Trichomonas vaginalis* și se numără printre cele mai frecvente infecții cu transmitere sexuală ; provoacă vaginită la femei și uretită nongonococică la bărbați. Poate fi dobândită și prin alte mijloace, deoarece poate supraviețui în medii umede timp de câteva ore.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Adesea, persoanele sunt purtătoare asimptomatice *de T. vaginalis* . Femeile cu infecție simptomatică dezvoltă secreții vaginale după o perioadă de incubație de cinci zile până la patru săptămâni; acestea sunt adesea însoțite de disconfort vulvovaginal, mâncărime, disurie, dispareunie sau dureri abdominale. Examinarea relevă secreții abundente, aproape niciodată cu miros urât, dar frecvent spumoase și galbene sau verzi. Inflamația pereților vaginali și a colului uterin cu sângerări punctuale este frecventă. Majoritatea bărbaților infectați cu *T. vaginalis* rămân asimptomatici, dar microorganismul poate fi izolat la 10% dintre bărbații cu uretră nongonococică. La bărbații cu uretră trichomonadă, secrețiile uretrale sunt aproape întotdeauna mai puține decât în cazul altor cauze de uretrită.

B. Teste de diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin identificarea microorganismului în secrețiile vaginale sau uretrale. Analiza umedă evidențiază microorganisme patogene mobile. Testele pentru vaginoză bacteriană (pH >4,5, miros de pește după adăugarea de hidroxid de potasiu) sunt adesea pozitive în tricomoniază. Sunt disponibile teste rapide de amplificare a antigenului și a acidului nucleic, care sunt foarte specifice și mult mai sensibile decât testele umede, dar acestea nu sunt încă utilizate pe scară largă.

► Tratament

Tratamentul de elecție este metronidazolul, 2 g, administrat oral în doză unică. Tinidazolul poate fi mai bine tolerat și este activ împotriva unor paraziți rezistenți. Efectele toxice ale acestor medicamente sunt descrise în secțiunea despre amibiază. Dacă pacientul nu poate tolera doza unică mare, o doză alternativă de metronidazol este de 500 mg, administrată oral de două ori pe zi, timp de o săptămână. Toate persoanele infectate trebuie tratate, chiar dacă sunt asimptomatice, pentru a preveni ulterioare boli simptomatice și a limita diseminarea. Eșecul tratamentului sugerează reinfectarea, dar există raportări de organisme rezistente la metronidazol. Acestea pot fi tratate cu tinidazol, cu cure mai lungi de metronidazol sau cu unele terapii experimentale.

Nanda N și colab. Trichomoniaza și tratamentul acesteia. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006 Feb;4(1):125-35. [PMID: 16441214]
Wendel KA și colab. Trichomoniaza: provocări pentru o gestionare adecvată. Clin Infect Dis. 1 aprilie 2007;44 Suppl 3:S123-9. [PMID: 17342665]

Parazitoze **helmintice**

BOALA PARAZITĂ CU TREMATODE (PUF)

SCHISTOSOMIOZĂ (SHISTOSOMIAZĂ) (bilharzioză [bilharzioză])

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric de expunere la apă dulce într-o zonă endemică.
- **Schistosomioză acută:** febră, cefalee, mialgie, tuse, stare generală de rău, urticarie, diaree și eozinofilie.
- **Schistosomioză intestinală:** dureri abdominale, diaree și hepatomegalie, evoluând spre anorexie, pierdere în greutate și manifestări de hipertensiune portală.
- **Schistosomioză urinară:** hematurie și disurie, cu evoluție spre hidroureter, hidronefroză, infecții urinare.
- Diagnosticul se bazează pe prezența ouălor caracteristice în scaun sau urină; biopsie a mucoasei rectale sau a vezicii urinare; serologie pozitivă.

► Informații generale

Schistosomiaza, care afectează peste 200 de milioane de oameni din întreaga lume, are consecințe grave pentru 20 de milioane de persoane și provoacă aproximativ 100.000 de decese în fiecare an. Boala este cauzată de cinci specii de trematode schistozomale. Patru specii provoacă schistosomiază intestinală, cu infecția venulelor mezenterice: *Schistosoma monsoni* , întâlnit în Africa, Peninsula Arabică, America de Sud și Caraibe; *Schistosoma japonicum,* endemic în China și Asia de Sud-Est; *Schistosoma mekongi,* endemic în regiunile din apropierea râului Mekong din Asia de Sud-Est; și *Schistosoma intercalatum,* întâlnit în părți ale Africii. *Schistosoma haematobium* provoacă schistosomiază urinară, cu infecția venulelor tractului urinar și este endemică în Africa și Orientul Mijlociu. Transmiterea schistosomiozei este localizată, cu o prevalență mai mare în zonele rurale sărace. Eforturile de control au redus considerabil transmiterea în multe zone, dar un grad ridicat de transmitere este încă frecvent în Africa Subsahariană și în alte câteva regiuni. De obicei, prevalența parazitului și a bolii atinge vârful în jurul vârstei de 15 până la 20 de ani.

Oamenii se infectează cu schistozomi după contactul cu apa dulce care conține cercarii eliberate de melcii infectați. Infecția începe prin penetrarea pielii sau a membranelor mucoase. După penetrare, schistozomulele migrează în circulația portală, unde se maturizează rapid . După aproximativ șase săptămâni, viermii adulți se împerechează și migrează către venulele mezenterice sau vezicale terminale, unde femelele își depun ouăle. Unele dintre aceste ouă ajung în lumenul intestinului sau al vezicii urinare și sunt eliminate prin fecale sau urină; altele rămân în peretele intestinal sau al vezicii urinare sau sunt transportate prin circulație către alte țesuturi, în special ficat. În zonele endemice, boala se datorează în principal răspunsului gazdei la ouă, cu formarea de granuloame și inflamație,

ceea ce duce în cele din urmă la fibroză. Infecția cronică poate duce la cicatrizarea vaselor de sânge mezenterice sau veziculare, rezultând hipertensiune portală și anomalii ale tractului urinar. Persoanele care nu au fost infectate anterior, cum ar fi călătorii care intră în contact cu apa dulce în regiunile endemice, pot dezvolta schistosomioză acută, cu o boală febrilă care apare la două până la opt săptămâni după infecție.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

1. Dermatită cercară. După penetrarea cercară, unele persoane dezvoltă eritem localizat care poate evolua spre o erupție maculopapulară pruriginoasă ce persistă timp de câteva zile. Dermatita poate fi cauzată de schistozomi umani și, în zonele non-tropicale, de schistozomi aviari care nu își completează ciclul de viață la om (pecinginea înotătorului).

2. Schistosomioză acută (sindromul Katayama). O boală febrilă se poate dezvolta la două până la opt săptămâni după expunere la persoanele fără parazitoze anterioare, cel mai adesea în urma unei infecții severe cu *S. mansoni* sau *S. japonicum.* Semnele și simptomele de prezentare includ debut acut de febră, cefalee, mialgie, tuse, stare generală de rău, urticarie, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, infiltrate pulmonare și diaree, care poate fi sanguinolentă. Ocazional, leziunile localizate produc manifestări severe, inclusiv afectarea sistemului nervos central și deces. Schistosomioza acută se rezolvă de obicei în două până la opt săptămâni.

3. Schistosomiază cronică. Multe persoane infectate au o formă ușoară a bolii și rămân asimptomatice, dar se estimează că 50 până la 60% dezvoltă simptome și 5 până la 10% suferă leziuni avansate ale organelor. Copiii asimptomatici cu parazitoză pot prezenta anemie și retard de creștere. Pacienții simptomatici cu schistosomiază intestinală prezintă aproape întotdeauna dureri abdominale, oboseală, diaree și hepatomegalie. De-a lungul anilor, apar anorexie, pierdere în greutate, slăbiciune, polipi colonici și semne de hipertensiune portală. Manifestările tardive includ hematemeză din varice esofagiene, insuficiență hepatică și hipertensiune pulmonară. Schistosomiaza urinară se poate manifesta la luni de la parazitoza inițială cu hematurie și disurie, cel mai adesea la copii și adulți tineri. Modificările fibrotice ale tractului urinar duc la hidroureter, hidronefroză, infecții bacteriene ale tractului urinar și, în cele din urmă, insuficiență renală sau cancer de vezică urinară.

B. Date de laborator

Analiza microscopică a scaunului sau urinei pentru depistarea ouălor, studiile tisulare sau testele serologice permit stabilirea diagnosticului. Ouăle caracteristice pot fi identificate în frotiurile fecale sau urinare, dar tehnicile de filtrare sau concentrare îmbunătățesc rezultatele. Testele cantitative cu rezultate mai mari de 400 de ouă per gram de scaun sau 10 ml de urină indică parazitoze severe, cu un risc mai mare de complicații. Diagnosticul poate fi stabilit și prin biopsie a rectului, colonului, ficatului sau vezicii urinare. Testele serologice includ testul imunosorbent legat de enzime (ELISA), disponibil de la *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor,* care are o specificitate de 99% pentru toate speciile. Testul are o sensibilitate de 99% pentru [specii specifice care nu sunt menționate în textul original].
S. mansoni are o sensibilitate de 95% pentru *S. haematobium,* dar mai mică de 50% pentru *S. japonicum.* Testele imunoblotting specifice speciei cresc sensibilitatea. În schistosomiaza acută, leucocitoza și testele serologice pot deveni pozitive înainte ca ouăle să apară în scaun sau urină. După tratament, individul poate elimina ocazional ouă în urină sau scaun timp de luni de zile, astfel încât identificarea ouălor în fluide sau țesuturi, precum și testele serologice pozitive, nu distinge boala trecută de cea activă. Este disponibil un test pentru a determina viabilitatea ouălor. Când se diagnostichează schistosomiază, este indicată evaluarea extinderii bolii, cu teste funcționale hepatice și imagistică hepatică în bolile intestinale, precum și ecografie sau alte studii imagistice ale sistemului urinar atunci când acesta este implicat.

► Tratament

Tratamentul este indicat pentru toate infestările cu schistozomi. În zonele în care boala recurentă este frecventă , tratamentul este util pentru reducerea încărcăturii parazitare și limitarea complicațiilor clinice. Medicamentul de elecție pentru schistosomioză este praziquantelul. Acesta se administrează zilnic în doză de 40 mg/kg (în una sau două doze) pentru infecțiile cauzate de *S. mansoni, S. haematobium* și *S. intercalatum* și în doză de 60 mg/kg (în două sau trei doze) pentru *S. japonicum* și *S. mekongi.* Ratele de vindecare sunt de obicei >80% după un singur ciclu de tratament; cei care nu sunt vindecați prezintă o scădere semnificativă a severității parazitozei. Praziquantelul este eficient împotriva cercariilor invazive, dar nu și împotriva schistozomulelor în curs de dezvoltare. Prin urmare, este puțin probabil să prevină boala atunci când este administrat post-expunere. Pentru infestările recente, poate fi adecvat un al doilea ciclu de tratament după câteva săptămâni. Praziquantelul poate fi utilizat în timpul sarcinii. Există raportări de rezistență la acest medicament. Efectele toxice includ dureri abdominale, diaree, urticarie, dureri de cap, greață, vărsături și febră, iar acestea pot fi efecte directe ale medicamentului și răspunsuri la viermii morți. Alternativele terapeutice sunt oxamnichina pentru infecția *cu S. mansoni* și metrifonatul pentru *S. haema tobium.* În prezent, aceste două medicamente au disponibilitate limitată (nu sunt disponibile în Statele Unite), iar rezistența poate fi o problemă. Nu există un medicament de linia a doua pentru *infecția cu S. japonicum.* Medicamentul antimalaric artemeter este activ împotriva schistosomulei și a viermilor adulți și este uneori eficient ca profilactic. Cu toate acestea, este scump, iar utilizarea sa pe termen lung în zonele endemice de malarie ar putea selecta paraziți ai malariei rezistenți. În cazul bolilor severe, utilizarea corticosteroizilor în combinație cu praziquantel reduce complicațiile. După tratament, trebuie efectuate teste repetate ale ouălor la fiecare trei luni timp de un an, cu un al doilea ciclu de tratament dacă se găsesc ouă.

► Prevenirea

Călătorii în zone endemice ar trebui să evite expunerea la apă dulce. Ștergerea energică cu prosopul după expunere limitează penetrarea cercarilor. Chimioprofilaxia cu artemeter este eficientă, dar nu este o practică standard. Controlul comunitar al schistosomiazei include îmbunătățirea igienei și a rezervelor de apă, eliminarea habitatelor melcilor și administrarea unui tratament intermitent pentru a limita încărcătura de viermi intestinali.

Fenwick A și colab. Schistosomiaza: provocări pentru control, tratament și rezistență la medicamente. Curr Opinion Infect Dis. Dec. 2006;19 (6):577-82. [PMID: 17075334]
Gryseels B și colab. Schistosomioza umană. Lancet. 23 septembrie 2006; 368(9541): 1106-18. [PMID: 16997665]
Ross AG și colab. sindromul Katayama. Lancet Infect Dis. 2007 Mar;7(3): 218-24. [PMID: 17317603]
Wang LD și colab. O strategie pentru controlul transmiterii *Schistosoma japanese cum* în China. N Engl J Med. 8 ianuarie 2009;360(2): 121-8. [PMID:

19129526]

BOLI FICATE, PULMONARE ȘI INTESTINALE

FASCIOLOZĂ

Fasciola *hepatica,* trematoda hepatică a oilor, este cauzată de ingerarea metacercariilor închistate găsite în năsturel sau alte plante acvatice. Infecția este frecventă în multe țări, în special în zonele de creștere a oilor, în special în părți din America de Sud, Orientul Mijlociu și sudul Europei. *Fasciola gigantica* are o distribuție mai restrânsă în Asia și Africa și produce simptome similare. Ouăle sunt eliminate prin fecalele gazdei în apa dulce, ceea ce duce la infectarea melcilor și la depunerea ulterioară de metacercarii pe vegetație. La oameni, metacercariile se închistează, penetrează peritoneul, migrează prin ficat și se maturizează în canalele biliare, unde provoacă necroză locală și formarea de abcese.

Există două sindroame clinice asociate cu migrarea viermilor intestinali și infecția cronică a tractului biliar. Simptomele legate de migrarea larvară apar la șase până la douăsprezece săptămâni după ingestie. Manifestările tipice includ dureri abdominale, febră, stare generală de rău, pierdere în greutate, urticarie, eozinofilie și leucocitoză. Pot fi prezente hepatomegalie dureroasă și teste funcționale hepatice anormale. În cazuri rare, migrarea către alte organe provoacă boală localizată. Simptomele migrării viermilor intestinali dispar după două până la patru luni și sunt urmate de parazitoze asimptomatice cu viermi adulți sau simptome intermitente de obstrucție biliară, cu colică biliară și, uneori, manifestări de colangită. Diagnosticul precoce este dificil deoarece ouăle nu sunt prezente în scaun în timpul fazei migratorii acute a bolii. Suspiciunea clinică trebuie să se bazeze pe manifestările clinice și eozinofilie marcată la persoanele cu risc. CT și alte studii imagistice arată leziuni migratorii hipodense în ficat. Testele serologice pot fi pozitive cu aproximativ o lună înainte de apariția ouălor în scaun, dar specificitatea testelor disponibile nu este ideală. Un diagnostic definitiv se stabilește prin identificarea ouălor caracteristice în scaun. Uneori sunt necesare teste repetate. În parazitozele cronice, studiile imagistice arată mase care obstrucționează tractul biliar extrahepatic.

Fasciolioza este o infecție neobișnuită printre infecțiile cu trematode, deoarece nu răspunde bine la tratamentul cu praziquantel. Tratamentul de elecție este triclabendazolul, care este utilizat și în medicina veterinară, dar nu este disponibil în Statele Unite. Doza standard de 10 mg/kg administrată oral, fie într-o singură doză, fie în două doze divizate pe parcursul a 12 ore, atinge o rată de vindecare de aproximativ 80%, dar este indicată o doză repetată dacă constatările radiografice anormale sau eozinofilia nu se rezolvă. Medicamentul de a doua linie pentru fascioloză este bitinolul (30 până la 50 mg/kg administrat oral zilnic, în trei doze divizate în zile alternative, timp de 10 până la 15 zile; disponibil în Statele Unite de la Serviciul de Medicamente al *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor,* Atlanta, Georgia 30333; telefon: 404-639-3670). Administrarea oricăruia dintre aceste medicamente poate fi însoțită de dureri abdominale și alte simptome gastrointestinale. Prevenirea fasciolozei include evitarea ingerării de plante acvatice crude.

CLONORCHIOZĂ ȘI OPISTORCHIOZĂ

Clonorchis sinensis, trematoda hepatică chinezească, este endemică în anumite părți ale Japoniei, Coreei, Chinei, Taiwanului, Asiei de Sud-Est și estul îndepărtat al Rusiei. Milioane de oameni sunt afectați, iar în unele comunități, prevalența poate depăși 80%. Opisthorchiaza este cauzată în principal de Opisthorchis *felineus* (regiuni ale fostei Uniuni Sovietice) sau *Opisthorchis viverrini* (Thailanda, Laos, Vietnam). Clonorchiaza și opisthorchiaza sunt imposibil de distins pe baza tabloului clinic. Ouăle sunt dispersate în apă din fecalele umane sau animale, infestează melcii, iar aceștia eliberează cercarii, care apoi parazitează peștii. Infecția umană rezultă din ingerarea de pește de apă dulce crud, insuficient gătit sau în saramură care conține metacercarii. Acești paraziți se închistează în duoden și urcă prin tractul biliar, unde se maturizează și rămân mulți ani, cu diseminarea ouălor în bilă.

Majoritatea pacienților prezintă puțini paraziți și rămân asimptomatici. O boală acută poate apărea la două până la trei - săptămâni după infecția inițială, cu febră, dureri abdominale, hepatomegalie dureroasă, urticarie și eozinofilie. Sindromul acut este dificil de diagnosticat, deoarece ouăle pot să nu apară în scaun decât la trei până la patru săptămâni de la debutul simptomelor. În parazitozele cronice substanțiale, manifestările includ dureri abdominale, anorexie, pierdere în greutate și hepatomegalie dureroasă. Manifestările mai grave includ colangită bacteriană recurentă și septicemie, colecistită, abces hepatic și pancreatită. A fost documentat un risc crescut de colangiocarcinom.

Diagnosticul precoce este prezumtiv și se bazează pe date clinice și epidemiologice. Diagnosticul ulterior se stabilește prin identificarea ouălor caracteristice în scaun sau în conținutul duodenal și biliar. Uneori sunt necesare teste repetate ale scaunului cu concentrație. Studiile imagistice arată dilatații caracteristice ale căilor biliare cu defecte de umplere cauzate de trematode. Testele serologice sunt utile, dar limitate de specificitatea lor suboptimală.

Medicamentul de elecție este praziquantelul. O doză de 25 mg/kg administrată oral de trei ori pe zi, timp de două zile, are rate de vindecare >95%. O zi de tratament poate fi suficientă. Uneori este necesară o a doua cură de tratament, în special în zonele în care se știe că praziquantelul are o eficacitate scăzută. Medicamentul de a doua linie este albendazolul (400 mg administrat oral de două ori pe zi, timp de șapte zile), care pare a fi puțin mai puțin eficient.

PARAGONIMOZĂ

specia Paragonimus sunt cunoscute ca fiind cauzatoare de boli la om. Cea mai importantă este *Paragonimus westermani. Paragonimus* este endemic în Asia de Est, Oceania, Africa de Vest și America de Sud, unde milioane de oameni sunt infectați. Ouăle sunt eliberate în apa dulce, unde paraziții infectează melcii; cercariile infectează apoi crabii și crevetii. Infecția umană apare după consumul de crustacee crude, insuficient gătite sau în saramură. Ulterior, metacercariile se închistează, penetrează peritoneul și migrează spre plămâni, unde se maturizează în viermi adulți în aproximativ două luni.

Majoritatea persoanelor au o încărcătură moderată de viermi parazitari și rămân asimptomatice. În cazurile simptomatice, durerile abdominale și diareea apar la două zile până la două săptămâni după infestare , urmate de febră, tuse, dureri în piept, urticarie și eozinofilie. Simptomele acute pot dura câteva săptămâni. Infecția cronică poate duce la tuse cu spută maronie, hemoptizie, dispnee și dureri în piept, progresând spre bronșită cronică, bronșiectazie, bronhopneumonie, abces pulmonar și revărsat pleural. Infecțiile ectopice pot afecta și alte organe, cel mai frecvent sistemul nervos central, unde boala se manifestă prin convulsii, cefalee și semne neurologice focale din cauza meningitei parazitare și a leziunilor intracraniene.

Diagnosticul de paragonimiază se stabilește prin identificarea - ouălor caracteristice din spută sau scaun sau prin găsirea viermilor în țesutul bioptic. Uneori sunt necesare teste multiple și tehnici de concentrare. Testele serologice sunt utile; un test imunosorbent legat

de enzime (ELISA) cu sensibilitate și specificitate >95% este disponibil de la CDC. Radiografiile toracice arată diverse anomalii la nivelul plămânilor sau pleurei, inclusiv infiltrate, noduli, cavități și fibroză; aceste constatări pot fi confundate cu cele ale tuberculozei. Când este implicat sistemul nervos central, radiografiile craniului arată grupuri de chisturi calcificate; CT sau RMN dezvăluie uneori grupuri de leziuni intensificate în formă de inel.

Tratamentul include praziquantel (25 mg/kg administrat oral de trei ori pe zi timp de două zile), care are o eficiență de cel puțin 90%. Terapiile alternative includ bitinol și triclabendazol. Ca și în cazul cisticercozei, praziquantelul în paragonimiaza cerebrală necesită aproape întotdeauna corticosteroizi. Parazitoza cronică poate provoca disfuncție pulmonară permanentă și boală pleurală care necesită proceduri de drenaj.

FLUID INTESTINAL

Trematoda colonului, *Fasciolopsis buski* , este un parazit comun al porcilor și oamenilor din Asia de Est și de Sud. Ouăle expulzate prin fecale eclozează în apă dulce, ducând la parazitoze ale melcilor și eliberarea de cercarii care se închistează pe plantele acvatice. Oamenii se infectează prin ingerarea de plante crude, inclusiv castane de apă, lăstari de bambus și năsturel. Trematodele adulte se maturizează în aproximativ trei luni și trăiesc în intestinul subțire atașat de mucoasă, provocând inflamații locale și ulcerații. Alte trematode intestinale care provoacă sindroame similare includ *Heterophyes* (Africa de Nord și Turcia) și *Metagonimus* (Asia de Est); aceste specii sunt transmise prin pești de apă dulce insuficient gătiți.

Infecțiile intestinale cu trematode sunt adesea asimptomatice , deși în astfel de cazuri eozinofilia poate fi observată. În cazurile simptomatice, după o perioadă de incubație de una până la două luni, manifestările includ durere epigastrică și diaree. Alte simptome digestive, cum ar fi ileusul, edemul și ascita, sunt rare. Diagnosticul se bazează pe identificarea ouălor caracteristice sau a trematodelor adulte în scaun. Spre deosebire de alte infecții cu trematode, boala este puțin probabilă.

Keizer J și colab. Trematodoze alimentare. Clin Microbiol Rev. Iulie 2009;22(3):466-83. [PMID: 19597009]

Marcos LA. Actualizare privind trematodele hepatobiliare: fascioliază, opisthorchiază și clonorchiază. Curr Opinion Infect Dis. Octombrie 2008;21(5):523-30. [PMID: 18725803]

PARAZITIZĂ CESTODICĂ

PARAZITISMUL TENIEI NON-INVAZIV

Cei patru viermi plați principali care cauzează parazitoze neinvazive la oameni sunt tenia de vită *(Taenia saginata),* tenia de porc *(Taenia solium),* tenia de pește *(Diphyllobothrium latum),* care poate ajunge la mulți metri în lungime, și tenia pitică *(Hymenolepis nana). Taenia* și *Hymenolepis* au o răspândire largă, în special în zonele tropicale; *D. latum* este mai frecvent în regiunile temperate. Alți viermi plați care pot provoca boli neinvazive la oameni includ tenia rozătoarelor *(Hymenolepis diminuta),* tenia câinelui *(Dipylidium caninum)* și alte specii de *Taenia* și *Diphyllobothrium.* Parazitozele invazive ale viermilor plați, inclusiv *T. solium* (când sunt ingerate ouă infecțioase în loc de cisticerci) și *Echinococcus,* sunt descrise separat.

1. Tenia bovină

Infecția parazitară este mai frecventă în regiunile de creștere a bovinelor. Oamenii sunt gazda definitivă. Segmentele gravide de **T. saginata** sunt eliminate prin fecalele umane în sol, unde sunt ingerate de animalele care pășună, în principal bovine. Ouăle eclozează și eliberează embrioni, care se închistează în mușchi sub formă de cisticerci. Indivizii se infectează prin ingerarea de carne de vită crudă sau insuficient gătită. Majoritatea persoanelor infectate cu **T. saginata* rămân asimptomatice, dar pot apărea dureri abdominale și alte simptome gastrointestinale. Eozinofilia este frecvent prezentă. Cea mai frecventă manifestare clinică inițială este eliminarea proglotidelor în fecale.

2. Tenie de porc

Taenia solium se transmite porcilor care ingeră fecale umane . Oamenii pot fi gazda definitivă (după ce consumă carne de porc insuficient gătită, ducând la teniază) sau gazda intermediară (după ce ingerează alimente contaminate cu fecale umane care conțin *ouă de T. solium,* provocând cisticercoză, care este descrisă mai târziu în secțiunea despre infecțiile invazive cu tenie). Ca și în cazul teniei bovine, infecția cu viermi adulți cu *T. solium* este aproape întotdeauna asimptomatică, dar pot apărea manifestări gastrointestinale. Infecția este de obicei recunoscută după expulzarea proglotidelor. Autoinfecția cu ouă poate evolua spre cisticercoză.

3. Tenie de pește

Infestarea cu *D. latum* are loc prin ingerarea de pește de apă dulce insuficient gătit, cel mai adesea în regiunile temperate. Crustaceele ingeră ouăle expulzate prin fecalele umane, iar peștii se hrănesc apoi cu crustacee, devenind infecțioși pentru oameni. Infecțiile multiple cu viermi pot persista mulți ani. Cel mai adesea, aceste infecții sunt asimptomatice, dar sunt posibile simptome gastrointestinale nespecifice, inclusiv diaree. Diagnosticul se stabilește de obicei după expulzarea proglotidelor. Infestarea prelungită și masivă poate duce la anemie megaloblastică și neuropatie cu deficit de vitamina B12 , rezultate din disocierea vitaminei B12 de factorul intrinsec indusă de infecție și utilizarea ulterioară a vitaminei de către viermi.

4. Am avut un pitic

Hymenolepis nana este singura tenie care poate fi transmisă între oameni. Infecțiile sunt frecvente în zonele temperate, în special în locurile cu igienă precară și în rândul rezidenților instituțiilor. Infecția apare după ingerarea alimentelor contaminate cu fecale umane. Ouăle eclozează în intestin, unde oncosferele pătrund în mucoasă, se închistează sub formă de larve cisticercoide și apoi se rup după aproximativ patru zile pentru a elibera viermi adulți. Autocontaminarea amplifică infecția . Infecția cu *H. nana,* tenia rozătoarelor înrudită *H. diminuta* sau tenia câinelui *D. caninum* poate apărea și după ingerarea accidentală a insectelor infectate. *Hymenolepis nana* este mică în comparație cu alte tenii, dar poate ajunge la 5 cm lungime. Infecția severă este frecventă, în special la copii, și poate fi însoțită de disconfort abdominal , anorexie și diaree.

► Date de laborator

Diagnosticul se stabilește de obicei prin identificarea ouălor sau proglotidelor caracteristice în scaun. Eliberarea ouălor poate fi neregulată, așa că uneori este necesară analizarea mai multor probe sau utilizarea tehnicilor de concentrare.

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

► Tratament

Medicamentul de elecție pentru infecțiile neinvazive cu tenie este praziquantelul. O singură doză (5 până la 10 mg/kg) este foarte eficientă, cu excepția *H. nana* , pentru care doza este de 25 mg/kg. Tratarea * *H. nana** este mai dificilă deoarece medicamentul este ineficient împotriva chisturilor în curs de maturare. Prin urmare, atunci când există o infecție substanțială cu acest parazit, sunt adecvate tratamentul repetat după o săptămână și monitorizarea ulterioară pentru a documenta vindecarea. Este probabil ca tratamentul să inducă cefalee, stare generală de rău, amețeli, dureri abdominale și greață.

Alternativa terapeutică pentru aceste infecții parazitare este niclosamida. O singură doză de niclosamidă (2 g, masticată) este utilă în infecțiile cauzate de *D. latum, Taenia* și *D. caninum.* Pentru *H. nana,* medicamentul se administrează zilnic, timp de o săptămână. Niclosamida poate provoca greață, disconfort și dureri abdominale.

Craig P și colab. Cestode intestinale. Curr Opinion Infect Dis. Octombrie 2007;20(5): 524-32. [PMID: 17762788]
Willingham AL și colab. Controlul cisticercozei/teniozei *Taenia solium* . Adv Parasitol. 2006;61:509-66. [PMID: 16735172]

BOLI PARAZITARE INVAZIVE CAUZATE DE CESTODE

1. Cisticercoză

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Expunerea la *T. solium* prin contaminarea alimentelor cu materii fecale .

► Convulsii, cefalee și alte manifestări ale leziunilor focale ale sistemului nervos central.

► Imaginile cerebrale arată chisturi; teste serologice pozitive.

► Generalități

Cisticercoza este cauzată de infecția țesuturilor cu chisturi de *Trichomonas solium * , care se dezvoltă după ce o persoană ingeră alimente contaminate cu ouă din fecalele umane, acționând astfel ca gazdă intermediară pentru parazit. Prevalența este ridicată în zonele în care parazitul este endemic, în special în Mexic, America Centrală și de Sud, Filipine și Asia de Sud-Est. Se estimează că 20 de milioane de persoane sunt infectate cu cisticerci în fiecare an, rezultând aproximativ 400.000 de persoane cu simptome neurologice și 50.000 de decese. Rate de prevalență a anticorpilor de până la 10% au fost raportate în unele zone endemice, iar această infecție parazitară este una dintre principalele cauze ale convulsiilor în țările în curs de dezvoltare și în rândul persoanelor din națiuni endemice care migrează în Statele Unite.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Neurocisticercoza poate provoca leziuni intracerebrale, subarahnoidiene și ale măduvei spinării, pe lângă chisturile intraventriculare. Pot exista leziuni unice sau multiple. Ocazional, leziunile persistă ani de zile înainte de apariția simptomelor, cel mai adesea din cauza inflamației locale sau a obstrucției ventriculare . Simptomele inițiale includ convulsii, deficite neurologice focale, afectare cognitivă și tulburări psihiatrice. Manifestările apar mai rapid în cazurile de chisturi intraventriculare, cu semne de hidrocefalie și iritație meningeală, inclusiv cefalee severă, vărsături, edem papilar și pierderea vederii. O formă deosebit de agresivă a bolii, cisticercoza racemoasă, implică proliferarea chisturilor la baza creierului, ducând la alterarea stării mentale și deces. Leziunile măduvei spinării se pot prezenta cu deficite neurologice focale progresive.

Cisticercoza altor sisteme de organe este de obicei însoțită de un tablou clinic benign. Afectarea musculară rareori provoacă disconfort și este identificată pe radiografiile musculare care prezintă leziuni calcificate multiple. Afectarea subcutanată se manifestă prin multiple leziuni cutanate palpabile, nedureroase. Afectarea oculară poate provoca ptoză din cauza anomaliilor musculare extraoculare sau a modificărilor intraoculare.

B. Date de laborator

Analiza lichidului cefalorahidian relevă pleocitoză limfocitară sau eozinofilă, concentrații scăzute de glucoză și niveluri crescute de proteine. Testele serologice indică o expunere anterioară la *T. solium,* dar sensibilitatea și specificitatea lor sunt limitate.

C. Imagistică

Diagnosticarea neurocisticercozei poate fi dificilă. Chisturile parenchimatoase multiple se găsesc de obicei pe tomografia computerizată (CT) sau pe rezonanța magnetică (RMN) cerebrală. Calcificările din parenchim sunt, de asemenea, frecvente. Chisturile ventriculare sunt uneori dificil de vizualizat; RMN-ul oferă o sensibilitate mai bună decât CT-ul.

► Tratament

Tratamentul medical al neurocisticercozei este controversat , deoarece beneficiile îndepărtării chisturilor trebuie evaluate în raport cu potențialul nociv al unei reacții inflamatorii la viermii morți. Tratamentul antihelmintic accelerează ameliorarea radiografică în cisticercoza parenchimatoasă. Cu toate acestea, unele studii randomizate arată că corticosteroizii administrați singuri sunt la fel de eficienți ca terapia țintită plus corticosteroizii în controlul convulsiilor, iar unele rapoarte descriu exacerbări ale bolii după administrarea de antihelmintice. Atunci când se iau în considerare leziunile active, bolile cu risc ridicat de progresie, cum ar fi chisturile intraventriculare, se pot ameliora odată cu tratamentul. La celălalt capăt al spectrului, este puțin probabil ca leziunile calcificate inactive să beneficieze de măsuri terapeutice; în general, rămâne dificil de determinat când acestea sunt indicate. Dacă administrarea medicamentului pare adecvată, abordarea standard este administrarea fie de albendazol (10 până la 15 mg/kg oral zilnic timp de opt zile), fie de praziquantel (50 mg/kg oral zilnic timp de 15 până la 30 de zile). Albendazolul este probabil medicamentul preferat, deoarece a demonstrat o eficacitate mai bună în unele comparații, iar corticosteroizii par să reducă concentrațiile circulante de praziquantel, crescând în același timp concentrațiile de albendazol. Creșterea dozei de albendazol la 30 mg/kg pe cale orală zilnic îmbunătățește rezultatele. Corticosteroizii sunt aproape întotdeauna administrați concomitent, dar doza nu este standardizată. Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista semne de răspunsuri inflamatorii localizate. Dacă este necesar, se administrează un anticonvulsivant și se efectuează șuntarea lichidului cefalorahidian atunci când este necesar din cauza presiunii intracraniene crescute. Îndepărtarea chirurgicală a chisturilor poate fi utilă în unele cazuri dificile de neurocisticercoză și în bolile non-neurologice simptomatice.

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

Del Brutto OH și colab. Meta-analiză: Medicamente chisticide pentru neurocisticercoză : albendazol și praziquantel. Ann Intern Med. 2006 4 iulie;145(1): 43-51. [PMID: 16818928]
Garcia HH. Medicamente antiparazitare în neurocisticercoză: albendazol sau praziquantel? Expert Rev Anti Infect Ther. 2008 iunie;6(3):295-8. [PMID: 18588494]
Garcia HH și colab. Grupul de lucru pentru cisticercoză din Peru. Neurocisticercoza: concepte actualizate despre o boală veche. Lancet Neurol. Octombrie 2005;4(10): 653-61. [PMID: 16168934]
Matthaiou DK și colab. Albendazol versus praziquantel în tratamentul neurocisticercozei: o meta-analiză a studiilor comparative. PLoS Negl Trop Dis. 12 martie 2008;2(3):e194. [PMID: 18335068]
Nash TE și colab. Tratamentul neurocisticercozei: stadiul actual și nevoile viitoare de cercetare. Neurology. 10 octombrie 2006;67(7): 1120-7. [PMID: 17030744]

2. Echinococoză

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Istoric de expunere la câini sau canini sălbatici într-o zonă endemică.
- Leziuni chistice mari, cel mai adesea în ficat sau plămâni.
- Teste serologice pozitive.

► Generalități

Echinococoza apare atunci când oamenii acționează ca gazde intermediare pentru tenii canini. Infecția se dobândește prin ingerarea de alimente contaminate cu fecale canine care conțin ouăle paraziților. Principalele specii care parazitează oamenii sunt *Echinococcus granulosus* , care provoacă boala hidatică chistică, și *Echinococcus multilocularis,* care provoacă boala hidatică alveolară. *Echinococcus granulosus* se transmite prin intermediul câinilor domestici ca gazde intermediare în zonele de creștere a animalelor (ovine, caprine , cămile și cai), inclusiv Africa, Orientul Mijlociu, sudul Europei, America de Sud, Asia Centrală, Australia, Noua Zeelandă și sud-vestul Statelor Unite. *Echinococcus multilocularis* , o cauză mult mai puțin frecventă de boli umane , este transmis de câinii sălbatici și este endemică în zonele împădurite nordice ale emisferei nordice, inclusiv Europa Centrală, Siberia, nordul Japoniei, nord-vestul Canadei și vestul Alaskăi. Populațiile crescute de vulpi din Europa au fost legate de o creștere a cazurilor umane. Boala s-a răspândit și în Asia de Sud și China Centrală. Alte specii care provoacă boli limitate la oameni sunt endemice în America de Sud și China.

După ce oamenii ingeră ouăle parazitului, acestea eclozează în intestin și formează oncosfere, care pătrund în mucoasă, intră în fluxul sanguin și se închistează în anumite organe sub formă de chisturi hidatice. *Echinococcus granulosus formează cel mai* frecvent chisturi în ficat (65%) și plămâni (25%), dar chisturile se pot forma în orice organ, inclusiv creier, oase, mușchi scheletici, rinichi și splină. Chisturile sunt de obicei solitare și pot persista și crește lent timp de mulți ani.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Adesea, infecțiile parazitare sunt asimptomatice și sunt descoperite întâmplător în timpul studiilor imagistice sau se manifestă prin simptome în urma unei mase în creștere sau a unei infecții secundare. Printre manifestările posibile se numără dureri abdominale sau toracice, obstrucție biliară, colangită, hipertensiune portală, ciroză, obstrucție bronșică care duce la colaps pulmonar segmentar și abcese. Scurgerea sau ruptura unui chist poate fi însoțită de o reacție alergică severă, inclusiv febră și hipotensiune arterială. Diseminarea chisturilor după ruptură extinde infecția în noi zone.

În general, *E. multilocularis* provoacă o boală mai agresivă decât *E. granulosus,* cu parazitoză hepatică inițială urmată de diseminare locală și la distanță, sugerând adesea un neoplasm malign. Simptomele, în funcție de zona afectată, se agravează treptat de-a lungul anilor, odată cu dezvoltarea unor manifestări obstructive la nivelul ficatului și al altor părți ale corpului.

B. Date de laborator

Testele serologice, inclusiv ELISA și imunoblotting, oferă o sensibilitate și o specificitate mai mari de 80% pentru infecțiile hepatice cauzate de *E. granulosus* , dar sensibilitatea este mai mică pentru infecțiile care afectează alte organe. Testele serologice - permit, de asemenea, diferențierea între cele două infecții principale cu echinococi.

C. Imagistică

Diagnosticul se bazează de obicei pe studii imagistice, inclusiv ecografie, CT și RMN. În infecția *cu E. granulosus* , un chist mare care conține chisturi derivate este foarte sugestiv pentru diagnostic. În *infecția cu E. multilocularis,* imagistica arată o masă neregulată, adesea cu zone calcificate.

► Tratament

Tratamentul tradițional pentru boala chistului hidatic implică rezecția chirurgicală atentă a chisturilor, având mare grijă să nu se rupă în timpul exciziei. Anterior, se injecta un chisticid pentru a limita diseminarea în caz de ruptură. Mai recent, algoritmii de tratament includ albendazolul, adesea în asociere cu intervenția chirurgicală. Atunci când este administrat singur, cum ar fi în cazurile în care intervenția chirurgicală nu este posibilă, albendazolul (10 până la 15 mg/kg oral zilnic) s-a dovedit eficient cu cure de trei luni sau mai mult, uneori alternând între perioade de tratament și perioade de pauză. Mebendazolul (40 până la 50 mg/kg oral zilnic) este o alternativă, iar praziquantelul poate fi, de asemenea, eficient. În unele cazuri, se inițiază tratamentul medical și se efectuează o intervenție chirurgicală dacă boala persistă după câteva luni de terapie medicamentoasă. O altă abordare, în special pentru cazurile inoperabile, este aspirația percutanată, injecția *și reaspirația (PAIR).* Cu această metodă (care nu trebuie utilizată dacă chisturile comunică cu arborele biliar), pacienții primesc un antihelmintic și se efectuează aspirația parțială a chistului. După confirmarea diagnostică cu un test de identificare a protoscolicilor parazitului, se injectează un scolicid (cum ar fi etanol 95% sau cetrimidă 0,5%). Tratamentul bolii chistice alveolare este dificil și aproape întotdeauna depinde de rezecția chirurgicală amplă a leziunilor. Administrarea de albendazol înainte sau în timpul procedurii poate fi benefică și duce, de asemenea, la ameliorare sau chiar la vindecare în cazurile inoperabile.

3. Alte infecții parazitare invazive cauzate de tenii

Ingerarea copepodelor acvatice infectate cu larve de tenia canină sau felină *Spirometra* provoacă sparganoză, în principal în America de Sud și Asia de Est. Infecția poate rezulta și din ingerarea de carne infectată insuficient gătită (inclusiv mamifere, păsări, reptile și amfibieni) sau din utilizarea de cataplasme din carne de broască sau șarpe. Viermii pătrund în peretele intestinal sau în piele și migrează către diverse țesuturi. Leziunile inflamatorii sunt aproape întotdeauna prezente, cel mai adesea la nivelul pielii sau ochilor. În

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

sparganoza cerebrală, o reacție inflamatorie intensă la viermi poate duce la afectare neurologică severă. Diagnosticul se stabilește prin biopsie sau vizualizarea parazitului. Tratamentul constă în rezecție chirurgicală sau injectare locală de etanol. Antihelminticele nu par a fi eficiente. Alte tenii non-umane pot provoca, de asemenea, leziuni inflamatorii localizate și afectarea sistemului nervos central, care sunt tratate prin rezecție chirurgicală.

Brunetti E și colab. Actualizare privind boala hidatică chistică. Curr Opin Infect Dis. Octombrie 2009;22(5):497-502. [PMID: 19633552]
Brunetti E și colab. Grupul de experți pentru WHO-IWGE. Consens al experților pentru diagnosticul și tratamentul echinococozei chistice și alveolare la om. Acta Trop. 29 noiembrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19931502]
Craig PS și colab. Prevenirea și controlul echinococozei chistice. Lancet Infect Dis. 2007 iunie;7(6):385-94. [PMID: 17521591]
Garcia HH și colab. Infecții zoonotice cu helminți la oameni: echinococ , cisticercoză și fascioliază. Curr Opin Infect Dis. 2007 Oct;20(5):489-94. [PMID: 17762782]
Junghanss T și colab. Managementul clinic al echinococozei chistice: stadiul actual al tehnicii, probleme și perspective. Am J Trop Med Hyg. 2008 sept.;79(3):301-11. [PMID: 18784219]
Moro P și colab. Echinococoza: o recenzie. Int J Infect Dis. 18 octombrie 2008. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 18938096]

PARAZITOZE INTESTINALE DE NEMATODE (LIERMI ROTUȘI)

ASCARIOZĂ (ascarioză)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tuse tranzitorie, urticarie, infiltrate pulmonare, eozinofilie .
- Simptome abdominale nespecifice.
- Ouă în fecale; uneori, viermi adulți sănătoși sunt expulzați prin fecale.

Ascaris lumbricoides este cel mai frecvent helmint intestinal; infectează aproape un sfert din populația lumii, cu estimări de aproximativ 1 miliard de infecții, 12 milioane de cazuri acute și 10.000 sau mai multe decese în fiecare an. Prevalența este ridicată în zonele cu igienă și salubritate precare sau unde fecalele umane sunt folosite ca îngrășăminte. Infecțiile severe sunt mai frecvente la copii.

Infecția are loc prin ingerarea ouălor din alimentele contaminate. Aceste ouă eclozează în larve în intestinul subțire, intră în fluxul sanguin, migrează spre plămâni și apoi călătoresc prin tractul respirator înapoi în tractul digestiv, unde se maturizează în viermi adulți. Acești viermi pot crește până la 40 cm lungime și pot trăi unu până la doi ani.

► Manifestări clinice

Aproape toate persoanele cu parazitoză *Ascaris* rămân asimptomatice. Un procent mic dezvoltă simptome în timpul migrării viermilor prin plămâni, inclusiv febră, tuse seacă, dureri în piept, dificultăți de respirație și eozinofilie, uneori cu pneumonie eozinofilă. Rareori, larvele se adăpostesc ectopic în creier, rinichi, ochi, măduva spinării și alte locuri și pot precipita simptome locale.

Infecțiile parazitare intestinale ușoare rareori provoacă simptome. În infestările severe, pot apărea disconfort abdominal. Viermii adulți pot migra și fi expulzați prin tuse, vărsături sau prin ieșire pe nas sau anus. De asemenea, pot migra către canalul biliar comun, canalul pancreatic, apendice și alte locuri, ducând la colangită, colecistită, abces hepatic piogen, pancreatită, icter obstructiv sau apendicită. În infestările foarte severe, masele de viermi pot provoca obstrucție intestinală, volvulus, invaginație sau deces. Deși manifestările severe ale infestării sunt rare, prevalența ridicată a ascaridozei înseamnă că mulți oameni, în special copii, suferă consecințe grave. Încărcările moderate până la mari de viermi la copii sunt, de asemenea, asociate cu deficiențe nutriționale din cauza scăderii poftei de mâncare și a aportului alimentar, precum și cu absorbția redusă a nutrienților.

Diagnosticul de ascaridoză se stabilește după ce viermii adulți ies din gură, nas sau anus sau prin identificarea ouălor caracteristice în scaun. Având în vedere încărcătura foarte mare de ouă, tehnicile de concentrare sunt rareori necesare. Studiile imagistice delimitează viermii, cu defecte de umplere la studiile de contrast și uneori dovezi de obstrucție intestinală sau biliară. Eozinofilia este proeminentă în timpul migrării viermilor, dar poate lipsi în timpul parazitozei intestinale.

► Tratament

În mod ideal, toate infecțiile parazitare ar trebui tratate. Tratamentele de elecție sunt albendazolul (400 mg ca doză orală unică), mebendazolul (500 mg ca doză orală unică sau 100 mg de două ori pe zi, timp de trei zile) sau pamoatul de pirantel (11 mg/kg ca doză orală unică, maxim 1 g). Aceste medicamente sunt în general bine tolerate, dar pot avea o toxicitate gastrointestinală ușoară. În prezent, sunt considerate sigure pentru copiii cu vârsta peste un an și în timpul sarcinii, deși este cel mai bine să se evite utilizarea lor în primul trimestru. Obstrucția intestinală răspunde de obicei la tratamentul conservator și la medicamentele antihelmintice. Intervenția chirurgicală este necesară în cazurile de apendicită și alte complicații gastrointestinale.

TRICURIOZĂ (tricurioză)

Trichuris trichiura, trichurisul, paraziteză aproximativ un miliard de oameni din întreaga lume, în principal în mediile tropicale și subtropicale umede. Infecția este mai severă și frecventă la copii. Se dobândește prin ingerarea ouălor. Larvele eclozează în intestinul subțire și se maturizează în intestinul gros în viermi adulți de aproximativ 4 cm lungime. Acești paraziți nu migrează prin țesuturi.

Majoritatea persoanelor infectate rămân asimptomatice . Infecțiile parazitare severe pot fi însoțite de crampe abdominale, tenesme, diaree, balonare, greață și vărsături.

Tratamentul include albendazol (400 mg/zi oral) sau mebendazol (200 mg/zi oral) timp de una până la trei zile pentru infecțiile ușoare sau timp de trei până la șapte zile pentru infecțiile severe.

care cauzează sindromul de dizenterie Trichuris , în special la copiii mici malnutriți, cu manifestări similare cu cele ale bolii inflamatorii intestinale, inclusiv diaree cu sânge și prolaps rectal. Infecțiile parazitare cronice la copii pot provoca anemie feriprivă, retard de creștere și hipotrofie.

Trichuriaza se diagnostichează prin identificarea ouălor caracteristice și, uneori, a viermilor adulți din scaun. Tehnicile de concentrare nu sunt necesare. Eozinofilia este frecventă.

Infecția cu anchilostome (uncinarioză)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Erupție cutanată pruriginoasă și simptome pulmonare tranzitorii .
- Anorexie, diaree, disconfort abdominal.
- Anemia feriprivă.
- Ouă caracteristice și sânge ascuns în fecale.

► Generalități

Infecția cu anchilostomi, cauzată de viermii paraziți *Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus,* este foarte frecventă, în special în majoritatea regiunilor tropicale și subtropicale. Ambele tipuri de viermi au o distribuție foarte largă. Prevalența estimată este de aproximativ 1 miliard, cu aproximativ 65.000 de decese în fiecare an. Când ouăle sunt depuse în sol cald și umed, acestea eclozează și eliberează larve care rămân infecțioase până la o săptămână. La contact, larvele penetrează pielea și migrează prin fluxul sanguin către capilarele pulmonare. În plămâni, larvele penetrează alveolele și sunt transportate în sus prin acțiunea ciliară către bronhii, trahee și gură. După ce sunt înghițite, ajung în intestinul subțire proximal și se atașează de mucoasă, unde se maturizează în viermi adulți. Infecția *cu anchilostomi* poate fi dobândită și prin ingerarea larvelor din alimente sau apă. Anchilostomii se atașează de mucoasa intestinală și sug sânge. Pierderea de sânge este proporțională cu încărcătura de helminți.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea persoanelor infectate rămân asimptomatice. O erupție maculopapulară pruriginoasă (tinea terrestris) poate apărea la locul pătrunderii larvare, aproape întotdeauna la persoanele sensibilizate anterior. Simptomele pulmonare pot apărea în timpul migrării larvare prin plămâni, inclusiv tuse seacă, respirație șuierătoare și febră ușoară, dar aceste simptome sunt mai puțin frecvente decât în ascaridioză. La aproximativ o lună după infecție, când viermii maturi se atașează de mucoasa intestinului subțire, uneori încep simptomele gastrointestinale, inclusiv durere epigastrică, anorexie și diaree, în special la persoanele neexpuse anterior. Persoanele cu infecție cronică și încărcături mari de viermi dezvoltă dureri abdominale, anorexie, diaree și manifestări de anemie marcată feriprivă și malnutriție proteică. Anemia provoacă paloare, slăbiciune, dispnee și insuficiență cardiacă congestivă; pierderea de proteine duce la hipoalbuminemie, edem și ascită. Aceste manifestări pot fi însoțite de întârzieri în creștere și dezvoltare cognitivă la copii. Infecția cu anchilostoma canin, *Ancylostoma caninum,* produce rareori dureri abdominale, diaree și eozinofilie, cu ulcerații intestinale și limfadenită regională.

B. Date de laborator

Diagnosticul se bazează pe detectarea ouălor caracteristice în scaun, iar tehnicile de concentrare nu sunt aproape niciodată necesare. Sunt adesea prezente anemia microcitară, sângele ocult în scaun și hipoalbuminemia. Eozinofilia este frecventă, în special în timpul migrației viermilor intestinali.

► Tratament

Tratamentul constă în administrarea de albendazol (o singură doză orală de 400 mg) sau mebendazol (100 mg oral de două ori pe zi, timp de trei zile). Aceste medicamente sunt teratogene, dar experiența sugerează că sunt sigure la copiii sub un an, precum și în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Reacțiile adverse ocazionale includ diareea și durerile abdominale. Pamoatul de pirantel și levamisolul sunt, de asemenea, eficiente. Anemia trebuie tratată cu terapie de substituție a fierului și, în cazurile de anemie simptomatică severă, cu transfuzie de sânge. Tratamentul în masă al copiilor cu doze unice de albendazol sau mebendazol la intervale regulate limitează încărcătura parazitară și severitatea bolii; acest lucru este recomandat de Organizația Mondială a Sănătății.

STRONGYLOIDOZA (strongiloidiaza)

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Erupție cutanată pruriginoasă și simptome pulmonare tranzitorii.
- Anorexie, diaree, disconfort abdominal.
- Sindromul de hiperinfecție la pacientul imunocompromis.
- Detectarea larvelor în fecale.
- În cazul hiperinfecției, larvele se găsesc în spută sau în alte fluide.
- Eozinofilie.

► Informații generale

Strongiloidiaza este o infecție parazitară cauzată de *Strongyloides stercoralis.* Deși mult mai puțin frecventă decât ascaridioza, trichuriaza sau infecția cu anchilostom, strongiloidiaza este o problemă semnificativă, afectând zeci de milioane de oameni din regiunile tropicale și subtropicale. Infecția este, de asemenea, endemică în unele regiuni temperate din America de Nord, Europa, Japonia și Australia. O preocupare deosebită este predilecția parazitului de a provoca boli grave la persoanele imunocompromise, datorită capacității sale de a se reproduce la oameni. Un parazit înrudit, *Strongyloides fuelleborni,* infectează oamenii din anumite părți ale Africii și Noii Guinee.

Printre nematode, *S. stercoralis* are capacitatea unică de a-și menține ciclul de viață atât în gazda umană, cât și în sol. Infecția apare atunci când larvele filariforme din sol penetrează pielea, intră în fluxul sanguin și migrează către plămâni. Acolo, ele evadează din capilare în alveole, urcă în arborele bronșic, apoi sunt înghițite și transportate în duoden și jejunul proximal, unde se maturizează și devin adulte. Femelele trăiesc încorporate în mucoasă până la cinci ani și eliberează ouă care eclozează în intestin; larvele rabdoide ajung în sol prin fecale. În solul umed, aceste larve suferă metamorfoză și se dezvoltă în larve filariforme. Autoinfecția poate apărea la om atunci când unele larve rabdoide se transformă în larve filariforme care penetrează mucoasa intestinală sau pielea perianală pentru a ajunge în fluxul sanguin. Cea mai periculoasă manifestare a infecției cu S. stercoralis este **sindromul de hiperinfecție (sindromul de hiperparazitoză)** , cu diseminarea unui număr mare de larve filariforme către plămâni și alte țesuturi la persoanele imunocompromise. Mortalitatea asociată cu acest sindrom este de aproape 100% fără tratament și poate ajunge până la 25% cu măsuri terapeutice. Acest sindrom apare la pacienții care utilizează corticosteroizi și alte tratamente imunosupresoare; la persoanele cu

cancere hematologice, malnutriție sau alcoolism; și la pacienții cu SIDA. Riscul pare a fi mai mare pentru cei care utilizează corticosteroizi și, având în vedere numărul mare de persoane cu risc, este relativ scăzut la cei cu SIDA.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

La fel ca alți nematozi intestinali, majoritatea persoanelor infectate rămân asimptomatice. În momentul infecției acute poate apărea un sindrom acut, cu o erupție maculopapulară eritematoasă, pruriginoasă, cel mai adesea la nivelul picioarelor. În urma acestor manifestări, sunt posibile simptome pulmonare (inclusiv tuse seacă, dispnee și respirație șuierătoare), iar eozinofilia se poate dezvolta după câteva zile, urmată de simptome gastrointestinale după câteva săptămâni, ca în infecția cu anchilostom. Infecția cronică poate fi însoțită de dureri epigastrice, greață, diaree și anemie. Erupțiile maculopapulare sau urticariene pot fi întâlnite pe fese, perineu și coapse din cauza larvelor migratoare. Încărcările mari de viermi pot duce la malabsorbție sau obstrucție intestinală. Eozinofilia este frecventă, dar poate fluctua.

În cazul **hiperinfecției** , un număr mare de larve pot migra în diverse țesuturi, inclusiv plămânii, sistemul nervos central, rinichii și ficatul. Simptomele gastrointestinale includ dureri abdominale, greață, vărsături, diaree și manifestări severe legate de obstrucție intestinală sau perforație și hemoragie. Septicemia bacteriană, probabil rezultată din ulcerația intestinală, este frecventă. Manifestările pulmonare includ pneumonită, tuse, hemoptizie și insuficiență respiratorie. Sputa poate conține viermi adulți, larve sau ouă. Implicarea sistemului nervos central include meningită și abcese cerebrale; lichidul cefalorahidian poate conține larve. Mai multe manifestări pot evolua spre șoc și deces.

B. Date de laborator

Diagnosticarea strongiloidozei poate fi dificilă deoarece ouăle se găsesc rareori în scaun. Diagnosticul se bazează de obicei pe identificarea larvelor rabdoide în scaun sau lichidul duodenal. Aceste larve trebuie diferențiate de larvele de anchilostom, care eclozează după recoltarea scaunului. Uneori sunt necesare examinări repetate ale scaunului sau analize ale lichidului duodenal pentru a confirma diagnosticul, deoarece sensibilitatea testelor individuale este de doar aproximativ 30%. Hiperinfecția este diagnosticată prin identificarea unui număr mare de larve în scaun, spută sau alte fluide corporale. Un test imunosorbent legat de enzime (ELISA) de la *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* oferă o sensibilitate și o specificitate apropiate de 90%, dar poate apărea reactivitate încrucișată cu alți helminți. Eozinofilia și anemia ușoară sunt frecvente, dar eozinofilia poate fi absentă în hiperinfecție. Uneori, aceasta include infiltrate pulmonare extinse, hipoproteinemie și rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice.

C. Detectare

Este important să se fie conștient de posibilitatea apariției strongiloidozei la persoanele chiar și cu un istoric îndepărtat de reședință în zone endemice, deoarece infecția poate rămâne latentă timp de decenii. Screening-ul persoanelor cu risc de infecție este adecvat înainte de inițierea terapiei imunosupresoare. Screening-ul constă în teste serologice, cu culturi de scaun la cei cu rezultate serologice pozitive, dar tratamentul prezumtiv trebuie luat în considerare chiar dacă analiza scaunului este negativă (vezi mai jos).

► Tratament

Eradicarea completă a *S. stercoralis* este mai importantă decât în cazul altor helminți intestinali datorită capacității parazitului de a se replica la om. Tratamentul de elecție pentru infecțiile parazitare comune include ivermectină (200 mcg oral o dată pe zi, timp de una până la două zile). Acest medicament a înlocuit tiabendazolul (25 mg/kg oral de două ori pe zi, timp de trei zile), care este prost tolerat, precum și albendazolul (400 mg oral de două ori pe zi, timp de trei zile), care este mai puțin eficient. În cazul hiperinfecției, ivermectina trebuie administrată zilnic până când sindromul clinic dispare și nu se identifică larve timp de cel puțin două săptămâni. Sunt necesare teste ulterioare pentru detectarea larvelor în scaun sau spută, cu repetarea tratamentului dacă infecția persistă . Eradicarea poate fi dificilă în cazurile de imunosupresie continuă și uneori sunt necesare doze regulate și repetate de antihelmintic (de exemplu, ivermectină lunară).

ENTEROBIOZA (enterobioză)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Mâncărime perianală nocturnă.

► Identificarea ouălor sau a viermilor adulți în pielea perianală sau în fecale.

► Generalități

Enterobius vermicularis, oxiurii, este o cauză frecventă a - parazitozelor intestinale la nivel mondial; cea mai mare prevalență a sa este observată la copiii de vârstă școlară. Enterobioza se transmite de la persoană la persoană prin ingerarea ouălor după contactul cu mâinile sau regiunea perianală a unei persoane infectate; prin alimente sau materiale fomite contaminate de o persoană infectată; sau prin îmbrăcăminte personală sau așternuturi contaminate. De asemenea, are loc autoinfecția. Ouăle eclozează în duoden, iar larvele migrează spre cecum. Femelele se maturizează în aproximativ o lună și rămân viabile încă o lună. În acest timp, ele migrează prin anus pentru a depune cantități mari de ouă pe pielea perianală. Datorită duratei de viață relativ scurte a acestor helminți, reinfecția continuă, așa cum se întâmplă în mediile instituționale, este necesară pentru parazitoze prelungite.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea persoanelor cu enterobioză rămân asimptomatice . Cel mai frecvent simptom este mâncărimea perianală, în special noaptea, din cauza prezenței viermilor femele sau a ouălor depuse. La copii, insomnia, agitația și enurezisul sunt frecvente. Scărpinatul perianal poate provoca excoriație și impetigo. Multe simptome gastrointestinale ușoare sunt, de asemenea, atribuite enterobiozei, dar relația nu a fost dovedită. Sechelele grave sunt rare. Doar ocazional, migrarea viermilor provoacă inflamații sau reacții granulomatoase ale tractului digestiv sau urinar. Există raportări de ulcerații colonice și colită eozinofilă.

B. Date de laborator

Ouăle de oxiuri aproape niciodată nu se găsesc în scaun. Diagnosticul se stabilește prin găsirea viermilor adulți sau a ouălor pe pielea perianală. Un test obișnuit implică aplicarea de bandă de celofan pe pielea perianală, de preferință dimineața devreme, și examinarea benzii la microscop pentru ouă. Sensibilitatea publicată a testului cu bandă este de aproximativ 50% pentru un singur test și de 90% atunci când se efectuează trei teste. Examinarea nocturnă a zonei perianale sau analiza macroscopică a scaunului pot dezvălui viermi adulți, care au aproximativ 1 cm lungime. Eozinofilia este mai puțin frecventă.

► Tratament

Tratamentul se inițiază cu doze unice de albendazol (400 mg), mebendazol (100 mg) sau pamoat de pirantel (11 mg/kg, maxim 1 g). Doza se repetă după două săptămâni din cauza reinfectărilor frecvente. Alți membri ai familiei sau contacte infectate trebuie tratate în același timp și este potrivit să se trateze toate contactele apropiate atunci când ratele de reinfectare sunt mari în familie, școală sau alte instituții. Spălarea mâinilor și practicile standard de igienă ajută la limitarea răspândirii. Descurajarea scărpinatului perianal este esențială. Spălarea așternuturilor și a obiectelor personale ar trebui să distrugă ouăle de oxiuri.

Bethony J și colab. Infecții cu helminți transmiși prin sol: ascaridioză, trichuriasis și anchilostomiază. Lancet. 6 mai 2006;367(9521): 1521-32. [PMID: 16679166]
Hotez PJ și colab. Boli tropicale neglijate în Africa subsaharianã: o analiză a prevalenței, distribuției și poverii bolilor. PLoS Negl Trop Dis. 25 august 2009;3(8):e412. [PMID: 19707588]
Keiser J și colab. Eficacitatea medicamentelor actuale împotriva infecțiilor cu helminți transmiși prin sol: revizuire sistematică și meta-analiză. JAMA. 23 aprilie 2008;299(16):1937-48. [PMID: 18430913]
Ramanathan R și colab. Infecția *cu Strongyloides stercoralis* la gazda imunocompromisă. Curr Infect Dis Rep. 2008 Mar;10(2):105-10. [PMID: 18462583]
Reddy M și colab. Terapia medicamentoasă orală pentru multiple boli tropicale neglijate: o analiză sistematică. JAMA. 24 octombrie 2007;298(16): 1911-24. [PMID: 17954542]

Persoanele dezvoltă, de asemenea, o reacție sistemică scurtă care poate include febră, urticarie, greață, vărsături, diaree și dificultăți de respirație. Leziunea cutanată se transformă într-o veziculă în câteva zile și apoi se ulcerează. Ulcerul este dureros, adesea cu un vierme vizibil. Viermele este apoi expulzat sau absorbit în câteva - săptămâni, odată cu vindecarea ulcerului. Infecțiile secundare,

PARASITOSIS POR NEMATODOS (GUSANOS REDONDOS) INVASORES

DRACUNCULOZA (dracunculoza)

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Ulcer cutanat dureros și viermi care ies din piele la un subiect care a ingerat apă netratată în regiunile rurale ale Africii.

► Informații generale

Dracunculiaza este cauzată de nematodul *Dracunculus medinensis* , sau viermele de Guineea. Aceasta provoacă ulcere cronice ale pielii cu viermi proeminenți în zonele rurale din Africa. Apare doar la oameni și este o cauză majoră de dizabilitate, deși eforturile recente de a controla boala au avut un succes remarcabil, incidența anuală scăzând de la aproximativ 3,5 milioane de cazuri la sfârșitul anilor 1980 la 5.000 de cazuri raportate în 2008. Dracunculiaza a fost eradicată în Asia, dar rămâne endemică în 11 țări din Africa de Vest și de Nord-Est, în special în Sudanul de Sud. Boala apare aproape exclusiv în zone rurale izolate; afectează persoane de toate vârstele, iar prevalența poate ajunge la 60%.

Infecția parazitară apare după ingerarea apei care conține gazda intermediară parazitată, crustaceul *Cyclops* (copepode sau purici de apă). În stomac, larvele evadează din copepode și migrează prin mucoasa intestinală până în retroperitoneu, unde se împerechează. Femelele migrează apoi spre țesutul subcutanat, aproape întotdeauna la nivelul extremităților inferioare, după aproximativ un an. Apare apoi un ulcer subcutanat. La contactul cu apa, parazitul eliberează un număr mare de larve, care sunt ingerate de copepode. Viermii adulți, care pot ajunge până la 1 metru lungime, sunt expulzați treptat. Moartea viermelui și dezintegrarea acestuia în țesut pot declanșa o reacție inflamatorie intensă.

► Manifestări clinice

Pacienții sunt de obicei asimptomatici până când viermele iese în evidență. În acel moment, se formează o papulă dureroasă, de obicei pe extremitatea inferioară, cu eritem, mâncărime și arsură. Pot fi prezente leziuni multiple. Unele

inclusiv artrita și tetanosul, sunt frecvente. Boala provoacă dizabilități semnificative; leziunile împiedică adesea mersul timp de o lună sau mai mult.

Diagnosticul se stabilește după identificarea unui ulcer cutanat tipic cu un vierme proeminent. Când viermele nu este vizibil, larvele pot fi recunoscute în frotiuri sau observate după imersia în apă rece.

Eozinofilia este aproape întotdeauna prezentă.

► Tratament

Nu există niciun medicament care să vindece infecția, dar metronidazolul și mebendazolul sunt uneori prescrise pentru a limita inflamația și a facilita îndepărtarea viermilor intestinali. Compresele reci pot ameliora disconfortul. Pansamentele ocluzive îmbunătățesc igiena și limitează răspândirea larvelor infecțioase. Viermii intestinali sunt de obicei îndepărtați prin rularea ușoară a acestora cu un băț. Atunci când sunt disponibile resurse, pot fi indicate proceduri chirurgicale simple pentru îndepărtarea viermilor intestinali. Unguentele corticosteroide accelerează vindecarea. Antibioticele topice limitează infecția bacteriană secundară.

► Prevenirea

Dracunculioza s-a dovedit a fi mai ușor de controlat decât majoritatea bolilor parazitare. Boala este prevenită prin evitarea ingerării apei contaminate. Acest lucru este posibil prin fierbere, clorinare sau filtrare printr-o pânză cu ochiuri fine. Un program al Organizației Mondiale a Sănătății pentru eradicarea dracunculiozei, inițiat în 1986, a avut mare succes.

Barry M. Sfârșitul eradicării globale a viermilor de Guineea fără medicament sau vaccin. N Engl J Med. 21 iunie 2007;356(25):2561-4. [PMID: 17582064]
Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Progrese către eradicarea globală a dracunculiozei, ianuarie 2008-iunie 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 16 octombrie;58(40):1123-5. [PMID: 19834453]
Hopkins DR și colab. Eradicarea dracunculizei: nu mai este neglijată. Am J Trop Med Hyg. Octombrie 2008;79(4):474-9. [PMID: 18840732]

TRICHINOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Ingerarea de carne de porc sau vânat insuficient gătită .
► Simptome gastrointestinale tranzitorii urmate de febră , mialgie și edem periorbital.
► Eozinofilie și creșterea enzimelor musculare serice.

► Informații generale

La nivel mondial, trichinoza (sau trichineloza) este cauzată de *Trichinella spiralis și* specii înrudite *de Trichinella* . Boala se răspândește prin ingerarea de carne insuficient gătită, cel mai adesea de porc, în zonele în care aceste animale adună gunoi. Când se consumă carne infectată, larvele *de Trichinella* sunt eliberate din pereții chisturilor lor de către acidul gastric și ajung în intestinul subțire. Larvele invadează celulele epiteliale intestinale, se maturizează în adulți și eliberează larve infecțioase. Acești paraziți călătoresc în mușchiul striat prin fluxul sanguin. Invadează celulele musculare, cresc și formează chisturi. Aceste larve rămân viabile ani de zile. Porcii și alte animale se infectează prin ingerarea de resturi alimentare negătite, infectate sau a altor animale infectate, cum ar fi șobolanii.

Incidența globală a trichinozei a scăzut, dar încă apar cazuri sporadice sau focare de infecție umană. Pe lângă carnea de porc insuficient gătită, în unele cazuri infecția se transmite prin consumul de animale de vânat și alte animale, cum ar fi ursul și morsa în America de Nord, precum și mistrețul și calul în Europa. În Statele Unite, aproximativ 100 de cazuri de trichinoză sunt raportate în fiecare an, dintre care aproximativ trei sferturi sunt datorate consumului de carne de porc, restul rezultând de la animalele de vânat.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea infecțiilor parazitare sunt asimptomatice. În cazurile simptomatice, simptomele digestive apar în săptămâna următoare - ingerării cărnii contaminate, inclusiv diaree, vărsături și dureri abdominale. Aceste simptome durează de obicei mai puțin de o săptămână, deși uneori pot persista mult mai mult. În săptămâna următoare, apar manifestări legate de migrarea larvară. Acestea includ febră, mialgie, edem periorbital și eozinofilie. Alte manifestări posibile includ cefalee, tuse, dispnee, răgușeală, disfagie, erupție maculară sau peteșială și hemoragii subconjunctivale și retiniene. Simptomele sistemice ating de obicei intensitatea maximă în două până la trei săptămâni și adesea persistă aproximativ două luni. În cazurile severe, aproape întotdeauna cu încărcături mari de paraziți, afectarea musculară este proeminentă, cu dureri musculare intense, edem și slăbiciune, în special la nivelul capului și gâtului. Această durere poate persista luni de zile. Printre manifestările rare se numără miocardita, pneumonita și meningoencefalita, care uneori provoacă moartea.

B. Date de laborator

Diagnosticul clinic este susținut de niveluri crescute ale enzimelor musculare serice (creatin kinază, lactat dehidrogenază , aspartat aminotransferază). Testele serologice devin pozitive la trei săptămâni sau mai mult după infecție; se utilizează diverse tehnici, inclusiv testul imunosorbent legat de enzime (ELISA), imunofluorescența, hemaglutinina indirectă, precipitina și testul de floculare cu bentonită. Creșterea titrurilor de anticorpi este un indicator important al diagnosticului. Biopsia musculară poate fi aproape întotdeauna evitată, dar dacă există incertitudine diagnostică, biopsia unui mușchi inflamat și dureros permite identificarea larvelor de *Trichinella* . Pentru cele mai bune rezultate, materialul bioptic trebuie supus examinării țesuturilor, iar o porțiune trebuie digerată enzimatic pentru a elibera larvele, dar examinarea în cele trei săptămâni de la infecție este puțin probabil să dezvăluie larve în mușchi.

► Tratament

Nu a fost identificat niciun tratament specific eficient pentru trichinoză . Cu toate acestea, dacă parazitoza este suspectată la începutul bolii, tratamentul cu albendazol (5 până la 7,5 mg/kg oral de două ori pe zi) va eradica viermii intestinali și poate limita progresia invaziei tisulare. Tratamentul de susținere pentru boala sistemică constă în analgezice, antipiretice, repaus la pat și, în cazuri severe, corticosteroizi. Infecția este prevenită prin gătirea cărnii la o temperatură de 71°C timp de cel puțin 1 minut. Iradierea cărnii este, de asemenea, utilă în eliminarea *larvelor de Trichinella;* cu toate acestea, congelarea nu este în întregime fiabilă.

Gottstein B și colab. Epidemiologie, diagnostic, tratament și control al trichinelozei. Clin Microbiol Rev. 2009 ian;22(1):127-45. [PMID: 19136437]
McIntyre L și colab. Trichineloză cauzată de consumul de carne de vânat. CMAJ. 13 februarie 2007;176(4):449-51. [PMID: 17296956]

ANGIOESTRONGILOZĂ (angioestrongilioză)

Nematodele de șobolan din genul *Angiostrongylus* produc două

sindroame distincte la om. *Angiostrongylus cantonensis* , viermele pulmonar al șobolanului, provoacă meningoencefalită eozinofilică, în special în Asia de Sud-Est și în unele insule din Pacific. *Angiostrongylus costaricensis* induce inflamații gastrointestinale. În ambele boli, infecția umană apare după ingerarea larvelor de limacși sau melci (și, de asemenea, de crabi sau creveți în cazul lui *A. cantonensis)* sau în materiale contaminate cu aceste organisme. Deoarece paraziții nu se află în gazdele lor naturale, nu își pot finaliza ciclul de viață, dar pot provoca boli după migrarea către creier sau tractul digestiv.

► Manifestări clinice

A. Parazitoza cauzată de *Angiostrongylus cantonensis*

Boala pare a fi cauzată în principal de migrarea larvelor de viermi vii prin sistemul nervos central și de răspunsul inflamator la viermii morți. După o perioadă de incubație de la o zi la două săptămâni, semnele și simptomele de prezentare includ dureri de cap, rigiditate a gâtului, greață, vărsături, paralizii ale nervilor cranieni și parestezii. Majoritatea cazurilor se rezolvă spontan în două până la opt săptămâni, dar există raportări de sechele severe și deces. O constatare extrem de sugestivă pentru diagnostic este pleocitoza eozinofilă în lichidul cefalorahidian (leucocitoză cu peste 10% eozinofile) la o persoană cu antecedente de călătorie într-o regiune endemică. Eozinofilia periferică poate fi absentă. Larvele *de A. cantonensis* sunt rareori recuperate din lichidul cefalorahidian și din ochi.

B. Parazitoza cauzată de *Angiostrongylus costaricensis*

Paraziții penetrează vascularizația ileocecală și se maturizează în adulți care depun ouă, dar nu își completează ciclul de viață. Boala rezultă dintr-o reacție inflamatorie la viermii care mor în tractul digestiv, cu un răspuns granulomatos eozinofil care include uneori vasculită și necroză ischemică . Simptomele comune includ dureri abdominale, vărsături și febră. Durerea este localizată în cadranul inferior drept, iar o masă poate fi palpabilă, toate imită apendicita. Simptomele pot reapărea timp de luni de zile. Constatările rare includ perforația sau obstrucția intestinală sau implicarea din cauza migrării viermilor către alte locuri. Multe cazuri sunt tratate chirurgical, aproape întotdeauna din cauza suspiciunii de apendicită. Biopsia țesutului intestinal inflamat arată uneori viermi localizați în arterele mezenterice și granuloame eozinofile.

► Tratament

Tratamentul antihelmintic poate fi dăunător în cazurile de infecție cu *A. cantonensis* , deoarece reacțiile viermilor muribunzi pot agrava tratamentul. Dacă este planificat un tratament antihelmintic, albendazolul este probabil cea mai bună alegere. Corticosteroizii au fost utilizați în cazuri severe și pot fi adecvați dacă se administrează antihelmintice. Nu se știe dacă antihelminticele sunt eficiente împotriva infecției cu *A. costaricensis* .

Ramirez-Avila L și colab. Meningită eozinofilică cauzată de speciile *de Angiostrongylus* și *Gnathostoma* . Clin Infect Dis. 1 februarie 2009;48(3):322-7. [PMID: 19123863]

Wang QP și colab. Angiostrongilază umană. Lancet Infect Dis. Octombrie 2008;8(10):621-30. [PMID: 18922484]

GNATOSTOMIOZĂ (gnatostomiază)

Mai multe specii de *Gnathostoma,* care sunt paraziți ai carnivorelor , infectează uneori oamenii. Aproape toate cazurile au apărut în Asia de Sud-Est, dar boala a fost descrisă și în alte zone. Ouăle dispersate în fecalele mamiferelor sunt ingerate de crustacee marine, care sunt apoi mâncate de pești, broaște, șerpi sau mamifere. Larvele se închistează în mușchi. Infecția umană are loc prin ingerarea de pește, crustacee, pui sau porc insuficient gătite și poate fi transmisă și prin ingerarea de copepode în apă contaminată. După ingerare, larvele nu își pot finaliza dezvoltarea în interiorul oamenilor, ci migrează prin țesuturi.

Pacientul poate prezenta simptome gastrointestinale acute, inclusiv greață, vărsături, dureri abdominale și febră, la scurt timp după infecție, persistând timp de două până la trei săptămâni. Ulterior , boala poate progresa către manifestări compatibile cu larva migrans cutanată sau viscerală. Masele migratoare subcutanate, eritematoase, inflamate, pot fi dureroase sau pruriginoase. Larvele migratoare invadează și alte țesuturi, ducând la manifestări la nivelul ochilor, plămânilor, intestinelor și altor locuri. Cele mai grave complicații rezultă din invazia sistemului nervos central, ducând la meningoencefalită eozinofilică și alte manifestări severe. Deși este o cauză mult mai puțin frecventă de meningită eozinofilică decât *A. cantonensis* , gnatostomioza tinde să fie mai severă. Sunt posibile dureri intense cauzate de migrarea de-a lungul rădăcinilor nervoase și semne neurologice focale. Simptomele variază semnificativ în timp. Pleocitoza eozinofilică se observă în lichidul cefalorahidian și în eozinofilia periferică.

Diagnosticul de gnatostomioză se suspectează pe baza antecedentelor de umflare subcutanată intermitentă și a unor manifestări tipice ale SNC și se confirmă prin identificarea viermilor intestinali în țesuturi. Uneori, viermii sunt identificați în leziunile cutanate. Testarea serologică poate ajuta la stabilirea diagnosticului. Tratamentul include ivermectină (200 mcg/kg oral, în doză unică) sau albendazol (400 mg/kg oral, o dată pe zi, timp de 21 de zile). Cu toate acestea, indicația de tratament este incertă în cazurile de afectare a SNC, deoarece răspunsul inflamator la viermii muribundi poate agrava prognosticul; prin urmare, în aceste cazuri, pot fi indicați corticosteroizii combinați cu antihelmintice.

Graeff-Teixeira C și colab. Actualizare privind meningoencefalita eozinofilică și relevanța sa clinică. Clin Microbiol Rev. 2009 Apr;22(2):322-48. [PMID: 19366917]

Herman JS și colab. Gnathostomiaza, o altă boală emergentă importată. Clin Microbiol Rev. Iulie 2009;22(3):484-92. [PMID: 19597010]

TOXOCARIOZĂ (toxocarioză)

► Generalități

Ascarisul *Toxocara canis,* ascaridul *Toxocara cati* și, mai rar, alți helminți, cauzează larve migratoare viscerale. *Toxocara canis* este foarte frecventă la câini. Oamenii se infectează după ce ingerează ouăle din materiale contaminate cu fecale canine sau de alte animale. În cazul *T. canis,* boala se răspândește în principal prin pui și femele care alăptează; ouăle trebuie să rămână în sol timp de câteva săptămâni înainte de a deveni infecțioase. După ingerarea de către oameni, larvele migrează în diverse țesuturi, dar nu își pot finaliza ciclul de viață.

► Manifestări clinice

Larva migrans viscerală este observată în special la copiii mici. Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice. Organele cel mai frecvent afectate sunt ficatul și plămânii. Tabloul clinic include tuse, febră, respirație șuierătoare, hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie, infiltrate pulmonare și eozinofilie . Implicarea

sistemului nervos central este neobișnuită și include meningită eozinofilică și alte anomalii. Larva migrans oculară este un sindrom distinct și este de obicei identificată la copiii mai mari decât pacienții tipici cu larva migrans viscerală. Copiii prezintă deficiențe de vedere, durere și o masă retiniană, care poate fi confundată cu retinoblastom. *Baylisascaris procyonis,* un ascaris al ratoanilor, rareori provoacă larva migrans viscerală la om, cel mai adesea cu manifestări mai severe decât cele observate la *T. canis* , inclusiv meningită eozinofilică și boli oculare.

Larva migrans viscerală este suspectată atunci când eozinofilia este prezentă la un copil cu hepatomegalie sau alte semne de boală, în special cu antecedente de expunere la căței . Diagnosticul este confirmat prin identificarea larvelor în materialul bioptic din țesutul infectat, care se efectuează de obicei atunci când se suspectează alte boli. Testele serologice pot fi utile; testul ELISA disponibil este estimat a avea o sensibilitate de 78% și o specificitate de 92%. Majoritatea pacienților se recuperează fără tratament specific, deși simptomele pot persista luni de zile.

► Tratament

În cazurile severe, trebuie luate în considerare antihelminticele sau corticosteroizii. Nu există niciun medicament cu eficacitate dovedită, dar s-au utilizat albendazol (400 mg oral de două ori pe zi timp de cinci zile), mebendazol, tiabendazol, dietilcarbamazina și ivermectina; albendazolul este recomandat ca tratament de elecție.

Despommier D. Toxocaroză: aspecte clinice, epidemiologie, ecologie medicală și aspecte moleculare. Clin Microbiol Rev. 2003 Apr;16(2): 265-72. [PMID: 12692098]
Gavin PJ și colab. Baylisascarioză. Clin Microbiol Rev. Octombrie 2005; 18(4):703-18. [PMID: 16223954]
Good B și colab. Toxocaroză oculară la școlari. Clin Infect Dis. 15 iulie 2004;39(2):173-8. [PMID: 15307025]

LARVELE MIGRATOARE CUTANATE (erupție serpentină)

Larvele anchilostomelor de câine și pisică, *Ancylostoma braziliense* și *A. caninum,* cauzează în principal larva migrans cutanată. Alte anchilostomuri animale, cum ar fi gnathostomiaza și strongiloidiaza, pot induce, de asemenea, acest sindrom. Aceste infecții parazitare sunt frecvente în regiunile calde, inclusiv în sud-estul Statelor Unite. Sunt mai frecvente la copii. Boala rezultă din migrarea viermilor prin piele; paraziții non-umani nu își pot finaliza ciclul de viață și, prin urmare, cauzează doar boli ale pielii.

► Manifestări clinice

Se formează papule eritematoase, care provoacă mâncărimi intense, aproape întotdeauna pe picioare sau mâini, urmate câteva zile mai târziu de tracturi serpiginoase care marchează traiectoria parazitului, care poate avansa câțiva milimetri pe zi (Fig. 35-8). Pot fi prezente mai multe tracturi. Procesul continuă timp de săptămâni; leziunile se transformă în vezicule, formează cruste sau suferă parazitoze secundare. Simptomele sistemice sau eozinofilia sunt rare.

Diagnosticul se bazează pe aspectul caracteristic al leziunilor. Biopsia nu este aproape niciodată indicată.

▲ **Figura 35-8.** Larvă migratoare cutanată pe picior. (Prin amabilitatea Dr. Richard P. Usatine, din Usatine RP: O erupție cutanată pe picioare și fese. Western Journal of Medicine 1999;170(6):344; utilizat cu permisiunea lui Usatine RP, Smith MA, Mayeux EJ Jr, Chumley H, Tysinger J. *The Color Atlas of Family Medicine*. McGraw-Hill, 2009.)

► Tratament

Fără aceasta, larvele mor în cele din urmă și sunt absorbite. Cazurile ușoare nu necesită tratament. Tiabendazolul (suspensie apoasă 10%) poate fi aplicat topic de trei ori pe zi, timp de cinci sau mai multe zile. Tratamentul sistemic cu albendazol (400 mg oral, o dată sau de două ori pe zi, timp de trei până la cinci zile) sau ivermectină (200 mcg/kg oral, în doză unică) este foarte eficient.

Heukelbach J și colab. Caracteristici epidemiologice și clinice ale larvei migratoare cutanate asociate cu anchilostomul. Lancet Infect Dis. Mai 2008;8(5):302-9. [PMID: 18471775]

FILARIOZĂ (FILARIOZĂ)

FILARIOZA LIMFATICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Crize episodice de limfangită, limfadenită și febră.
► Umflare cronică progresivă a extremităților și organelor genitale; hidrocel, chilurie și limfedem.
► Microfilarii în sânge, chilurie sau lichid hidrocel; teste serologice pozitive.

► Manifestări clinice

Manifestările clinice ale anisakiazei apar după ce viermii se încadrează în stomac sau peretele intestinal, provocând ulcerații localizate, edem și dezvoltarea unui granulom eozinofil. Simptomele apar de obicei în decurs de două zile de la ingerarea parazitului și includ dureri epigastrice sau abdominale severe, greață și vărsături. Afecțiunea intestinală poate imita apendicita. Simptomele alergice, cum ar fi urticaria, angioedemul și anafilaxia, sunt, de asemenea, atribuite infecției acute. Cel mai adesea,

ANISAKIOZĂ (anisakiază)

Anisakiaza este o infecție cauzată de larvele de pești și calamari marini paraziți. Mai multe specii din familia *Anisakidae* provoacă ocazional infecții la oameni. Gazdele definitive ale acestor paraziți sunt mamiferele marine. Ouăle sunt expulzate prin fecale și ingerate de crustacee , care apoi hrănesc pești și calamari. Când oamenii mănâncă fructe de mare insuficient gătite, larvele pătrund în peretele gastric sau intestinal, dar nu își pot finaliza ciclul de viață. Boala este mai frecventă în Japonia.

simptomele acute se remită în decurs de două săptămâni, dar pot apărea manifestări cronice, sugerând tulburări intestinale cronice, cum ar fi boala inflamatorie intestinală, diverticulita sau carcinomul. În cazuri rare, viermii migrează în alte locuri sau sunt expectorați. Eozinofilia este aproape niciodată prezentă.

Anisakiaza este suspectată la persoanele cu simptome abdominale acute în urma ingerării de pește crud. Studiile radiografice pot identifica leziuni gastrice sau intestinale, iar endoscopia permite vizualizarea și îndepărtarea viermelui. Când se efectuează intervenție chirurgicală pentru alte diagnostice, se constată leziuni inflamatorii eozinofilice și viermi invazivi.

► Tratament

Nu este indicat niciun tratament specific, dar îndepărtarea endoscopică a viermelui accelerează recuperarea. Paraziții sunt uciși prin gătirea sau congelarea peștelui.

Ishii N și colab. Anisakiaza și tumora cecală cu dispariție. Endoscopie. 2009;41(Supliment 2):E226-7. [PMID: 19757366]
Takei H și colab. Anisakidoză intestinală (anisakioză). Ann Diagn Pathol. 2007 Oct;11(5):350-2. [PMID: 1787002]

Filarioza limfatică este cauzată de trei nematode filariforme: *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* și *Brugia timori* și se numără printre cele mai importante boli parazitare la om . Aproximativ 120 de milioane de oameni sunt infectați cu aceste organisme în țările tropicale și subtropicale, aproximativ o treime dintre aceștia prezentând consecințe clinice ale parazitozei, iar mulți suferă de desfigurare severă. *Wuchereria bancrofti* provoacă aproximativ 90% din cazurile de filarioză limfatică. Este transmisă de țânțarii *Culex, Aedes* și *Anopheles* și are o răspândire largă în regiunile tropicale și subtropicale, inclusiv Africa Subsahariană, Asia de Sud-Est, Pacificul de Vest, India, America de Sud și Caraibe. *Brugia malayi* se transmite prin mușcătura țânțarilor *Mansonia* și *Anopheles* și este endemică în anumite părți ale Chinei, Indiei, Asiei de Sud-Est și Pacificului. *Brugia timori* se găsește doar pe insulele din sud-estul Indoneziei. *Mansonella* sunt viermi filari transmiși de țânțari și alte insecte în Africa și America de Sud.

Oamenii se infectează prin mușcătura țânțarilor infectați. Larvele migrează către vasele de sânge și ganglionii limfatici, unde se maturizează în decurs de câteva luni în viermi adulți filiformi și pot persista mulți ani. Viermii adulți produc cantități mari de microfilarii, care sunt eliberate în fluxul sanguin și sunt infecțioase pentru țânțari, în principal noaptea (cu excepția Pacificului de Sud, unde microfilariemia atinge vârful în timpul zilei).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Multe infecții parazitare rămân asimptomatice în ciuda prezenței - microfilariilor circulante. Consecințele clinice ale infecției se datorează în principal reacțiilor inflamatorii împotriva viermilor în curs de dezvoltare, maturi și morți. Adesea, semnul inițial al infecției este limfangita acută, cu febră, ganglioni limfatici sensibili, edem și răspândirea umflăturilor de la ganglionii afectați la periferie (spre deosebire de limfangita bacteriană, care se răspândește central). Limfangita și limfadenita extremităților superioare și inferioare sunt frecvente (Fig. 35-9); afectarea genitală cu epididimită și orhită, durere și sensibilitate scrotală, apare în principal în *infecția cu W. bancrofti.* Episoadele acute de limfangită durează de la câteva zile la o săptămână și pot recidiva de mai multe ori pe an. Febra filarială poate apărea și fără inflamație limfatică.

▲ **Figura 35-9.** Elefantiază la nivelul extremităților inferioare din cauza filariozei. (Biblioteca de imagini de sănătate publică, CDC.)

Cea mai frecventă manifestare cronică a filariozei limfatice este umflarea extremităților sau a organelor genitale, rezultată din inflamația și obstrucția limfatică cronică. Extremitățile devin din ce în ce mai umflate, progresând de la edem moale la edem dur și modificări sclerotice ale pielii, cunoscute sub numele de elefantiază. Bolile genitale, în special cele cauzate de *W. bancrofti,* sunt mai frecvente la bărbați, progresând de la epididimită dureroasă la o hidrocelă care este aproape întotdeauna nedureroasă, deși poate crește considerabil, cu limfadenopatie inghinală, îngroșarea cordonului spermatic, limfedem scrotal, îngroșarea și formarea de fisuri ale pielii scrotale și uneori chilurie. Poate apărea și limfedem al organelor genitale feminine și al glandelor mamare.

Eozinofilia pulmonară tropicală este un sindrom distinctiv care afectează în principal bărbații tineri adulți. Este cauzată de infecția cu *W. bancrofti* sau *B. malayi,* dar aproape întotdeauna fără microfilaremie . Acest sindrom este caracterizat prin simptome asemănătoare astmului, inclusiv tuse, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație și febră ușoară, cel mai adesea noaptea. Fără tratament, eozinofilia pulmonară tropicală progresează spre fibroză interstițială și boală pulmonară obstructivă cronică. *Mansonella* poate locui în cavitățile seroase, retroperitoneu, ochi și piele, provocând anomalii legate de inflamație în aceste locuri.

B. Date de laborator

Filarioza limfatică este suspectată atunci când limfangita sau obstrucția limfatică sunt prezente la persoanele cu factori de risc pentru această boală. Diagnosticul este confirmat prin detectarea microfilariilor, de obicei în sânge, deși acest lucru poate fi dificil. Microfilariile pot fi, de asemenea, absente, în special în stadiile incipiente ale afecțiunii (primii doi-trei ani) sau în boala obstructivă cronică. Pentru a crește probabilitatea unor rezultate pozitive, probele de sânge sunt de obicei colectate în jurul miezului nopții în majoritatea regiunilor, dar nu și în Pacificul de Sud, unde microfilaremia apare în timpul zilei. Frotiurile sunt examinate folosind monturi umede pentru a identifica paraziții mobili și colorația Giemsa; aceste studii pot fi amânate până a doua zi dimineață, în timp ce probele sunt păstrate la temperatura camerei.

Este important de reținut că periodicitatea microfilariemiei este variabilă și, uneori, probele colectate în timpul zilei sunt pozitive. Microfilariile pot fi identificate și în lichidul hidrocel sau în urina chiloasă. Eozinofilia este aproape niciodată prezentă, cu excepția sindroamelor inflamatorii acute. Testele serologice disponibile, inclusiv flocularea cu bentonită, hemaglutinarea indirectă, testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) și testele de imunofluorescență indirectă pentru anticorpi, pot fi utile, dar nu pot distinge între parazitozele anterioare și cele active. Sunt disponibile teste rapide de antigen cu sensibilitate și specificitate >90%. Viermii adulți pot fi găsiți și în specimenele de biopsie a ganglionilor limfatici (deși aproape niciodată nu există o indicație clinică pentru biopsie) sau la ecografia unei glande mamare cu hidrocel sau limfedem. Atunci când microfilariemia este absentă, în special fără tehnici avansate, diagnosticul poate fi necesar să se bazeze exclusiv pe tabloul clinic.

► Tratament și control

A. Tratament farmacologic

Există unele controverse în jurul tratamentului, deoarece niciun medicament nu controlează sau inversează complet boala, iar unele pot induce simptome inflamatorii acute severe. Dietilcarbamazina este medicamentul de elecție, dar nu vindecă infecția parazitară din cauza activității sale limitate împotriva viermilor adulți. Boala asimptomatică și limfangita acută sunt tratate cu acest compus (2 mg/kg oral de trei ori pe zi) timp de 10 până la 14 zile, rezultând o scădere marcată a microfilaremiei. Tratamentul este probabil însoțit de simptome alergice, inclusiv febră, cefalee, stare generală de rău, hipotensiune arterială și bronhospasm, probabil din cauza eliberării de antigene din viermii morți. Din acest motiv, ciclurile de tratament pot începe cu o doză mai mică, care este apoi crescută în primele patru zile. Studii recente sugerează că dozele anuale unice de dietilcarbamazină (6 mg/kg oral), singură sau cu ivermectină (400 µg/kg oral) sau albendazol (400 mg oral), pot fi la fel de eficiente ca tratamentele mai lungi cu dietilcarbamazină. Când se suspectează oncocercoză sau loază, uneori este potrivit să se întrerupă tratamentul cu dietilcarbamazină pentru a evita reacțiile severe la microfilariile moarte; se poate administra ivermectină plus albendazol, deși aceste medicamente sunt mai puțin active decât dietilcarbamazina împotriva viermilor adulți. Tratamentul adecvat al bolii obstructive avansate este incert. Drenajul hidrocelului oferă ameliorare simptomatică, deși problema reapare. Dietilcarbamazina nu inversează modificările limfatice cronice, dar este aproape întotdeauna administrată pentru a reduce încărcătura de viermi. O nouă abordare interesantă aflată în curs de investigare implică administrarea de doxiciclină (100 până la 200 mg zilnic timp de patru până la șase săptămâni), care ucide *bacteria Wolbachia,* paraziți intracelulari obligați, ducând la moartea filariilor adulte. Doxiciclina a fost, de asemenea, eficientă în controlul *infecției cu Mansonella perstans,* care nu răspunde adecvat la medicamentele antifilariene standard. Infecțiile bacteriene secundare trebuie tratate . Corecția chirurgicală poate fi utilă în unele cazuri.

B. Control de la enfermedad

Evitarea țânțarilor este esențială; măsurile preventive includ utilizarea de plase de pat, plase de pat (în mod ideal tratate cu insecticid) și repelente pentru insecte . Tratamentul comunitar cu doze anuale unice de medicamente eficiente este o metodă de control foarte utilă. Măsura actuală de control a Organizației Mondiale a Sănătății implică tratamentul în masă al comunităților cu risc cu doze anuale unice de dietilcarbamazină plus albendazol sau, în zonele afectate de oncocercoză, albendazol plus ivermectină.

Bockarie MJ și colab. Practici actuale în gestionarea filariozei limfatice. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009 iunie;7(5): 595-605. [PMID: 19485799]

Coulibaly YI și colab. Un studiu randomizat privind doxiciclina pentru infecția *cu Mansonella perstans* . N Engl J Med. 8 octombrie 2009; 361(15):1448-58. [PMID: 19812401]

Hoerauf A. Filarioza: noi medicamente și noi oportunități pentru filarioza limfatică și oncocercoză. Curr Opin Infect Dis. Decembrie 2008;21(6): 673-81. [PMID: 18978537]

Johnston KL și colab. *Wolbachia* la paraziții filari: ținte pentru infecția filarială și controlul bolilor. Curr Infect Dis Rep. 2007 ian;9(1):55-9. [PMID: 17254505]

Ottesen EA și colab. Programul global de eliminare a filariozei limfatice: impact asupra sănătății după 8 ani. PLoS Negl Trop Dis. 8 octombrie 2008;2(10):e317. [PMID: 18841205]

Rosenblatt JE. Diagnosticul de laborator al infecțiilor cauzate de paraziți din sânge și țesuturi . Clin Infect Dis. 1 octombrie 2009;49(7):1103-8. [PMID: 19691431]

Supali T și colab. Tratamentul cu doxiciclină al persoanelor *infectate cu Brugia malayi* reduce microfilaremia și reacțiile adverse după tratamentul cu dietilcarbamazină și albendazol. Clin Infect Dis. 1 mai 2008;46(9):1385-93. [PMID: 18419441]

ONCHOCERCIAZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Mâncărime severă; excoriații ale pielii, sebumare și depigmentare a pielii, precum și noduli subcutanați .

► Conjunctivită care evoluează spre orbire.

► Microfilarii detectate în tăieturi ale pielii și prin examinare cu lampă cu fantă; viermi adulți în noduli subcutanați.

► Informații generale

Oncocercoza, sau orbirea râurilor, este boala cauzată de *Onchocerca volvulus.* Se estimează că 18 milioane de persoane sunt infectate, dintre care trei până la patru milioane au afectare a pielii, 500.000 au deficiențe de vedere severe și 300.000 sunt nevăzătoare. Peste 99% din cazuri se găsesc în Africa Subsahariană, în principal în savana Africii de Vest, aproape jumătate din cazuri apărând în Nigeria și Congo. În unele sate africane hiperendemice, aproape toți indivizii sunt infectați, iar 10% sau mai mult din populație este nevăzătoare. Boala este frecventă și în sud-vestul Peninsulei Arabice și în America Latină, inclusiv în Mexic, Guatemala, Venezuela, Columbia , Ecuador și nord-vestul Braziliei. Vectorii acestei boli sunt muștele *mimilium* . Aceste insecte se reproduc în ape cu curgere rapidă și mușcă în timpul zilei.

După mușcătura unei musculițe infectate, larvele se depun în piele, unde se dezvoltă în adulți după șase până la doisprezece luni. Viermii adulți trăiesc în țesutul conjunctiv subcutanat sau în noduli musculari timp de un deceniu sau mai mult. Microfilariile sunt eliberate din noduli și migrează prin țesuturile subcutanate și oculare. Boala rezultă din răspunsurile imune la viermi și la bacteria intracelulară *Wolbachia* .

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

După o perioadă de incubație de până la unu până la trei ani, boala produce aproape întotdeauna o erupție eritematoasă, papulară și pruriginoasă, care poate progresa spre îngroșarea pielii și depigmentare. Pruritul poate fi intens și rezistent la medicamente, astfel încât în oncocercoză se pierd mai mulți ani de viață ajustați la dizabilitate din cauza problemelor pielii decât din cauza orbirii. Pot fi prezenți numeroși noduli subcutanați mobili, fermi, nedureroși, cu diametrul de aproximativ 0,5 până la 3 cm, care conțin viermi adulți. Din cauza diferențelor în obiceiurile vectorilor, acești noduli sunt mai frecvenți pe partea inferioară a corpului în Africa, dar pe cap și partea superioară a corpului în America Latină. Limfadenopatia inghinală și femurală este frecventă, uneori cu o „zonă inghinală suspendată", deoarece ganglionii limfatici atârnă într-o fâșie de piele atrofică. Sunt probabile și simptome sistemice, inclusiv pierderea în greutate și durerile musculare și osoase.

Cele mai grave manifestări ale oncocercozei afectează ochii. Microfilariile care migrează prin ochi induc răspunsuri ale gazdei care duc la modificări patologice. Acestea includ keratită punctată și opacități corneene care progresează spre keratită sclerozantă și orbire. Iridociclita, glaucomul, coroidita și atrofia optică pot duce, de asemenea, la pierderea vederii. Probabilitatea de orbire după o infecție variază considerabil în funcție de locația geografică; riscul este cel mai mare în savanele din Africa de Vest.

B. Teste de diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin identificarea microfilariilor în fragmentele de piele, vizualizarea microfilariilor în cornee sau camera anterioară la examinarea cu lampa cu fantă, recunoașterea viermilor adulți în materialul bioptic sau aspiratul dintr-un nodul sau, rareori, prin identificarea microfilariilor în urină. Fragmentele de piele din creasta iliacă (Africa) sau regiunea scapulară (Americile) sunt înmuiate în soluție salină timp de 2 până la 4 ore și apoi examinate la microscop pentru microfilarii. Biopsiile cu punch profund nu sunt necesare, iar dacă suspiciunea persistă după o examinare negativă a unui fragment de piele, procedura se repetă. Ecografia poate identifica caracteristicile indicative ale viermilor adulți în nodulii cutanați. Când diagnosticul este dificil, se poate utiliza testul Mazzotti. Acesta implică administrarea unei doze de 50 mg de dietilcarbamazină. Un test pozitiv, cu exacerbarea erupției cutanate și a mâncărimii, aproape întotdeauna în decurs de 3 ore, este foarte sugestiv pentru boala. Acest test trebuie utilizat numai la persoanele cu suspiciune de infecție ușoară (după ce alte teste au fost negative), deoarece acest tratament poate induce reacții cutanate și oculare severe la persoanele cu infecții parazitare grave. Un test similar și mai sigur, cu dietilcarbamazină topică, este disponibil în unele regiuni. Eozinofilia este o constatare frecventă, dar inconsistentă. Testele serologice nu sunt bine standardizate, sunt nespecifice și aproape întotdeauna inutile, deoarece în zonele endemice un rezultat pozitiv nu indică o infecție acută.

LOASIS (loiază)

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Inflamații subcutanate; viermi adulți care migrează prin ochi.

► Tratament și control

Tratamentul de elecție este ivermectina, care a înlocuit dietilcarbamazina deoarece prezintă un risc mult mai mic de reacții adverse severe. Ivermectina ucide microfilariile, dar nu și viermii adulți, așa că sunt necesare administrări repetate pentru a controla boala. Tratamentul constă într-o singură doză orală de 150 pg/ml, dar schemele de tratament repetat nu au fost standardizate. O schemă sugerează tratamentul la fiecare trei luni timp de un an, urmat de administrare la fiecare șase până la 12 luni pentru restul duratei de viață așteptate a viermilor adulți (aproximativ 15 ani). Tratamentul produce o scădere marcată a numărului de microfilarii din piele și ochi, deși efectul său asupra progresiei pierderii vederii este incert. În general, efectele toxice ale ivermectinei sunt ușoare. Febra, pruritul, urticaria, mialgia, edemul, hipotensiunea arterială și limfadenopatia dureroasă sunt posibile reacții adverse, probabil din cauza reacțiilor la viermii muribunzi. Ivermectina trebuie administrată cu precauție la pacienții care prezintă, de asemenea, risc de loiază, deoarece poate induce reacții severe, inclusiv encefalopatie. La pacienții cu manifestări cutanate severe care nu sunt controlate cu ivermectină, se poate lua în considerare suramina. Acesta este singurul medicament cunoscut care ucide viermii adulți, dar este foarte toxic. Ca și în cazul altor infecții parazitare filariale, doxiciclina acționează împotriva *O. volvulus* prin distrugerea *bacteriei Wolbachia intracelulare.* O cură de 100 mg zilnic timp de șase săptămâni ucide bacteria și previne embriogeneza parazitului timp de cel puțin 18 luni. Doxiciclina este studiată pentru controlul oncocercozei, dar nu are un rol clar în tratamentul persoanelor afectate.

Protecția împotriva oncocercozei include evitarea muștelor negre. În prezent, se depun eforturi semnificative pentru controlul vectorilor în Africa. În plus, se desfășoară distribuție în masă a ivermectinei pentru administrare intermitentă în comunități; prevalența bolilor cutanate și oculare severe prezintă un declin semnificativ.

Basáñez MG și colab. Efectul administrării unei singure doze de ivermectină asupra *Onchocerca volvus lupus:* o analiză sistematică și o meta-analiză. Lancet Infect Dis. Mai 2008;8(5):310-22. [PMID: 18471776]

Diawara L și colab. Fezabilitatea eliminării oncocercozei prin tratament cu ivermectină în focarele endemice din Africa: primele dovezi din studiile din Mali și Senegal. PLoS Negl Trop Dis. 21 iulie 2009;3(7):e497. [PMID: 19621091]

Osei-Atweneboana MY și colab. Prevalența și intensitatea infecției *cu Onchocerca volvulus și* eficacitatea ivermectinei în comunitățile endemice din Ghana: un studiu epidemiologic în două faze. Lancet. 16 iunie 2007; 369(9578):2021-9. [PMID: 17574093]

Udall DN. Actualizări recente despre oncocercoză: diagnostic și tratament. Clin Infect Dis. 1 ianuarie 2007;44(1):53-60. [PMID: 17143815]

► Tratament

Tratamentul de elecție este dietilcarbamazina, care elimină microfilariile și are o oarecare activitate împotriva viermilor adulți. Administrarea a 8 până la 10 mg/kg pe cale orală zilnic, timp de 21 de zile, este curativă la aproximativ 50% dintre subiecții fără microfilaremie, iar cure repetate cresc eficacitatea. Reacțiile adverse ușoare, cum ar fi febra, pruritul, artralgia, greața, diareea și umflarea zonei Calabar, sunt frecvente. Aceste manifestări pot fi reduse cu antihistaminice sau corticosteroizi. Pacienții cu încărcături mari de paraziți prezintă un risc crescut de complicații grave ale tratamentului, inclusiv insuficiență renală, șoc, encefalită, comă și deces. Tratamentul cu ivermectină, care are o activitate puternică împotriva microfilariilor, dar nu și împotriva viermilor adulți, prezintă, de asemenea, un risc ridicat de reacții severe. În încercarea de a evita aceste sechele, se administrează în prealabil corticosteroizi și antihistaminice, cu doze crescânde de dietilcarbamazină, dar această abordare nu previne encefalita. O încărcătură parazitară circulantă de 2.500/ml sau mai mare este considerată un indicator al unui risc deosebit de complicații grave în timpul tratamentului. Măsurile pentru tratarea persoanelor cu încărcături mari de viermi intestinali includ: 1) omiterea tratamentului; 2) afereză, dacă este disponibilă, pentru a îndepărta microfilariile înainte de administrarea de dietilcarbamazină; sau 3) administrarea de albendazol, care pare a fi bine tolerat datorită efectelor sale antiparazitare lente, înainte de tratarea cu dietilcarbamazină sau ivermectină.

► Encefalită, care poate fi indusă de tratament.

► Microfilarii în sânge.

► Generalități

Loiaza este o filarioză cronică rezultată în urma infecției cu *Loa loa.* Boala parazitară apare la oameni și maimuțe în zonele de păduri tropicale din Africa de Vest și Centrală. Se estimează că între trei și 13 milioane de oameni sunt infectați. Boala este transmisă de *muștele Chrysops,* care mușcă în timpul zilei. Șase până la doisprezece luni după infecție, larvele se dezvoltă în viermi adulți care migrează prin țesuturile subcutanate , inclusiv țesutul subconjunctival (de unde și termenul „vierme ocular"). Paraziții adulți pot trăi până la 17 ani.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Multe persoane infectate rămân asimptomatice, deși pot prezenta concentrații mari de microfilaremie și eozinofilie. Persoanele simptomatice dezvoltă umflături subcutanate tranzitorii (umflături Calabar). Aceste umflături nu sunt roșii, pot avea un diametru de până la 20 cm și pot fi precedate de durere sau mâncărime locală. Aproape întotdeauna se rezolvă în două până la patru zile, dar uneori persistă timp de câteva săptămâni. Umflăturile Calabar se găsesc adesea în jurul articulațiilor și pot reapărea în aceeași locație sau în alte locații. Vizitatorii din regiuni non-endemice sunt mai predispuși la reacții de tip alergic, inclusiv mâncărime, urticarie și angioedem. Ocazional, se pot observa viermi adulți migrând prin ochi, fie asimptomatici, fie însoțiți de conjunctivită, durere și edem. Cea mai gravă complicație a loizei este encefalita, care este mult mai frecventă la pacienții cu concentrații mari de microfilaremie și microfilarii în lichidul cefalorahidian. Simptomele variază de la dureri de cap și insomnie până la comă și moarte. Encefalita poate fi declanșată de tratamentul cu dietilcarbamazină sau ivermectină. Alte complicații ale loazei includ afectarea renală, cu hematurie și proteinurie, fibroză endomiocardică și neuropatie periferică.

B. Date de laborator

Diagnosticul se stabilește prin identificarea microfilariilor în sânge. Proba de sânge se analizează ca în cazul filariozei limfatice, dar când se suspectează loiază, aceasta trebuie recoltată în timpul zilei. Neidentificarea filariilor nu exclude diagnosticul. Prezența unui ocular motil este, de asemenea, diagnostică. Testele serologice sunt utile la persoanele din regiuni non-endemice care se pot prezenta cu boală acută fără microfilaremie detectabilă, dar aceste teste au o utilitate limitată la locuitorii din zonele endemice.

Boussinesq M. Loiasis. Ann Trop Med Parasitol. Dec 2006; 100(8):715-31.

trado una mejoría en la tasa de mortalidad. También se realizan esfuerzos para crear una vacuna contra el paludismo y se ha demostrado protección parcial en niños africanos, aunque es improbable que se disponga de una inmunización efectiva pronto.

[PMID: 17227650]

Padgett JJ şi colab. Loiază: Vierme ocular african. Trans R Soc Trop Med Hyg. Octombrie 2008;102(10):983-9. [PMID: 18466939]

36 Infecții micotice

Samuel A. Shelburne, medic
Richard J. Hamill, medic

Infecțiile fungice (micozele) au devenit din ce în ce mai importante odată cu disponibilitatea tot mai mare a medicamentelor antimicrobiene cu spectru larg și cu numărul tot mai mare de pacienți cu imunodeficiențe. Unele ciuperci patogene (de exemplu, *Cryptococcus , Candida, Pneumocystis, Fusarium)* rareori provoacă boli grave la gazdele sănătoase. Alte ciuperci endemice (de exemplu, *Histoplasma, Coccidioides, Paracoccidioides)* aproape întotdeauna provoacă boli la gazdele normale, dar tind să fie mai agresive la persoanele imunocompromise. Micozele superficiale sunt descrise în Capitolul 6.

Tratamentul cu succes al majorității infecțiilor fungice sistemice necesită cunoașterea istoricului natural al acestor boli, a farmacocineticii și a efectelor adverse ale acestora, precum și a interacțiunilor medicamentoase ale diferitelor medicamente. În plus, majoritatea persoanelor afectate prezintă o anomalie semnificativă subiacentă. Prin urmare, trebuie consultați medici cu o vastă experiență în tratarea acestor afecțiuni.

CANDIDIZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- De obicei este o floră normală, dar patogenă din punct de vedere oportunist.
- Boală a mucoasei tractului digestiv, în special esofagita, care este cea mai frecventă.
- Fungemia asociată cateterului apare la pacienții care au prezentat leziuni mucoase sau au primit antibiotice cu spectru larg.

Informații generale

La aproape toate cazurile, *Candida albicans poate fi cultivată* din gură, vagin și scaun. Leziunile cutanate și orale sunt discutate în capitolele 6 și respectiv 8. Factorii de risc pentru candidoza invazivă includ neutropenia prelungită , intervențiile chirurgicale abdominale recente, terapia cu antibiotice cu spectru larg, boala renală cronică, prezența cateterelor intravasculare (în special atunci când sunt utilizate pentru nutriție parenterală totală) și utilizarea de medicamente injectabile. Imunodeficiența celulară predispune la boli mucocutanate. Atunci când nu se identifică nicio altă cauză subiacentă, candidoza vaginală sau orală persistentă ar trebui să ridice suspiciunea de infecție cu HIV.

Diagnostic și tratament

A. Candidoză mucoasă

Afectarea esofagiană este cel mai frecvent tip de boală majoră a mucoasei. Simptomele de prezentare includ odinofagie retrosternală, reflux gastroesofagian sau greață fără durere retrosternală. Deși candidoza orală este frecvent asociată, aceasta nu este invariabil identificată. Diagnosticul este cel mai bine confirmat prin endoscopie cu biopsie și cultură. Tratamentul depinde de severitatea afecțiunii. Dacă pacienții sunt capabili să înghită și să ia cantități adecvate de lichide pe cale orală, este suficient fluconazolul, 100 mg/zi (sau soluție de itraconazol, 10 mg/ml, 200 mg/zi) timp de 10 până la 14 zile. La persoanele mai grav bolnave sau în cazurile în care se dezvoltă esofagita în timpul tratamentului cu fluconazol, opțiunile includ voriconazol intravenos sau oral, 200 mg la fiecare 12 ore; amfotericină B intravenoasă, 0,3 mg/kg/zi; caspofungină intravenoasă, 50 mg/zi; anidulafungină intravenoasă, 100 mg în prima zi, apoi 50 mg/zi; sau micafungină intravenoasă, 150 mg/zi. Recidivele sunt frecvente în cazul tuturor medicamentelor atunci când există o infecție cu HIV subiacentă fără o reconstituire imună adecvată.

Se estimează că candidoza vulvovaginală apare la 75% dintre femei pe parcursul vieții. Factorii de risc includ sarcina , diabetul zaharat necontrolat, tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, utilizarea de glucocorticoizi și infecția cu HIV. Simptomele includ mâncărime vulvară acută, secreții vaginale cu senzație de arsură și dispareunie. Diverse preparate topice cu azoli (de exemplu, clotrimazol, comprimat vaginal de 100 mg timp de șapte zile sau miconazol, supozitoare vaginale de 200 mg timp de trei zile) sunt eficiente. O doză orală de 150 mg de fluconazol a demonstrat o eficacitate echivalentă și o toleranță mai bună din partea pacientelor. Recidiva bolii este frecventă, dar este redusă prin tratamentul săptămânal cu fluconazol (150 mg pe săptămână).

B. *Candida* în urină

Prezența *Candidei* în urină se rezolvă adesea odată cu întreruperea tratamentului cu antibiotice sau cu îndepărtarea cateterului urinar. Nu s-a demonstrat niciun beneficiu clinic prin tratarea eliminării asimptomatice *de Candida* în urină; cu toate acestea, atunci când aceasta persistă, ridică suspiciunea unei infecții diseminate. La eliminarea

Dacă simptomele infecțiilor tractului urinar persistă, se poate utiliza fluconazol oral, 200 mg/zi, timp de șapte până la 14 zile. Azolii de generație mai nouă (de exemplu, voriconazol) și echinocandinele nu sunt considerați tratament standard pentru infecțiile *cu Candida* ale tractului genitourinar din cauza concentrațiilor scăzute de medicament activ în urină.

C. Candidoză diseminată

Diagnosticul candidozei diseminate este problematic deoarece *Candida* poate fi izolată din membranele mucoase în absența unei boli invazive, în timp ce hemoculturile sunt pozitive doar în 50% din cazuri în cazul unei infecții diseminate. Testele serologice nu s-au dovedit utile în diferențierea dintre creșterea excesivă și boala invazivă. Prin urmare, decizia de a iniția tratamentul împotriva acestui agent patogen atunci când microorganismele sunt izolate din urină sau spută (sau ambele) trebuie individualizată pentru fiecare pacient. Un studiu randomizat care investighează utilizarea empirică a fluconazolului la persoanele cu risc crescut de candidoză diseminată, dar fără dovezi de candidoză diseminată, nu a arătat niciun beneficiu clinic în comparație cu placebo. Candidoza diseminată poate fi un proces benign și autolimitativ; cu toate acestea, până la proba contrarie, trebuie considerată o boală gravă cu potențiale complicații.

Tratamentul antifungic pentru candidoza invazivă a progresat rapid, incluzând noi medicamente și apariția unor noi *specii non-albicans,* care provoacă tablouri clinice notabile. Ghidurile de tratament din 2009 pentru candidoza invazivă recomandă fluconazol (doză de încărcare intravenoasă de 800 mg [12 mg/kg], urmată de 400 mg [6 mg/kg] intravenos zilnic) pentru pacienții mai puțin critici care nu au fost expuși recent la un azol. Pentru pacienții cu boală moderată până la severă sau cei expuși recent la un azol, se recomandă o echinocandina, cum ar fi caspofungina (doză de încărcare de 70 mg intravenos o dată, apoi 50 mg zilnic intravenos), micafungina (100 mg zilnic intravenos) sau anidulafungina (doză de încărcare de 200 mg intravenos o dată, apoi 100 mg zilnic intravenos). Tratamentul pentru candidoza diseminată trebuie continuat timp de două săptămâni de la data ultimei hemoculturi pozitive și a rezoluției semnelor și simptomelor de infecție. Odată ce pacienții sunt stabili clinic, tratamentul parenteral poate fi întrerupt și se poate iniția fluconazol oral (200 până la 800 mg, o dată sau de două ori pe zi) pentru a completa tratamentul în cazuri izolate despre care se știe sau se suspectează că sunt sensibili la acest medicament. Se recomandă îndepărtarea sau înlocuirea cateterelor intravasculare, ceea ce reduce substanțial durata candidemiei și rata mortalității, care este aproape de 30%.

O altă formă invazivă este candidoza hepatosplenică. Aceasta rezultă din chimioterapia critică și neutropenia prelungită la pacienții cu cancere hematologice preexistente. De obicei, febra și durerile abdominale variabile apar la câteva săptămâni după chimioterapie, odată ce numărul de neutrofile s-a redresat. Hemoculturile sunt în general negative. Enzimele hepatice prezintă valori crescute ale fosfatazei alcaline, care pot servi drept marker. Fluconazolul (400 mg zilnic) sau o formulare lipidică de amfotericină B trebuie administrat până la obținerea unei ameliorări clinice și radiografice.

D. Endocardita *candidozică*

Aceasta este o infecție rară, frecvent asociată cu infecții nosocomiale. De obicei, rezultă din inocularea directă în timpul intervențiilor chirurgicale la nivelul valvelor cardiace, fungemia tranzitorie cauzată de catetere sau administrarea parenterală de droguri ilicite. Endocardita *candidozică* apare adesea pe valvele cardiace protetice în primele luni după intervenția chirurgicală. Splenomegalia și peteșiile sunt frecvente și există o predispoziție la embolizarea vaselor mari. Diagnosticul este stabilit definitiv prin cultivarea *Candidei* din embol sau vegetații în momentul înlocuirii valvei. Amfotericina B este considerată tratamentul de elecție, la o doză de 0,5 până la 1 mg/kg zilnic, administrată intravenos, împreună cu intervenție chirurgicală acută. În prezent, există mai multe informații privind utilizarea echinocandinelor sau a azolilor de generație mai nouă.

Ciupercile din genul *Candida* , altele decât * Candida *albicans**, cuprind în prezent peste 50% din izolatele clinice din sânge și sunt adesea rezistente la antibioticele imidazolice, cum ar fi fluconazolul. La persoanele imunocompromise, utilizarea pe scară largă a acestor medicamente pentru profilaxie poate duce la apariția unor microorganisme patogene, cum ar fi **Candida krusei**. La pacienții imunocompromisi, frecvența rezistenței *C. albicans* * la compușii azolici a crescut , în special în stadiile avansate ale SIDA, când fluconazolul este utilizat pe termen lung ca supresor.

În toate formele de candidoză invazivă, un element important al tratamentului este inversarea factorului predispozant subiacent, atunci când este posibil. La persoanele cu risc crescut care urmează chimioterapie de inducție, transplant de măduvă osoasă sau transplant hepatic, s-a demonstrat că profilaxia cu medicamente antifungice previne infecțiile fungice invazive, deși efectul său asupra mortalității și asupra medicamentului preferat rămân controversate.

Betts RF și colab. Grupul de studiu privind dozele mari de caspofungină. Un studiu multicentric, dublu-orb, privind un regim de tratament cu doze mari de caspofungină, vezi sus, ca un regim standard de tratament cu caspofungină pentru pacienții adulți cu candidoză invazivă. Clin Infect Dis. 2009 iunie;48(12):1676-84. [PMID: 19419331]

Falcone M și colab. Studiu italian privind endocardita. Endocarita infecțioasă *cu Candida* : raport a 15 cazuri dintr-un studiu multicentric prospectiv. Medicine (Baltimore). Mai 2009;88(3):160-8. [PMID: 19440119]

Pappas PG și colab. Ghiduri de practică clinică pentru tratamentul candidozei : actualizare din 2009 de către Societatea Americană de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. 2009 Mar;48(5):503-35. [PMID: 19191635]

HISTOPLASMOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Din punct de vedere epidemiologic, această boală este legată de expunerea la excremente de păsări și lilieci ; este frecventă în văile afluente (în special cele ale râurilor Ohio și Mississippi).

► Majoritatea pacienților prezintă ca principală problemă clinică boală respiratorie asimptomatică.

► O boală răspândită, frecventă în special la pacienții cu SIDA sau alte tipuri de imunosupresie; are un prognostic rezervat.

► Biopsia organelor afectate cu cultură ulterioară sau determinarea antigenului polizaharidic urinar sunt cele mai utile în boala diseminată.

► Generalități

Agentul cauzal al histoplasmozei este *Histoplasma capsulatum,* o ciupercă dimorfă izolată din solul contaminat cu excremente de păsări sau lilieci în regiuni endemice (centrul și estul Statelor Unite, estul Canadei, Mexic, America Centrală, America de Sud, Africa și Asia de Sud-Est). Se presupune că infecția apare prin inhalarea conidiilor transformate în celule mici înmugurite, care sunt ingerate de celulele fagocitare din plămâni. Microorganismul proliferează și se răspândește hematogen la alte organe.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Histoplasmoza este asimptomatică sau ușoară în aproape toate cazurile și, prin urmare, trece neobservată. O infecție anterioară este recunoscută prin calcificarea pulmonară și splenică observată pe - radiografiile incidentale. Infecția simptomatică se poate prezenta cu un tablou clinic similar gripei, care durează între una și patru zile. Infecțiile moderate până la severe sunt aproape întotdeauna

diagnosticate confundat cu pneumonie atipică. Acești pacienți au febră, tuse și dureri toracice ușoare care durează între cinci și 15 zile.

Infecții clinic evidente prezente în forme multiple: 1) **Histoplasmoză acută** , care apare frecvent în epidemii, în special atunci când solul contaminat cu fecale de la păsări sau lilieci infectați este perturbat; aceasta este o boală gravă caracterizată prin prostrație marcată, febră și relativ puține simptome pulmonare, chiar și atunci când radiografiile toracice arată dovezi de pneumonie difuză; boala poate dura de la o săptămână la șase luni, dar aproape niciodată nu este fatală; 2) **Histoplasmoza diseminată progresivă este** frecvent observată la pacienții infectați cu HIV (cu număr de CD4 <100 celule/µL) sau alte afecțiuni imunosupresoare și este caracterizată prin febră și afectare multisistemică; histoplasmoza diseminată a fost raportată la pacienți care utilizează antagoniști ai factorului de necroză tumorală (TNF). Radiografiile toracice pot arăta un model miliar. Tabloul poate fi fulminant, asemănător șocului septic și poate duce la deces dacă nu se administrează un tratament adecvat; simptomele includ de obicei febră, dispnee, tuse, pierdere în greutate și prostrație; se pot observa și ulcere ale membranelor mucoase din orofaringe; Ficatul și splina sunt aproape întotdeauna mărite, iar toate organele corpului sunt afectate, în special glandele suprarenale, ceea ce aproape niciodată nu duce la insuficiență suprarenală. Implicarea gastrointestinală poate semăna cu boala inflamatorie intestinală; 3) **histoplasmoza pulmonară cronică progresivă** este de obicei observată la pacienții vârstnici cu diverse leziuni, inclusiv cavități apicale, infiltrare și noduli observați pe radiografii; 4) **histoplasmoza diseminată cronică progresivă** apare în general la pacienții de vârstă mijlocie până la vârstnici, fără un status imunosupresor cunoscut. Tabloul este similar cu cel al histoplasmozei diseminate acute, cu excepția cronicității simptomelor; decesul poate surveni dacă nu este tratată; 5) complicațiile **histoplasmozei pulmonare** includ mediastinita granulomatoasă, care se caracterizează prin mărirea persistentă a ganglionilor limfatici mediastinali și mediastinita fibrozantă.

B. Date de laborator

Majoritatea pacienților cu boală pulmonară progresivă prezintă anemie din cauza afecțiunii cronice. Implicarea măduvei osoase poate fi pronunțată în formele diseminate și se observă pancitopenie. Creșterea fosfatazei alcaline și *a lactat dehidrogenazei (LDH)* , precum și creșterea feritinei, sunt frecvente, la fel ca și creșterile ușoare ale aspartat aminotransferazei serice, deși nivelurile de alanin aminotransferază sunt aproape întotdeauna normale.

În bolile pulmonare, cultura din spută este rareori pozitivă, cu excepția cazurilor de boală cronică; testul antigenic din lichidul de lavaj bronhoalveolar poate fi util în boala acută. O combinație de teste antigenice serice și urinare are o sensibilitate de 83% pentru diagnosticul histoplasmozei pulmonare acute. Culturile de sânge sau măduvă osoasă la pacienții imunocompromiși cu boală diseminată acută sunt pozitive în peste 80% din cazuri, dar creșterea durează câteva săptămâni. Testul antigenic urinar are o sensibilitate >90% pentru boala diseminată la pacienții cu SIDA și poate fi util pentru monitorizarea răspunsului la tratament. Pacienții cu histoplasmoză diseminată pot produce rezultate fals pozitive la testele clinice pentru *antigenul Aspergillus galactomannan.*

► Tratament

În boala focală progresivă și pentru formele ușoare până la moderate de boală diseminată fără afectare meningeală la pacienții imunocompromiși sau imunodeficienți, tratamentul de elecție este itraconazolul în doză de 200 până la 400 mg administrat oral zilnic, împărțit în două doze, atingând o rată de răspuns de până la aproximativ 80%. Soluția orală este mai bine absorbită decât formularea în capsule. Durata tratamentului poate varia de la săptămâni la luni, în funcție de severitatea bolii. Amfotericina B intravenoasă este utilizată la pacienții cu boală mai severă, cum ar fi atunci când aceasta este însoțită de meningită, unde ghidurile de tratament actuale recomandă utilizarea formulărilor lipozomale sau complexe lipidice de amfotericină B în doză de 3 mg/kg pe zi față de deoxicolatul de amfotericină B. Pacienții cu histoplasmoză asociată cu SIDA necesită tratament pe tot parcursul vieții cu itraconazol, 200 până la 400 mg/zi administrat oral, deși profilaxia secundară poate fi întreruptă dacă se obține reconstituirea imună ca răspuns la terapia antiretrovirală. Nu există suficiente dovezi care să sugereze că medicamentele antifungice sunt benefice pentru pacienții cu mediastinită granulomatoasă sau fibrozantă, deși itraconazolul administrat oral este frecvent utilizat.

Swartzentruber S și colab. Diagnosticul histoplasmozei pulmonare acute prin detectarea antigenului. Clin Infect Dis. 15 decembrie 2009;49(12):1878-82. [PMID: 19911965]

Wheat LJ și colab. Ghiduri de practică clinică pentru gestionarea pacienților cu histoplasmoză: actualizare din 2007 de către Societatea Americană de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. Octombrie 2007;45 (7):807-25. [PMID: 17806045]

Coccidioidomicoză

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Afecțiune asemănătoare gripei, cu stare generală de rău, febră, dureri de spate, dureri de cap și tuse.

► Eritemul nodos este frecvent în cazurile de infecție acută.

► Diseminarea poate provoca meningită, leziuni osoase sau abcese ale pielii și țesuturilor moi.

► Constatările radiografiei toracice sunt foarte variabile, de la pneumonită la cavitație.

► Testele serologice sunt utile; sferulele care conțin endospori pot fi demonstrate în spută sau țesuturi.

► Generalități

Coccidioidomicoza trebuie suspectată atunci când este diagnosticată o boală problematică la un pacient care a locuit sau a vizitat o zonă endemică.

Infecția se datorează inhalării artroconidiilor de *Coccidioides immitis* sau *Coccidioides posadasii;* ambele microorganisme sunt ciuperci care cresc în sol și în unele regiuni aride din sud-estul Statelor Unite, Mexic și America Centrală, precum și din America de Sud.

Mai puțin de 1% dintre indivizii imunocompetenți prezintă diseminare, dar rata mortalității este ridicată în acest grup.

La persoanele infectate cu HIV din zonele endemice, coccidioidomicoza este oportunistă și frecventă; la acestea, - manifestările patologice sunt diverse, de la infiltrate pulmonare focale până la afectare miliară extinsă, incluzând multiple organe și meningită.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În aproape 40% din infecții, sunt recunoscute simptomele coccidioidomicozei primare. Inițial (după o perioadă de incubație de

10 până la 30 de zile), simptomele corespund celor ale unei infecții respiratorii cu febră și frisoane ocazionale, dar în regiunile endemice, coccidioidomicoza este o cauză frecventă a pneumoniei comunitare.

Artralgia, însoțită de edem periarticular, adesea la nivelul genunchilor și gleznelor, este frecventă. Eritemul nodos poate apărea la două până la 20 de zile de la debutul simptomelor. Leziunile pulmonare persistente, de la carii și abcese până la creșterea nodulară a densității parenchimatoase sau bronșiectazii, sunt identificate în aproape 5% din cazurile diagnosticate.

Forma diseminată a bolii apare la aproximativ 0,1% dintre pacienții caucazieni și la 1% la alte grupuri etnice. Filipinezii și persoanele de culoare sunt deosebit de susceptibile, la fel ca și femeile însărcinate de toate rasele. Orice organ poate fi afectat. Implicarea pulmonară este de obicei proeminentă, cu mărirea ganglionilor limfatici mediastinali, tuse și creșterea producției de spută. Abcesele pulmonare se pot rupe în spațiul pleural, provocând empiem. Boala se poate răspândi și la oase și piele, iar ocazional s-a observat implicare pericardică și miocardică. Se poate dezvolta fungemie, caracterizată clinic printr-un model miliar difuz la radiografia toracică, precum și prin deces prematur. La persoanele imunocompromise, evoluția bolii poate fi deosebit de rapidă. Medicii care tratează pacienți imunocompromiși în regiunile endemice ar trebui să fie conștienți de posibilitatea unei infecții latente la această populație.

Meningita se observă în 30 până la 50% din cazurile diseminate . Abcesele subcutanate și leziunile cutanate verucoase sunt destul de frecvente în cazurile fulminante. Limfadenita și progresia spre supurație sunt posibile. Persoanele infectate cu HIV cu HIV diseminat au o incidență mai mare de infiltrate miliare, limfadenopatie și meningită, dar leziunile cutanate sunt rare.

B. Date de laborator

În coccidioidomicoza primară, pot fi prezente leucocitoză moderată și eozinofilie. Testele serologice sunt utile pentru diagnostic și prognostic. Testul de imunodifuzie-precipitină în tub detectează anticorpi IgM și contribuie la diagnostic în stadiile incipiente ale acestei boli. O concentrație de fixare a complementului de IgG în continuă creștere (>1:16) sugerează o boală diseminată; valorile de fixare a complementului pot fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua eficacitatea tratamentului. Concentrația serică de fixare a complementului poate fi scăzută atunci când este prezentă meningita, dar fără implicare diseminată în altă parte. La persoanele cu coccidioidomicoză asociată HIV, rata fals-negativă poate ajunge până la 30%.

Prezența anticorpilor fixatori ai complementului în lichidul cefalorahidian (LCR), găsită în peste 90% din cazuri, este diagnostică pentru meningita *cu Coccidioides* . Constatările LCR includ creșterea limfocitozei și scăderea nivelului de glucoză. Culturile din acest lichid sunt pozitive în aproape 30% din cazurile de meningită. Sferule umplute cu endospori pot fi găsite în biopsiile de țesuturi moi și osoase; deși nu sunt infecțioase, acestea se dezvoltă în artroconidii extrem de contagioase atunci când sunt cultivate. Hemoculturile sunt rareori pozitive. A fost dezvoltat un test antigenic urinar pentru coccidioidomicoză, similar cu cel pentru histoplasmoză; cu toate acestea, acest test este reactiv încrucișat cu aceste două boli.

C. Imagistică

Constatările radiografice variază, dar infiltratele pulmonare nodulare și în zone neuniforme, precum și subțierea pereților cavității, sunt cele mai frecvente. Limfadenopatia hilară poate fi observată în bolile focale; limfadenopatia mediastinală sugerează diseminare. Pot fi prezente și revărsate pleurale și leziuni litice osoase legate de complicații ale țesuturilor moi.

► Tratament

Tratamentul simptomatic general se administrează după cum este necesar în bolile limitate la torace și fără dovezi de progresie. În cazul afectării pulmonare sau extrapulmonare progresive,

Se utilizează amfotericină B intravenoasă, deși în cazurile ușoare se pot utiliza și azoli (Capitolul 30). Durata tratamentului este determinată de reducerea titrurilor de fixare a complementului și de un răspuns clinic favorabil. În meningită, tratamentul se face de obicei cu doze mari de fluconazol oral (400 până la 800 mg/zi), deși unii medici utilizează administrarea zilnică lombară sau intratecală de amfotericină B, cu doze crescătoare până la 1 până la 1,5 mg pe zi sau în cazurile rezistente la fluconazol. Tratamentul sistemic cu amfotericină B, 0,6 mg/kg pe zi intravenos, nu este suficient de unul singur în cazurile de afectare meningeană; prin urmare, se administrează concomitent cu tratamentul intratecal. Voriconazolul sau posaconazolul pot fi alternative la tratamentul intratecal cu amfotericină B la pacienții care nu răspund la fluconazol. Odată ce pacientul este stabil clinic, tratamentul oral cu un azol, de obicei pe viață, este alternativa recomandată la amfotericină B intratecală.

Itraconazolul, în doză de 400 mg/zi, administrat oral, divizat în două doze, sau fluconazolul, în doză de 200 până la 400 mg/zi, administrat oral, într-o singură doză, trebuie utilizat pentru formele care afectează toracele, oasele și țesuturile moi; cu toate acestea, tratamentul trebuie continuat timp de șase luni sau mai mult după ce boala devine inactivă pentru a preveni recurența. Răspunsul la măsurile terapeutice trebuie monitorizat prin răspunsul clinic și reducerea progresivă a titrurilor serice de fixare a complementului.

În cazurile de cavități gigante infectate sau rupte, uneori este indicată chirurgia toracică. Drenajul chirurgical este necesar pentru tratamentul abceselor de țesuturi moi și al afectării osoase. Amfotericină B, 1 mg/kg/zi intravenos, este recomandată după manipularea chirurgicală extinsă a țesutului infectat până când boala devine inactivă, după care se poate continua administrarea unui medicament azolic.

► Prognoză

Prognosticul este bun la pacienții cu boală limitată, dar cavitățile pulmonare persistente pot duce la complicații precum hemoptizia sau ruptura cu piopneumotorax. Nodulii, cavitățile și resturile fibrotice rareori progresează după perioade prelungite de stabilitate sau regresie. La persoanele cu coccidioidomicoză, trebuie efectuate ajustări seriale ale fixării complementului după tratament; creșterea concentrațiilor necesită reinstituirea schemei terapeutice, deoarece sunt probabile recurențele. Complicațiile tardive ale sistemului nervos central în meningită, cu tratament adecvat, includ vasculita cerebrală și hidrocefalia, care pot necesita o procedură de șunt. Fără tratament, formele diseminate și meningeale au încă rate de mortalitate >50%.

Adam R.D. și colab. Spectrul și prezentarea coccidioidomicozei diseminate . Am J Med. 2009 august;122(8):770-7. [PMID: 19635278]
Ampel NM. Coccidioidomicoza: o trecere în revistă a progreselor recente. Clin Chest Med. 2009 iunie;30(2):241-51. [PMID: 19375631]
Blair JE. Meningita coccidioidă: actualizare privind epidemiologia, caracteristicile clinice , diagnosticul și gestionarea. Curr Infect Dis Report. Iulie 2009; 11(4):289-95. [PMID: 19545498]

PNEUMOCISTOZĂ
Pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci)*

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Febră, dispnee, tuse neproductivă.
► Boală interstițială difuză bilaterală, fără limfadenopatie hilară la radiografia toracică.
► În multe cazuri, crepituri bibasilare la auscultație; în altele, nu există manifestări.
► Scăderea presiunii parțiale a oxigenului.
► Prezența *P. jiroveci* în spută, lichidul de lavaj bronhoalveolar sau țesutul pulmonar.

► Generalități

Pneumocystis jiroveci (specia de *Pneumocystis* care afectează oamenii) are o distribuție la nivel mondial. Deși boala simptomatică cauzată de acest microorganism este mai puțin frecventă în populația generală, testele serologice indică faptul că infecțiile asimptomatice au apărut la majoritatea oamenilor încă din copilărie. Infecția manifestă este pneumonia interstițială acută cu celule plasmatice, care apare cel mai frecvent în două grupuri: 1) ca o epidemie de infecție primară la sugarii prematuri, debilitați sau marasmici spitalizați în țările în curs de dezvoltare și 2) ca cazuri sporadice la copiii mai mari și adulții cu imunitate celulară anormală sau afectată. Afecțiunea apare aproape întotdeauna la pacienții cu cancer sau malnutriție și debilitare severă; la persoanele tratate cu medicamente imunosupresoare sau citotoxice sau radioterapie pentru transplant de organe și cancer; și cel mai adesea la pacienții cu SIDA (Capitolul 31).

Modul de transmitere în infecția primară este necunoscut , dar dovezile sugerează transmiterea pe cale aeriană. În urma infecției primare asimptomatice, microorganismele latente și aparent inactive sunt distribuite rar în alveole. Rămâne neclar dacă infecția acută la copiii mai mari și la adulți se datorează unei noi infecții sau reactivării infecției latente, deși ambele mecanisme contribuie probabil.

Până la 80% dintre pacienții cu SIDA care nu primesc profilaxie dezvoltă *pneumonie cu Pneumocystis,* o cauză majoră de deces. Incidența acesteia crește direct proporțional cu scăderea numărului de celule CD4 și aproape toate cazurile apar când numărul este <200/µL. La persoanele fără SIDA care primesc terapie imunosupresoare, simptomele apar adesea după ce administrarea de glucocorticoizi este redusă treptat sau întreruptă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

De obicei, manifestările sunt limitate la boli pulmonare parenchimatoase; afectarea extrapulmonară este mai puțin frecventă . În prezentările sporadice ale bolii mediate celular și imun, debutul este brusc, cu febră, tahipnee, dispnee și, cel mai adesea, tuse neproductivă. Manifestările fizice pulmonare pot fi ușoare și disproporționate față de severitatea bolii și constatările radiografice; mulți pacienți au crepitații bibazilare, dar alții nu. Fără tratament, evoluția este una de deteriorare rapidă și deces. Pacienții adulți se pot prezenta cu pneumotorax spontan, de obicei cei care au avut crize anterioare sau primesc profilaxie cu pentamidină nebulizată. Persoanele cu SIDA prezintă adesea alte semne ale bolii mediate de HIV, inclusiv febră, oboseală și pierdere în greutate cu săptămâni sau luni înainte de debutul bolii.

B. Teste de laborator

Radiografiile toracice arată cel mai adesea infiltrare difuză „interstițială", care poate fi eterogenă, miliară sau în porțiuni incipiente. Sunt posibile și consolidarea difuză sau focală, modificările chistice, nodulii sau cavitațiile în interiorul nodulilor.

Nu se observă revărsat pleural. La aproximativ 5 până la 10% dintre pacienții cu *pneumonie cu Pneumocystis,* radiografiile toracice sunt normale. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție a toracelui poate fi foarte sugestivă pentru afectarea *P. jiroveci ,* ajutând la distingerea acesteia de alte cauze de pneumonie .

Determinările gazelor sanguine arteriale arată hipoxemie și hipocapnie, dar pot fi normale; cu toate acestea, desaturația rapidă apare la persoanele care au făcut exerciții fizice înainte de recoltarea probei. Creșterile izolate sau concentrațiile crescute de lactat dehidrogenază serică sunt foarte sensibile, dar nu specifice, pentru *P. jiroveci.* Testele serologice sunt inutile pentru diagnostic, dar mai multe studii sugerează că concentrațiile crescute de (1,3)-[1,3]-glican oferă o sensibilitate și o specificitate adecvate pentru diagnosticul pneumoniei cu Pneumocystis . Diagnosticul specific depinde de demonstrarea morfologică a microorganismului (care nu poate fi cultivat) în probele clinice folosind coloranți specifici. Ocazional, se pot obține probe adecvate prin recoltarea indusă de spută, pentru care pacienții sunt rugați să inhaleze o soluție hipertonică nebulizată (3%) folosind un dispozitiv cu ultrasunete. Probele sunt apoi colorate cu Giemsa sau cu colorant de argint cu metenamină, care permite identificarea chisturilor. Utilizarea anticorpilor monoclonali cu imunofluorescență a crescut sensibilitatea diagnosticului. Tehnicile alternative pentru obținerea unei probe includ lavajul bronhoalveolar (sensibilitate de 86 până la 97%), urmat de biopsie pulmonară transbronșică (85 până la 97%), dacă este necesar. Biopsia pulmonară deschisă și biopsia pulmonară cu ac sunt rareori efectuate, dar uneori sunt necesare pentru a diagnostica o formă granulomatoasă de *pneumonie cu Pneumocystis.*

► Tratament

Vezi Tabelul 31-5. Tratamentul empiric pentru pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci trebuie inițiat* dacă se suspectează această boală pe baza manifestărilor clinice. Cu toate acestea, la pacienții cu sau fără SIDA care au o formă ușoară până la moderată a formei, continuarea măsurilor terapeutice trebuie să se bazeze pe un diagnostic confirmat, din cauza suprapunerii clinice cu alte infecții, a toxicității tratamentului și a posibilei coinfecții cu alte microorganisme infecțioase. La acești pacienți, agentul preferat este trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ *) administrat oral* , datorită costului său redus și biodisponibilității excelente. Pacienții cu greață și vărsături sau diaree refractară trebuie să primească trimetoprim-sulfametoxazol intravenos până când pot tolera administrarea orală. Impactul rezistenței *Pneumocystis* la trimetoprim-sulfametoxazol este necunoscut, deși au fost raportate rate crescute de mutație ale genei *DHFR* , care reglează rezistența la acest medicament . Cea mai bine studiată opțiune de a doua linie este o combinație de clindamicină cu primaquină, deși s-au utilizat și dapsonă-trimetoprim, pentamidină și atovaquonă. Tratamentul este continuat cu medicamentul selectat timp de cel puțin cinci până la zece zile înainte de a se lua în considerare o schimbare a medicației, deoarece febra, tahipneea și infiltratele pulmonare persistă timp de patru până la șase zile după inițierea schemei medicamentoase. Unele persoane prezintă o agravare tranzitorie a simptomelor în primele trei până la cinci zile, care poate fi legată de un răspuns inflamator în urma prezenței microorganismelor moarte sau pe cale de dispariție. Adăugarea timpurie de glucocorticoizi poate atenua acest răspuns (Capitolul 31). Unii medici preferă să trateze crizele de pneumonie cu Pneumocystis asociate cu SIDA timp de 21 de zile, mai degrabă decât cele 14 zile obișnuite recomandate pentru subiecții fără SIDA.

A. Trimetoprim-sulfametoxazol

Doza de trimetoprim este de 20 mg/kg (12 până la 15 mg/kg pot reduce efectele secundare fără a reduce eficacitatea), iar cea de sulfametoxazol este de 100 mg/kg, administrată oral sau intravenos în trei sau patru doze zilnice, timp de 14 până la 21 de zile. Pacienții cu SIDA prezintă o frecvență ridicată a reacțiilor de hipersensibilitate (aproape 50%), care pot include febră, erupții cutanate (uneori severe), stare generală de rău, neutropenie, hepatită, nefrită, trombocitopenie, hiperkaliemie și hiperbilirubinemie.

B. Clindamicină-primachină

Mai multe rapoarte demonstrează că trimetoprim-sulfametoxazolul este tratamentul ideal de primă linie pentru pneumonia *cu Pneumocystis* , spre deosebire de datele pentru alte medicamente. O meta-analiză sugerează că cel mai bun tratament de a doua linie este o combinație de clindamicină, 600 mg la fiecare 8 ore, și primaquină, 15 mg zilnic și că, în comparație cu pentamidina, oferă rezultate superioare. Primachina provoacă ocazional anemie hemolitică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD *).*

C. Isetionat de pentamidină

Utilizarea pentamidinei a scăzut pe măsură ce au fost studiate și alte medicamente. Acest medicament se administrează intravenos (de preferință) sau intramuscular, în doză unică de 3 mg (sare)/kg/zi, timp de 14 până la 21 de zile. Pentamidina induce reacții adverse la aproape 50% dintre pacienți. Pot apărea hipoglicemie (rareori evidentă clinic), hiperglicemie, hiponatremie și nefrotoxicitate întârziată cu hiperazotemie. Alte reacții adverse grave, cum ar fi anemia, trombocitopenia, aritmiile ventriculare și pancreatita fatală, sunt rareori observate. Nivelurile de glucoză din sânge trebuie monitorizate. Administrarea intravenoasă rapidă accidentală poate precipita hipotensiune arterială severă.

D. Atovaquonă

Administrația *pentru Alimente și Medicamente din SUA* (FDA) a aprobat atovaquona pentru pacienții cu diabet zaharat ușor până la moderat care nu tolerează trimetoprim-sulfametoxazol sau pentamidină, însă s-au raportat eșecuri ale tratamentului în 15 până la 30% din cazuri. Reacțiile adverse ușoare sunt frecvente, dar nu există raportări de reacții adverse grave. Doza este de 750 mg la fiecare 8 ore timp de 21 de zile. Atovaquona trebuie administrată în timpul meselor bogate în grăsimi.

E. Alte droguri

Dapsona, în doză de 100 mg/zi, plus trimetoprim în doză de 15 mg/kg/zi, împărțită în trei doze pe zi, este o schemă alternativă de tratament oral pentru infecțiile ușoare până la moderate sau pentru tratamentul de întreținere după întreruperea tratamentului intravenos.

F. Prednison

Pe baza studiilor efectuate la pacienți cu SIDA, prednisonul este indicat pentru tratamentul pneumoniei moderate până la severe (când $PaO2_{la}$ internare este <70 mmHg sau saturația de oxigen este <90%) în combinație cu un regim antimicrobian. Doza de prednison este de 40 mg de două ori pe zi, pe cale orală, timp de cinci zile; ulterior, 40 mg/zi timp de cinci zile; și în final, 20 mg/zi până la finalizarea tratamentului. Rolul prednisonului la pacienții fără SIDA rămâne necunoscut, în special la cei ale căror simptome apar după

reducerea treptată a corticosteroizilor.

G. Îngrijire de susținere

Oxigenoterapia este indicată pentru menținerea saturației de oxigen la un nivel >90%, determinat prin pulsoximetrie.

► Prevenirea

pneumonia *cu Pneumocystis* la persoanele infectate cu HIV trebuie oferită atunci când numărul de celule CD4 este <200 celule/μL, procentul de CD4 este <14% sau când este prezentă pierdere în greutate sau candidoză orală (Tabelul 31-4). Profilaxia primară este frecvent utilizată la pacienții cu cancere hematologice și la pacienții cu transplant, deși caracteristicile clinice ale persoanelor cu aceste afecțiuni care ar beneficia de profilaxia cu Pneumocystis nu au fost clar definite . *Persoanele* cu antecedente de pneumonie cu Pneumocystis *ar trebui să primească* profilaxie secundară până când se obține un răspuns viral susținut la terapia antiretrovirală timp de cel puțin trei până la șase luni, cu un număr de celule CD4 >250 celule/μL.

► Prognoză

În absența unui tratament precoce sau adecvat, rata mortalității pentru pneumonia endemică infantilă *cu Pneumocystis* variază între 20 și 50%; pentru cazurile sporadice la persoanele imunocompromise, rata mortalității este de aproape 100%. Tratamentul precoce reduce această rată la aproximativ 3% în cazurile din copilărie și la 10 până la 20% la pacienții cu SIDA. Rata mortalității pentru pacienții cu alte tulburări de imunodeficiență rămâne la 30 până la 50%, probabil din cauza incapacității de a stabili un diagnostic la timp.

Desmet S și colab. (1,3)-beta-D glucanul seric ca instrument pentru diagnosticarea pneumoniei *cu Pneumocystis jirovecii* la pacienții cu virusul imunodeficienței umane sau malignitate hematologică. J Clin Micro. Decembrie 2009; 47(12):3871-4. [PMID: 19846641]

Kovacs JA și colab. Efectele asupra sănătății cauzate de *Pneumocystis:* o sută de ani de progrese în diagnostic și tratament. JAMA. 24 iunie 2009;301(24):2578-85. [PMID: 19549975]

Krajicek BJ și colab. Pneumonia *cu Pneumocystis* : concepte actuale în patogeneză , diagnostic și tratament. Clin Chest Med. 2009 iunie;30(2):265-78. [PMID: 19375633]

CRIPTOCOCOZĂ

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Cauză mai frecventă a meningitei micotice.

► Factori predispozanți: chimioterapie pentru cancer hematologic , boala Hodgkin, tratament cu corticosteroizi, pacienți transplantați, tratament cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală, infecția cu HIV.

► Simptome de cefalee și alterarea stării mentale; ocazional , se observă meningism, deși rar la pacienții infectați cu HIV.

► Demonstrarea antigenului polizaharidic capsular pentru diagnostic în lichidul cefalorahidian; 95% dintre pacienții infectați cu HIV și cei cu transplant de organe solide au, de asemenea, un rezultat pozitiv pentru antigenul seric.

► Generalități

Criptococoza este cauzată în principal de *Cryptococcus neoformans,* o drojdie încapsulată care se găsește la nivel mondial în sol și excremente uscate de porumbel . *Cryptococcus gattii* este o specie strâns înrudită, care provoacă boli și la oameni, deși afectează în principal persoanele cu sistem imunitar normal. Recent, a fost identificată ca o cauză principală a criptococozei în regiunea Pacificului de Nord-Vest din Statele Unite și poate provoca o formă mai severă a bolii în comparație cu *C. neoformans.*

Infecțiile se dobândesc prin inhalare. În plămâni, infecția poate rămâne localizată, se poate vindeca sau se poate răspândi. Toate indiciile arată că pneumonia criptococică apare rar la persoanele cu imunitate normală. Boala pulmonară progresivă și diseminarea apar de obicei în prezența imunodeficienței celulare, inclusiv în cancerele hematologice aflate sub tratament, boala Hodgkin, terapia pe termen lung cu corticosteroizi, transplantul de organe solide, tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală și infecția cu HIV.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Boala pulmonară variază de la prezența unor noduli simpli până la infiltrarea masivă, ducând la insuficiență respiratorie. Forma diseminată poate afecta orice organ; cu toate acestea, predomină invazia sistemului nervos central. Cefaleea este aproape întotdeauna primul simptom al meningitei. Confuzia și alte modificări ale stării mentale, precum și afectarea nervilor cranieni, greața și vărsăturile, pot apărea pe măsură ce boala progresează. Rigiditatea nucală și semnele meningeale apar în aproximativ 50% din cazuri, dar sunt neobișnuite la persoanele infectate cu HIV. Hidrocefalia comunicantă poate complica evoluția bolii. Infecția *cu C. gattii se prezintă adesea cu semne neurologice care sugerează leziuni cu efect de masă. Infecția cutanată primară cu C. neoformans* poate semăna cu celulita bacteriană, în special la pacienții imunocompromiși. Agravarea clinică legată de îmbunătățirea stării imunitare a fost raportată la persoanele cu criptococoză și infecție cu HIV subiacentă sau un transplant recent. Această entitate patologică este cunoscută sub numele de sindrom inflamator de reconstituire imună (IRIS *).*

B. Date de laborator

Bolile tractului respirator se diagnostichează prin cultivarea secrețiilor sau a lichidului pleural. Dacă se suspectează o boală meningeală, puncția lombară este procedura de diagnostic. Constatările lichidului cefalorahidian includ creșterea presiunii de intrare, pleocitoză variabilă, niveluri crescute de proteine și scăderea glucozei, deși până la 50% dintre pacienții HIV-pozitivi nu prezintă pleocitoză. Antigenul capsular criptococic, împreună cu o cultură pozitivă, stabilește diagnosticul în până la 90% din cazuri. Pacienții HIV-pozitivi au antigenul atât în lichidul cefalorahidian, cât și în plasmă, iar bolile extrameningeale (plămâni, sânge sau tract genito-urinar) sunt frecvente. La persoanele HIV-pozitive, antigenul criptococic seric este, de asemenea, un test sensibil pentru meningită, care este pozitivă în aproximativ 95% din cazuri. Imagistica prin rezonanță magnetică este mai sensibilă decât tomografia computerizată pentru identificarea anomaliilor din sistemul nervos central, cum ar fi criptococoamele.

► Tratament

Din cauza eficacității reduse și a apariției rezistenței, tratamentul inițial cu un azol nu este recomandat pentru tratarea meningitei criptococice acute. Prin urmare, amfotericină B este utilizată în doză de 0,7 până la 1 mg/kg/zi intravenos timp de 14 zile, urmată de opt săptămâni de fluconazol în doză de 400 mg zilnic, pe cale orală.

Acest regim a fost extrem de eficient, obținând răspunsuri clinice și sterilizarea lichidului cefalorahidian la aproximativ 70% dintre pacienți. Adăugarea de flucitozină a fost asociată cu o creștere a supraviețuirii, dar toxicitatea este frecventă. Flucitozina se administrează oral în doză de 100 mg/kg/zi, împărțită în patru doze egale la fiecare 6 ore. Parametrii hematologici trebuie monitorizați îndeaproape în timpul tratamentului cu acest medicament. Adesea, sunt necesare puncții lombare multiple sau chiar un șunt ventricular pentru a reduce presiunea lichidului cefalorahidian sau pentru a aborda o potențială complicație a hidrocefaliei. Incapacitatea de a rezolva presiunea intracraniană crescută este o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate. Indicatorii pentru întreruperea tratamentului cu amfotericină B și inițierea substituției cu fluconazol administrat oral includ: un răspuns clinic favorabil (scăderea temperaturii; ameliorarea durerilor de cap, grețurilor, vărsăturilor și a stării mentale); îmbunătățirea concentrației de antigene criptococice în lichidul cefalorahidian; și, cel mai important, o cultură negativă din lichidul cefalorahidian.

O abordare similară este rezonabilă pentru pacienții cu meningită criptococică în absența SIDA, deși rata mortalității este considerabil mai mare. Preparatele lipidice de amfotericină B par să aibă o eficacitate echivalentă, cu o nefrotoxicitate mai mică. Tratamentul este aproape întotdeauna continuat până când culturile din lichidul cefalorahidian devin negative, iar concentrațiile de antigen din lichidul cefalorahidian sunt sub 1:8.

Terapia antifungică de întreținere este importantă după o criză acută la persoanele cu infecție cu HIV, deoarece în caz contrar rata de recurență este >50%. Fluconazolul, 200 mg/zi, este regimul ideal de întreținere, cu o scădere de aproape 10 ori a ratei de recurență comparativ cu placebo și o scădere de trei ori comparativ cu amfotericină B săptămânală la persoanele al căror lichid cefalorahidian a fost sterilizat prin terapie de inducție. După tratamentul cu succes al meningitei criptococice, profilaxia secundară cu fluconazol poate fi întreruptă la pacienții cu SIDA care prezintă un răspuns satisfăcător la terapia antiretrovirală (de exemplu, număr de CD1+ >100 până la 200 celule/µL timp de cel puțin șase luni). Medicii care tratează pacienți fără SIDA au demonstrat o tendință în ultimii ani de a prescrie un singur tratament (de exemplu, șase până la 12 luni) cu fluconazol ca terapie de întreținere după tratamentul adecvat al bolii acute. Ghidurile publicate recent sugerează că este o opțiune viabilă.

► Prognoză

Factorii care indică un prognostic nefavorabil includ activitatea afecțiunilor predispozante, vârsta înaintată, insuficiența organelor, absența pleocitozei în lichidul cefalorahidian, concentrația inițială ridicată de antigene în ser sau lichidul cefalorahidian, deteriorarea stării mentale, creșterea presiunii intracraniene și prezența unei boli în afara sistemului nervos.

Bicanic T și colab. Amfotericină B în doze mari cu flucitozină pentru tratamentul meningitei criptococice la pacienții infectați cu HIV: un studiu randomizat. Clin Infect Dis. Iulie 2008;47(1):123-30. [PMID: 18505387]

Datta K și colab. Răspândirea *Cryptococcus gattii* în regiunea Pacificului de Nord-Vest a Statelor Unite. Emerg Infect Dis. 2009 august;15(8):1185-91. [PMID: 19757550]

Shirley RM și colab. Boala pulmonară criptococică. Curr Opin Pulm Med. 2009 mai;15(3):254-60. [PMID: 19352182]

ASPERGILOZĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Este cea mai frecventă cauză a infecțiilor fungice invazive la pacienții cu transplant de organe sau cu celule primordiale.
- Factori predispozanți: leucemie, transplant de măduvă osoasă sau de organe, infecție cu HIV în stadiu avansat.
- Plămânii, sinusurile și sistemul nervos central sunt cele mai frecvent afectate zone.
- Demonstrarea prezenței galactomananului sau D -glucanului p în ser sau în alte probe contribuie la diagnosticarea și tratamentul precoce.

► Generalități

Aspergillus fumigatus este cauza frecventă a aspergilozei, deși multe specii *de Aspergillus* pot provoca o gamă largă de afecțiuni. Plămânii, sinusurile și creierul sunt organele cel mai frecvent afectate. Boala clinică rezultă dintr-un răspuns imun anormal sau o invazie tisulară.

► Manifestări clinice

A. Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Acest tip de aspergiloză apare la pacienții cu astm preexistent care prezintă agravarea bronhospasmului și infiltrate pulmonare tranzitorii însoțite de eozinofilie, concentrații mari de IgE și precipitine IgG specifice *Aspergilusului* în sânge. De asemenea, poate fi complicată de fibroză chistică.

B. Aspergiloza invazivă

La adulții fără modificări ale stării imunitare sau cu imunosupresie minoră, pot fi observate manifestări invazive, inclusiv **sinuzită cronică** , colonizare anterioară a cavităților pulmonare (**aspergilom**) și aspergiloză pulmonară necrozantă cronică.

1. Sinuzită. Starea sinusurilor paranazale este de obicei diagnosticată prin histopatologie după ce pacienții cu forma cronică a bolii sunt supuși unei intervenții chirurgicale.

2. Aspergiloame. Aspergiloamele pulmonare apar atunci când - Aspergillus proliferează în leziuni pulmonare preexistente. Acestea pot fi identificate întâmplător în studiile radiografice, dar se pot prezenta și cu hemoptizie semnificativă .

3. Aspergiloză necrozantă cronică. Această manifestare invazivă este o boală relativ rară, care apare la persoanele cu un anumit grad de afectare imunitară; are o evoluție prelungită în comparație cu forma acută invazivă a bolii. Fibroza și formarea de carii pot fi proeminente.

4. Aspergiloza invazivă letală. Aspergiloza invazivă severă apare aproape întotdeauna la persoanele cu imunodeficiență evidentă, în special la cele care au primit transplant de măduvă osoasă; la cele cu neutropenie severă și prelungită, precum și la pacienții cu boală granulomatoasă cronică. Factorii de risc la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice includ citopeniile, administrarea de corticosteroizi, supraîncărcarea cu fier, infecția cu citomegalovirus și boala grefă-contra-gazdă. Cea mai frecventă formă este afectarea pulmonară, cu infiltrate în porțiuni mici care duc la pneumonie necrozantă severă. De asemenea, apare boala sinusală invazivă. Infarctul tisular este adesea observat pe măsură ce microorganismul crește în vasele de sânge; semnele sugestive pentru acest lucru includ dezvoltarea durerii toracice pleuritice și creșterea nivelului seric de lactat dehidrogenază. Diseminarea hematogenă către sistemul nervos central, piele și alte organe poate apărea în orice moment. Diagnosticul precoce și inversarea oricărei imunosupresii corectabile sunt esențiale. Hemoculturile au un randament foarte scăzut. Detectarea galactomananului prin test imunosorbent legat de enzime, test D-glucan sau ambele a fost utilizată pentru diagnosticarea precoce a bolilor invazive, deși trebuie efectuate teste multiple. Nivelurile mai ridicate de galactomanan sunt asociate cu o mortalitate mai mare. Există rapoarte de rezultate fals pozitive pentru galactomanan la pacienții care primesc antibiotice beta-lactamice. Izolarea *Aspergillus* din secrețiile pulmonare nu implică întotdeauna o boală invazivă, deși valoarea sa predictivă pozitivă crește odată cu imunosupresia mai avansată. Prin urmare, pentru a stabili un diagnostic definitiv, este necesar să se demonstreze prezența *Aspergillus* în țesut sau cultură dintr-un loc care ar trebui să fie steril. CT-ul toracic prezintă uneori constatări care sugerează foarte mult aspergiloza invazivă (de exemplu, „semnul halo").

► Prevenirea

Rata ridicată a mortalității și dificultatea diagnosticării aspergilozei invazive îi determină adesea pe medici să inițieze tratamentul profilactic la persoanele cu imunosupresie profundă. Cele mai bine studiate medicamente includ fluconazolul, itraconazolul, voriconazolul și posaconazolul, deși criteriile de selecție a pacienților și a medicamentelor nu sunt încă bine definite. Utilizarea pe scară largă a derivaților de azoli cu spectru larg ridică îngrijorări din cauza apariției bolilor invazive cauzate de ciuperci extrem de rezistente.

► Tratament

A. Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Pentru exacerbările acute, prednisonul oral se inițiază cu o doză de 1 mg/kg zilnic, apoi se reduce treptat pe parcursul a câteva luni. Itraconazolul, în doză de 200 mg zilnic, timp de 16 săptămâni, pare să îmbunătățească funcția pulmonară și să reducă necesarul de corticosteroizi la acești pacienți, deși voriconazolul este probabil să devină în curând medicamentul oral preferat.

B. Aspergiloza invazivă

1. Sinuzită. Acești pacienți vor necesita, probabil, cure prelungite de antifungice (itraconazol, 200 mg de două ori pe zi, timp de săptămâni până la luni), pe lângă debridarea chirurgicală.

2. Aspergilom. Cel mai eficient tratament pentru aspergilomul simptomatic este încă rezecția chirurgicală.

3. Aspergiloză necrozantă cronică. Criterii recente sugerează un anumit beneficiu al tratamentului oral prelungit cu itraconazol.

4. Aspergiloză invazivă care pune viața în pericol. Atunci când diagnosticul de aspergiloză este probabil bazat pe date clinice sau poate fi demonstrat prin teste de laborator, inițierea rapidă a voriconazolului și a dozelor mari de amfotericină B sau caspofungină poate salva vieți. Voriconazolul (6 mg/kg intravenos de două ori în prima zi, urmat de 4 mg/kg/zi) s-a dovedit a fi mai eficient, îmbunătățește supraviețuirea și are mai puține efecte adverse decât amfotericina B convențională atunci când este administrat ca terapie inițială pentru aspergiloza invazivă. Voriconazolul oral, în doză de 4 mg/kg la fiecare 12 ore, este fezabil atunci când infecția este mai ușoară.

Caspofungina (70 mg intravenos în prima zi, urmată de 50 mg zilnic) este aprobată pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienții care nu răspund la sau nu tolerează alte tratamente. Alte opțiuni includ micafungina (100 până la 150 mg/zi intravenos) și posaconazolul (200 mg oral la fiecare 6 ore). La pacienții grav bolnavi care nu răspund la terapia antifungică convențională, adăugarea de caspofungină la amfotericină B sau voriconazol poate fi utilă, deși lipsesc studiile clinice randomizate controlate. Debridarea chirurgicală se efectuează în general pentru sinuzită și există raportări tot mai mari de rezecție a leziunilor pulmonare, în special pentru tratamentul hemoptiziei care pune viața în pericol. Rata mortalității prin boli pulmonare sau diseminate la pacienții imunocompromiși rămâne cu mult peste 50%, în special la cei cu

o como medida descendente después del tratamiento intravenoso. Algunos expertos consideran que se deben utilizar preparaciones lipídicas de anfotericina B para aplicación intravenosa (3 a 5 mg/kg/día) en estos casos puesto que se toleran mejor y se pueden administrar a una dosis mayor.

neutropenie refractară.

Neofytos D și colab. Epidemiologia și rezultatele infecțiilor fungice invazive la pacienții adulți cu transplant de celule stem hematopoietice: analiza registrului Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance. Clin Infect Dis. 1 februarie 2009;48(3):265-73. [PMID: 19115967]
Riscilli BP și colab. Infecții pulmonare neinvazive *cu Aspergillus* . Clin Chest Med. 2009 iunie;30(2):315-35. [PMID: 19375638]
Segal BH. Aspergiloză. N Engl J Med. 30 aprilie 2009;360(18): 1870-84. [PMID: 19403905]
Walsh TJ și colab. Tratamentul aspergilozei: ghiduri de practică clinică ale Societății Americane de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. 1 februarie 2008;46(3):327-60. [PMID: 18177225]

MUCORMICOZĂ

Termenul „mucormicoză" (zigomicoză, ficomicoză) se aplică infecțiilor oportuniste cauzate de *Rhizopus, Mucor, Absidia* și *Cunninghamella.* Factorii predispozanți includ cancerul hematologic, transplantul de celule stem, transplantul de organe solide, cetoacidoza diabetică, boala renală cronică și tratamentul cu deferoxamină, corticosteroizi sau medicamente citotoxice. Aceste microorganisme apar în țesuturi sub formă de rețele de hife neseptate. Biopsia, împreună cu examinarea histologică, este întotdeauna necesară pentru a stabili diagnosticul; culturile sunt aproape întotdeauna negative. Poate apărea boala invazivă a sinusurilor paranazale, orbitelor și plămânilor. Boala diseminată apare la pacienții care au primit chimioterapie acută și profilaxie antifungică cu spectru larg. Un tratament prelungit cu doze mari de amfotericină B (1 până la 1,5 mg/kg zilnic intravenos) sau, de preferință, un preparat lipidic de amfotericină B trebuie inițiat devreme. Pe baza sensibilității *in vitro observate* și a raportărilor privind tratamentul de salvare cu succes, posaconazolul poate fi utilizat pentru a trata aceste infecții după controlul acut cu amfotericină B. Alți azoli nu au fost eficienți împotriva acestei infecții. Există dovezi limitate care să sugereze o activitate sinergică benefică atunci când amfotericină B este combinată cu caspofungină în tratamentul mucormicozei. În prezent, sunt în curs de desfășurare studii care evaluează utilitatea chelării fierului cu deferasirox. Controlul diabetului și al altor afecțiuni subiacente, împreună cu îndepărtarea periodică a țesutului necrotic, este esențial. Cu toate acestea, chiar dacă măsurile adecvate sunt instituite la timp, prognosticul este slab, cu o rată a mortalității de 30 până la 50% pentru varianta localizată și chiar mai mare pentru modalitatea diseminată.

Ibrahim AS și colab. Achiziția de fier: o nouă perspectivă asupra patogenezei și tratamentului mucormicozei. Curr Opinion Infect Dis. Decembrie 2008;21(6): 620-5. [PMID: 18978530]
Singh N și colab. Zigomicoza la pacienții cu transplant de organe solide: un studiu prospectiv, de tip caz-control, pentru a evalua riscurile de boală și prognosticul acesteia. J Infect Dis. 15 septembrie 2009;200(6): 1002-11. [PMID: 19659439]
Spellberg B și colab. Progrese recente în gestionarea mucormicozei: de la medic la patul pacientului. Clin Infect Dis. 15 iunie 2009;48(12):1743-51. [PMID: 19435437]

BLASTOMICOZĂ

Această infecție este de obicei contractată de bărbați în timpul muncii sau al activităților recreative în aer liber, în zone geografice bine definite din centrul, sudul și vestul Statelor Unite și Canada. Boala apare aproape întotdeauna la persoane fără tulburări imune.

Infecția pulmonară cronică este mai frecventă și poate fi asimptomatică. Când are loc diseminarea, leziunile se observă de obicei la nivelul pielii, oaselor și tractului genitourinar.

Cele mai frecvente simptome includ tuse, febră ușoară, dificultăți de respirație și dureri în piept. Acestea se pot remite sau pot progresa și pot include spută purulentă, pleurezie, febră, frisoane , pierdere în greutate și prostrație. Studiile radiografice, cum ar fi radiografiile toracice sau tomografia computerizată, pot releva consolidarea spațiului aerian sau mase.

În blastomicoza diseminată, aproape întotdeauna apar leziuni cutanate asemănătoare negilor. Oasele (de obicei coastele și vertebrele) sunt, de asemenea, frecvent afectate. Pot apărea și epididimită, prostatită și afectarea altor tracturi genito-urinare. În timp ce pacienții seropozitivi par să prezinte un risc ridicat de a contracta această boală, caz în care aceasta progresează adesea rapid cu diseminare.

Constatările de laborator includ de obicei leucocitoză și anemia, deși acestea sunt nespecifice. Microorganismul poate fi găsit în probe clinice, cum ar fi sputa expectorată sau țesuturi; poate apărea ca o celulă cu pereți groși, cu diametrul de 5 până la 20 µm, cu un singur mugure și o bază largă. Crește ușor în cultură. Testele serologice nu sunt încă standardizate. Testul antigenului urinar este disponibil, dar are o reactivitate încrucișată considerabilă cu *Histoplasma; prin urmare,* utilitatea sa în diagnostic și în evaluarea răspunsului la tratament este neclară .

În prezent, tratamentul ideal pentru bolile non-meningeale este itraconazolul, 200 până la 400 mg/zi, administrat oral, timp de cel puțin două până la trei luni, cu o rată de răspuns >80%. În cazurile severe, eșecuri terapeutice sau afectare a sistemului nervos central, se administrează amfotericină B, 0,7 până la 1,0 mg/kg/zi, intravenos (sau formularea lipidică a amfotericinei B).

Monitorizarea clinică a evoluției în raport cu recurențele se efectuează periodic, timp de mai mulți ani, astfel încât tratamentul să poată fi reluat sau instituit cu un alt medicament.

Chapman SW și colab. Ghiduri de practică clinică pentru gestionarea blastomicozei: actualizare din 2008 de către Societatea Americană de Boli Infecțioase. Clin Infect Dis. 15 iunie 2008;46(12): 1801-12. [PMID: 18462107]
McKinnell JA și colab. Blastomicoza: noi perspective asupra diagnosticului, prevenirii și tratamentului. Clin Chest Med. 2009 iunie;30(2):227-39. [PMID: 19375630]

PARACOCCIDIOIDOMICOZA (blastomicoza sudamericana)

Infecțiile *cu Paracoccidioides brasiliensis* au fost identificate doar la pacienții care locuiau în America Centrală, America de Sud sau Mexic. Perioadele asimptomatice prelungite permit pacienților să călătorească departe de regiunile endemice înainte de a întâmpina probleme clinice. Cele mai frecvente simptome sunt pierderea în greutate, disconfortul pulmonar sau ulcerațiile mucoase. Papulele cutanate sunt susceptibile de a se ulcera și de a crește, atât superficial, cât și în profunzime, în țesutul subcutanat. Diagnosticul diferențial include leishmanioza mucocutanată și sifilisul. Ulcerațiile coalescente extinse pot provoca în cele din urmă distrugerea epiglotei, a corzilor vocale și a uvulei. Poate apărea și extinderea la buze și față. Înghițirea solidelor și lichidelor este extrem de dureroasă; sunt posibile leziuni cutanate, de obicei pe față, cu un aspect variabil, poate cu un crater necrotic central și o margine dură, hiperkeratotică. Mărirea ganglionilor limfatici poate urma leziunilor mucocutanate, cu ulcerații și formarea de fistule; la unii pacienți, acesta este simptomul de prezentare. Poate fi prezentă și hepatosplenomegalia. Pacienții infectați cu HIV și paracoccidioidomicoză sunt mai predispuși la diseminare extrapulmonară și la o evoluție clinică mai rapidă a bolii.

o como medida descendente después del tratamiento intravenoso. Algunos expertos consideran que se deben utilizar preparaciones lipídicas de anfotericina B para aplicación intravenosa (3 a 5 mg/kg/día) en estos casos puesto que se toleran mejor y se pueden administrar a una dosis mayor.

Datele de laborator sunt nespecifice. Serologia prin imunodifuzie este pozitivă în 98% din cazuri. Titrurile de fixare a complementului se corelează cu progresia bolii și scad atunci când se inițiază un tratament eficient. Ciuperca se găsește în probele clinice sub forma unei celule sferice care se poate extinde prin înmugurire. Dacă examinarea directă a secrețiilor nu evidențiază microorganismul, o biopsie colorată cu Gomori poate fi utilă.

Tratamentul de elecție este itraconazolul, în doză de 100 mg administrat oral de două ori pe zi, care produce un răspuns clinic în prima lună de tratament și obține un control eficient după două până la șase luni. Voriconazolul, în doză de 200 mg administrat oral de două ori pe zi, pare a fi la fel de eficient ca itraconazolul. Amfotericina B intravenoasă este medicamentul de elecție pentru infecțiile severe și care pun viața în pericol.

Ameen M și colab. Progrese în paracoccidioidomicoză. Clin Exp Dermatol. 23 octombrie 2009. [Publicare electronică înainte de tipărire] [PMID: 19874328]
Morejon KM și colab. Paracoccidioidomicoza la pacienții infectați și neinfectați cu virusul imunodeficienței umane: un studiu caz-control. Am J Trop Med Hyg. 2009 Mar;80(3):359-66. [PMID: 19270282]

SPOROTRIHOZĂ

Sporotricoza este o infecție fungică cronică cauzată de *Sporothrix schenckii.* Are o distribuție la nivel mondial; majoritatea

Cea mai frecventă formă de sporotricoză începe cu un nodul subcutanat dur, nedoloros, care apoi aderă la pielea supraiacentă și se ulcerează. În câteva zile sau săptămâni, noduli similari apar de-a lungul vaselor limfatice care drenează zona, care pot, de asemenea, să ulcereze.

Sporotricoza diseminată este rară la persoanele cu un sistem imunitar normal, dar se poate manifesta prin afectare extinsă a pielii, plămânilor, oaselor, articulațiilor și sistemului nervos central la persoanele imunocompromise, în special la cele cu SIDA și care abuzează de alcool.

Culturile sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului. Testele de anticorpi sunt utile pentru diagnosticarea bolilor diseminate, în special a meningitei.

Itraconazolul, administrat oral în doze de 200 până la 400 mg pe zi, timp de câteva luni, este în prezent tratamentul ideal pentru boala localizată și pentru unele cazuri mai ușoare de formă diseminată. Terbinafina, administrată în doză de 500 mg la fiecare 12 ore, pare a fi, de asemenea, eficientă în boala limfocutanată. Amfotericină B intravenoasă, administrată în doză de 1 până la 2 g, este utilizată în infecțiile sistemice severe. Măsurile chirurgicale sunt în general contraindicate, cu excepția simplei aspirații a nodulilor secundari. Afectarea articulară poate necesita artrodeză.

Prognosticul este bun pentru sporotricoza limfocutanată; afectările pulmonare, articulare și diseminate răspund mai puțin favorabil.

Francesconi G și colab. Terbinafină (250 mg/zi): un tratament eficient și sigur al sporotricozei cutanate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 noiembrie;23(11):1273-6. [PMID: 19573026]

INFECCIONES POR *PENICILLIUM MARNEFFEI*

Penicillium marneffei este o ciupercă dimorfă endemică în Asia de Sud-Est, care provoacă micoză sistemică la gazdele sănătoase și la persoanele imunocompromise. Au fost raportate cazuri de infecție diseminată la călătorii cu SIDA avansată care se întorc din Asia de Sud-Est. Manifestările clinice includ febră, erupție papulară umbilicală generalizată, limfadenopatie, tuse și diaree. Diagnosticul se stabilește prin identificarea ciupercii în frotiuri, probe histopatologice sau culturi atunci când produce un pigment roșu caracteristic. Cele mai bune locuri pentru izolarea fungică sunt pielea, sângele, măduva osoasă, tractul respirator și ganglionii limfatici. În regiunile endemice, testele de antigen și anticorpi au fost rafinate. Pacienții cu micoză ușoară până la moderată pot fi tratați cu itraconazol, 400 mg împărțit în două doze zilnice, pe cale orală, timp de opt săptămâni. Amfotericină B, într-o doză de 0,5 până la 0,7 mg/kg zilnic, administrată intravenos, este medicamentul de elecție pentru infecția severă și trebuie continuată până când pacienții au un răspuns clinic satisfăcător, moment în care se poate utiliza itraconazol. Deoarece rata de recurență după un tratament cu succes este de 30%, terapia de întreținere cu itraconazol în doză zilnică de 200 până la 400 mg, administrată oral, trebuie prescrisă pe termen nelimitat, până la reconstituirea sistemului imunitar al pacientului.

CROMOBLASTOMICOZĂ (cromomicoză)

Cromoblastomicoza este o infecție tropicală cronică cu o - componentă predominant cutanată, care afectează în mod obișnuit tinerii fermieri de sex masculin. Este cauzată de mai multe tipuri de mucegai negru strâns înrudite; cele mai frecvente sunt *Cladophialophora carrionii* și *Fonsecaea pedrosoi.*

Leziunile sunt aproape întotdeauna secundare rănilor înțepătoare ; apar în principal la nivelul extremităților inferioare și progresează lent. Leziunea începe ca o papulă sau un ulcer. După luni sau ani, papulele se transformă în noduli proeminenti, verucoși, papilomatoși și vegetanți. Leziunile satelite pot apărea de-a lungul vaselor limfatice, probabil din cauza unei infecții bacteriene secundare. Elefantioza este posibilă.

Ciuperca apare sub formă de celule maronii, cu pereți groși, sferice, uneori septate, în puroi sau preparate de răzuire a pielii colorate cu hidroxid de potasiu, care sunt foarte sensibile pentru diagnostic. Tipul de reproducere identificat în cultură determină specia.

Itraconazolul, administrat oral în doze de 200 până la 400 mg/zi, timp de șase până la 18 luni, atinge o rată de răspuns de 65%. Această rată poate fi îmbunătățită prin adăugarea de flucitozină, 100 până la 150 mg/kg/zi, administrată oral, în patru doze. Terbinafina, 500 mg/zi, poate avea o eficacitate similară cu itraconazolul. Criochirurgia este benefică doar pentru leziunile mai mici sau în combinație cu itraconazol pentru cele mai mari.

Queiroz-Telles F și colab. Cromoblastomicoza: o prezentare generală a manifestărilor clinice, diagnosticului și tratamentului. Med Mycol. 2009 Feb;47(1): 3-15. [PMID: 19085206]
Ranawaka RR și colab. Cromoblastomicoză: tratament combinat cu terapie pulsată cu itraconazol și crioterapie cu azot lichid. Int J Dermatol. 2009 Apr;48(4):397-400. [PMID: 19335426]

MICETOM (maduromicoză și actinomietom)

Micetomul este o infecție locală cronică, distructivă, cu progresie lentă, care afectează picioarele și începe în țesuturile subcutanate (adesea în urma unui traumatism localizat); apoi se răspândește la structurile adiacente. Maduromicoza (cunoscută și sub numele de eumicetom) este un micetom cauzat de ciuperci adevărate și microorganisme filogenetic diverse. Micetomul actinomicotic rezultă din *Nocardia* și *Actinomadura.* Boala începe ca o papulă, un

o como medida descendente después del tratamiento intravenoso. Algunos expertos consideran que se deben utilizar preparaciones lipídicas de anfotericina B para aplicación intravenosa (3 a 5 mg/kg/día) en estos casos puesto que se toleran mejor y se pueden administrar a una dosis mayor.

nodul sau un abces care progresează lent pe parcursul a lunilor până la ani, formând abcese multiple și tracturi sinusale care se ramifică în planurile tisulare profunde. Infecția bacteriană secundară poate duce la ulcere deschise mari. Radiografiile pot arăta modificări distructive la nivelul osului subiacent. Colorația Gram a țesuturilor relevă hife fine, ramificate în micetomul actinomicotic. Hife mai mari se observă în micetomul fungic. Speciile cauzatoare sunt adesea identificate prin culoarea caracteristică a granulelor din țesuturile infectate.

Prognosticul este bun pentru pacienții cu actinomicetom, deoarece acesta răspunde bine la sulfonamide și sulfone, în special dacă este tratat din timp. S-a raportat eficacitate cu trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg oral la fiecare 12 ore, sau dapsonă, 100 mg la fiecare 12 ore după mese. Streptomicina, 14 mg/kg/zi intramuscular, poate fi utilă în prima lună de tratament. Toate medicamentele orale trebuie administrate timp de câteva luni și continuate pentru perioade similare după vindecarea clinică pentru a preveni recurența. Debridarea promovează vindecarea.

Prognosticul pentru maduromicoză este rezervat, deși debridarea chirurgicală combinată cu tratamentul prelungit cu itraconazol poate obține o rată de răspuns de 70%. Diferiții agenți cauzali pot răspunde diferit la antifungice, ceea ce face ca rezultatele culturilor să fie neprețuite. În cazurile foarte avansate, este necesară amputarea.

Garnica M și colab. Micoze dificile ale pielii: progrese în epidemiologia și gestionarea eumicetomului, feohifomicozei și cromoblastomicozei. Curr Opinion Infect Dis. Decembrie 2009;22(6):559-63. [PMID: 19773651]

ALTE INFECȚII OPORTUNISTE DIN CAUZA MUCEGAIULUI

Ciupercile considerate odinioară colonizatori inofensivi , cum ar fi *Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum), Scedosporium prolificans, Fusarium, Paecilomyces, Trichoderma longibrachiatium* și *Trichosporon* , au reapărut ca agenți patogeni importanți la persoanele imunocompromise, adesea la cele tratate pentru cancere hematopoietice și la cele care primesc profilaxie antifungică cu spectru larg. Infecția poate fi localizată la nivelul pielii, plămânilor sau sinusurilor sau se poate prezenta într-o formă diseminată cu leziuni multiple ale organelor. Fuzarioza trebuie suspectată la persoanele sever imunocompromise care dezvoltă multiple leziuni cutanate dureroase; hemoculturile sunt adesea pozitive. Infecția sinusală poate provoca eroziuni osoase. Infecția țesuturilor subcutanate după implantarea traumatică se poate dezvolta sub forma unui chist sau ulcer bine circumscris.

Hife septate nepigmentate se observă în țesuturi și sunt imposibil de distins de cele ale *Aspergillus* atunci când infecțiile sunt cauzate de *S. apiospermum* sau *Fusarium* , *Paecilomyces* , *Penicillium* sau alte mucegaiuri hialine. Sporii sau granulele asemănătoare micetomelor sunt rareori observate în țesuturi. Diferențierea dintre *S. apiospermum* și *Aspergillus* este importantă deoarece acesta din urmă este rezistent la amfotericină B, dar poate fi sensibil la azoli (de exemplu, voriconazol). Infecția cu oricare dintre mucegaiurile negre este cunoscută sub numele de feohifomicoză. Astfel de mucegaiuri negre (de exemplu, *Exophiala* , *Bipolaris* , *Cladophialophora* , *Curvularia* , *Alternaria*) sunt frecvente în mediu, în special pe vegetația în descompunere. Acestea rareori provoacă boli la oameni, dar pot duce la abcese ale țesuturilor moi din cauza inoculării traumatice sau apar ca o sechelă a sinuzitei cronice sau a imunosupresiei severe. În țesuturile indivizilor cu feohifomicoză, mucegaiul seamănă cu hife negre sau maronii, drojdie sau ambele. Cultura într-un mediu adecvat este necesară pentru identificarea microorganismului, iar demonstrația histopatologică este o dovadă definitivă a infecției invazive. Culturile pozitive trebuie interpretate cu precauție și nu trebuie considerate contaminanți la gazdele imunocompromise.

Ben-Ami R și colab. Feohifomicoza într-un centru de îngrijire terțiară. Clin Infect Dis. 15 aprilie 2009;48(8):1033-41. [PMID: 19267655]
Rodriguez-Tudela JL și colab. Epidemiologia și rezultatul infecției *cu Scedosporium prolificans* , o analiză a 162 de cazuri. Med Mycol. 2009 iunie;47(4): 359-70. [PMID: 19031336]

TRATAMENT ANTIMICOTIC

Tabelul 36-1 prezintă un rezumat al principalelor proprietăți ale medicamentelor antifungice disponibile în prezent. Cele două formulări lipidice diferite ale amfotericinei B sunt utilizate pentru tratarea candidozei sistemice, a aspergilozei invazive și a altor infecții diseminate cu mucegai, a histoplasmozei diseminate și a meningitei criptococice. Principalul lor avantaj pare a fi nefrotoxicitatea mult mai scăzută, care permite administrarea unor doze mai mari. Din cauza costului lor, utilizarea acestor medicamente ar trebui rezervată pacienților care dezvoltă toxicitate renală marcată în timpul tratamentului cu amfotericină B. În prezent, există trei medicamente aprobate din clasa echinocandinelor: acetat de caspofungină, anidulafungină și micafungină sodică. Echinocandinele au relativ puține efecte adverse și sunt utile în tratamentul *infecțiilor invazive cu Candida.* Acetatul de caspofungină este, de asemenea, aprobat pentru cazurile rezistente de aspergiloză invazivă.

Tabelul 36-1. Medicamente pentru micoze sistemice.

Droguri	Dozare	Purificarea rinichilor?	Penetrarea în LCR?	Efecte toxice	Spectrul de activitate
Amfotericină B	0,3-1,5 mg/kg pe zi intravenos	Nu	Puțin	Tremor, febră, hiperazotemie, hipokaliemie, hipomagneziemie, acidoză tubulară renală, anemie	Toate microorganismele patogene majore, cu excepția *Scedosporium*
Amfotericină B, complex lipidic	5 mg/kg pe zi intravenos	Nu	Puțin	Febră, frisoane, greață, hipotensiune arterială, anemie, azotemie, tahipnee	La fel ca amfotericina B
Amfotericină B liposomală	3-6 mg/kg zilnic intravenos	Nu	Puțin	Febră, frisoane, greață, hipotensiune arterială, hiperazotemie, anemie, tahipnee, senzație de apăsare în piept	La fel ca amfotericina B
Anidulafungină	Doză de încărcare intravenoasă de 100 mg, urmată de 50 mg/zi intravenos într-o singură doză	< 1%	Puțin	Diaree, creșterea enzimelor hepatice , reacții mediate de histamină	Candidoză mucoasă și invazivă
Acetat de caspofungină	Doză de încărcare de 70 mg intravenos, urmată de 50 mg/zi intravenos într-o singură doză	< 50% [1]	Puțin	Neutropenie tranzitorie; creșterea enzimelor hepatice la administrarea concomitentă de ciclosporină	Aspergiloză, candidoză mucoasă și invazivă, tratament antifungic empiric în neutropenia febrilă
Micafungină sodică	150 mg intravenos într-o singură doză (tratament); 50 mg (profilaxie)	Nu	Puțin	Erupție cutanată, tremor, cefalee, - flebită	Candidoză mucoasă și invazivă , profilaxie în transplantul de celule stem hematopoietice
Fluconazol	100-800 mg/zi în una sau două doze intravenoase sau orale	Da	Da	Greață, erupție cutanată tranzitorie, alopecie, cefalee , creșterea enzimelor hepatice	Candidoză mucoasă (inclusiv a tractului urinar), infecție criptococică, histoplasmoză, coccidioidomicoză
Flucitozină (5-FC)	100-150 mg/kg pe zi, administrat oral, împărțit în patru doze	Da	Da	Leucopenie, [2] erupție cutanată, diaree, hepatită, greață, vărsături	Criptococoză, [3] candidoză, cromomicoză [3]
Itraconazol	100-400 mg/zi administrat oral, într-una sau două doze	Nu	Variabilă	Greață, hipokaliemie, edem, hipertensiune arterială	Histoplasmoză, coccidioidomicoză, blastomicoză, paracoccidioidomicoză, candidoză mucoasă (cu excepția căilor urinare), sporotricoză, aspergiloză, cromomicoză
Ketoconazol	200-800 mg/zi administrat oral, într-una sau două doze	Nu	Puțin	Anorexie, greață, supresia - testosteronului și cortizolului, erupții cutanate, cefalee, creșterea enzimelor hepatice, insuficiență hepatică	Histoplasmoză și coccidioidomicoză non-meningeală, blastomicoză, paracoccidioidomicoză, candidoză mucoasă (cu excepția celei urinare)

Tabelul 36-1. Medicamente pentru micoze sistemice. *(Continuare)*

(continúa)

Droguri	Dozare	Purificarea rinichilor?	Penetrarea în LCR?	Efecte toxice	Spectrul de activitate
Posaconazol	400-800 mg/zi administrat oral, într-una sau două doze	Nu	Da	Greață, vărsături, dureri abdominale, diaree și dureri de cap	Spectru larg de activitate, inclusiv zigomicoza
Terbinafină	250 mg/zi PO într-o singură doză	Da	Puțin	Greață, dureri abdominale, tulburări ale gustului, erupții cutanate, diaree și valori crescute ale enzimelor hepatice	Dermatofiți, sporotricoză
Voriconazol	200-400 mg/zi poștal în două doze sau 12 mg/kg intravenos ca doză de încărcare timp de două zile, urmată de 6 mg/kg/zi intravenos în două doze [5]	Da	Da	Tulburări de vedere tranzitorii, erupții cutanate, creșterea enzimelor hepatice [4]	Toate microorganismele patogene majore, cu excepția zigomicetelor și sporotricozei

[1] Nu este necesară ajustarea dozei în caz de insuficiență renală; ajustarea este necesară în caz de disfuncție hepatică moderată până la severă.

Utilizarea sa trebuie monitorizată prin intermediul concentrațiilor sanguine pentru a preveni problema sau doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei ·

[3] În combinație cu amfotericină B.

concomitentă de medicamente metabolizate de sistemul citocromului P450 este contraindicată sau necesită monitorizare atentă.

Având în vedere pleomorfismele care modifică metabolismul, unii specialiști sugerează monitorizarea medicamentelor la pacienții care nu răspund la tratament .

Voriconazolul are o activitate excelentă împotriva unui spectru larg de agenți patogeni fungici și este aprobat de *Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru utilizare în boala* invazivă cu Aspergillus, infecțiile *cu Fusarium* și *Scedosporium* , esofagita cu Candida , infecțiile profunde *cu Candida* și candidemia. Posaconazolul, un medicament azol mai nou, este acum disponibil și are o activitate bună împotriva unei game largi de ciuperci filamentoase, inclusiv a unor zigomicete. Tratamentul cu citokine (cum ar fi interferonul-gamma) și utilizarea factorilor de creștere (cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage [GM-CSF] [sargramostim sau molgramostim]) au crescut eliminarea fungică în modelele animale și au dat rezultate clinice mai bune; aceștia sunt în prezent evaluați în boli umane.

Brüggemann RJ și colab. Relevanța clinică a interacțiunilor farmacocinetice ale medicamentelor antifungice azolice cu alți agenți administrați concomitent. Clin Infect Dis. 15 mai 2009;48(10):1441-58. [PMID: 19361301]

Thompson GR III și colab. Prezentare generală a agenților antifungici. Clin Chest Med. 2009 iunie;30(2):203-15. [PMID: 19375628]

37 Trastornos por agentes fizici

Jacqueline A. Nemer, MD, FACEP

CALOR ȘI FRÍO

Corpul uman menține o temperatură uniformă prin echilibrarea producției interne de căldură cu pierderea de căldură către mediul înconjurător. La temperaturi extreme, termoreglarea corpului poate eșua. Rezultatul este o schimbare a temperaturii interne către temperatura ambiantă externă. Schimbul de căldură dintre corp și mediu are loc prin patru procese comune: radiație, evaporare, conducție și convecție. Toleranța la frig și căldură variază considerabil între indivizi, în funcție de o serie de factori fiziologici și de mediu.

La fiecare individ, indiferent de sex, rasă, vârstă sau stare de sănătate, pot exista circumstanțe legate de frig și căldură. Expunerea la frig sau căldură generează o gamă largă de probleme. Printre factorii care cresc probabilitatea dezvoltării unor anomalii legate de temperatură extremă se numără bolile cardiopulmonare, vasculare, neurologice sau musculo-scheletice subiacente; condiția fizică deficitară; lipsa de aclimatizare; dificultăți de adaptare la climă; vârsta înaintată; tulburări mintale; hipoperfuzia tisulară; îmbrăcămintea inadecvată; leziunile concomitente; hipofuncția vasculară periferică; termoreglarea deficitară; bolile sistemice; și efectele farmacologice ale tutunului, alcoolului și drogurilor (de exemplu, substanțe recreaționale, sedative sau droguri care modifică transpirația).

HIPOTERMIE SISTEMICĂ ACCIDENTALĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Hipotermia este scăderea temperaturii centrale a corpului sub 35°C.
- Este necesar un termometru esofagian sau rectal care măsoară până la 25°C; temperaturile orale, axilare și auriculare sunt inexacte.
- Măsurile de resuscitare trebuie continuate până când temperatura centrală depășește 32°C.

► Informații generale

Hipotermia sistemică este definită ca o temperatură centrală a corpului sub 35°C. Poate fi primară (datorată expunerii prelungite la un mediu extrem de rece) sau secundară (datorată disfuncției termoreglatoare). Hipotermia primară și secundară pot apărea simultan. Factorii de risc pentru hipotermie includ malnutriția, hipotiroidismul, insuficiența suprarenală, hipopituitarismul, diabetul zaharat, uremia, stilul de viață sedentar, lipsa de adăpost, încălzirea inadecvată a locuinței, îmbrăcămintea necorespunzătoare, expunerea ocupațională sau recreațională, leziunile anterioare cauzate de vreme rece, consumul sau abuzul de substanțe, administrarea de medicamente antipsihotice, sepsisul, infecția și hipoglicemia, pe lângă factorii menționați anterior. Căldura se pierde mai rapid în condiții de vânt („factorul de îngheț al aerului”); în timpul imersiunii în apă sau al contactului cu haine ude; sau prin contactul direct cu o suprafață rece (de exemplu, piatră, beton, pământ sau sol).

În spital, hipotermia accidentală poate apărea din cauza hipotermiei postoperatorii prelungite sau a administrării unor cantități mari de produse sanguine refrigerate (neîncălzite), a perfuziei rapide de fluide intravenoase sau a expunerii prelungite a pacientului gol în timpul resuscitării sau al altor proceduri.

Corpul uman generează căldură internă prin activitatea musculară (de exemplu, tremurând sau efort fizic crescut) și previne pierderea de căldură prin vasoconstricție periferică. Atunci când expunerea la frig este prelungită sau repetată, aceste răspunsuri termoreglatoare sunt perturbate și se dezvoltă hipotermia. Hipotermia este ușor de trecut cu vederea la pacienții aflați în stare critică sau cu răni; aceasta trebuie luată în considerare la orice persoană cu expunere prelungită la frig, traume sau îmbrăcăminte inadecvată.

Hipotermia sistemică modifică activitatea fiziologică, ceea ce reduce impulsul respirator, consumul de oxigen, conducerea nervilor periferici și motilitatea gastrointestinală; în plus, scade rata de repolarizare miocardică și afectează cascada coagulării.

► Manifestări clinice

Semnele și simptomele hipotermiei sunt de obicei nespecifice și foarte variabile, în funcție de starea de sănătate anterioară a pacientului și de circumstanțele bolii. În cazurile ușoare, cu o temperatură centrală de 32 până la 35°C, simptomele includ tahipnee, tahicardie, hipertensiune arterială, frisoane, lipsă de coordonare, tulburări de judecată și letargie. Când temperatura centrală este de 28 până la 32°C, corpul...

▲ **Figura 37-1.** Electrocardiogramă care prezintă derivațiile II și V5 la un pacient a cărui temperatură corporală este de 24°C. Observați bradicardia și undele Osborn. Aceste constatări devin mai proeminente pe măsură ce temperatura corporală scade și se rezolvă treptat odată cu reîncălzirea. Undele Osborn au o deviație suplimentară la sfârșitul complexului QRS; acestea se observă cel mai bine în derivațiile precordiale inferioare și laterale.

Răspunsul este încetinit. Tremurul dispare și se dezvoltă bradicardia, midriază, reflexe încetinite, urină rece, confuzie și letargie. Electrocardiograma (ECG) este probabil să dezvăluie unde J sau unde Osborn (deviație pozitivă în porțiunea terminală a complexului QRS, cea mai proeminentă în derivațiile II, V5 și V6) (Fig. 37-1). Sub 28°C, pielea apare albastră sau umflată; coma, apneea, pierderea reflexelor, asistola sau fibrilația ventriculară pot determina - clinicianul să presupună că pacientul este decedat. Hipotermia prelungită provoacă aritmii și anomalii de conducere, acidemie, hiperkaliemie, rabdomioliză, edem pulmonar, insuficiență renală cronică, pneumonie, pancreatită, hipoglicemie sau hiperglicemie și coagulopatie. Decesul în hipotermia generalizată rezultă din fibrilația ventriculară, asistolă sau insuficiență renală cronică.

► Tratament

Resuscitarea începe cu evaluarea și susținerea căilor respiratorii, a respirației și a circulației, precum și cu inițierea reîncălzirii și prevenirea pierderilor ulterioare de căldură. Reîncălzirea este tratamentul inițial obligatoriu. Este necesar să se determine dacă pacientul are cauze secundare de hipotermie, traumatisme și leziuni periferice cauzate de frig. Metodele de reîncălzire depind de gradul de hipotermie și de resursele disponibile.

În timpul reîncălzirii, monitorizarea continuă a temperaturii și a altor semne vitale, a ritmului cardiac și a glicemiei este esențială. Complicațiile frecvente ale reîncălzirii apar atunci când sângele periferic mai rece revine în circulația centrală. Acest lucru poate duce la o scădere suplimentară a temperaturii centrale, acidoză de reîncălzire cauzată de șuntarea lactatului în circulație, șoc de reîncălzire cauzat de vasodilatația periferică, precum și hipovolemie, fibrilație ventriculară și alte aritmii cardiace. Trebuie procedată cu extremă precauție la manipularea pacientului pentru a evita declanșarea aritmiilor. Testele esențiale în procesul de reîncălzire includ ECG, radiografie toracică, gaze sanguine arteriale și glicemie capilară. Testele de laborator caută potențiale complicații precum acidoza lactică, rabdomioliza, anomalii electrolitice, infecții și disfuncții ale pancreasului, ficatului, rinichilor și sistemului de coagulare. Încălzirea probei de sânge la 37°C pentru testare va produce rezultate false. Antibioticele nu sunt o măsură de rutină. Pacienții aflați în stare comatoasă prezintă un risc ridicat de a suferi de pneumonie de aspirație.

A. Metode de reîncălzire externă pasivă și activă

Pacienții cu hipotermie ușoară (temperatură rectală >33°C), care sunt altfel sănătoși, răspund aproape întotdeauna bine la reîncălzirea externă pasivă și activă. **Reîncălzirea externă pasivă** implică îndepărtarea hainelor reci și ude și acoperirea pacientului cu pături pentru a preveni pierderea ulterioară de căldură. Pacientul se va reîncălzi prin producerea de căldură internă a corpului, ca urmare a tremurăturilor și a metabolismului crescut. **Reîncălzirea externă activă** este foarte eficientă și sigură pentru hipotermia ușoară. Este o metodă nepenetrantă de aplicare a căldurii externe pe piele. Exemplele includ lenjerie de pat caldă, pături preîncălzite, comprese calde și imersia într-o baie la 40°C. Scăderea ulterioară a temperaturii poate fi redusă prin reîncălzirea activă a trunchiului, dar nu și a extremităților, și prin prevenirea mișcării musculare de către pacient.

B. Metode active de reîncălzire internă (centrală)

Metodele active de reîncălzire internă sunt necesare pentru pacienții cu o temperatură centrală sub 33°C. Persoanele cu grade mai ușoare de hipotermie beneficiază, de asemenea, de aceste metode. Administrarea de oxigen cald umidificat (43 până la 46°C) este o metodă simplă, sigură și extrem de eficientă. Perfuziile saline calde (43°C) trebuie utilizate în locul soluției Ringer lactat. Resuscitarea volemică este necesară pentru a preveni șocul atunci când apare vasodilatația în timpul reîncălzirii. Alte metode (inclusiv lavajul salin cald al stomacului, colonului, cavității toracice, cavității peritoneale sau vezicii urinare; reîncălzirea extracorporală a sângelui prin șunt cardiopulmonar, femorofemural arteriovenos sau venovenos; și hemodializa) depind de disponibilitatea echipamentelor și a personalului instruit. Tuburile de reîncălzire esofagiană sunt utilizate la nivel internațional și este probabil să devină disponibile în curând și în Statele Unite. Dispozitivele de încălzire endovasculară reprezintă o alternativă cu o penetrare corporală mai mică decât metodele extracorporale, dar nu sunt disponibile în multe spitale.

La pacienții cu o temperatură centrală sub 30°C, tratamentul - include reîncălzire activă, resuscitare cardiopulmonară (RCP), tentativă de șoc în caz de aritmie și întreruperea medicației intravenoase. Odată ce temperatura centrală atinge 30°C, se pot administra medicamente cardiace, dar la intervale mai lungi decât de obicei, deoarece metabolismul este lent și există riscul acumulării de toxine atunci când circulația este restabilită. Defibrilarea se efectuează dacă este necesar. Resuscitarea trebuie continuată până când temperatura centrală crește la cel puțin 32°C.

► Prognoză

Prognosticul este direct legat de starea de sănătate anterioară a pacientului și de orice boli coexistente, de severitatea afecțiunilor asociate, de circumstanțele hipotermiei și de gradul de acidoză metabolică. Prognosticul este rezervat dacă pH-ul este scăzut (<6,6), potasiul este ridicat (>4,0 mEq/L), există o afecțiune subiacentă gravă sau tratamentul este întârziat. Cu un tratament precoce, pacienții sănătoși pot supraviețui hipotermiei moderate până la severe.

HIPOTERMIA EXTREMITĂȚILOR

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Leziunile induse de frig nu trebuie frecate sau masate în timpul reîncălzirii.

► Leziunile provocate de frig trebuie încălzite cât mai curând posibil, odată ce nu mai există riscul de îngheț suplimentar.

► Manifestări clinice

Expunerea extremităților la frig produce vasoconstricție localizată imediată, urmată de vasoconstricție generalizată. Când temperatura pielii scade la 25°C, cererea de oxigen a țesuturilor depășește aportul asigurat de circulația diminuată, iar zona afectată devine cianotică. La 15°C, apar leziuni tisulare din cauza unei scăderi marcate a metabolismului tisular și a disocierii oxihemoglobinei. Aceasta are ca rezultat un aspect înșelător de roz și bine oxigenat al pielii. Moartea țesuturilor poate rezulta din ischemie și tromboză în cele mai mici vase sau din îngheț propriu-zis. Degerăturile pot apărea atunci când temperatura pielii scade la -4 până la -10°C sau la temperaturi mai ridicate în prezența vântului, imobilității, malnutriției sau vasculopatiei. Leziunile extremităților induse de frig (degerături superficiale, degerături, piciorul de șanț și degerături) variază de la ușoare la severe.

► Prevenirea

„Păstrați căldura, mișcarea și uscăciunea." Oamenii ar trebui să poarte haine călduroase și uscate (de preferință în straturi) cu articole de îmbrăcăminte exterioare impermeabile. Brațele, picioarele, degetele de la mâini și de la picioare ar trebui exercitate pentru a menține circulația .

Este necesar să se schimbe hainele, șosetele și încălțămintea ude și să se înlocuiască cu articole uscate. Atunci când se călătorește într-o zonă rece sau înzăpezită, o persoană ar trebui să aibă șosete, mănuși și echipament de protecție pentru picioare suplimentare. Ar trebui să se evite pozițiile restrictive; îmbrăcămintea strâmtă; statul în picioare prelungit; consumul de tutun, alcool și sedative; și contactul cu solul ud și noroios și vântul.

ÎNGHEȚAREA SUPRAFEȚEI Și degerături (eritem pernio)

Degerăturile superficiale sunt o formă temporară de leziune indusă de frig. În zona afectată se observă parestezie locală, care se rezolvă complet prin reîncălzire externă pasivă. Reîncălzirea se poate realiza prin plasarea degetelor reci la subraț, iar în cazul degetelor de la picioare sau al călcâielor, prin scoaterea încălțămintei, uscarea picioarelor, reîncălzirea lor și acoperirea lor cu șosete uscate adecvate sau alte articole de îmbrăcăminte de protecție.

Degerăturile **,** sau **pernio,** sunt modificări inflamatorii ale pielii cauzate de expunerea la frig fără înghețarea efectivă a țesuturilor. Aceste leziuni ale pielii pot fi roșii sau purpurii, dureroase sau provocatoare de mâncărime și pot provoca arsuri sau parestezii; pot fi însoțite de edeme sau de dezvoltarea de vezicule și sunt agravate de căldură. În cazul expunerii continue, pot apărea leziuni ulcerative sau hemoragice, care progresează spre cicatrici, fibroză și atrofie.

Tratamentul constă în ridicarea și încălzirea externă pasivă a zonei afectate. Trebuie avută grijă să nu se frece sau să se maseze țesuturile lezate și să se evite aplicarea de gheață sau căldură.

Este necesară protejarea zonei de traume și infecții secundare. Pentru tratamentul și prevenirea recurențelor se recomandă prazosin, 1 mg pe cale orală pe zi. Nifedipina (cu eliberare prelungită , 30 până la 60 mg la fiecare 24 de ore) a fost recomandată pentru durere.

PICIOR DE SCUFUNDARE SAU PICIOR DE ȘANȚĂ

Piciorul (**sau mâna) de imersie** apare în urma imersiei prelungite în apă rece sau noroi, aproape întotdeauna sub 10°C. Simptomele inițiale includ senzația de frig și amorțeală a zonei afectate (stadiul prehiperemic). Aceasta este urmată de o senzație de căldură, arsură intensă și dureri înțepătoare (stadiul hiperemic). Dacă expunerea la frig continuă, zona afectată devine palidă sau cianotică, cu puls diminuat din cauza spasmului vascular (stadiul posthiperemic). Aceasta poate duce la vezicule, umflături, roșeață, vânătăi, hemoragii, necroză, leziuni ale nervilor periferici sau gangrenă și complicații secundare, cum ar fi limfangita, celulita și tromboflebita.

Tratamentul se inițiază cel mai bine în stadiul hiperemic. Acesta constă în uscarea la aer, protejarea extremităților de traume ulterioare și infecții secundare și reîncălzirea treptată prin expunerea la temperatura camerei (fără gheață sau căldură). Masajul sau umezirea pielii, precum și imersiunea în apă, trebuie evitate. Repausul la pat este necesar până când toate ulcerele s-au vindecat. Zonele afectate trebuie ridicate pentru a ajuta la eliminarea lichidului edematic; punctele de presiune (de exemplu, călcâiele) trebuie protejate cu perne. Prevenirea include încălțăminte potrivită, o igienă îmbunătățită a picioarelor și schimbări frecvente ale șosetelor pentru a menține picioarele curate și uscate.

CONGELARE

Degerăturile sunt leziuni cauzate de răcirea țesuturilor cu formarea de cristale de gheață. În cazurile ușoare, sunt afectate doar pielea și țesuturile subcutanate; simptomele includ amorțeală, furnicături, mâncărime și paloare. Pe măsură ce severitatea crește, degerăturile severe afectează structurile mai profunde. Pielea apare albă sau galbenă, își pierde elasticitatea și devine imobilă. Pot apărea edem, vezicule hemoragice, necroză și gangrenă. Acest lucru poate duce la parestezii și rigiditate.

► Tratament

A. Tratament imediat

Pacientul trebuie evaluat și trebuie inițiat tratament pentru hipotermie sistemică și leziuni. Expunerea secundară la frig trebuie evitată. Se recomandă utilizarea timpurie a analgezicelor sistemice pentru leziunile fără degerături. Starea fluidelor și electroliților trebuie monitorizată.

1. Reîncălzire. Reîncălzirea rapidă la temperaturi puțin peste temperatura corpului reduce semnificativ necroza tisulară. Dacă există vreo posibilitate de reînghețare, zona afectată nu trebuie decongelată, chiar dacă aceasta înseamnă mers prelungit cu picioarele înghețate. Reînghețarea provoacă necroză tisulară suplimentară. Cea mai bună modalitate de reîncălzire este prin imersia într-o baie caldă. Membrul înghețat este scufundat timp de câteva minute într-o baie mobilă cu apă la 40 până la 42°C, până când partea distală a zonei înghețate se înroșește. Căldura uscată (de exemplu, o sobă sau foc) este mai dificil de reglat, crește probabilitatea arsurilor accidentale și nu este recomandată. Decongelarea poate provoca hipersensibilitate și dureri de arsură. După decongelare și odată ce zona a revenit la temperatura normală (aproape întotdeauna în 30 de minute), căldura externă trebuie întreruptă. Reîncălzirea prin exerciții fizice, frecare sau fricțiune este contraindicată în stadiile incipiente. Pacientul este ținut în repaus la

pat, cu zonele afectate ridicate și descoperite la temperatura camerei. Nu se aplică gipsuri, bandaje sau pansamente. O combinație de ibuprofen, 200 mg de patru ori pe zi, și aloe vera a fost utilizată pentru a preveni ischemia dermică. Veziculele trebuie lăsate intacte, cu excepția cazului în care apar semne de infecție.

2. Controlul infecțiilor și îngrijirea rănilor. Degerăturile cresc susceptibilitatea la tetanos și infecții. Trebuie luată în considerare profilaxia tetanosului. Riscul de infecție poate fi redus prin îngrijirea aseptică a rănilor și protejarea veziculelor pentru a evita contactul fizic. Rănile trebuie ținute deschise și lăsate să se usuce înainte de aplicarea pansamentelor. Pe răni se aplică tifon steril, neaderent și pansamente lejere, împreună cu tamponare pentru toate zonele de presiune. Nu trebuie administrate antibiotice empirice. Antibioticele sistemice sunt rezervate infecțiilor profunde care nu răspund la măsurile locale. Tratamentul cu baie cu hidromasaj la 37 până la 40°C timp de 15 până la 20 de minute de două ori pe zi, timp de trei săptămâni sau mai mult, ajută la curățarea pielii și la debridarea oricărui țesut superficial exfoliat.

B. Opțiuni de tratament medical și chirurgical

Cu acces la internet și utilizarea imagisticii digitale, specialiștii pot oferi îndrumări timpurii pentru tratamentul la fața locului pacienților cu leziuni cauzate de frig din zone îndepărtate, îmbunătățind rezultatele. Amploarea leziunilor cauzate de frig și gradul probabil de pierdere a țesuturilor pot fi evaluate utilizând scintigrafia osoasă trifazică, imagistica prin rezonanță magnetică cu angiografie și scintigrafia cu technețiu. Termografia în infraroșu este utilizată pentru a evalua amploarea leziunilor într-o leziune fără îngheț. Escara fără dovezi de infecție este tratată conservator. Pielea subiacentă se vindecă spontan, iar escara funcționează ca un agent biologic de vindecare. Administrarea intraarterială de trombolitice în primele 24 de ore după expunere îmbunătățește perfuzia tisulară și scade incidența amputării.

C. Urmare

Fizioterapia ușoară, progresivă, trebuie instituită, după cum este tolerată, pentru a stimula circulația. Debridarea și amputarea trebuie luate în considerare numai după confirmarea faptului că țesuturile sunt necrotice.

► Prognoză

Recuperarea după degerături depinde de amploarea afectării inițiale a țesuturilor, de leziunile de reperfuzare în timpul reîncălzirii și de sechelele tardive (cum ar fi insuficiența renală sau infecțiile post-accidentare), precum și de orice afecțiuni subiacente. Creșterea sensibilității la disconfort și la leziunile membrului afectat este probabilă la reexpunerea la frig. Sechelele neuropatice, cum ar fi durerea, amorțeala, furnicăturile, hiperhidroza și sensibilitatea la frig a extremităților, precum și tulburările de conducere nervoasă, pot persista mulți ani după accidentarea cauzată de frig.

Comitetul pentru practici recomandate AORN. Practici recomandate pentru prevenirea hipotermiei perioperatorii neplanificate. AORN J. 2007 mai;85(5):972-88. [PMID: 17533677]
Aslan S și colab. Unda Osborn în hipotermia accidentală. J Emerg Med. 2007 Apr;32(3):271-3. [PMID: 17394990]
Bruen KJ și colab. Reducerea incidenței amputării în cazul degerăturilor prin terapie trombolitică. Arch Surg. 2007 iunie;142(6):546-51. [PMID: 17576891]
Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Mortalitatea asociată hipotermiei - Montana, 1999-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 20 aprilie;56(15):367-8. [PMID: 17443122]
Imray C și colab. Leziuni provocate de frig la nivelul extremităților: degerături și leziuni cauzate de frig, fără ger. Postgrad Med J. 2009 sept.; 85(1007):481-8. [PMID: 19734516]
Jurkovich GJ. Leziuni induse de frig din mediu. Surg Clin North Am. 2007 Feb;87(1):247-67. [PMID: 17127131]
Laniewicz M și colab. Încălzire endovasculară rapidă pentru hipotermie profundă. Ann Emerg Med. 2008 Feb;51(2):160-3. [PMID: 17681640]
van Marum RJ și colab. Hipotermie după utilizarea medicamentelor antipsihotice. Eur J Clin Pharmacol. iunie 2007;63(6):627-31. [PMID: 17401555]
Young AJ și colab. Oboseala la efort și expunerea la frig: mecanismele hipotermiei excursionistului. Appl Physiol Nutr Metab. 2007 Aug;32(4):793-8. [PMID: 17622297]

Tulburări legate de căldură

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Există o serie de boli legate de căldură: crampe de căldură, epuizare termică, sincopă de căldură și insolație.

► metode de răcire totală a corpului pentru a reduce rapid temperatura.

► Cea mai rapidă răcire se realizează prin imersarea în apă cu gheață și imersarea în apă rece.

► Generalități

Hipertermia rezultă din incapacitatea organismului de a menține - temperatura normală prin pierderea de căldură. Sursa de căldură a organismului este rezultatul funcției metabolice interne și al condițiilor de mediu. Pierderea de căldură are loc prin transpirație și vasodilatație periferică. Tulburările concomitente frecvente și factorii de risc care duc la anomalii legate de căldură sunt discutați în introducerea capitolului. Alți factori de risc includ inhibarea producției sau evaporării transpirației, obezitatea, bolile de piele (miliaria), hipoperfuzia cutanată, deshidratarea, hipotensiunea arterială, debitul cardiac redus și administrarea de medicamente care cresc metabolismul sau activitatea musculară sau scad transpirația, convulsiile prelungite și sindroamele de sevraj. Medicamentele care afectează transpirația includ anticolinergice, antihistaminice, fenotiazine, antidepresive triciclice, inhibitori de monoaminooxidază și diuretice; scăderea fluxului sanguin se datorează utilizării vasoconstrictoarelor și blocantelor P-adrenergice. Deshidratarea este un rezultat al consumului de alcool. Drogurile ilegale (fenciclidina, LSD, amfetaminele și cocaina) cresc activitatea musculară și, prin urmare, cresc generarea de căldură corporală. Riscul de epuizare termică crește odată cu vârsta, afectarea cognitivă, comorbiditățile, indicele de masă corporală, condiția fizică deficitară, durata efortului și aclimatizarea insuficientă.

► Prevenirea

Pentru a îmbunătăți prevenirea și a identifica din timp bolile legate de căldură, este esențială educarea publicului. Persoanele ar trebui să ia măsuri pentru a reduce factorii de risc (de exemplu, inactivitatea fizică, obezitatea, consumul de tutun și utilizarea de medicamente) și să se adapteze la medii calde. Se consideră că aclimatizarea se realizează prin expunerea reglementată la medii calde și o creștere treptată a duratei expunerii și a volumului de muncă până când organismul se adaptează. Aclimatizarea este însoțită de creșteri ale volumului plasmatic, ale debitului cardiac și

ale volumului-bătaie, precum și de o scădere a ritmului cardiac și o producție crescută de transpirație cu un conținut mai scăzut de sare la temperaturi ambientale mai scăzute. Aclimatizarea adecvată trebuie realizată înainte de angajarea unei activități fizice intense (cum ar fi munca sau exercițiile fizice) în medii calde.

Evaluarea și monitorizarea medicală sunt utilizate pentru a identifica și monitoriza persoanele și climatele care cresc riscul de probleme legate de căldură. Evenimentele sportive ar trebui organizate cu atenție la termoreglare: indicele temperaturii globului umed (WBGT) trebuie monitorizat. Competițiile nu sunt recomandate atunci când WBGT este peste 26 până la 28°C. *Indicele de căldură al Serviciului Național de Meteorologie* oferă îndrumări privind riscurile legate de căldură, clasificând condițiile de mediu pe baza măsurătorilor de umiditate și temperatură (www.weather.gov/om/heat/index.shtml). Armata SUA oferă îndrumări privind nivelurile de activitate pe baza indicelui WBGT (http://www.e-publishing.af.mil/shared/media/epubs/AFPAM48-151.pdf).

Cei care fac exerciții fizice în medii calde ar trebui să își mărească aportul de lichide, inclusiv băuturi echilibrate electrolitic și apă. Consumul exclusiv de apă provoacă dezechilibru electrolitic, în special hiponatremie.

Nu este recomandabil să se consume tablete de sare fără supraveghere medicală. Se recomandă monitorizarea atentă a aportului de lichide și electroliți și intervenția timpurie în situațiile care necesită efort sau activitate în medii cu temperaturi ridicate. Tulburările legate de activitatea intensă în condiții de căldură și umiditate (de exemplu, manevre militare, maratoane, competiții de triatlon sau exerciții fizice în timpul valurilor de căldură) sunt frecvente la participanții cu o condiție fizică slabă.

SINDROMURI SPECIFICE DATORATE EXPUNERII LA CĂLDURĂ

1. Sincopă sau colaps termic

Colapsul brusc sau pierderea conștienței pot rezulta din depleția de volum și vasodilatația cutanată, cu hipotensiune sistemică și cerebrală consecutivă. Cauza este aproape întotdeauna hipotensiunea posturală legată de exerciții fizice și poate apărea în timpul sau imediat după exerciții fizice. Există de obicei un istoric de activitate fizică viguroasă prelungită. Manifestările tipice includ piele rece, umedă, puls slab și tensiune arterială sistolică scăzută.

Tratamentul constă în așezarea pacientului într-un loc răcoros pentru odihnă și administrarea de rehidratare electrolitică pe cale orală (sau intravenoasă, dacă este necesar).

2. Crampe de căldură

Pierderea de lichide și electroliți poate duce la contracții musculo-scheletice lente și dureroase („crampe ”), precum și la spasme musculare intense care durează între 1 și 3 minute (cel mai adesea afectând mușchii cei mai solicitați). Pielea este rece și umedă. Mușchii sunt sensibili, fermi și bombați; pot apărea spasme musculare. Pacientul este alert, cu semne vitale stabile; poate fi agitat și poate raporta durere. Temperatura corpului este normală sau ușor crescută. Există aproape întotdeauna un istoric de activitate intensă chiar înainte de apariția simptomelor. Evaluarea de laborator relevă niveluri scăzute de sodiu seric, hemoconcentrație și niveluri crescute de uree și creatinină.

Pacientul trebuie dus într-un mediu răcoros și i se va administra o soluție salină orală (o lingură de sare la litru de apă) pentru a înlocui sarea și apa. *Nu se recomandă administrarea de comprimate cu sare.* Pacientul poate avea nevoie de odihnă timp de una până la trei zile și de continuarea suplimentării alimentare cu sare înainte de a se întoarce la muncă sau de a relua activitatea intensă pe căldură.

3. Epuizare termică

Epuizarea prin căldură rezultă din activitatea intensă prelungită cu aport insuficient de apă sau sare într-un mediu cald; se caracterizează prin deshidratare și pierdere de sodiu sau lichide izotonice, cu tulburări cardiovasculare concomitente.

Diagnosticul se bazează pe simptome prelungite și o temperatură rectală mai mare de 37,8°C, creșterea frecvenței pulsului (>150% din frecvența normală a pacientului) și piele umedă. Simptomele sunt similare cu cele ale sincopei și crampelor de căldură. Manifestările suplimentare includ greață, vărsături, stare generală de rău, mialgie, hiperventilație, sete și slăbiciune. Simptomele sistemului nervos central includ dureri de cap, amețeli, oboseală, anxietate, parestezii și stare mentală alterată.

Tratamentul constă în plasarea pacientului într-un mediu răcoros și întunecat, asigurarea unei hidratări adecvate (1 până la 2 litri pe parcursul a 2 până la 4 ore), refacerea aportului de sare pe cale orală și, dacă este necesar, administrarea de răcire activă (ventilatoare, comprese cu gheață etc.). Dacă administrarea orală nu este adecvată, se administrează intravenos soluție salină fiziologică sau glucoză izotonică. Se recomandă cel puțin 24 de ore de repaus și rehidratare.

4. Insolație

Insolația este o urgență medicală care pune viața în pericol. *Manifestările sale distinctive sunt disfuncția cerebrală, cu o temperatură centrală mai mare de 40°C și absența transpirației.* Se prezintă în două forme: tipică și de efort. **Insolația tipică** apare la pacienții cu mecanisme de termoreglare afectate; **insolația de efort** apare la persoanele sănătoase care desfășoară activități intense într-un mediu cald sau umed. Persoanele cu risc mai mare includ persoanele foarte tinere, vârstnice, cele cu debilitate cronică și cele care iau medicamente care interferează cu mecanismele de disipare a căldurii (de exemplu, anticolinergice, antihistaminice, fenotiazine).

Insolația are o rată ridicată de morbiditate și mortalitate din cauza leziunilor cerebrale, cardiovasculare, hepatice sau renale. Rate de mortalitate mai mari se observă în prezența unui *scor II simplificat de fiziologie acută ridicat,* a temperaturii corporale crescute , a unui timp de protrombină prelungit, a utilizării de medicamente vasoactive în prima zi în unitatea de terapie intensivă (UTI) și a lipsei aerului condiționat în UTI.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Insolația se poate manifesta cu amețeli, slăbiciune, labilitate emoțională, greață și vărsături, diaree, confuzie, delir, vedere încețoșată, convulsii, colaps și pierderea conștienței. Pielea este fierbinte și inițial acoperită de transpirație; ulterior se usucă. La început, pulsul este puternic; apoi devine rapid. Tensiunea arterială poate fi ușor crescută la început, dar ulterior se dezvoltă hipotensiune arterială. Sunt prezente și tahicardie și hiperventilație (cu alcaloză respiratorie ulterioară). Temperatura centrală este aproape întotdeauna peste 40°C. Insolația de efort se poate manifesta

juicio, histeria y algunas veces psicosis. La hiperventilación secundaria al agotamiento por calor puede causar alcalosis respiratoria; es posible que haya acidosis láctica por hipoperfusión histica. El agotamiento por calor puede progresar a golpe de calor si la transpiración cesa y el estado mental se deteriora.

cu colaps brusc și pierderea conștienței, urmate de un comportament irațional. Anhidroza poate fi absentă . Disfuncția sau leziunea multiplă de organe este o complicație frecventă și gravă.

B. Date de laborator

Testele de laborator pot releva deshidratare; leucocitoză ; valori crescute ale azotului ureic din sânge (BUN); hiperuricemie; hemoconcentrație; anomalii acido-bazice (de exemplu, acidoză lactică, alcaloză respiratorie); scăderea potasiului, sodiului, calciului și fosforului seric; trombocitopenie, fibrinoliză și coagulopatie; valori crescute ale creatin kinazei (CK); valori crescute ale aminotransferazelor și disfuncție hepatică; și valori crescute ale markerilor cardiaci. Urina este concentrată, cu proteinurie, hematurie, cilindri tubulari și mioglobinurie. Constatările ECG includ modificări ale segmentului ST-T, compatibile cu ischemia miocardică. $PaCO2_{poate}$ fi mai mică de 20 mmHg.

► Tratament

Tratamentul se concentrează pe scăderea rapidă a temperaturii centrale (în decurs de 1 oră), susținând în același timp sistemul circulator și funcția organelor pentru a preveni deteriorarea ireversibilă a țesuturilor și decesul. Insuficiența circulatorie în bolile de căldură se datorează în principal șocului cauzat de hipovolemie relativă sau absolută. Starea volumului intravascular trebuie evaluată și gestionată prompt pentru a reduce riscul de șoc hipovolemic. Șocul hipovolemic și cardiogen trebuie diferențiate cu atenție și tratate în consecință. Presiunea venoasă centrală sau presiunea capilară pulmonară este monitorizată. Înlocuirea fluidelor se realizează cu soluție de glucoză 5% în soluție salină normală sau seminormală. Trebuie administrate fluide orale sau intravenoase pentru a asigura un debit urinar ridicat (>50 ml/h). Debitul urinar trebuie monitorizat cu un cateter urinar permanent. Uneori sunt necesare manitol (0,25 mg/kg) și alcalinizarea urinei (250 ml de bicarbonat 4% administrat intravenos).

Metodele de răcire sunt evaporarea și conducția. O analiză sistematică a informațiilor a arătat că se obțin efecte comparabile cu aceste metode utilizate singure sau în combinație. Alegerea metodei de răcire depinde de care dintre ele poate fi inițiată în cel mai scurt timp, cu cea mai mică perturbare a îngrijirii generale a pacientului.

Răcirea prin evaporare este o modalitate ușoară de a reduce temperatura. În această metodă, pacientul gol este așezat pe o parte sau în patru labe pentru a expune cât mai multă piele la aer. Ventilatoare mari circulă aerul din încăpere, în timp ce întregul corp este pulverizat cu apă caldă (20°C) sau se aplică cearșafuri reci și umede. Inhalarea de aer rece sau oxigen este, de asemenea, eficientă.

Răcirea conductivă implică imersia în apă cu gheață sau apă rece. Băile de gheață (1 până la 5°C) sunt o metodă eficientă, dar sunt în general impracticabile din cauza limitărilor (spațiu, acces și monitorizare a pacientului). Imersia în apă rece include băi reci, aplicarea localizată de gheață sau gheață rasă (în zona inghinală, axile, gât), lavaj gastric cu gheață și perfuzie de fluide intravenoase reci. Sistemele de catetere intravasculare pentru schimb de căldură, precum și hemodializa cu dializat rece (30 până la 35°C), au avut succes în reducerea temperaturii centrale. Cercetările sugerează că răcirea creierului poate reduce leziunile cerebrovasculare cauzate de insolație.

Trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita tremurul, deoarece acest lucru crește producția de căldură internă și inhibă eficacitatea răcirii. Benzodiazepinele sunt utile pentru suprimarea tremurului. Se recomandă masajul pielii pentru a preveni vasoconstricția cutanată. *Antipireticele (acid acetilsalicilic, acetaminofen) sunt ineficiente împotriva hipertermiei induse de agenții de mediu și sunt contraindicate.* Tratamentul trebuie continuat până când temperatura rectală scade la 39°C.

► Prognoză

Disfuncția multiplă de organe este cauza obișnuită a decesului cauzat de insolație; aceasta poate fi prezisă de niveluri de CK >1.000 unități/l, acidoză metabolică și enzime hepatice crescute. Disfuncția multiplă de organe și inflamația pot persista după normalizarea termică.

În urma unei insolații, sensibilitatea la temperaturi ambientale ridicate poate persista pentru perioade lungi de timp; trebuie evitată reexpunerea imediată.

► Când să se spitalizeze

- Orice pacient cu suspiciune de insolație trebuie spitalizat pentru monitorizare atentă.
- Monitorizarea include semnele vitale, temperatura și ritmul cardiac , precum și observarea posibilelor complicații ale tulburărilor electrolitice (de exemplu, hipokaliemie), leziuni renale acute cauzate de rabdomioliză, aritmii cardiace, coagulopatie, insuficiență hepatică, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) , hipoglicemie, convulsii și infecții.

Colegiul American de Medicină Sportivă; Armstrong LE și colab. Poziția Colegiului American de Medicină Sportivă. Căldura cauzată de efort în timpul antrenamentului și competiției. Med Sci Sports Exerc. 2007 Mar;39(3):556-72. [PMID: 17473783]

Bouchama A și colab. Răcire și management hemodinamic în insolație: recomandări practice. Crit Care. 2007; 11(3):R54. [PMID: 17498312]

Bouchama A și colab. Factori prognostici în decesele legate de valurile de căldură: o meta- analiză. Arch Intern Med. 2007 12 noiembrie;167(20):2170-6. [PMID: 17698676]

Howe AS și colab. Boli legate de căldură la sportivi. Am J Sports Med. 2007 Aug;35(8):1384-95. [PMID: 17609528]

Hsiao SH și colab. Resuscitare după insolație experimentală prin terapie de răcire a creierului. Resuscitation. Iunie 2007;73(3):437-45. [PMID: 17300862]

Kenefick RW și colab. Epuizarea termică și deshidratarea ca și cauze ale eșecului la maraton. Sports Med. 2007;37(4-5):378-81. [PMID: 17465613]

Lewis AM. Urgență: insolație la adulții în vârstă. La această populație, este la un pas distanță de epuizarea cauzată de căldură. Am J Nurs. 2007 iunie;107(6):52-6. [PMID: 17519606]

LoVecchio F și colab. Rezultate după hipertermia ambientală. Am J Emerg Med. 2007 mai;25(4):442-4. [PMID: 17499664]

McDermott BP și colab. Răcire acută a întregului corp pentru hipertermia indusă de exerciții fizice: o analiză sistematică. JAthlTrain. 2009 ian. feb.; 44(1): 84-93. [PMID: 19180223]

Noakes TD. O clasificare modernă a bolilor de căldură legate de exerciții fizice.

J Sci Med Sport. 2008 februarie; 11(1): 33-9. [PMID: 17524793]

T QUEMADURAS

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Primele 48 de ore de îngrijire pentru o arsură au cel mai mare impact asupra morbidității și mortalității victimei arsurii.

► Calculele privind localizarea, dimensiunea și profunzimea arsurii determină planul de tratament.

Datele epidemiologice privind arsurile arată că incidența și

juicio, histeria y algunas veces psicosis. La hiperventilación secundaria al agotamiento por calor puede causar alcalosis respiratoria; es posible que haya acidosis láctica por hipoperfusión histica. El agotamiento por calor puede progresar a golpe de calor si la transpiración cesa y el estado mental se deteriora.

severitatea au scăzut în ultimii ani. Arsurile prin opărire și flacără reprezintă 78% din leziuni. Peste trei sferturi din arsuri afectează - mai puțin de 10% din suprafața corporală totală. Excizia precoce și agresivă (24 până la 72 de ore după arsură) a țesutului ars grav cu grefă de piele, alimentația enterală precoce și controlul îmbunătățit al infecțiilor au contribuit la reducerea semnificativă a ratelor mortalității și la scurtarea duratei de spitalizare.

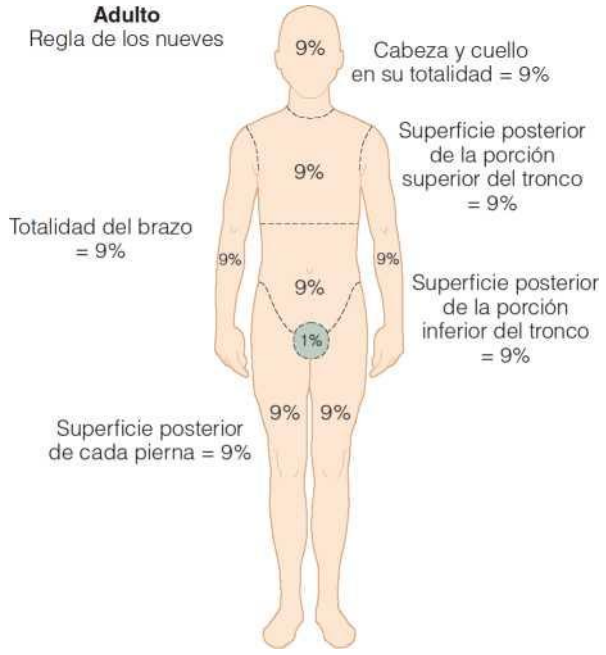
Primele 48 de ore de modificări hemodinamice oferă cea mai bună oportunitate de a îmbunătăți supraviețuirea la majoritatea victimelor arsurilor cu leziuni multiple. Aceste leziuni sunt secundare inhalării de fum, fracturilor și exploziilor. Problemele rezultate includ suprainfecția bacteriană, sepsisul și insuficiența multiplă de organe. În cele din urmă, în stadiile ulterioare ale arsurilor, se dezvoltă contracturi și deformări din cauza cicatricilor.

► Informații generale

A. Clasificare

Arsurile sunt clasificate în funcție de extinderea și profunzimea lor, de vârsta pacientului și de orice boli sau leziuni însoțitoare. Evaluarea precisă a dimensiunii și profunzimii arsurii este crucială pentru o resuscitare reușită.

1. Extindere. „Regula de nouă" (Fig. 37-2) este utilă pentru cuantificarea rapidă a extinderii unei arsuri. După curățarea funinginii, este important să se efectueze o examinare completă a pacientului pentru a evalua cu exactitate constatările pielii la - examinările inițiale și ulterioare. La adulți, o metodă practică este să ne amintim că palma deschisă constituie 1% din suprafața corporală a adultului. Doar arsurile de gradul doi și trei sunt incluse în calculul suprafeței corporale totale arse, deoarece arsurile de gradul întâi nu reprezintă o leziune gravă din punct de vedere al prognosticului sau tratamentului.



▲ **Figura 37-2.** Calculul suprafeței corporale arse.

2. Adâncime. Este dificil de evaluat profunzimea leziunii. O **arsură de gradul I** poate fi roșie sau gri, dar prezintă o reumplere capilară excelentă. Arsurile de gradul I nu formează inițial vezicule. Dacă sunt prezente vezicule, acestea reprezintă o leziune dermică parțială sau o **arsură severă de gradul II** . Pe măsură ce gradul arsurii se adâncește progresiv, există o pierdere crescândă a structurilor anexiale. Părul poate fi absent sau ușor de îndepărtat, glandele sudoripare devin mai puțin vizibile, iar pielea pare mai netedă.

Arsurile profunde de gradul doi și trei sunt tratate similar, deoarece niciuna nu se vindecă corect fără debridare și grefare precoce; pielea rezultată este subțire și cicatrizată.

Beneficiile oxigenului hiperbaric în tratamentul acut al arsurilor nu au fost încă dovedite și sunt încă considerate empirice.

B. Supraviețuirea după o arsură

Indicele *Prognostic al Arsurilor* (IBP) este suma vârstei pacientului plus procentul de arsuri la nivelul întregii sau parțiale a pielii. Leziunile prin inhalare adaugă 20% la rata mortalității. *IIBP* este cel mai util la extremele de vârstă. Transferul într-o unitate de arsuri este indicat pentru arsuri extinse; arsuri circumferențiale; arsuri care implică o articulație sau o zonă cu risc crescut; și la pacienții cu comorbidități. Ratele mortalității au scăzut semnificativ datorită progreselor terapeutice, inclusiv îmbunătățirea îngrijirii rănilor și a controlului infecțiilor, excizia precoce a arsurilor, utilizarea de înlocuitori de piele și suportul nutrițional parenteral sau enteral precoce.

C. Leziuni sau boli conexe

Arsurile sunt adesea însoțite de inhalarea fumului și leziuni electrice. Leziunile prin inhalarea fumului (Capitolul 9) sunt suspectate atunci când o victimă a arsurilor este găsită într-un spațiu închis, are fire de păr nazale arse, spută carbonică sau un nivel crescut de carboxihemoglobină. Leziunile electrice (vezi secțiunea următoare din acest capitol) pot provoca arsuri profunde ale țesuturilor și aritmii cardiace, necesitând atenție imediată. Complicațiile gastrointestinale includ pancreatita și ulcerele de stres în arsurile grave.

D. Reacții sistemice în leziune din cauza arsurilor

Arsura este doar prima fază a unei cascade de reacții inflamatorii tisulare locale și sistemice dăunătoare , care duc la insuficiență multiplă de organe la persoanele cu arsuri grave. Arsurile care acoperă mai mult de 20% din suprafața corporală sunt însoțite de tulburări metabolice care necesită terapie intensivă. Secvența inflamatorie duce adesea la șoc.

► Tratament

A. Resuscitarea inițială

1. Căile respiratorii. Clinicianul trebuie să procedeze la o evaluare completă a traumatismului bazată pe ABCDE-urile (căi respiratorii, respirație, circulație, dizabilitate, expunere). Evaluarea și gestionarea căilor respiratorii **reprezintă** prioritatea absolută. Un pacient cu o leziune prin inhalare necesită intubație precoce pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii, chiar dacă pare să respire normal. Pentru a evalua și susține **respirația** și **circulația** , clinicianul trebuie să administreze oxigen suplimentar și să inițieze resuscitarea cu fluide pe baza formulei Parkland (vezi mai jos) concomitent cu resuscitarea. Evaluarea **dizabilității** este urmată de **expunerea pacientului pentru alte leziuni.** Sunt necesare examinări seriale **ale căilor respiratorii și ale respirației** , deoarece intubația endotraheală sau traheostomia sunt uneori necesare la victimele arsurilor, în special la cele cu suspiciune de leziune prin inhalare. În timpul resuscitării cu fluide, se dezvoltă edem generalizat, inclusiv la nivelul țesuturilor moi ale căilor respiratorii

juicio, histeria y algunas veces psicosis. La hiperventilación secundaria al agotamiento por calor puede causar alcalosis respiratoria; es posible que haya acidosis láctica por hipoperfusión histica. El agotamiento por calor puede progresar a golpe de calor si la transpiración cesa y el estado mental se deteriora.

superioare și uneori la plămâni. De obicei, radiografiile toracice sunt inițial normale, dar în cazul leziunilor severe prin inhalare, acestea pot prezenta semne de sindrom de detresă respiratorie acută în decurs de 24 până la 48 de ore. Leziunile prin inhalare trebuie monitorizate cu analize seriale ale gazelor sanguine și bronhoscopie. Utilizarea corticosteroizilor sau a terapiei sistemice cu antibiotice este contraindicată.

2. Acces vascular. Se efectuează o examinare amănunțită pentru a evalua extinderea arsurii și a oricăror leziuni asociate . Se plasează un cateter venos periferic cu diametru mare. În cazurile urgente, se evită accesul subclavicular din cauza riscului de pneumotorax și lacerare a venei subclaviculare atunci când este plasat la un pacient cu pierdere de volum. Dacă este necesar un cateter venos central, catetere femurale oferă acces adecvat în timpul resuscitării. *Cateterele de acces venos plasate în departamentul de urgență trebuie schimbate în termen de 24 de ore din cauza riscului ridicat de inserție nesterilă.* De asemenea, este utilă plasarea unui cateter arterial pentru a monitoriza tensiunea arterială medie și a recolta sânge la pacienții în stare critică.

B. Resuscitarea cu fluide

1. Cristaloizi. În arsurile care acoperă mai mult de 20% din suprafața totală a corpului, apare o scurgere capilară extinsă . Este aproape întotdeauna necesară înlocuirea acestei scurgeri cu un volum mare de fluide.

Există numeroase ghiduri pentru resuscitarea cu fluide. **Formula Parkland** se bazează pe injectarea de lactat Ringer. Aceasta estimează că necesarul de fluide în primele 24 de ore este de 4 ml/kg de greutate corporală per procent din suprafața corporală totală arsă. Jumătate din lichidul calculat se administrează în primele 8 ore. Lichidul rămas se împarte în două părți egale și se administrează în următoarele 16 ore. Poate fi necesar un volum mare de lichid. De exemplu, pentru o arsură mai mare de 40% din suprafața corporală totală la o persoană de 70 kg, pot fi necesari 11,2 l în primele 24 de ore (4 ml x 40% x 70 kg = 11.200 ml). Prima perioadă de 8 ore se măsoară de la ora producerii accidentării. Aceste ghiduri pot fi inadecvate, deoarece soluțiile cristaloide singure pot fi insuficiente pentru a restabili preîncărcarea cardiacă în perioada de șoc al arsurii.

Arsurile electrice profunde și leziunile prin inhalare cresc nevoia de administrare a fluidelor. Resuscitarea se evaluează în funcție de parametrii clinici, cum ar fi debitul urinar și gravitatea specifică, tensiunea arterială, pulsul, temperatura și presiunea venoasă centrală. Necesitatea administrării a mai mult de 150% din lichidul calculat indică posibila prezență a unei leziuni nediagnosticate, a altor boli sau a unui prognostic mai grav.

2. Coloizi. La persoanele cu leziuni pulmonare, trebuie evitată administrarea unor cantități mari de cristaloizi, deoarece poate duce la edem pulmonar semnificativ la pacienții cu pană capilară pulmonară și presiuni venoase centrale normale. Administrarea de coloizi nu este indicată în resuscitarea de rutină a arsurilor din cauza efectului lor negativ asupra filtrării glomerulare și a asocierii lor cu edemul pulmonar.

3. Monitorizarea resuscitării fluidelor. Un cateter Foley este esențial pentru monitorizarea debitului urinar. Diureticele nu au niciun rol în această fază a tratamentului, cu excepția cazului în care a apărut o supraîncărcare cu lichide în cazurile de rabdomioliză.

C. Managementul chirurgical

1. Sindromul de compartiment abdominal. Sindromul de compartiment abdominal apare ca o afecțiune potențial fatală la persoanele cu arsuri severe, chiar și atunci când se efectuează decompresie abdominală. Presiunile intraabdominale foarte mari pot provoca leziuni pulmonare și insuficiență multiplă de organe. Doar 40% dintre pacienții cu această complicație supraviețuiesc. Presiunea vezicii urinare mai mare de 30 mmHg permite diagnosticarea la pacienții cu risc. Decompresia abdominală chirurgicală este uneori indicată pentru a îmbunătăți ventilația și aportul de oxigen, dar chiar și după aceasta, supraviețuirea chirurgicală este scăzută.

2. Escarotomie. Pe măsură ce se acumulează lichid edematic, se poate dezvolta ischemie sub orice escară constrictivă de pe un membru, gât sau trunchi, dacă arsura pe toată grosimea este circumferențială. Inciziile escarotomiei prin escara insensibilă sunt adesea vitale și salvează membrele și pot fi efectuate în departamentul de urgență sau în sala de operație.

3. Fasciotomia în arsurile electrice. Arsurile electrice sunt încă cele mai puțin identificate și cele mai devastatoare dintre arsuri, provocând amputări (adesea din cauza unui sindrom de compartiment neidentificat) și leziuni renale acute, cauzate parțial de rabdomioliză.

În cazurile de leziuni electrice de înaltă tensiune, trebuie suspectată o necroză extinsă a țesuturilor profunde. Necroza țesuturilor profunde provoacă, de asemenea, inflamație profundă, cu un risc ridicat de sindrom de compartiment. Fasciotomia chirurgicală este indicată pentru a preveni necroza ulterioară a țesuturilor moi, vasculare și nervoase în compartimentele țesuturilor profunde ale brațelor și picioarelor, deoarece aceste compartimente sunt separate de fascia inelastică.

4. Debridarea, bandajarea și tratamentul antibiotic topic și sistemic sunt esențiale. Leziunile minore cu arsuri trebuie debridate pentru a stabili profunzimea arsurii și apoi curățate temeinic. Rana trebuie apoi debridată zilnic și acoperită cu un antibiotic topic și un pansament . Biobrane și Tegaderm trebuie rezervate pentru plăgi opărite curate. Arsurile chimice acute cauzate de hidrogen sulfurat trebuie clătite cu apă, urmate de aplicarea topică a unui amestec de calciu. Respectarea tratamentului de către pacient și ameliorarea adecvată a durerii sunt esențiale pentru un tratament ambulatoriu de succes. Rana trebuie reevaluată de către medic după 48 până la 72 de ore pentru a depista semne de infecție.

Scopul tratamentului arsurilor este de a proteja rana de uscare și de a preveni leziuni și infecții ulterioare. Curățarea regulată și temeinică a zonelor arse este o intervenție critică în unitățile de arsuri. Plăgile minore (arsuri superficiale, parțiale, de gradul I și II) se reepiteliază spontan în decurs de șapte până la zece zile. Trebuie aplicate produse topice pentru răni. Antibioticul topic sulfadiazină de argint este nedureros, ușor de aplicat și eficient împotriva majorității tulpinilor de *Pseudomonas* . Cercetările au arătat beneficii și rentabilitate cu framycetină, cremă cu aloe vera și unguent umed pentru arsuri deschise (MEBO) ca alternativă topică la sulfadiazina de argint. Framycetina este, de asemenea, nedureroasă și are rezultate similare cu sulfadiazina de argint pe rană și nu modifică culoarea plăgii. Aloe vera a fost mai eficientă decât sulfadiazina de argint în tratarea arsurilor de gradul II. Utilizarea factorului bazic de creștere a fibroblastelor în arsurile de gradul II îmbunătățește și accelerează vindecarea.

La pacienții cu arsuri severe, excizia precoce cu grefare a zonelor

juicio, histeria y algunas veces psicosis. La hiperventilación secundaria al agotamiento por calor puede causar alcalosis respiratoria; es posible que haya acidosis láctica por hipoperfusión histica. El agotamiento por calor puede progresar a golpe de calor si la transpiración cesa y el estado mental se deteriora.

arse poate fi efectuată chiar la 24 de ore după leziune sau când starea hemodinamică a pacientului tolerează procedura de excizie și grefare. Prevenirea meticuloasă a infecțiilor, seromelor, țesutului de hipergranulare și malnutriției reduce timpul până la vindecarea completă la pacienții cu grefe de piele. Grefa de piele autologă este tratamentul definitiv. Prevenirea infecției autogrefei este crucială, deoarece infecția este cea mai frecventă cauză de pierdere a autogrefei. Studiile arată că antibioticele perioperatorii reduc acest risc, dar pot crește riscul altor complicații legate de antibiotice (colonizare și rezistență multiplă la medicamente). Integra, un înlocuitor temporar de piele, poate crea un neoderm subțire, oferind o acoperire tranzitorie (și poate chiar reduce spitalizarea), dar este foarte scump.

Una dintre principalele cauze de morbiditate în rândul pacienților cu arsuri grave este infecția, iar aproape toți acești pacienți prezintă unul sau mai multe episoade de sepsis în timpul Leziunile care nu se vindecă spontan în șapte până la zece zile (de exemplu, arsurile profunde de gradul doi sau trei) se tratează cel mai bine prin excizie și autografă, deoarece altfel se pot dezvolta granulație și infecție; în plus, în arsurile profunde regenerate parțial grosime , calitatea pielii este marginală deoarece se dezvoltă un derm foarte subțire.

Grefele alogene de keratinocite cultivate permit acoperirea imediată a arsurilor superficiale. În cazurile de arsuri severe, înlocuirea pielii cu grefe cultivate poate salva vieți. Cu toate acestea, deși dermul rezultat are elemente histologice aproape normale, nu există structuri anexiale, iar fibrele elastice sunt foarte rare, dacă sunt prezente deloc. Utilizarea intraoperatorie a sigilanților topici de fibrină poate reduce pierderea de sânge și poate îmbunătăți atât rezultatul estetic, cât și aderența grefei postoperatorii. Infecția plăgii este principala cauză a respingerii și eșecului grefei de piele.

D. Suport pentru pacienți

Pacienții cu arsuri necesită îngrijiri suportive extinse, atât fiziologice, cât și psihologice. La persoanele cu arsuri care acoperă mai mult de 20% din suprafața corporală, este important să se mențină o temperatură centrală normală și să se evite hipotermia (cu o temperatură ambientală de 30°C sau mai mare), deoarece starea hipermetabolică a arsurilor este exacerbată de temperaturile subnormale. Leziunile respiratorii, sepsisul și insuficiența multiplă de organe sunt frecvente. Pacienții cu arsuri necesită o evaluare atentă și asigurarea optimă a nevoilor lor nutriționale, deoarece metabolismul lor este mai intens și necesită mai multe calorii, nutrienți și antioxidanți pentru vindecarea rănilor. Odată ce ileusul din perioada de resuscitare se rezolvă, se poate iniția alimentația enterală, de obicei a doua zi după arsură. O rată metabolică foarte ridicată este frecvent observată după o arsură, în mare parte datorită sintezei întregului corp și ciclului crescut al substratului de acizi grași. Atunci când pacienții nu tolerează alimentația prin sondă cu reziduuri scăzute, nutriția parenterală totală trebuie inițiată fără întârziere prin intermediul unui cateter venos central. Contrar învățăturilor tradiționale, datele indică faptul că majoritatea pacienților pot fi hrăniți adecvat cu un aport caloric egal cu 100 până la 120% din cheltuielile energetice bazale estimate. O recomandare utilă este de a oferi 25 kcal/kg greutate corporală plus 40 kcal per procent de suprafață corporală arsă. Nutriția timpurie și viguroasă (parenterală sau enterală) reduce infecțiile, timpul de recuperare, complicațiile non-infecțioase, spitalizarea, sechelele pe termen lung și mortalitatea. În general, se recomandă tratamente anticatabolice, cum ar fi inhibitorii de protează, hormonul de creștere, insulina, oxandrolona și testosteronul sintetic. Melatonina, care pare să aibă proprietăți antioxidante multiple, poate reduce citokinele proinflamatorii și produce efecte cronobiotice benefice la pacienții cu arsuri severe.

spitalizării. Antibioticele trebuie să fie specifice microorganismelor izolate în cultură. Infecțiile asociate asistenței medicale sunt din ce în ce mai frecvente. *Stafilococul* (coagulazo-negativ și rezistent la meticilină și *S. aureus* rezistent la meticilină), *Enterococcus* rezistent la vancomicină și *Pseudomonas aeruginosa sunt, de asemenea, frecvent cultivate* din plăgi arsuri. Infecțiile bacteriene cauzate de *P. aeruginosa* și infecțiile fungice (zigomicoza cutanată) au rate foarte ridicate de morbiditate și mortalitate. Hemocultura de rutină este indicată la pacienții cu arsuri severe pentru a detecta infecțiile sistemice ale sângelui care nu se prezintă cu factori predictivi pentru sepsis.

5. Închiderea plăgii. Scopul tratamentului după resuscitarea cu fluide este închiderea rapidă și stabilă a plăgii.

Controlul atent al glicemiei după o accidentare este asociat cu îmbunătățirea funcției hepatice și a supraviețuirii după arsuri severe. La pacienții cu arsuri se observă uneori sindromul de detresă respiratorie acută sau insuficiența respiratorie care nu răspunde la suportul ventilator maxim. În plus, acest grup are o incidență ridicată a tromboembolismului venos la nivelul extremităților inferioare. Ecografia duplex este cea mai bună metodă pentru identificarea tromboembolismului venos.

La pacienții cu arsuri severe, prevenirea cicatricilor pe termen lung rămâne o provocare semnificativă. Schema de tratament obișnuită constă în injecții cu corticosteroizi, gel sau plasturi de silicon, compresie și revizia cicatricilor. Sechelele pe termen lung pot fi reduse prin profilaxia infecțiilor, nutriție precoce, reabilitare intensivă precoce, îmbrăcăminte compresivă și sprijin psihologic precoce și continuu.

Ahuja RB și colab. O analiză comparativă prospectivă, dublu-orb, a framicetinei și sulfadiazinei de argint ca agenți topici pentru arsuri: un studiu pilot. Burns. 2009 august;35(5):672-6. [PMID: 19443125]

Akita S și colab. Factorul bazic de creștere a fibroblastelor accelerează și îmbunătățește vindecarea rănilor cauzate de arsuri de gradul doi. Wound Repair Regen. 2008 sept.-oct.;16(5):635-41. [PMID: 19128258]

Armour AD și colab. Impactul infecției nosocomiale *cu Pseudomonas aeruginosa rezistentă* într-o unitate de arsuri. J Trauma. Iulie 2007;63(1):164-71. [PMID: 17622885]

Baker CP și colab. Rezultate ale reabilitării fizice și psihologice pentru adulții tineri care au suferit arsuri în copilărie. Arch Phys Med Rehabil. Decembrie 2007;88(12 Suppl 2):S57-64. [PMID: 18036983]

Blakeney PE și colab. Îngrijire psihosocială a persoanelor cu arsuri grave. Burns. Iunie 2008;34(4):433-40. [PMID: 18207643]

Chan MM și colab. Terapie nutrițională pentru arsuri la copii și adulți. Nutrition. 2009 Mar;25(3):261-9. [PMID: 19097858]

Esselman PC. Reabilitarea arsurilor: o prezentare generală. Arch Phys Med Rehabil. Decembrie 2007;88(12 Suppl 2):S3-6. [PMID: 18036978]

Foster K. Utilizarea sigilantului cu fibrină în operațiile pentru arsuri. Chirurgie. Octombrie 2007;142(4 Suppl):S50-4. [PMID: 18019939]

Grunwald TB și colab. Arsuri acute. Plast Reconstr Surg. Mai 2008; 121(5):311e-319e. [PMID: 18453944]

Hirsch T și colab. Unguent umed pentru arsuri expuse (MEBO) în arsurile parțiale - un studiu randomizat, comparativ, deschis, monocentric, privind eficacitatea unguentului dermaheal (MEBO) asupra arsurilor termice de gradul II în comparație cu terapia convențională. Eur J Med Res. 24 noiembrie 2008;13(11):505-10. [PMID: 19073386]

Houle JM și colab. O lambă Integra prefabricată, proiectată prin inginerie tisulară. Plast Reconstr Surg. Octombrie 2007;120(5):1322-5. [PMID: 17898607]

Jacobs LM și colab. Decese cauzate de traume: opiniile publicului și ale profesioniștilor în traumatologie cu privire la moarte și decese cauzate de răni. ArchSurg. 2008 Aug;143(8):730-5. [PMID: 18711031]

Jeschke MG și colab. Efectul insulinei asupra răspunsului inflamator și de fază

acută după arsură. CritCare Med. 2007Sep;35(9Suppl):S519-23. [PMID: 17713402]
Jewell L și colab. Rata de vindecare a arsurilor prin grefă de piele. Plast Reconstr Surg. 2007 august;120(2):451-6. [PMID: 17632348]
Khorasani G și colab. Creme cu aloe versus sulfadiazină de argint pentru arsuri de gradul doi: un studiu controlat randomizat. Surg Today. 2009;39(7): 587-91. [PMID: 19562446]
Ledgard JP și colab. Zigomicoza cutanată primară la un pacient cu arsuri: o analiză. J Burn Care Res. 2008 Mar-Apr;29(2):286-90. [PMID: 18354283]
Maldonado MD și colab. Melatonina ca suport farmacologic la pacienții cu arsuri: o soluție propusă pentru limfocitopenia și daunele oxidative legate de leziunile termice . Crit Care Med. 2007 Apr;35(4):1177-85. [PMID: 17312564]
Momeni M și colab. Efectele gelului de silicon asupra cicatricilor post-arsură. Burns. 2009 Feb;35(1):70-4. [PMID: 18672332]
Murray CK și colab. Evaluarea numărului de leucocite, a procentului de neutrofile și a temperaturii ridicate ca predictori ai infecției din sânge la pacienții cu arsuri. Arch Surg. Iulie 2007; 142(7):639-42. [PMID: 17638801]
Oda J și colab. Sindromul de leziuni pulmonare acute și disfuncție multiplă de organe secundar hipertensiunii intraabdominale și decompresiei abdominale la pacienții cu arsuri extensive. JTrauma. 2007 iunie; 62(6): 1365-9. [PMID: 17563650]
Pidcoke HF și colab. Insulina și pacientul cu arsuri. Crit Care Med. 2007 sept.;35(9 Suppl):S524-30. [PMID: 17713403]
Plante T și colab. Carboxihemoglobina monitorizată prin CO-oximetrie continuă la patul pacientului. J Trauma. 2007 noiembrie;63(5):1187-90. [PMID: 17993970]
Ramos G și colab. Profilaxia antibiotică perioperatorie sistemică poate îmbunătăți supraviețuirea autogrefelor de piele la pacienții cu arsuri acute. J Burn Care Res. 2008 noiembrie-decembrie;29(6):917-23. [PMID: 18849849]
Sauerbier M și colab. Reconstrucție microvasculară în arsuri și leziuni electrice ale extremității superioare grav traumatizate. Plast Reconstr Surg. 2007 Feb;119(2):605-15. [PMID: 17230097]
Trottier V și colab. Supraviețuirea după o perioadă prelungită de spitalizare într-o unitate de terapie intensivă pentru traumatologi. J Trauma. Ianuarie 2007;62(1):147-50. [PMID: 17215746]
White CE și colab. Progrese în îngrijirea chirurgicală: gestionarea arsurilor severe. Crit Care Med. Iulie 2008;36(7 Suppl):S318-24. [PMID: 18594259]
Wolf SE. Anul 2007 în domeniul arsurilor. Burns. Decembrie 2008;34(8):1059-71. [PMID: 18786767]

ACCIDENTARE ELECTRICĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Amploarea leziunii depinde de tipul, cantitatea, durata și traiectoria curentului electric.

► La victimele leziunilor electrice, trebuie încercată resuscitarea - înainte de a se presupune că pacientul este decedat; constatările clinice nu sunt fiabile.

► Constatările cutanate pot fi înșelătoare, deoarece nu indică gradul leziunii mai profunde.

► Generalități

Leziunile electrice apar prin expunerea la curent electric de joasă sau înaltă tensiune sau la fulgere. Amploarea leziunilor depinde de următorii factori: tensiune (mare sau mică, fie mai mare sau mai mică de 1.000 de volți); tipul de curent ; rezistența țesuturilor; umiditate; traiectoria curentului; durata expunerii; și traumatisme sau boli concomitente. Curentul este principalul factor determinant al deteriorării țesuturilor. Curentul trece prin țesuturi cu rezistență mai mică, iar această energie produce căldură, provocând leziuni termice directe. Cele mai susceptibile țesuturi sunt cele cu rezistență mai mică (nervi). Punctele de intrare și ieșire sunt cele mai afectate. Curentul continuu este un flux electric unidirecțional. Este mai probabil să provoace o singură contracție musculară intensă și asistolă. Curentul alternativ este un flux electric bidirecțional care își inversează direcția cu un model de undă sinusoidal. Aceasta poate provoca tetanie, care prelungește durata și severitatea expunerii la curent. Dacă curentul alternativ trece prin torace, poate provoca stop respirator sau fibrilație ventriculară. Tensiunea înaltă este cel mai adesea asociată cu expunerea ocupațională și este asociată cu o morbiditate și o mortalitate crescute. Curentul alternativ de joasă tensiune din uz casnic provoacă, de asemenea, vătămări mortale și pagube semnificative. Loviturile de trăsnet diferă de șocurile electrice de înaltă tensiune deoarece implică o tensiune înaltă masivă (milioane de volți) de scurtă durată (o fracțiune de secundă).

► Manifestări clinice

Există trei tipuri de arsuri electrice: arsuri cu arc electric, arsuri cu flacără (de la îmbrăcăminte) și arsuri termice directe la nivelul țesuturilor cauzate de curentul electric. Ultimele două leziuni sunt aproape întotdeauna bine delimitate, rotunde sau ovale , nedureroase, cu zone gălbui-brune (arsuri Joule) cu o reacție inflamatorie. Leziunile subcutanate semnificative sunt posibile cu leziuni cutanate minime, în special atunci când există contact electric cu o suprafață mare de piele.

Semnele și simptomele variază de la furnicături, arsuri superficiale ale pielii și dureri musculare până la paralizie, leziuni masive ale țesuturilor sau deces. Leziunile pielii nu sunt legate de amploarea leziunii. Nu toate leziunile electrice dăunează pielii; în cazul leziunilor interne masive pot apărea doar leziuni foarte minore ale pielii. Prezența atât a arsurilor de intrare, cât și a celor de ieșire indică un risc mai mare de leziuni profunde ale țesuturilor.

O victimă a unei leziuni electrice poate părea moartă din cauza aritmiei, stopului respirator sau disfuncției vegetative, cu pupile fixe, dilatate sau asimetrice. Cu toate acestea, resuscitarea trebuie inițiată la toate aceste victime, deoarece manifestările clinice sunt înșelătoare și variabile.

Complicații

Complicațiile includ aritmii, alterarea stării mentale, convulsii, paralizie, cefalee, pneumotorax, leziuni vasculare, edem și necroză tisulară, sindrom de compartiment , leziuni traumatice asociate, rabdomioliză, leziuni renale acute, hipovolemie cu acumulare în spațiul al treilea, infecții (cu risc deosebit de infecții clostridiene care provoacă gangrenă gazoasă și tetanos) și formarea acută sau tardivă a cataractei.

► Tratament

A. Măsuri de urgență

Pacientul trebuie evaluat și tratat ca o victimă a unui traumatism , deoarece leziunile traumatice asociate sunt frecvente. Victima trebuie separată în siguranță de curentul electric înainte de a iniția resuscitarea cardiopulmonară sau alt tratament. Salvatorul trebuie să se protejeze. Se întrerupe alimentarea cu energie electrică, se taie firul cu un topor cu mâner de lemn, se deviază curentul la masă sau victima este separată folosind instrumente neconductoare, cum ar fi haine uscate. Apoi trebuie inițiate resuscitarea, deoarece semnele decesului nu sunt fiabile.

B. Măsuri intraspitalicești

Evaluarea inițială include căile respiratorii, respirația și circulația, urmată de un protocol complet de traumatologie. Resuscitarea fluidelor este importantă. Resuscitarea inițială include monitorizare cardiacă și ECG, hemoleucogramă completă, electroliți, teste funcționale renale, teste funcționale hepatice, analiză de urină, mioglobină urinară, CK serică și CK-MB. ECG-ul nu prezintă modele ischemice tipice deoarece afectarea electrică este epicardică. Creatin kinaza este un marker mai util al afectării tisulare decât alți markeri cardiaci. Debridarea precoce a țesutului devitalizat și profilaxia tetanosului reduc riscul de infecție. La femeile gravide expuse la voltaj înalt, fătul este probabil să prezinte restricție de creștere intrauterină, suferință fetală și deces. Se recomandă monitorizarea fetală.

► Prognoză

Sprijinul psihiatric poate fi necesar după expuneri severe la fulgere sau șocuri electrice.

► Când să se facă referire

În cazurile de sindrom de compartiment sau debridare a țesutului devitalizat, pot fi necesari specialiști chirurgicali pentru a efectua fasciotomia. Cercetările sugerează unele beneficii ale reconstrucției microvasculare.

► Când să se spitalizeze

Indicațiile pentru spitalizarea acestor pacienți sunt aritmiile sau modificările ECG; accidentele de înaltă tensiune; arsurile mari; simptomele neurologice, pulmonare sau cardiace; suspiciunea unei leziuni profunde sau organice; traiectul transtoracic al curentului; antecedentele de boli cardiace; necesitatea intervenției chirurgicale.

Ceber M și colab. Pneumotorax cauzat de arsuri electrice. Emerg Med J. 2007 mai;24(5):371-2. [PMID: 17452717]

Fordyce TA și colab. Arsuri termice și leziuni electrice în rândul lucrătorilor din industria electrică, 1995-2004. Burns. Martie 2007;33(2): 209-20. [PMID: 17116371]

Kidd M și colab. Managementul contemporan al leziunilor electrice: resuscitare , reconstrucție, reabilitare. Ann Plast Surg. 2007 Mar;58(3): 273-8. [PMID: 17471131]

Maghsoudi H și colab. Leziuni electrice și de trăsnet. J Burn Care Res. 2007 Mar-Apr;28(2):255-61. [PMID: 17351442]

Ofer N și colab. Concepte actuale de reconstrucție microvasculară pentru salvarea membrelor în cazul arsurilor electrice. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60(7):724-30. [PMID: 17482533]

Primavesi R. Un episod șocant: îngrijirea leziunilor electrice. Can Fam Physician. Iulie 2009;55(7):707-9. [PMID: 19602655]

Sauerbier M și colab. Reconstrucție microvasculară în arsuri și leziuni electrice ale extremității superioare grav traumatizate. Plast Reconstr Surg. 2007 Feb;119(2):605-15. [PMID: 17230097]

EXPUNERE LA RADIAȚII

Expunerea la radiații poate fi ionizantă sau neionizantă. Radiațiile neionizante au energie redusă și, prin urmare, produc leziuni termice localizate (de exemplu, microunde și unde radio). Radiațiile ionizante au energie ridicată și, prin urmare, provoacă perturbări celulare, deteriorarea ADN-ului și mutații. Radiațiile ionizante sunt fie electromagnetice (de exemplu, raze X și raze gamma), fie sub formă de particule (de exemplu, particule alfa , neutroni și protoni).

Expunerea la radiații poate fi de natură ecologică, ocupațională, medicală, accidentală sau intenționată (de exemplu, terorism). Amploarea daunelor provocate de radiații depinde de tipul, cantitatea și durata expunerii, organele expuse, gradul de perturbare a ADN-ului, funcția metabolică și celulară, vârsta și starea generală de sănătate a victimei.

În 2008, *Comisia Internațională pentru Protecție Radiologică (* ICRP) a publicat noi recomandări pentru radioprotecție, justificând utilizarea radiațiilor, îmbunătățind protecția și impunând limitele de doză. Această instituție folosește termenul „reacție tisulară" pentru a descrie efectele biologice ale expunerii la radiații.

În cazurile de **expunere acută la radiații** , îngrijirea medicală include monitorizarea simptomelor gastrointestinale, cutanate, hematologice și cerebrovasculare din momentul expunerii până la un timp după aceea. Doza de radiații poate fi estimată pe baza momentului și severității simptomelor (în special greață și vărsături), a scăderii numărului de limfocite pe parcursul a câteva ore și zile după expunere și a prezenței anomaliilor cromozomiale în limfocitele circulante.

Expunerea la radiații are atât efecte imediate, cât și pe termen lung. Primele includ deteriorarea celulelor care se multiplică rapid (de exemplu, membranele mucoase, pielea și măduva osoasă). Cele din urmă includ cancer, anomalii reproductive, tulburări hepatice și renale și disfuncții ale sistemelor nervos central și imunitar. Consecințele pe termen scurt și lung ale evenimentelor de la Cernobîl, Hiroshima și Nagasaki ilustrează aceste efecte ale radiațiilor.

EFECTE IMEDIATE ȘI TARDIVE DE LA EXPUNEREA LA RADIAȚII ÎN ȚESUTURI SĂNĂTOASE

► Manifestări clinice

A. Leziuni ale structurilor superficiale

Expunerea pielii și a mucoaselor la radiații provoacă eritem, căderea părului, distrugerea unghiilor sau epidermoliză și arsuri similare arsurilor termice, dar cu un debut și o progresie mai lentă. Leziunile cronice includ cicatrici ale pielii, atrofie, telangiectazii și xerostomie. Printre efectele radiațiilor asupra ochilor se numără cataracta, xeroftalmia și retinopatia.

B. Leziuni ale structurilor profunde

Sistemul hematopoietic. Leziunile măduvei osoase provoacă orice, de la o reducere tranzitorie până la distrugerea completă a celulelor sanguine. Limfocitele sunt cele mai sensibile, urmate de leucocitele polimorfonucleare; eritrocitele sunt cele mai puțin sensibile. Între una și trei săptămâni după expunerea la radiații mai mari de 100 cGy, apar anumite efecte hematopoietice, cum ar fi anemia, trombocitopenia și supresia măduvei osoase. Insuficiența măduvei osoase este principala cauză de deces în primele luni după acest tip de expunere.

Structurile **sistemului nervos** sunt sensibile la radiații . Creierul și măduva spinării sunt mult mai sensibile decât nervii periferici la efectele imediate și întârziate ale radiațiilor. Aceste efecte includ neuropatia, mielopatia și leziunile cerebrale. Câmpurile de radiofrecvență emise de telefoanele mobile au fost asociate cu formarea tumorilor cerebrale benigne și maligne.

Sistemul cardiovascular. Radiațiile ionizante afectează inima și arterele coronare. Vasele mai mici (capilarele și arteriolele) sunt mai ușor de lezat decât vasele mai mari. Efectele tardive ale radiațiilor includ endarterita obliterantă și boala coronariană; pericardita cu

revărsat; sau pericardita constrictivă, care apare adesea după câteva luni sau ani. Miocardita este mai puțin frecventă.

Sistemul respirator. Dozele mari sau moderate, dar repetate, de radiații provoacă pneumonită sau fibroză pulmonară , care adesea se manifestă cu câteva săptămâni sau luni.

Sistem digestiv. În primele ore sau zile după expunere, apar mucozită și edem mucosal. Simptomele includ odinofagie, anorexie, greață, vărsături, deshidratare și slăbiciune. Dozele mari de radiații inhibă secreția gastrică și provoacă inflamații și ulcere la nivelul intestinului. În plus, efectele tardive includ hepatită, disfuncție hepatică și stenoză intestinală.

Sistemele genitourinar și reproducător. Efectele radiațiilor - asupra sistemului genitourinar sunt dependente de doză și variabile, variind de la o reducere tranzitorie a fertilității până la sterilitate permanentă, aberații cromozomiale, leziuni fetale sau deces. De asemenea, provoacă nefrită imediată sau întârziată și disfuncție renală. Radiațiile moderate până la mari aplicate embrionului pot afecta fătul (de exemplu, dizabilitate intelectuală) sau pot provoca moartea embrionară și avort spontan. Copiii expuși in utero, în special la începutul sarcinii, suferă de microcefalie și alte malformații congenitale.

Sistemul endocrin. Sistemul endocrin este relativ rezistent la doze mici sau moderate de radiații. Unul dintre efectele sale tardive este disfuncția tiroidiană.

C. Reacție sistemică (boală de radiații)

Mecanismele de bază ale bolii cauzate de radiații sunt necunoscute . Simptomele acesteia includ anorexie, greață, vărsături, slăbiciune, epuizare, astenie și, în unele cazuri, prostrație; aceste simptome pot apărea individual sau în combinație. Uneori sunt însoțite de deshidratare, anemie și infecție.

► Prevenirea

Persoanele care manipulează surse radioactive trebuie să își minimizeze expunerea, ținând cont de importanța timpului, distanței și măsurilor de protecție. Este esențial ca acestea să respecte - standardele și procedurile de siguranță la locul de muncă. Acest lucru reduce riscul ocupațional al expunerii la radiații și îmbunătățește răspunsul de urgență în caz de expunere accidentală.

Expunere accidentală sau intenționată la radiații

Pe măsură ce echipamentele și materialele radioactive devin tot mai utilizate pe scară largă, iar riscul de terorism nuclear crește, crește și probabilitatea expunerii accidentale sau intenționate la radiații. Prin urmare, planurile de contingență ale spitalelor și comunității sunt esențiale pentru a gestiona cât mai bine expunerea la radiații. *Centrul de asistență pentru radiații* (1-865-576-1005) oferă informații de specialitate 24/7. Site-ul web al CDC dedicat urgențelor în caz de radiații (www.bt.cdc.gov/radiation/index.asp) este, de asemenea, o resursă utilă.

► Tratament

Obiectivele tratamentului sunt decontaminarea, ameliorarea simptomelor, terapia adjuvantă și sprijinul psihosocial . Opțiunile terapeutice specifice depind de doză, calea de administrare și efectele expunerii. Opțiunile includ gestionarea fluidelor și electroliților, transfuziile de sânge, antimicrobienele, profilaxia cancerului, transplantul de celule stem hematopoietice și transplantul de măduvă osoasă.

Tratamentul de chelare, blocare sau diluție este indicat pentru anumiți radioizotopi (de exemplu, iod, poloniu).

► Prognoză

Prognosticul depinde de doză, durata și frecvența expunerii la radiații, precum și de starea anterioară de sănătate a victimei. Doza aproximativă de expunere este direct proporțională cu debutul și severitatea simptomelor (de exemplu, greață, vărsături, anorexie, dureri abdominale, diaree cu sânge, pierdere în greutate) și cu rezultatele analizelor de laborator, în special scăderea numărului de limfocite din hemoleucograma completă. Decesul este aproape întotdeauna secundar insuficienței hematopoietice (adică hemoragie, anemie și imunosupresie), afectării mucoasei digestive, afectării sistemului nervos central, leziunilor vasculare diseminate sau infecțiilor secundare.

Numeroase comitete științifice internaționale și *Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului* (IARD) analizează efectele expunerii la radiații asupra supraviețuitorilor (de exemplu, Cernobîl, Hiroshima și Nagasaki). Există tot mai multe dovezi care leagă expunerea la radiații de un risc crescut de cancer (leucemie și majoritatea tumorilor solide). Carcinogeneza este legată de doza totală, durata, frecvența expunerii și susceptibilitatea individului. Cu cât individul este mai tânăr în momentul expunerii, cu atât este mai mare riscul de leziuni acute și pe termen lung cauzate de radiații. Aceste riscuri de cancer legate de radiații par să persiste pe tot parcursul vieții individului. Odată cu utilizarea tot mai mare a radiațiilor ionizante pentru diagnosticare, există o îngrijorare tot mai mare cu privire la potențiala creștere iatrogenă a riscului de cancer indus de radiații, în special la copii. Sensibilitatea la radiații depinde de vârstă; victimele prenatale și cele foarte tinere sunt mai susceptibile la carcinogeneză.

► Când să se spitalizeze

Majoritatea pacienților care au avut o expunere semnificativă la radiații ionizante trebuie spitalizați pentru monitorizare și îngrijire.

Brusin JH. Protecție împotriva radiațiilor. Radiol Technol. 2007 mai-iunie; 78(5): 378-92. [PMID: 17519374]

Cardis E și colab. Studiul colaborativ cu 15 țări privind riscul de cancer în rândul lucrătorilor expuși la radiații din industria nucleară: estimări ale riscurilor de cancer legate de radiații. Radiat Res. Aprilie 2007; 167(4):396-416. [PMID: 17388693]

Bye NJ. Expunerea accidentală sau intenționată la radiații ionizante: simetria biodozei și opțiuni de tratament. Exp Hematol. 2007 Apr;35(4 Suppl 1):24-7. [PMID: 17379083]

Clapp RW și colab. Cauzele cancerului cauzate de mediu și ocupațional: dovezi noi 2005-2007. Rev Environ Health. Ian.-Mar. 2008;23(1):1-37. [PMID: 18557596]

Finch SC. Leucemia indusă de radiații: lecții din istorie. Best Pract Res Clin Haematol. Martie 2007;20(1):109-18. [PMID: 17336261]

Gilbert ES. Radiațiile ionizante și riscurile de cancer: ce am învățat din epidemiologie? Int J Radiat Biol. 2009 iunie;85(6):467-82. [PMID: 19401906]

Jefferson RD și colab. Diagnosticul și tratamentul intoxicației cu poloniu. Clin Toxicol (Phila). Mai 2009;47(5):379-92. [PMID: 19492929]

Kusunoki Y și colab. Alterări de lungă durată ale sistemului imunitar prin - expunerea la radiații ionizante: Implicații pentru dezvoltarea bolilor în rândul supraviețuitorilor bombei atomice. Int J Radiat Biol. 31 august 2007;1-14. [PMID: 17852558]

Little MP. Efecte cancerigene și non-cancerigene la supraviețuitorii japonezi ai

bombei atomice . J Radiol Prot. 2009 iunie;29(2A):A43-59. [PMID: 19454804]
Little MP și colab. O analiză sistematică a asocierilor epidemiologice dintre - dozele mici și moderate de radiații ionizante și efectele cardiovasculare tardive, precum și a posibilelor mecanisme ale acestora. Radiat Res. Ianuarie 2008;169(1):99-109. [PMID: 18159955]
Mettler FA Jr și colab. Efecte asupra sănătății persoanelor cu boală acută de radiații în urma accidentului de la Cernobîl. Health Phys. 2007 Nov;93(5):462-9. [PMID: 18049222]
Prysyazhnyuk A și colab. La douăzeci de ani după accidentul de la Cernobîl: incidență solidă a cancerului în diferite grupuri ale populației ucrainene. Radiat Environ Biophys. Martie 2007;46(1):43-51. [PMID: 17279359]
Rodemann HP. Răspunsurile celulelor normale la radiațiile ionizante. Semin Radiat Oncol. 2007 Apr;17(2):81-8. [PMID: 17395038]
Sadetzki S și colab. Expunerea în copilărie la radiații ionizante externe și riscul de cancer la substanțe solide. Br J Cancer. 2009 apr. 7;100(7):1021-5. [PMID: 19337255]
Wrixon AD. Noi recomandări din partea Comisiei Internaționale pentru Protecție Radiologică - o analiză. Phys Med Biol. 21 aprilie 2008; 53(8):R41-60. [PMID: 18364557]
Zenk JL. Terapie nouă pentru prevenirea și tratamentul profilactic al sindromului de radiații acute. Expert Opinion Investig Drugs. 2007 iunie;16(6):767-70. [PMID: 17501689]

APROAPE DE ÎNEC

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Prima cerință pentru salvare este resuscitarea cardiopulmonară.
- Manifestările clinice includ hipoxemie, edem pulmonar și hipoventilație.

Informații generale

Aproape înecul descrie un incident de aproape înec care are ca rezultat vătămări corporale. Această problemă poate provoca - aspirație, laringospasm, hipoxemie și acidemie. Înecul este o imersiune care provoacă moartea. Termenul de înec „umed" se referă la aspirația de lichid sau material străin. Înecul „uscat" se datorează laringospasmului sau obstrucției căilor respiratorii. Efectul principal este hipoxemia rezultată din perfuzia alveolelor slab ventilate, șuntul intrapulmonar și scăderea complianței pulmonare.

Afecțiunile care cresc riscul de răni prin imersiune includ: 1) consumul de alcool sau alte droguri; 2) oboseală extremă; 3) sănătate fizică precară; 4) hiperventilație; 5) boală acută bruscă (de exemplu, hipoglicemie, convulsii, aritmie, infarct miocardic); 6) leziuni acute ale creierului sau ale măduvei spinării (sau ambele); 7) mușcături sau înțepături veninoase, leziuni provocate de apă; și 8) boala de decompresie.

Este posibil ca un pacient să fie asimptomatic în perioada inițială de recuperare, doar pentru a se agrava sau a muri din cauza insuficienței respiratorii acute în următoarele 12 până la 24 de ore.

Tratament

A. Primul ajutor

Primele cerințe de salvare sunt suportul vital de bază (BLS) imediat și resuscitarea cardiopulmonară (RCP). Măsurile imediate la locul incidentului pentru combaterea hipoxemiei sunt cruciale pentru îmbunătățirea prognosticului. BLS include ventilație susținută, oxigenare și suport circulator. Trebuie întotdeauna suspectate hipotermia și leziunile coloanei cervicale.

1. Se inițiază BLS standard. Dacă nu există puls sau respirație, se inițiază resuscitarea cardiopulmonară (RCP).
2. Salvatorul nu trebuie să încerce să dreneze apa din plămânii victimei. Manevra Heimlich (presiune subdiafragmatică) trebuie efectuată numai dacă se suspectează obstrucția căilor respiratorii de către un obiect străin. Coloana cervicală trebuie imobilizată dacă există posibilitatea unei leziuni la nivelul gâtului.
3. Eforturile de resuscitare și BLS trebuie continuate până când temperatura centrală atinge 32°C, chiar și la pacienții care par „disperați". Există raportări de recuperare completă după resuscitarea prelungită a pacienților hipotermici.

B. Tratament suplimentar

În primele 24 de ore după o situație de aproape înec, pacientul trebuie monitorizat în spital. Aceasta include monitorizarea continuă a funcției cardiorespiratorii și neurologice; menținerea oxigenării; măsurarea repetată a gazelor sanguine arteriale, a pH-ului, a funcției renale (creatinina serică) și a electroliților; și măsurarea debitului urinar. Edemul pulmonar poate să nu apară decât după 24 de ore.

1. Asigurați o ventilație și o oxigenare optime. Hipoxemia poate apărea chiar și la pacienții alerți, conștienți și cu respirație aparent normală. Oxigenul trebuie administrat imediat la cea mai

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Aspectul pacientului este variabil, variind de la asimptomatic până la prezența unor semne vitale anormale, anxietate, dispnee, tuse, respirație șuierătoare, trismus, cianoză, durere toracică, aritmie, hipotensiune arterială, vărsături, diaree, cefalee, nivel alterat de conștiență, deficite neurologice și apnee. Hipotermia este probabilă la imersia în apă rece sau pentru o perioadă prelungită.

B. Date de laborator

Rezultatele gazelor sanguine arteriale ajută la determinarea - extinderii leziunii, deoarece manifestările clinice inițiale pot părea benigne. De obicei, PaO2 este scăzută; PaCO2 poate fi ridicată sau scăzută; pH-ul este scăzut. Un test de glicemie capilară trebuie efectuat prompt la patul pacientului. Alte teste depind de situația clinică și pot include evaluări ale funcției renale, electroliților, analizei de urină, hemoleucogramei complete, lactatului, markerilor cardiaci, studiilor de coagulare și nivelurilor de alcool și alte substanțe toxice. Acidoza metabolică este frecventă.

Prevenirea

Prevenirea are multiple fațete. În jurul piscinelor și al altor ape accesibile ar trebui amplasate bariere fizice (de exemplu, garduri). Dispozitivele de plutire și proviziile de salvare trebuie să fie ușor disponibile. Consumul de alcool sau sedative trebuie evitat în timpul înotului, plimbărilor cu barca sau altor activități acvatice. Supravegherea atentă este esențială pentru persoanele care nu știu să înoate, care trebuie să utilizeze dispozitive individuale de plutire atunci când se plimbă cu barca sau fac schi nautic. Lecțiile de înot, precum și instrucțiunile privind siguranța în apă și suportul vital de bază, sunt necesare pentru oricine participă la activități acvatice.

mare concentrație disponibilă. Saturația de oxigen trebuie menținută la 90% sau mai mare. Intubația endotraheală și ventilația mecanică sunt necesare la pacienții care nu pot menține permeabilitatea căilor respiratorii, oxigenarea sau ventilația adecvate. Aspirația nazogastrică permite decompresia stomacului, îndepărtarea apei înghițite și reducerea riscului de aspirație. Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) este o metodă eficientă, neinvazivă, pentru inversarea hipoxiei și hipercapniei la pacienții cu respirație spontană și permeabilitate a căilor respiratorii. Presiunea pozitivă la sfârșitul expirației (PEEP) este, de asemenea, eficientă pentru tratarea insuficienței respiratorii. Se efectuează examinări fizice seriate și radiografii toracice pentru a identifica posibile pneumonită, atelectazie și edem pulmonar. Bronhodilatatoarele pot fi utilizate pentru a corecta wheezingul și bronhospasmul secundar aspirației. Antibioticele sunt rezervate cazurilor în care există dovezi clinice de infecție; acestea nu trebuie administrate profilactic.

2. Suport cardiovascular. Starea volumului intravascular trebuie monitorizată pentru a identifica necesitatea înlocuirii volumului vascular și a administrării de vasopresoare sau diuretice. Se administrează tratamentul standard pentru hipotensiune arterială și edem pulmonar.

3. Corectarea pH-ului sanguin și a anomaliilor electrolitice . Acidoza metabolică este prezentă la 70% dintre victimele care se apropie de înec, dar de obicei are consecințe minore; se corectează prin ventilație și oxigenare adecvate. Controlul glicemiei îmbunătățește rezultatul final.

4. Leziuni cerebrale. Leziunile sistemului nervos central pot progresa în ciuda unui tratament aparent adecvat al hipoxiei și șocului. Trebuie urmat tratamentul standard pentru leziunile cerebrale și ale măduvei spinării.

5. Hipotermie. Este necesară măsurarea și tratarea adecvată a temperaturii centrale (vezi secțiunea Hipotermie sistemică accidentală).

► Curs și prognoză

Adesea, la câteva minute sau ore după un caz de aproape înec, afectarea respiratorie este severă. Cu asistență respiratorie , o ameliorare rapidă se observă aproape întotdeauna în zilele următoare incidentului. Complicațiile pe termen lung ale cazului de aproape înec includ afectarea neurologică, tulburările convulsive și leziunile pulmonare sau cardiace. Cercetările sugerează că recuperarea după stopul cardiac extraspitalicesc cauzat de un caz de aproape înec este îmbunătățită atunci când incidentul este martor, când imersiunea este scurtă, cu resuscitare pre-spitalicească timpurie și cu transport rapid la o unitate medicală. Există o relație directă între prognostic și vârsta pacientului, timpul de imersie, starea clinică la sosirea la spital, scorul Scalei de Comă Glasgow, reactivitatea pupilară și evaluarea generală a stării de sănătate (scorul APACHE II).

Riscul de DCS depinde de caracteristicile scufundării - (adâncime, durată, numărul de scufundări, timpul petrecut la suprafață între scufundări și condițiile apei), precum și de vârsta, greutatea, condiția fizică, efortul și viteza de ascensiune ale scafandrului. Factorii predispozanți pentru DCS includ obezitatea, leziunile, hipoxia, bolile pulmonare sau cardiace, șuntul dreapta-stânga, starea generală de sănătate a scafandrului, deshidratarea, efectele alcoolului și drogurilor și atacurile de panică. DCS apare și la cei care fac dușuri fierbinți după scufundări reci sau călătoresc prea devreme pe calea aerului.

Ballesteros MA și colab. Factori prognostici și rezultate după înec la o populație adultă. Acta Anaesthesiol Scand. 2009 Aug;53(7):935-40. [PMID: 19496759]
Gregorakos L și colab. Aproape înec: evoluția clinică a leziunilor pulmonare la adulți. Lung. 2009 Mar-Apr;187(2):93-7. [PMID: 19132444]
Papadodima SA și colab. Boli cardiovasculare și înec: autopsie și constatări de laborator. Hellenic J Cardiol. 2007 iul.-aug.;48(4):198-205. [PMID: 17715610]
Youn CS și colab. Stop cardiac extraspitalicesc cauzat de înec: un raport în stil Utstein pe 10 ani de experiență la Spitalul St. Mary. Resuscitation. Iulie 2009;80(7):778-83. [PMID: 19443097]

OTROS TRASTORNOS POR FACTORES AMBIENTALES

DISBARISMO Y ENFERMEDAD POR COMPRESIÓN

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- ► Simptomele sunt legate temporal de scufundări și de schimbările recente de altitudine sau presiune.
- ► Identificarea precoce și tratamentul la timp al bolii de decompresie sunt cruciale.
- ► Se recomandă consultarea unui specialist în medicină de scufundări sau oxigen hiperbaric.

► Informații generale

Disbarismul și boala de decompresie (DCS *) sunt* probleme fiziologice cauzate de efectele presiunii ambientale asupra gazelor corporale în timpul ascensiunii și coborârii subacvatice. Aceste pericole afectează piloții și scafandrii. De asemenea, apar la pasagerii aerieni atunci când cabina aeronavei nu este presurizată corespunzător în timpul ascensiunii sau coborârii rapide între nivelul mării și altitudini mari.

Legile fizicii descriu mecanismele care stau la baza disbarismului și a DCS-ului. Pe măsură ce un scafandru coboară, gazele corpului se comprimă și se dizolvă în sânge și țesuturi. În timpul ascensiunii, gazele corpului se dilată. Dacă ascensiunea este prea rapidă, se formează bule de gaz care provoacă daune, în funcție de locația lor. Simptomele DCS depind de dimensiunea, numărul și locația bulelor de gaz care sunt eliberate (în

► Manifestări clinice

Manifestările clinice variază în funcție de localizarea bulelor de gaz sau de compresibilitatea gazelor în organism . Debutul simptomelor poate fi imediat, în câteva minute sau ore (în majoritatea cazurilor) sau până la 36 de ore mai târziu. Manifestările bolii de decompresie (DCS) includ dureri articulare („paralizie de scufundare”); mâncărime sau arsuri ale pielii (noduli cutanați); erupții cutanate; simptome la nivelul măduvei spinării sau al creierului (simptome „disociative” care nu urmează tiparele tipice de distribuție); DCS labirintică („vertij clătinat”, central); DCS pulmonară („dificultăți de respirație”, durere inspiratorie, tuse și dificultăți de respirație);

juicio, histeria y algunas veces psicosis. La hiperventilación secundaria al agotamiento por calor puede causar alcalosis respiratoria; es posible que haya acidosis láctica por hipoperfusión histica. El agotamiento por calor puede progresar a golpe de calor si la transpiración cesa y el estado mental se deteriora.

embolie gazoasă arterială (cerebrală, pulmonară); barotraumatisme pulmonare, ale urechilor și sinusurilor; osteonecroză disbarică; și comă.

Profesionistul din domeniul sănătății ar trebui să caute tulburări conexe, cum ar fi hipotermia, situația aproape de înec, traumatismele sau otrăvirea.

► Tratament

Depistarea și tratamentul precoce sunt extrem de importante . Boala de decompresie (DCS) trebuie luată în considerare dacă simptomele sunt legate temporal de scufundări sau de modificările recente ale altitudinii sau presiunii. Este indicată consultarea unui specialist în medicină de scufundări sau oxigen hiperbaric, chiar dacă simptomele ușoare se rezolvă, deoarece există raportări de recidive cu rezultate mai proaste. Administrarea continuă de oxigen 100% este indicată și benefică pentru toți pacienții. Aspirina poate fi administrată pentru durere. Opioidele sunt utilizate cu extremă precauție, deoarece pot masca răspunsul de recompresie. În DCS, transferul rapid către o unitate de tratament hiperbaric pentru recompresie este obligatoriu. Dacă se alege transportul aerian, aeronava trebuie presurizată aproape de nivelul mării pentru a evita exacerbarea DCS. Medicul trebuie să fie conștient de cea mai apropiată unitate hiperbarică. Rețeaua *Divers Alert Network* este o resursă excelentă la nivel mondial pentru primirea de sfaturi de urgență 24 de ore din 24 pentru tratamentul tulburărilor legate de scufundări: (www.diversalertnetwork.org , DAN USA 1-919-684-8111, consultați portalul de internet pentru alte numere de telefon internaționale).

Bennett MH și colab. Recompresie și terapie adjuvantă pentru boala de decompresie. Cochrane Database Syst Rev. 2007 18 aprilie;(2):CD005277. [PMID: 17443579]

Levett DZ și colab. Probleme cu bule: o trecere în revistă a fiziologiei și bolilor scufundărilor. Postgrad Med J. 2008 Nov;84(997):571-8. [PMID: 19103814]

Vann RD și colab. Influența timpului petrecut la fundul apei asupra intervalelor de suprafață înainte de zbor după scufundare. Undersea Hyperb Med. 2007 mai-iunie;34(3): 211-20. [PMID: 17672177]

BOLI DE ALTITUDINE MARE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- ► Gravitatea bolilor de altitudine mare este legată de viteza și altitudinea ascensiunii, precum și de sensibilitatea individului.
- ► Depistarea precoce și acordarea de asistență medicală pentru - simptomele inițiale ale acestor anomalii ar trebui să prevină progresia lor.

► Informații generale

Bolile de altitudine mare sunt secundare hipoxiei hipobare generate la altitudini mari (peste 2.000 m sau 6.560 ft). Aceasta se datorează scurgerii de lichid din spațiile intravasculare sau extravasculare, în special în creier și plămâni . Acest fenomen este de obicei rezultatul unei activități fizice crescute fără o aclimatizare suficientă, a unei educații și pregătiri inadecvate și a unei predispoziții individuale (cum ar fi anumite afecțiuni preexistente și utilizarea de medicamente). Predispoziția individuală este un factor cheie în riscul de a dezvolta boli de altitudine mare. Manifestările pot fi acute, subacute sau cronice din cauza hipoxiei hipobare. Aclimatizarea la altitudini de peste 5.500 m (18.045 ft) este incompletă sau imposibilă din punct de vedere fiziologic, deși există diferențe în toleranța individuală la hipoxie.

Severitatea bolii de altitudine mare depinde de rata și altitudinea ascensiunii, precum și de susceptibilitatea individuală . Afecțiunile care cresc susceptibilitatea includ disfuncția cardiacă și pulmonară, fereastra ovală persistentă, tulburările sângelui (de exemplu, anemie falciformă), sarcina, tulburările neurologice, intervențiile chirurgicale recente și multe altele. Persoanele cu boli cardiace sau pulmonare simptomatice ar trebui să evite altitudinile mari. Boala de altitudine mare cuprinde un spectru de tulburări rezultate din efecte asupra organelor, în principal cerebrale și pulmonare. Manifestările bolii de altitudine mare sunt: 1) tulburări neurologice de altitudine mare (rău de munte acut, *edem cerebral de altitudine mare [HACE]);* 2) edem pulmonar de altitudine mare [HAPE *];* 3) rău de munte subacut; și 4) rău cronic de munte (boala Monge).

1. Tulburări neurologice legate de altitudinea mare (rău acut de munte și edem cerebral de altitudine mare)

Răul acut de munte (AMS) include simptome neurologice și pulmonare, cum ar fi cefalee (cel mai intens și persistent simptom), letargie, somnolență, amețeli, frisoane, greață, vărsături, paloare facială, dispnee și cianoză. Simptomele tardive includ înroșirea feței, iritabilitate, dificultăți de concentrare , vertij, tinitus, tulburări vizuale și auditive, anorexie, insomnie, dispnee și slăbiciune crescute la efort, agravarea cefaleei (datorată edemului cerebral), palpitații, tahicardie, respirație Cheyne-Stokes și pierdere în greutate. Cele mai severe manifestări includ edemul cerebral și pulmonar (HAPE și HACE; vezi mai jos).

Tratamentul inițial include administrarea de oxigen și hiperventilația periodică voluntară, care adesea ameliorează - simptomele acute. Dacă coborârea imediată nu este posibilă, camerele hiperbarice portabile oferă ameliorarea simptomelor.

Acetazolamida (250 mg oral la fiecare 8 până la 12 ore) este încă cel mai eficient medicament pentru tratarea AMS și a formelor mai severe de boală de altitudine mare. Dexametazona (8 mg oral, apoi 4 mg la fiecare 6 ore) este eficientă pentru tratarea AMS și a edemului cerebral acut. Ambele sunt recomandate cât timp persistă simptomele și pot fi combinate în cazurile mai severe. Simptomele se rezolvă de obicei în 24 până la 48 de ore.

Tratamentul definitiv este pierderea imediată în greutate. Pierderea în greutate este esențială dacă simptomele sunt persistente, severe sau se agravează sau dacă este prezentă HAPE sau HACE.

Se pare că HACE este o extensie a simptomelor AMS în sistemul nervos central și se datorează edemului cerebral de origine vasculară și hipoxiei celulare cerebrale. Apare de obicei la altitudini de peste 2.500 m (8.250 ft) și este mai frecventă la persoanele neaclimatizate. Manifestările distinctive sunt alterarea stării de conștiență și mersul ataxic. Pot exista dureri de cap severe, confuzie, ataxie trunchiară, retenție urinară sau incontinență, deficite focale, edem papilar, greață, vărsături și convulsii; afecțiunea poate progresa spre obtuzie și comă.

Tratamentul constă în coborâre imediată la cel puțin 610 m (2.000 ft), continuată până la ameliorarea simptomelor. Oxigenul trebuie administrat prin mască facială. Se recomandă administrarea de dexametazonă, 4 până la 8 mg pe cale orală la fiecare 6 ore, ulterior. Dacă coborârea imediată este imposibilă, trebuie utilizată o

juicio, histeria y algunas veces psicosis. La hiperventilación secundaria al agotamiento por calor puede causar alcalosis respiratoria; es posible que haya acidosis láctica por hipoperfusión histica. El agotamiento por calor puede progresar a golpe de calor si la transpiración cesa y el estado mental se deteriora.

cameră hiperbarică portabilă până la ameliorarea simptomelor.

2. Edemul pulmonar acut de altitudine mare

Edemul pulmonar de mare altitudine (HAPE) este o complicație gravă a hipertensiunii pulmonare induse de hipoxie. Este principala cauză de deces în cazul bolilor de mare altitudine. Principalul simptom este hipertensiunea pulmonară, urmată de edem. Apare de obicei la altitudini de peste 3.000 m (9.840 ft). Altitudinea mare crește presiunea arterială pulmonară; scade absorbția și saturația de oxigen; și modifică cinetica oxigenului. Primele simptome apar între 6 și 36 de ore după atingerea acelei altitudine. Acestea includ o tuse seacă persistentă, dificultăți de respirație disproporționate față de efort, dureri de cap, scăderea performanței la efort, oboseală, dificultăți de respirație în repaus și senzație de apăsare în piept. Când apar aceste simptome, pacientul trebuie să coboare înainte de a se dezvolta edem pulmonar debilitant. De asemenea, trebuie evitate exercițiile fizice intense. Dacă pacientul coboară imediat, chiar și cu 500 sau 1.000 m, simptomele se ameliorează. În schimb, respirația șuierătoare, ortopneea și hemoptizia se dezvoltă ulterior, pe măsură ce edemul pulmonar se agravează. Manifestările fizice includ tahicardie, febră ușoară, tahipnee, cianoză, respirație prelungită și crepituri fine și grosiere. Pacientul poate fi confuz sau comatos; tabloul clinic seamănă cu cel al pneumoniei severe. Diagnosticul este în principal clinic; testele auxiliare sunt nespecifice sau indisponibile la locul leziunii.

Tratamentul trebuie să înceapă, în general, pe teren. Depistarea precoce și acordarea asistenței medicale necesare simptomelor pot preveni progresia. Pacientul trebuie să stea în poziție semi-Fowler (cu capul ridicat) și să primească oxigen 100%. *Coborârea imediată (cel puțin 610 m [2.000 ft]) este esențială.* Recompresia într-o balsă hiperbarică portabilă oferă o ameliorare tranzitorie a simptomelor dacă coborârea rapidă sau imediată este imposibilă. Pentru a conserva oxigenul, se pot utiliza debite mai mici (2 până la 4 l/min) până când victima își revine sau poate fi mutată la o altitudine mai mică, iar $SaO2_{este}$ >90%. Unii pacienți necesită tratament pentru SDRA (Capitolul 9). Atât blocantele canalelor de calciu, cât și inhibitorii selectivi ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) sunt eficienți în obținerea ameliorării simptomatice. Se recomandă nifedipina, inițial 10 mg, urmată de 30 mg sub formă de comprimat cu eliberare prelungită la fiecare 12 ore. Dacă sunt prezente manifestări ale sistemului nervos central, se recomandă dexametazonă, 4 mg la fiecare 6 ore. De asemenea, s-a demonstrat că îmbunătățește capacitatea de efort la adulții cu vasoconstricție pulmonară la altitudine mare. Acetazolamida, 250 mg la fiecare 8 până la 12 ore, trebuie administrată dacă se suspectează răul acut de munte.

3. Rău de altitudine subacut

Apare cel mai frecvent la persoanele care nu s-au aclimatizat încă la altitudini de peste 4.500 m (14.764 ft). Simptomele (dificultăți de respirație și tuse) sunt probabil datorate hipertensiunii pulmonare hipoxice și insuficienței cardiace congestive secundare. Alte probleme includ deshidratarea, pielea uscată și pruritul. Tratamentul constă în repaus, administrare de oxigen, diuretice și coborâre la altitudini mai mici.

4. Răul cronic de altitudine (boala Monge)

Această afecțiune rară apare la locuitorii comunităților de mare altitudine care și-au pierdut aclimatizarea la mediu. Este dificil de distins de boala pulmonară cronică. Se caracterizează prin somnolență, depresie mentală, cianoză, senzație de hibernare a degetelor, hipoxie cronică, hemoglobină >22 g/100 ml și policitemie (adesea hematocrit >75%). Se observă, de asemenea, semne de insuficiență ventriculară dreaptă, împreună cu dovezi electrocardiografice de deviere a axului drept și hipertrofie ventriculară dreaptă și atrială, semne radiografice de hipertrofie cardiacă dreaptă și proeminență a vaselor pulmonare centrale și, în unele cazuri, hipertensiune pulmonară. Nu există dovezi radiografice de afectare structurală a plămânilor. Studiile funcției pulmonare arată de obicei hipoventilație alveolară și $PaCO2$ crescută , dar nu relevă transport afectat de oxigen. Răspunsul respirator la $CO2$ este diminuat .

Odată ce pacientul revine la nivelul mării, aproape toate anomaliile dispar complet. Tratamentele recomandate

► Prevenirea tulburărilor din cauza altitudinii mari

Măsurile preventive includ educarea participanților, screening medical prealabil, planificarea prealabilă a călătoriei și o condiție fizică optimă înainte de drumeție; odihnă și somn adecvate cu o zi înainte de călătorie; aport alimentar redus; și abținerea de la alcool, tutun și activități fizice inutile în timpul călătoriei; ascensiune lentă pentru a permite aclimatizarea (300 până la 984 de picioare pe zi); și o perioadă de odihnă sau inactivitate de una sau două zile după atingerea altitudinilor mari. Expedițiile de alpinism la >3.000 m (>9.840 de picioare) ar trebui să aibă suficient oxigen și echipament medical pentru câteva zile. Dacă nu există contraindicații, pot fi prescrise medicamente profilactice. S-a demonstrat că administrarea preventivă de acetazolamidă în doze mici (de exemplu, 250 până la 500 mg oral la fiecare 12 ore sau 500 mg cu eliberare prelungită o dată sau de două ori pe zi) reduce incidența și severitatea infarctului miocardic acut sever (SMI) atunci când este începută cu trei zile înainte de ascensiune și continuată timp de 48 până la 72 de ore la altitudine mare. O alternativă este dexametazona, 4 mg oral la fiecare 12 ore începând din ziua ascensiunii, continuată timp de trei zile la altitudine mare, apoi redusă treptat pe parcursul a cinci zile.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Orice pacient cu hapem pulmonar și epidermă (HAPE) sau hapem pulmonar și epidermă (HACE) trebuie spitalizat pentru observație suplimentară.
- De asemenea, trebuie luată în considerare spitalizarea oricărui - pacient care rămâne simptomatic după tratament și coborâre. Simptomele pulmonare și hipoxia se agravează în cazul emboliilor pulmonare, pneumoniei bacteriene sau bronșitei.

Fischler M și colab. Dexametazona, dar nu tadalafilul, îmbunătățește capacitatea de efort la adulții predispuși la edem pulmonar la altitudine mare. Am J Respir Crit Care Med. 15 august 2009;180(4):346-52. [PMID: 19520908]

Luks AM și colab. Considerații privind medicația și dozajul în profilaxia și tratamentul bolilor de altitudine mare. Chest. Martie 2008;133(3):744-55. [PMID: 18321903]

Plant T și colab. Călătorind spre noi culmi: medicină practică la mare altitudine. Br J Hosp Med (Londra). Iunie 2008;69(6):348-52. [PMID: 18646420]

Rodway GW și colab. Oxigen suplimentar și tratament hiperbaric la altitudine mare: răspuns cardiac și respirator. Aviat Space Environ Med. 2007 Iunie;78(6):613-7. [PMID: 17571664]

Schoene RB. Boli la altitudine mare. Chest. 2008 aug.;134(2):402-16. [PMID: 18682459]

juicio, histeria y algunas veces psicosis. La hiperventilación secundaria al agotamiento por calor puede causar alcalosis respiratoria; es posible que haya acidosis láctica por hipoperfusión histica. El agotamiento por calor puede progresar a golpe de calor si la transpiración cesa y el estado mental se deteriora.

Wilson MH. Efectele cerebrale ale ascensiunii la altitudini mari. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):175-91. [PMID: 19161909]
Wright A și colab. Mari speranțe la altitudini mari: farmacoterapia pentru răul acut de munte și edemul cerebral și pulmonar la altitudine mare. Expert Opin Pharmacother. Ianuarie 2008; 9(1):119-27. [PMID: 18076343] van Patot MC și colab. Doza mică de acetazolamidă profilactică reduce incidența și severitatea răului acut de munte. High Alt Med Biol.

2008 Iarnă; 9(4): 289-93. [PMID: 19115912]

SIGURANȚA CĂLĂTORIILOR AVIOANE ȘI SELECȚIA PACIENȚILOR PENTRU CĂLĂTORIILE AVIOANE

Siguranța medicală a călătoriilor aeriene depinde de natura și gravitatea afecțiunii preexistente a călătorului și de factori precum durata călătoriei, frecvența și utilizarea exercițiilor fizice în timpul zborului, presurizarea cabinei, disponibilitatea materialelor medicale și prezența profesioniștilor din domeniul sănătății la bord. Călătorii aerieni sunt susceptibili la o gamă largă de probleme: pulmonare (de exemplu, hipoxie, expansiunea gazelor), vasculare (tromboembolism venos, TEV), cardiovasculare, gastrointestinale, oculare, imune, sincopă, neuropsihiatrice, metabolice și legate de substanțe. Călătorii de afaceri și cei frecvenți sunt expuși riscului de a dezvolta aceste probleme, pe lângă expunerea la radiații cosmice, calitatea aerului din cabină, infecții, tulburări de ritm circadian și probleme de presurizare.

Hipoxia hipobarică este cauza majorității urgențelor medicale în timpul zborului. În ciuda cerințelor de presurizare pentru aeronavele comerciale, la pasagerii cu tulburări cardiopulmonare severe sau de altă natură apar hipoxemie semnificativă, dispnee, expansiune gazoasă și stres.

Cercetările demonstrează, de asemenea, o legătură între tromboembolismul venos (TEV) și călătoriile cu avionul. Călătoriile cu avionul prezintă un risc de trei ori mai mare de TEV, în special de embolie pulmonară severă. Riscul de TEV crește proporțional cu durata zborului. Riscul absolut de tromboză venoasă simptomatică în cele patru săptămâni următoare unui zbor este de unul din 4.600 de zboruri mai lungi de patru ore. Călătorii pot lua măsuri preventive purtând ciorapi compresivi și efectuând exerciții pentru picioare în timpul zborului. Heparina cu greutate moleculară mică poate fi prescrisă călătorilor cu risc crescut de TEV. Un risc mai mare de TEV se observă la călătorii cu trombofilie, la cei care primesc terapie hormonală și la femeile însărcinate. Complicațiile în timpul călătoriilor cu avionul sunt reduse dacă se respectă următoarele măsuri preventive: educarea pasagerilor, screening înainte de zbor (în special pentru cei care au suferit recent o intervenție chirurgicală sau au avut o urgență și cei cu boli cronice grave). Persoanele cu boli pulmonare ar trebui să fie supuse unei evaluări medicale pentru a determina dacă necesită oxigen suplimentar. Acest lucru se întâmplă atunci când tensiunea arterială a oxigenului este mai mică de 70 mmHg sau oximetrul înregistrează mai puțin de 92%.

Urgențele medicale în timpul zborului sunt în creștere deoarece tot mai mulți călători au afecțiuni preexistente. Călătoria cu avionul nu este recomandată persoanelor care sunt incapabile, au pneumotorax activ, hipertensiune pulmonară clasele III și IV, - exacerbare acută a unei afecțiuni preexistente sau orice tulburare instabilă. *Asociația Transporturilor Aeriene din America* definește un pasager incapabil ca fiind „persoana care suferă de o dizabilitate fizică sau mentală și care, din cauza unei astfel de dizabilități sau a efectului zborului asupra dizabilității, nu este capabil să aibă grijă de sine; pune în pericol sănătatea sau siguranța sa, a altor pasageri sau a angajaților companiei aeriene; sau provoacă disconfort sau supărare altor pasageri”. Tulburările instabile includ hipertensiune arterială slab controlată, aritmii, angina pectorală, bolile valvulare, insuficiența cardiacă congestivă sau o tulburare psihiatrică; anemie severă sau anemie falciformă; infarct miocardic sau accident vascular cerebral recent; tromboză venoasă profundă; și starea postoperatorie, în special după intervențiile chirurgicale cardiace (cu excepția cazului în care este aprobată de chirurg), precum și orice boală transmisibilă (tuberculoză, rujeolă, varicelă sau alte infecții transmisibile virulente).

► Sarcina și alăptarea

Sarcina este o stare cu creșterea coagulării sângelui și un risc de cinci până la zece ori mai mare de tromboembolism vaso-indus (TEV). Călătoria cu avionul crește riscul de TEV. Femeilor însărcinate li se poate permite să călătorească în primele opt luni de sarcină, cu excepția cazului în care există antecedente de complicații ale sarcinii sau naștere prematură. Sugarii cu vârsta sub o săptămână nu ar trebui să zboare la altitudini mari sau pe distanțe lungi.

Abramowitz HB și colab. Stază venoasă, tromboză venoasă profundă și zbor cu avionul: poate fi scaunul fixat? Ann Vasc Surg. Mai 2007;21(3):267-71. [PMID: 17484958]
Abubakar I și colab. OMS. Ghiduri OMS pentru prevenirea și controlul tuberculozei asociate călătoriilor aeriene. Euro Surveill. 5 iunie 2008;13(23). pii: 18898. [PMID: 18761953]

Bradford A. Rolul hipoxiei și al trombocitelor în tromboembolismul venos asociat călătoriilor aeriene. Curr Pharm Des. 2007; 13(26): 2668-72. [PMID: 17897010]
Brenner B. Profilaxia trombozei asociate călătoriilor la femei. Thromb Res. 2009;123(Supliment 3):S26-9. [PMID: 19203643]
Chandra D și colab. Meta-analiză: călătoriile și riscul de tromboembolism venos . Ann Intern Med. 2009 Aug 4;151(3):180-90. [PMID: 19581633]
Cocks R și colab. Urgențe în zbor în aviația comercială și medicul . Emerg Med Australas. 2007 Feb;19(1):1-8. [PMID: 17305654]
Kim JN și colab. Factori de risc, riscuri pentru sănătate și managementul riscurilor pentru personalul aeronavelor și pasagerii care călătoresc frecvent. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2007 aprilie-mai;10(3):223-34. [PMID: 17454553]
Kuipers S și colab. Riscul absolut de tromboză venoasă după călătoria cu avionul: un studiu de cohortă efectuat pe 8.755 de angajați ai organizațiilor internaționale. PLoS Med. 25 septembrie 2007;4(9):e290. [PMID: 17896862]
Kuipers S și colab. Călătorii și tromboză venoasă: o analiză sistematică. J Intern Med. 2007 Dec;262(6):615-34. [PMID: 18028182]
Mohr LC. Hipoxia în timpul călătoriilor aeriene la adulții cu boli pulmonare. Am J Med Sci. 2008 ian;335(1):71-9. [PMID: 18195588]
Muhm JM și colab. Efectul altitudinii cabinei aeronavei asupra disconfortului pasagerilor. N Engl J Med. 2007 5 iulie;357(1):18-27. [PMID: 17611205]
Philbrick JT și colab. Călătoria cu avionul și tromboembolismul venos: o analiză sistematică. J Gen Intern Med. 2007 ian;22(1):107-14. [PMID: 17351849]
Silverman D și colab. Probleme medicale asociate cu zborurile comerciale. Lancet. 13 iunie 2009;373(9680):2067-77. [PMID: 19232708]

Intoxicaciones

Kent R. Olson, MD

38

EVALUARE INIȚIALĂ: INTOXICAȚIE SAU SUPRADOZAJ

Pacienții care suferă de supradozaj sau intoxicație pot fi inițial asimptomatici sau pot prezenta grade diferite de intoxicație. De asemenea, este posibil ca o persoană asimptomatică care a fost expusă la sau a ingerat o doză letală de toxină să nu prezinte încă semne de toxicitate. Este esențial să: 1) se evalueze prompt pericolul potențial; 2) să se ia în considerare decontaminarea intestinală pentru a preveni absorbția; și 3) să se observe persoana pentru o perioadă adecvată.

► Evaluarea pericolelor

Dacă medicamentul sau toxina este cunoscută, pericolul poate fi cuantificat prin consultarea unui manual sau a unei resurse electronice de informații sau prin apelarea centrului regional de control al otrăvurilor. (Apelând numărul 1-800-222-1222, veți fi conectat la centrul regional de control al otrăvurilor corespunzător din Statele Unite.) Evaluarea include de obicei doza ingerată; timpul scurs de la ingerare; debutul oricăror semne sau simptome; prezența unor boli cardiace, respiratorii, renale sau hepatice preexistente; și, uneori, nivelurile serice ale medicamentului sau toxinei specifice. Rețineți că descrierea pacientului sau a familiei acestuia poate fi incompletă sau nesigură.

► Decontaminarea intestinală

Alegerea procedurii de decontaminare intestinală depinde de toxină și de circumstanțe. (Vezi mai jos o explicație mai detaliată a metodelor.)

PENTRU CONSULTAȚIE TOXICOLOGICĂ
SERVICIU IMEDIAT 24 DE ORE

Sunați la centrul regional de control al otrăvurilor
(În Statele Unite, apelați gratuit 1-800-222-1222).

► Observarea pacientului

Persoanele asimptomatice sau ușor simptomatice trebuie observate timp de cel puțin 4 până la 6 ore. O observație mai lungă este indicată dacă substanța a fost ingerată într-un preparat cu eliberare prelungită, dacă se știe că motilitatea intestinală este lentă sau dacă a existat expunere la o toxină cu debut întârziat al simptomelor (cum ar fi paracetamolul, colchicina sau ciupercile hepatotoxice). După această perioadă, persoana poate fi externată din spital dacă rămâne asimptomatică. O evaluare psihiatrică este efectuată înainte de externare pentru a evalua riscul de suicid. Ingestia intenționată la adolescenți ridică îngrijorări cu privire la sarcina nedorită sau abuz sexual.

PACIENT SIMPTOMATIC

La persoanele simptomatice, tratamentul complicațiilor care pun viața în pericol are prioritate față de evaluarea diagnostică ulterioară. Persoanele cu simptome ușoare se pot agrava rapid; prin urmare, toate persoanele cu expuneri potențial semnificative trebuie observate într-o unitate de îngrijire acută. În funcție de tipul de intoxicație, pot apărea următoarele complicații.

COMĂ

► Evaluare și complicații

Coma este adesea asociată cu ingestia de doze mari de antihistaminice, benzodiazepine și alte medicamente sedative-hipnotice, hidroxibutirat, etanol, opioide, antipsihotice sau antidepresive . Cea mai frecventă cauză de deces la persoanele aflate în comă este insuficiența respiratorie, care poate apărea brusc. Aspirația pulmonară a conținutului gastric este, de asemenea, posibilă, în special la victimele cu confuzie profundă sau convulsii. Hipoxia și hipoventilația pot provoca sau agrava hipotensiune arterială, aritmii și convulsii. Prin urmare, protecția căilor respiratorii și ventilația asistată sunt cele mai importante măsuri terapeutice pentru orice persoană intoxicată.

► Tratament

A. Tratament de urgență

Tratamentul inițial de urgență pentru comă poate fi reținut cu ajutorul mnemonicului *ABCD:* căi respiratorii , respirație , circulație *și* medicamente *(* glucoză, tiamină și naloxonă sau flumazenil).

1. Căi respiratorii. O cale respiratorie permeabilă trebuie stabilită prin plasarea, aspirația sau inserarea unei căi respiratorii artificiale, fie nazale, fie orofaringiene. Dacă pacientul este în comă sau nu prezintă reflex de vomă sau tuse, se efectuează intubație endotraheală. Aceste intervenții asupra căilor respiratorii sunt probabil inutile dacă persoana este intoxicată cu un opioid sau o benzodiazepină și răspunde rapid la naloxonă sau flumazenil administrat intravenos (vezi mai jos).

2. Respirație. Se efectuează o evaluare clinică a calității și profunzimii respirației și, dacă este necesar, se oferă asistență cu un dispozitiv de tip mască-balon sau ventilație mecanică. Se

administrează oxigen suplimentar. Tensiunea CO2 din sângele arterial ajută la confirmarea faptului că ventilația este adecvată. Măsurarea PO2 din sângele arterial relevă prezența hipoxemiei, care poate rezulta din stop respirator, bronhospasm, aspirație pulmonară sau edem pulmonar noncardiogen. Pulsoximetria permite evaluarea oxigenării, dar nu este fiabilă la pacienții cu methemoglobinemie sau intoxicație cu monoxid de carbon, cu excepția cazului în care se utilizează un dispozitiv mai modern, capabil să detecteze aceste tipuri de hemoglobină (de exemplu, oximetrul de CO2 Masimo Rad-57).

3. Circulație. Pulsul și tensiunea arterială trebuie măsurate, iar perfuzia tisulară trebuie evaluată (de exemplu, pe baza debitului urinar, a semnelor cutanate și a pH-ului sângelui arterial). Este necesară monitorizare electrocardiografică continuă. Se stabilește acceasul intravenos și se recoltează sânge pentru hemoleucogramă completă, glucoză, electroliți, creatinină serică și teste funcționale hepatice, precum și pentru un posibil screening toxicologic cantitativ.

4. Droguri

A. GLUCOZĂ ȘI TIAMINĂ. Dacă nu este tratată prompt, hipoglicemia severă poate duce la leziuni cerebrale ireversibile. Prin urmare, la toți pacienții comatoși sau convulsivi, se administrează dextroză 50% sub formă de bolus intravenos rapid, 50 până la 100 ml, cu excepția cazului în care se poate efectua imediat un test de glicemie și se exclude hipoglicemia. La persoanele alcoolice sau sever malnutrite cu rezerve marginale de tiamină, această vitamină se administrează în doză de 100 mg intramuscular sau în fluide intravenoase.

B. ANTAGONIȘTI OPIOIZI. Naloxona, în doză de 0,4 până la 2 mg intravenos , poate inversa depresia respiratorie și coma induse de opioide. Se administrează adesea empiric oricărui pacient comatos cu depresie respiratorie. Dacă se suspectează puternic un supradozaj cu opioide, se administrează doze suplimentare de naloxonă (uneori sunt necesare până la 5 până la 10 mg pentru a inversa efectele opioidelor puternice sau ale propoxifenului). **Notă:** Naloxona are o durată de acțiune mult mai scurtă (2 până la 3 ore) decât majoritatea opioidelor comune; pot fi necesare doze repetate, iar observația este necesară timp de cel puțin 3 până la 4 ore după ultima doză. Efectul nalmefenului, un antagonist opioid mai nou, este mai durabil decât cel al naloxonei, dar totuși mai scurt decât cel al metadonei opioide.

C. FLUMAZENIL. Inversarea comei secundare benzodiazepinelor - necesită flumazenil în doză de 0,2 până la 0,5 mg administrat intravenos, repetat după cum este necesar, până la maximum 3 mg. **Atenție:** Flumazenilul **nu trebuie** administrat dacă pacientul a ingerat și un antidepresiv triciclic, ia doze mari de benzodiazepine sau are o tulburare convulsivă, deoarece utilizarea sa în aceste situații poate declanșa convulsii. *În majoritatea cazurilor, flumazenilul nu este recomandat deoarece riscurile depășesc beneficiile.* **Notă:** Efectul flumazenilului este de scurtă durată (2 până la 3 ore), iar doze suplimentare sunt adesea necesare în cazul sedării recurente.

În cazurile de supradozaj cu un antagonist al canalelor de calciu, se administrează clorură de calciu, 1 până la 2 g intravenos (uneori sunt necesare doze repetate, administrându-se doze de până la 5 până la 10 g). Se poate utiliza și tratamentul euglicemic cu insulină în doze mari (0,5 până la 1 unitate/kg/oră intravenos) (vezi secțiunile despre blocantele P-adrenergice și antagoniștii canalelor de calciu de mai jos). S-a raportat că emulsia lipidică 20% Intralipid îmbunătățește hemodinamica la unele persoane sau în studiile pe animale intoxicate cu medicamente foarte liposolubile, cum ar fi bupivacaina, bupropiona, clomipramina și verapamilul.

HIPOTERMIE

► Evaluare și complicații

Hipotermia însoțește frecvent coma cauzată de opioide, etanol, agenți hipoglicemianți, fenotiazine, barbiturice, benzodiazepine, alte sedative-hipnotice și antidepresive. Pacienții hipotermi pot avea puls și tensiune arterială abia perceptibile. Hipotermia poate provoca sau agrava hipotensiune arterială, care poate să nu se rezolve până când temperatura nu se normalizează.

► Tratament

Tratamentul hipotermiei este descris în Capitolul 37. Reîncălzirea treptată este preferabilă, cu excepția cazului în care a avut loc stop cardiac.

HIPOTENSIUNE

► Evaluare și complicații

Hipotensiunea arterială poate rezulta din intoxicația cu numeroase medicamente și toxine diferite, inclusiv antihipertensive, beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, disulfiram (interacțiune cu etanol), fier, trazodonă, quetiapină și alte antipsihotice și antidepresive. Toxinele care produc hipotensiune arterială includ cianura, monoxidul de carbon, hidrogenul sulfurat, arsenicul și anumite ciuperci.

Hipotensiunea arterială la pacientul intoxicat sau supradozat este rezultatul vasodilatației venoase sau arteriolare, hipovolemiei, depresiei contractilității cardiace sau unei combinații a acestor efecte.

► Tratament

Majoritatea pacienților răspund la tratamentul empiric cu un bolus intravenos rapid de 200 ml de soluție salină 0,9% sau o altă soluție cristaloidă izotonică, până la un total de 1 până la 2 l; sunt necesare cantități mai mari dacă victima prezintă o depleție semnificativă de volum. Monitorizarea presiunii venoase centrale ajută la determinarea necesității administrării de fluide suplimentare. Dacă administrarea de fluide nu reușește, se administrează dopamină în doze de 5 până la 15 mcg/kg/min prin perfuzie intravenoasă. Dacă hipotensiunea arterială persistă, trebuie luată în considerare ecocardiografia la patul pacientului sau cateterizarea arterei pulmonare (sau ambele).

Hipotensiunea arterială cauzată de anumite toxine răspunde la un tratament farmacologic specific. Pentru hipotensiunea arterială secundară unui supradozaj de antidepresive triciclice sau medicamente înrudite, se administrează bicarbonat de sodiu, 50 până la 100 mEq, sub formă de bolus intravenos rapid. Norepinefrina, în doză de 4 până la 8 mcg/min, prin perfuzie intravenoasă, este mai eficientă decât dopamina la unii pacienți cu supradozaj de antidepresive triciclice sau medicamente cu efect predominant vasodilatator. Pentru un supradozaj de beta-blocante, poate fi util glucagonul (5 până la 10 mg intravenos). În caz

Syrianni AJ și colab. Utilizarea emulsiei lipidice în resuscitarea unui pacient cu colaps cardiovascular prelungit după supradozajul de bupropionă și lamotrigină. Ann Emerg Med. 2008 Apr; 51(4):412-5. [PMID: 17766009]

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

► Evaluare și complicații

Hipertensiunea arterială poate rezulta din intoxicația cu amfetamine, anticolinergice, cocaină, produse care îmbunătățesc performanța - (care conțin cafeină, fenilefrină, efedrină sau yohimbină), inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO) și alte medicamente.

Hipertensiunea arterială severă (de exemplu, valori diastolice mai mari de 105 până la 110 mmHg la o persoană fără hipertensiune arterială cronică) poate provoca hemoragie intracraniană acută, infarct miocardic sau disecție de aortă.

► Tratament

Hipertensiunea arterială se tratează atunci când pacientul prezintă simptome sau dacă presiunea diastolică este mai mare de 105 până la 110 mmHg, în special atunci când nu există antecedente de hipertensiune arterială.

Pacienții hipertensivi agitați sau anxioși se ameliorează uneori cu un sedativ, cum ar fi lorazepam, 2 până la 3 mg intravenos . În cazurile de hipertensiune arterială persistentă, se administrează fentolamină, 2 până la 5 mg intravenos, sau nitroprusid de sodiu, 0,25 până la 8 pg/kg/min intravenos. Dacă este prezentă tahicardie marcată, se adaugă propranolol, 1 până la 5 mg intravenos, sau esmolol, 25 până la 100 pg/kg/min intravenos, sau labetalol, 0,2 până la 0,3 mg/kg intravenos. **Atenție: Blocantele P** nu trebuie administrate singure, deoarece acest lucru ar putea provoca o exacerbare paradoxală a hipertensiunii arteriale din cauza stimulării alfa-adrenergice ***neopuse*** .

Wang NE și colab. Criză hipertensivă și infarct miocardic fără susceptibilitate amiotrofică ST după supradozaj accidental de pseudoefedrină cu eliberare prelungită: raport de caz. Clin Toxicol (Phila). 2008 Nov;46(9):922-3. [PMID: 18608273]

ARITMII

► Evaluare și complicații

Mai multe medicamente sau toxine pot provoca aritmii (Tabelul 38-1). Acestea pot rezulta, de asemenea, din hipoxie, acidoză metabolică sau dezechilibru electrolitic (de exemplu, hiperkaliemie, hipokaliemie, hipomagneziemie sau hipocalcemie); sau pot apărea după expunerea la solvenți clorurați sau supradozaj cu hidrat de cloral. Tahicardie ventriculară atipică (tahicardie-dia helicoidal) este adesea asociată cu medicamente care prelungesc intervalul QT.

Tabelul 38-1. Toxine sau medicamente comune care cauzează aritmii. [1]

Aritmie	Cauze frecvente
Bradicardie sinusală	P -blocante , antagoniști ai canalelor de calciu, clonidină, glicozide digitalice, organofosfați
Bloc atrioventricular	Blocante P , blocante ale canalelor de calciu, antiaritmice de clasa Ia (inclusiv chinidină), carbamazepină, clonidină, glicozide digitalice, litiu
Tahicardie sinusală	P -agoniști (de exemplu, albuterol), amfetamine, anticolinergice, antihistaminice, cafeină, cocaină, pseudoefedrină, antidepresive triciclice și altele
Complex QRS larg	Antiaritmice din clasa Ia și Ic, fenotiazine (de exemplu, tioridazină), potasiu (hiperkaliemie), propranolol, antidepresive triciclice, difenhidramină (supradozaj sever)
Interval QT prelungit și tahicardie torsională	Arsenic, antiaritmice din clasa Ia și III, droperidol, litiu, metadonă, pentamidină, sotalol, tioridazină, venlafaxină și multe alte medicamente (vezi http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm)
Extrasistole ventriculare și tahicardie ventriculară	Amfetamine, cocaină, efedrină, cafeină, - hidrocarburi clorurate sau fluorurate, digoxină, aconit (care se găsește în unele preparate din plante chinezești), fluor, teofilină. Prelungirea intervalului QT poate provoca tahicardie ventriculară atipică (torsada vârfurilor).

[1] Aritmiile pot rezulta și din hipoxie, acidoză metabolică sau dezechilibru electrolitic (de exemplu, hiperkaliemie sau hipokaliemie, hipocalcemie).

► Tratament

Aritmiile sunt frecvent datorate hipoxiei sau dezechilibrului electrolitic, tulburări care trebuie investigate și tratate. Dacă aritmiile ventriculare persistă, se administrează lidocaină sau amiodaronă în dozele antiaritmice obișnuite. **Notă:** Tahicardia cu complexe QRS largi în contextul supradozajului cu antidepresive triciclice (sau chinidină și alte medicamente din clasa Ia) trebuie tratată cu 50 până la 100 mEq de bicarbonat de sodiu prin injecție în bolus. (Vezi revizuirea antidepresivelor triciclice.) **Atenție:** Administrarea de medicamente din clasa Ia (chinidină, procainamidă, disopiramidă) trebuie evitată, deoarece acestea pot exacerba aritmiile induse de antidepresivele triciclice. Tahicardia răsucită cu prelungirea intervalului QT răspunde uneori la magneziu administrat intravenos (2 g timp de 2 minute) sau la pacing. Aritmiile induse de digitalică sunt tratate cu anticorpi specifici digoxinei (vezi discuția despre intoxicația cu glicozide cardiace).

Pentru tahiaritmiile induse de solvenți clorurați, hidrat de cloral, freoni sau medicamente simpatomimetice se utilizează propranolol sau esmolol (vezi dozele menționate mai sus în secțiunea Hipertensiune arterială).

Tarabar AF și colab. Supradozaj cu citalopram: prezentare tardivă a torsadei vârfurilor (TdP) cu stop cardiac. J Med Toxicol. 2008 iunie;4(2):101-5. [PMID: 18570170]

CONVULSII

► Evaluare și complicații

Convulsiile pot apărea în intoxicația cu numeroase medicamente și toxine, cum ar fi amfetaminele, antidepresivele (în special triciclicele, bupropiona și venlafaxina), antihistaminicele (în special difenhidramină), antipsihoticele, cocaina, izoniazida și teofilina.

Alte cauze posibile ale convulsiilor includ hipoxia, hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia, sevrajul de la alcool sau hipnotice sedative, traumatismele craniene, infecțiile sistemului nervos central sau epilepsia idiopatică.

Convulsiile prelungite sau repetate provoacă adesea hipoxie, acidoză metabolică, hipertermie și rabdomioliză.

► Tratament

Se administrează diazepam, 5 până la 10 mg, sau lorazepam, 2 până

la 3 mg, intravenos, timp de 1 până la 2 minute; sau, dacă accesul intravenos imediat nu este disponibil, midazolam, 5 până la 10 mg, intramuscular . Dacă convulsiile persistă, se administrează fenobarbital, 15 până la 20 mg/kg, prin perfuzie intravenoasă lentă, timp de cel puțin 30 de minute, sau fenitoină, 15 mg/kg, intravenos, timp de cel puțin 30 de minute (viteză maximă de perfuzare, 50 mg/min). Pentru convulsiile induse de medicamente, fenobarbitalul este preferabil fenitoinei. Există, de asemenea, rapoarte că perfuzia cu propofol este eficientă pentru unele convulsii rezistente la medicamente.

Tabelul 38-2. Convulsii legate de toxine sau medicamente care necesită atenție specială. [1]

Toxină sau medicament	Comentarii
Metilendioximetamfetamină ("extaz")	Convulsiile pot fi cauzate de hiponatremie
Izoniazidă	Administrați piridoxină
Litiu	Uneori este necesară hemodializa
Organofosfați	Se administrează pralidoximă (2-PAM) și atropină
Stricnină	„Convulsiile" sunt de fapt spasme musculare mediate de mecanisme spinale și necesită aproape întotdeauna paralizie neuromusculară.
Teofilină	Convulsiile indică necesitatea hemodializei
Antidepresive triciclice	Hipertermia și cardiotoxicitatea sunt complicații frecvente ale convulsiilor repetate; paralizia precoce cu blocante neuromusculare este necesară pentru a reduce hiperactivitatea musculară.

[1] Consultați textul pentru instrucțiunile de dozare.

Thundiyil JG și colab. Epidemiologia în evoluție a convulsiilor induse de medicamente raportate unui sistem de centre de control al intoxicațiilor. J Med Toxicol. Martie 2007; 3(1):15-9. [PMID: 18072153]

Young AC și colab. Convulsii cu debut tardiv asociate cu intoxicația cu quetiapină. J Med Toxicol. 2009 Mar;5(1):246. [PMID: 19191211]

HIPERTERMIE

Evaluare și complicații

Hipertermia este asociată cu intoxicația cu amfetamine (în special metilendioximetamfetamină [„ecstasy"]), atropină și alte anticolinergice, cocaină, salicilați, stricnină, antidepresive triciclice și alte câteva medicamente. Supradozele de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (de exemplu, fluoxetină, paroxetină, sertralină) sau utilizarea acestora la persoanele care iau un inhibitor MAO pot precipita agitație, hiperactivitate, mioclonii și hipertermie („sindromul serotoninergic"). Antipsihoticele provoacă rigiditate și hipertermie (sindrom neuroleptic malign). (Vezi secțiunea despre schizofrenie și alte tulburări psihotice din capitolul 25.) Hipertermia malignă este o tulburare rară asociată cu anestezicele generale.

Hipertermia este o complicație care pune rapid viața în pericol. Hipertermia severă (temperatură >40 până la 41°C) duce rapid la leziuni cerebrale și insuficiență multiplă de organe, inclusiv rabdomioliză, boală renală cronică avansată și coagulopatie (vezi Capitolul 37).

Tratament

Hipertermia trebuie tratată intensiv: se scot toate hainele, pacientul este stropit cu apă călduță și i se face evantai. Dacă această măsură nu este eficientă într-un timp scurt, cu normalizarea temperaturii rectale în 30 până la 60 de minute sau în prezența unei rigidități musculare semnificative sau a hiperactivității, se induce paralizie neuromusculară cu un agent blocant neuromuscular nedepolarizant (de exemplu, rocuronium, vecuronium). Odată paralizat, pacientul este intubat și se inițiază ventilația mecanică. Când sunt prezente convulsii, absența mișcărilor musculare convulsive vizibile poate duce la impresia falsă că activitatea convulsivă cerebrală a încetat, dar acest lucru trebuie confirmat prin electroencefalografie.

Dantrolenul (2 până la 5 mg/kg administrat intravenos) este eficient în hipertermia însoțită de rigiditate musculară care nu răspunde la blocarea neuromusculară (hipertermie malignă). -Bromocriptina, în doză de 2,5 până la 7,5 mg administrată oral zilnic, a fost recomandată pentru sindromul neuroleptic malign. Ciproheptadina, 4 mg administrată oral la fiecare oră, timp de trei sau patru doze, a fost utilizată în tratamentul sindromului serotoninergic.

Dvir Y și colab. Sindromul serotoninergic: o afecțiune complexă, dar ușor de evitat prin diaree. Gene Hosp Psychiatry. 2008 mai-iunie;30(3):284-7. [PMID: 18433663]

Gallelli L și colab. Un caz de sindrom neuroleptic malign indus de risperidonă la o femeie schizofrenică. Curr Drug Saf. Mai 2009;4(2): 119-20. [PMID: 19442104]

Tabelul 38-3. Unii agenți toxici care au antidoturi specifice. [1]

Agent toxic	Antidot specific
Paracetamol	*N* -acetilcisteină
Anticolinergice (de exemplu, atropină)	Fizostigmină
Agenți anticolinesterazici (de exemplu, pesticide organofosforice)	Atropină și pralidoximă (2-PAM)
Benzodiazepine	Flumazenil (rareori utilizat; vezi avertismentul din text)
Monoxid de carbon	Oxigen, oxigen hiperbaric
Cianură	Nitrit de sodiu, tiosulfat de sodiu; hidroxocobalamină
Glicozide digitalice	Anticorpi Fab specifici împotriva digoxinei
Metale grele (de exemplu, plumb, mercur, fier) și arsenic	Agenți chelatori specifici
Izoniazidă	Piridoxina (vitamina B6)
Metanol, etilen glicol	Etanol (alcool etilic) sau fomepizol (4-metilpirazol)
Opioide	Naloxonă, nalmefen
Venin de șarpe	Antivenin specific

[1] Vezi textul pentru indicații și dozaj.

Antidoturi și alte tratamente

ANTIDOTURI

Dacă există un antidot, acesta se administrează atunci când există o certitudine rezonabilă a diagnosticului specific (Tabelul 38-3). Antidoturile în sine au efecte secundare grave. Indicațiile și dozajele antidoturilor specifice sunt descrise în secțiunile corespunzătoare toxinelor respective.

Betten DP și colab. Utilizarea antidotului la pacientul otrăvit în stare critică. J Intensive Care Med. 2006 sept.-oct.;21(5):255-77. [PMID: 16946442]

DECONTAMINAREA PIELII

Agenții corozivi deteriorează rapid pielea și ochii, așa că trebuie îndepărtați imediat. În plus, multe toxine sunt absorbite ușor prin piele; absorbția sistemică poate fi prevenită doar prin acțiune promptă.

Zonele afectate trebuie spălate cu cantități abundente de apă caldă sau soluție salină. Se va avea grijă să se spele în spatele urechilor, sub unghii și în pliurile pielii. În cazul substanțelor uleioase (de exemplu, pesticide), pielea trebuie spălată de cel puțin două ori cu săpun obișnuit, iar părul cu șampon. Soluțiile decontaminante sau solvenții specifici (de exemplu, alcoolul) sunt rareori indicate; în unele cazuri, acestea cresc paradoxal absorbția. În cazurile de expunere la toxine utilizate în războiul chimic, cum ar fi agenții neurotoxici sau agenții de băşică , unii specialiști recomandă utilizarea unei soluții diluate de hipoclorit de sodiu (înălbitor de uz casnic diluat în apă, 1:10).

DECONTAMINAREA OCHILOR

Acționați rapid pentru a preveni leziuni grave. Irigați ochii cu cantități mari de soluție salină (de preferință) sau apă. (Dacă aveți la dispoziție picături anestezice locale, aplicați-le pe ochi înainte de irigare.) Scoateți orice lentile de contact. Dirijați jetul de irigare astfel încât să curgă peste ambii ochi după ce coboară pe puntea nazală. Ridicați pleoapele pentru a examina conjunctiva tarsală pentru particule nedizolvate și pentru a facilita irigarea. Continuați irigarea timp de 15 minute sau până când fiecare ochi a fost irigat cu cel puțin un litru de soluție. Dacă toxina este acidă sau alcalină, verificați pH-ul lacrimal după irigare și continuați până când pH-ul este între 6,5 și 7,5.

După finalizarea irigării, se efectuează o examinare amănunțită a ochiului folosind fluoresceină și o lampă cu fantă sau o lampă Wood pentru a identifica zonele cu leziuni corneene. Pacienții cu leziuni conjunctive sau corneene severe trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog.

DECONTAMINAREA GASTROINTESTINALĂ

Îndepărtarea toxinelor ingerate a făcut parte din tratamentul de urgență timp de decenii. Cu toate acestea, studiile prospective nu au reușit să demonstreze un prognostic îmbunătățit după golirea gastrică. Pentru cazurile care implică ingerare mică sau moderată a majorității substanțelor, toxicologii recomandă aproape întotdeauna cărbune activ oral, fără golire gastrică prealabilă; în unele cazuri, când intervalul după ingerare este mai mare de 1 până la 2 ore și substanța ingerată nu pune viața în pericol, cărbunele este chiar omis. Excepțiile includ ingerarea unor doze mari de compuși anticolinergici și salicilați, care adesea întârzie golirea gastrică, și ingerarea de comprimate cu eliberare prelungită sau gastrorezistente, care pot rămâne intacte timp de câteva ore.

Golirea gastrică nu este, în general, utilizată pentru ingerarea de agenți corozivi sau distilate de petrol, deoarece poate provoca leziuni esofagiene suplimentare sau aspirație pulmonară. Cu toate acestea, în unele cazuri, îndepărtarea toxinelor este mai importantă decât îngrijorarea cu privire la potențialele complicații. Pentru sfaturi, trebuie consultat un toxicolog sau centrul regional de control al otrăvurilor (1-800-222-1222 în Statele Unite).

A. Vomă

Vărsăturile induse de sirop de ipecacuană pot elimina o parte din conținutul gastric dacă sunt administrate prea curând după ingestie (de exemplu, la locul de muncă sau acasă). Cu toate acestea, crește riscul de aspirație pulmonară și întârzie sau previne utilizarea cărbunelui activ. Prin urmare, nu mai este utilizat în tratamentul de rutină al ingestiilor.

B. Lavaj gastric

Lavajul gastric este cel mai eficient pentru toxinele lichide sau - fragmentele mici de pilule și mai puțin util pentru comprimatele intacte sau bucăți de ciuperci. Este cel mai eficient atunci când este inițiat în decurs de 60 de minute de la ingestie. Cu toate acestea, procedura de lavaj întârzie administrarea de cărbune activ și poate stimula vărsăturile și aspirația pulmonară la o persoană obosită.

1. Indicații. Lavajul gastric se efectuează uneori după ingestii foarte mari (de exemplu, supradozaj masiv de acid acetilsalicilic), pentru recoltarea și examinarea conținutului gastric în vederea identificării toxinei și pentru administrarea convenabilă a cărbunelui și a antidoturilor.

2. Contraindicații. Lavajul gastric *nu este* indicat în cazurile de stupoare sau comă atunci când pacientul nu prezintă reflex de vomă, cu excepția cazului în care există deja un tub endotraheal. Unii medici recomandă evitarea lavajului gastric atunci când a fost ingerată o substanță caustică; alții îl consideră esențial pentru îndepărtarea fluidelor corozive din stomac.

3. Tehnică. La persoanele obtuze sau în comă, riscul de pneumonie prin aspirație este redus prin intubație endotraheală cu o canulă cu manșetă înainte de procedură . Un tub gastric moale, lubrifiat, dar necolapsabil (cel puțin 37 până la 40 °F) este introdus cu grijă prin gură sau nas în stomac. Conținutul este aspirat și colectat; apoi se efectuează lavaje repetate cu alicote de 50 până la 100 ml de lichid până când lichidul revine la starea limpede. Se utilizează apă de la robinet sau soluție salină caldă.

C. Cărbune activ

Cărbunele activ adsorbe eficient aproape toate medicamentele și toxinele. Substanțele adsorbite includ fier, litiu, potasiu, sodiu, acizi minerali și alcooli.

1. Indicații. Cărbunele activ trebuie utilizat pentru adsorbția rapidă a medicamentelor sau toxinelor în stomac și intestine. Studiile efectuate pe voluntari arată că administrat singur cărbunele activ poate fi la fel de eficient sau mai eficient decât vărsăturile induse de ipecacuană sau lavajul gastric. Cu toate acestea, nu există dovezi ale beneficiilor în studiile clinice. Administrarea cărbunelui, în special în amestec cu sorbitol, poate provoca vărsături, care pot duce la aspirație pulmonară la o persoană obosită.

2. Contraindicații. Cărbunele activ nu trebuie utilizat la pacienții comatoși sau cu convulsii, cu excepția cazului în care poate fi administrat prin sondă gastrică și căile respiratorii sunt mai întâi protejate cu o sondă endotraheală cu manșetă. De asemenea, este contraindicat la pacienții cu ileus sau obstrucție intestinală, precum și la cei care au ingerat substanțe corozive și sunt programați pentru endoscopie.

3. Tehnică. Cărbunele activ se administrează în doze de 60 până la 100 g pe cale orală sau prin sondă gastrică, amestecat într-o suspensie apoasă. Se pot administra doze repetate pentru a asigura adsorbția gastrointestinală sau pentru a îmbunătăți eliminarea unor medicamente (vezi mai jos).

D. Catharsis

1. Indicații. Unii toxicologi utilizează substanțe cathartice pentru a stimula peristaltismul și a accelera eliminarea medicamentelor și toxinelor neabsorbite, precum și cărbunele activ. Nu există dovezi clinice care să susțină utilizarea lor, iar unele medicamente (de exemplu, sorbitolul) pot induce vărsături, ceea ce crește riscul de aspirație pulmonară.

2. Contraindicații și precauții. Medicamentele catartice nu trebuie administrate pacienților cu suspiciune de obstrucție intestinală. Medicamentele catartice pe bază de sodiu trebuie evitate la persoanele cu hipertensiune arterială, boală renală cronică avansată și insuficiență cardiacă congestivă; în plus, nu trebuie administrate medicamente catartice cu magneziu—

E. Irigare intestinală totală

Irigarea intestinală totală utilizează volume mari dintr-o soluție echilibrată de polietilen glicol-electroliți pentru a curăța mecanic întregul tract digestiv. Datorită compoziției soluției de irigare, nu există un câștig sau o pierdere semnificativă de fluide și electroliți.

1. Indicații. Irigarea intestinală totală este foarte eficientă în cazul ingestiei masive de fier, unde comprimatele intacte pot fi observate pe radiografia abdominală. De asemenea, a fost utilizată în cazul ingestiei de comprimate cu eliberare prelungită de litiu și comprimate gastrorezistente, precum și în cazurile de ingestie a plicurilor de medicamente.

2. Contraindicații. Nu se utilizează la persoanele cu suspiciune de obstrucție intestinală. Trebuie efectuată cu precauție la persoanele obtuze sau la cele cu reflexe respiratorii protectoare deprimate.

3. Tehnică. O soluție echilibrată de polietilen glicol-electroliți este administrată în stomac printr-un tub gastric cu o rată de 1 până la 2 l/h, până când rectul elimină o cantitate limpede de lichid. Aceasta poate dura câteva ore. Procedura este cea mai eficientă atunci când pacientul poate sta confortabil pentru a evacua conținutul intestinal.

F. Eliminare îmbunătățită a medicamentelor

1. Manipularea urinară. Diureza forțată este periculoasă; riscul complicațiilor (edem pulmonar, dezechilibru electrolitic) depășește aproape întotdeauna beneficiile. Medicamentele acide (de exemplu, salicilați, fenobarbital) sunt excretate mai rapid atunci când urina este alcalină. Acidificarea (uneori sugerată pentru amfetamine, fenciclidină) *nu este* foarte eficientă și este contraindicată în prezența rabdomiolizei sau a mioglobinuriei.

2. Hemodializă. Indicațiile pentru dializă sunt următoarele: 1) cantități cunoscute sau suspectate de potențial letal ale unui medicament dializabil (Tabelul 38-4); 2) intoxicație cu comă profundă, apnee, hipotensiune arterială severă, dezechilibru hidroelectrolitic sau acido-bazic sau modificări extreme ale temperaturii corporale care nu pot fi corectate prin măsuri convenționale; și 3) intoxicație la pacienții cu boli renale, cardiace, pulmonare sau hepatice severe, care nu pot elimina toxina prin mecanisme normale.

Terapia continuă de substituție renală (cunoscută și sub denumirea de hemodiafiltrare venovenoasă continuă) oferă beneficii incerte pentru eliminarea majorității toxinelor, dar a fost utilizată cu succes în tratamentul intoxicației cu litiu.

3. Doze repetate de cărbune activ. Dozele repetate de cărbune activ, 20 până la 30 g administrate oral sau prin sondă gastrică la fiecare 3 până la 4 ore, pot accelera eliminarea unor medicamente (de exemplu, fenitoină, carbamazepină, dapsonă) prin reabsorbția medicamentului excretat în lumenul intestinal („dializă intestinală"). Cu toate acestea,

Tabelul 38-4. Utilizarea recomandată a hemodializei în intoxicații.

Toxic	Instrucțiuni [1]
Carbamazepină	Convulsii, cardiotoxicitate severă; concentrație serică > 60 mg/l
Etilen glicol	Acidoză, nivel seric > 50 mg/100 ml
Litiu	Simptome severe; concentrație > 4 mEq/L la mai mult de 12 ore după ultima doză. Notă: dializa are o valoare incertă; se preferă CVVHD; consultați un toxicolog.
Metanol	Acidoză, nivel seric > 50 mg/100 ml
Fenobarbital	Hipotensiune arterială refractară, acidoză în ciuda îngrijirilor maxime de întreținere
Salicilat	Acidoză severă, simptome la nivelul sistemului nervos central, nivel > 100 mg/100 ml (supradozaj acut) sau > 60 mg/100 ml (intoxicație cronică)
Teofilină	Nivel seric > 90 până la 100 mg/l (acut) sau convulsii și nivel seric > 40 până la 60 mg/l (cronic)
Acid valproic	Nivel seric > 900 până la 1000 mg/l sau comă profundă, acidoză severă

[1] Consultați textul pentru o indicație mai detaliată a indicațiilor .
SNC, sistem nervos central; CVVHD, hemodializă venovenoasă continuă.

Cu toate acestea, studiile clinice nu demonstrează rezultate îmbunătățite cu doze multiple de cărbune activat. Sorbitolul sau alte cathartice *nu trebuie* utilizate cu fiecare doză, deoarece volumele mari de materii fecale rezultate ar provoca deshidratare sau hipernatremie.

Kumar VV și colab. Efectul procedurilor de decontaminare asupra farmacocineticii venlafaxinei în caz de supradozaj. Clin Pharmacol Ther. Octombrie 2009;86(4):403-10. [PMID: 19606091]
Thanacoody RH. Eliminare extracorporală în intoxicația acută cu acid valproic . Clin Toxicol (Phila). 2009 august;47(7):609-16. [PMID: 19656009]

Crește temperatura, dilată pupilele și provoacă transpirații, deși mucoasele sunt uscate. Pacienții prezintă de obicei agitație, anxietate sau psihoză sinceră.

Exemple: amfetamine, cocaină, efedrină și pseudoefedrină.

B. Sindromul simpatolice

Tensiunea arterială și pulsul scad, la fel ca și temperatura corpului. Pupilele sunt mici, chiar punctiforme. Peristaltismul este de obicei redus. Subiecții sunt aproape întotdeauna obtuzi sau în comă.

Exemple: barbiturice, benzodiazepine și alte hipnotice sedative, hidroxibutirat și clonidină și antihipertensive înrudite , etanol, opioide.

C. Sindromul colinergic

Stimularea receptorilor muscarinici induce bradicardie , mioză, transpirație și creșterea peristaltismului, precum și bronhoree, respirație șuierătoare, sialore și incontinență urinară. Stimularea receptorilor nicotinici poate produce hipertensiune arterială și tahicardie inițiale, precum și fasciculații și slăbiciune musculară. Pacienții sunt agitați și anxioși.

Exemple: carbamați, nicotină, organofosfați (inclusiv medicamente pentru nervi) sau fizostigmină.

D. Sindromul anticolinergic

Tahicardia cu hipertensiune arterială ușoară și temperatură corporală crescută sunt frecvente . Pupilele sunt marcat dilatate. Pielea este roșie, fierbinte și uscată. Peristaltismul este scăzut, iar retenția urinară este adesea prezentă. Pacientul poate prezenta spasme mioclonice sau mișcări coreoatetoide. Se observă frecvent delir agitat și poate fi prezentă hipertermie severă.

Exemple: atropină, scopolamină, alte anticolinergice naturale și farmaceutice, antihistaminice, antidepresive triciclice.

DIAGNOSTICUL INTOXICAȚIEI

Identitatea substanței sau substanțelor ingerate este de obicei cunoscută, dar uneori se poate găsi o persoană în comă cu un recipient neetichetat sau cineva care refuză sau nu este capabil să ofere o descriere coerentă. Adesea, printr-un examen fizic atent și prin solicitarea unor teste de laborator de rutină, medicul poate stabili un diagnostic provizoriu care permite intervenții empirice sau sugerează teste toxicologice specifice.

Examen fizic

Variabilele diagnostice importante la examenul fizic includ tensiunea arterială, pulsul, temperatura, dimensiunea pupilei, transpirația și prezența sau absența activității peristaltice. Intoxicațiile multiple cu medicamente se încadrează într-unul din cele patru sindroame comune.

A. Sindromul simpatomimetic

Creșterea tensiunii arteriale și a pulsului, deși în hipertensiunea severă poate exista bradicardie. Adesea

► Teste de laborator

Următoarele teste de laborator clinic sunt recomandate pentru screening-ul pacienților cu supradozaj: osmolalitatea serică și dezechilibrul osmolar măsurate, electroliți, glucoză, creatinină, azot ureic din sânge, analiză de urină (de exemplu, cristale de oxalat în intoxicația cu etilen glicol, mioglobinurie în rabdomioliză) și electrocardiografie. Nivelurile serice de paracetamol și etanol trebuie măsurate la toate persoanele cu supradozaj medicamentos.

A. Dezechilibru osmolar

Tabelul 38-5 definește dezechilibrul osmolar și arată cum se calculează. Rezultatul crește în prezența unor cantități mari de substanțe cu greutate moleculară mică, frecvent etanol. Toxinele comune asociate cu creșterea dezechilibrului osmolar includ acetona, etanolul, etilen glicolul, alcoolul izopropilic, metanolul și propilen glicolul. **Notă:** Cetoacidoza alcoolică severă și cetoacidoza diabetică cresc, de asemenea, dezechilibrul osmolar prin producerea de cetone și alte substanțe cu greutate moleculară mică.

Tabelul 38-5. Utilizarea dezechilibrului osmolar în toxicologie.

Dezechilibrul osmolar (A osm) se obține prin scăderea osmolalității serice calculate din osmolalitatea serică măsurată.

$$\text{Osmolalitate calculat (osm)} = 2[\text{Na}^+ (\text{meq/L})] + \frac{\text{Glucoză (mg/100 ml)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/100 ml)}}{2.8}$$

A osm = osmolalitate măsurată - osmolalitate calculată

Osmolalitatea serică poate fi crescută prin contribuția alcoolilor circulanți și a altor substanțe cu greutate moleculară mică. Deoarece aceste substanțe nu sunt incluse în osmolalitatea calculată, diferența este proporțională cu concentrația lor serică și invers proporțională cu greutatea lor moleculară.

Notă: Dezechilibrul osmolar normal variază până la ± 10 mosm/L; prin urmare, un dezechilibru osmolar mic nu este fiabil în diagnosticarea intoxicației.

Adaptat cu permisiunea lui Stone CK, Humphries RL (eds). *Current Emergency Diagnostic & Treatment*, ediția a 5-a. McGraw-Hill, 2004.

$$\text{Concentración sérica (mg/100 ml)} = \text{Aosm} \times \frac{\text{Peso molecular}}{10}$$

	Peso molecular	Concentración tóxica	Dosm correspondiente aproximada (mosm/L)
Etanol	46	300	65
Metanol	32	50	16
Etilenglicol	60	100	16
Isopropanol	60	150	25

B. Dezechilibru anionic

Acidoza metabolică însoțită de un dezechilibru anionic crescut se datorează aproape întotdeauna acumulării de acid lactic sau alți acizi (Capitolul 21). Cauzele frecvente ale dezechilibrului anionic crescut includ monoxidul de carbon, cianura, etilenglicolul, fierul medicinal, izoniazida, metanolul, metformina, ibuprofenul și salicilații.

Dezechilibrul osmolar trebuie, de asemenea, verificat; combinația dintre creșterea anionilor și dezechilibrul osmolar sugerează intoxicație cu metanol sau etilen glicol, deși poate apărea și în cetoacidoza diabetică și alcoolică.

C. Examen toxicologic de laborator

Screeningul toxicologic complet are o valoare redusă pentru tratamentul inițial al unei persoane intoxicate; în plus, necesită mult timp și este costisitor. Cu toate acestea, măsurarea cantitativă a nivelurilor anumitor medicamente poate fi foarte utilă (Tabelul 38-6), în special atunci când pe baza rezultatelor ar putea fi indicate antidoturi sau intervenții specifice (de exemplu, dializa).

Dacă este necesar un screening toxicologic, cea mai bună probă este urina. Multe spitale pot efectua un screening rapid, dar acesta este limitat la „consumul de droguri" (de obicei, include doar opioide, amfetamine și cocaină; unele adaugă benzodiazepine, barbiturice și tetrahidrocanabinol [marijuana]). Rezultatele sunt obținute

Tabelul 38-6. Niveluri cantitative specifice și posibile intervenții terapeutice. [1]

Acestea produc multe rezultate fals pozitive și negative. De exemplu, opioidele sintetice, cum ar fi fentanilul, oxicodona și metadona, aproape niciodată nu sunt detectate în screening-ul de rutină pentru opioide. Probele de sânge pot fi stocate pentru eventuale teste cantitative, dar sângele nu este utilizat în mod obișnuit pentru screening din cauza insensibilității sale relative la multe medicamente comune, cum ar fi medicamentele psihotrope, opioidele și stimulentele.

Fármaco o toxina	Tratamiento
Ácido valproico	Los niveles elevados son indicación para considerar la hemodiálisis, tratamiento de L-carnitina, o ambas
Carbamazepina	El nivel elevado puede indicar la necesidad de hemodiálisis
Digoxina	Con base en el nivel sérico de digoxina y la gravedad del cuadro clínico, puede estar indicado el tratamiento con fragmentos de anticuerpo Fab
Etanol	El nivel sérico bajo sugiere causa no alcohólica de coma (p. ej., traumatismo, otros fármacos, otros alcoholes). El etanol sérico también es útil para vigilar el tratamiento con etanol destinado a intoxicación con metanol o etilenglicol
Hierro	El nivel puede indicar la necesidad de quelación con deferoxamina
Litio	Los niveles séricos pueden guiar la decisión para iniciar hemodiálisis
Metahemoglobina	La metahemoglobinemia puede tratarse con azul de metileno por vía intravenosa
Metanol, etilenglicol	Acidosis; los niveles altos indican la necesidad de hemodiálisis; tratamiento con etanol o fomepizol
Monóxido de carbono	El nivel elevado de carboxihemoglobina indica la necesidad de oxígeno al 100%; considerar oxígeno hiperbárico
Paracetamol	Antídoto específico (*N*-acetilcisteína) según el nivel sérico
Salicilatos	El nivel alto puede indicar la necesidad de hemodiálisis, diuresis alcalina
Teofilina	Puede estar indicada la hemodiálisis inmediata o hemoperfusión con base en el nivel sérico

[1]Algunos fármacos o toxinas tienen toxicidad profunda e irreversible, a menos que se inicie el tratamiento rápido y específico además de las medidas de mantenimiento habituales. En estos casos, las pruebas de laboratorio pueden mostrar el nivel sérico u otra evidencia necesaria para administrar un antídoto específico o preparar para hemodiálisis.

Radiografii abdominale

O radiografie abdominală ar putea dezvălui tablete de fier radioopace, prezervative umplute cu medicamente sau alte materiale toxice. Studiile sugerează că puține tablete sunt vizibile la aceste teste (de exemplu, sulfat feros, clorură de sodiu, carbonat de calciu și clorură de potasiu); prin urmare, radiografia este utilă doar dacă este pozitivă.

► Când să se facă referire

Se recomandă consultarea unui centru regional de control al otrăvurilor (1-800-222-1222) sau a unui toxicolog atunci când există

incertitudine diagnostică; când există îndoieli cu privire la testele care trebuie efectuate; când se are în vedere dializa pentru eliminarea medicamentului sau toxinei; sau când este necesară consultarea cu privire la indicațiile, dozajul și efectele secundare ale antidoturilor.

► Când să se spitalizeze

- Pacientul prezintă semne și simptome de intoxicație a căror - apariție nu este așteptată într-o perioadă de observație de 6 până la 8 ore.
- Absorbția întârziată a medicamentului ar putea provoca simptome severe, cu apariție întârziată (de exemplu, după ingerarea unui produs cu eliberare prelungită).
- Este necesară administrarea continuă a unui antidot (de exemplu, *N* -acetilcisteină pentru supradozajul cu paracetamol).
- Evaluarea psihiatrică sau a serviciilor sociale este necesară în cazul tentativei de suicid sau al suspiciunii de abuz de droguri.

Bronstein AC și colab. Raportul anual 2008 al Sistemului Național de Date privind Otrăvurile (NPDS) al Asociației Americane a Centrelor de Control al Otrăvurilor: al 26-lea Raport Anual. Clin Toxicol (Phila). Decembrie 2009;47(10):911-1084. [PMID: 20028214]

Goldfrank LR (editor). *Urgențe toxicologice Goldfranks,* ediția a 9-a. McGraw-Hill, 2006.

Lynd LD și colab. O evaluare a decalajului osmolal ca test de screening pentru intoxicația alcoolică toxică. BMC Emerg Med. 28 aprilie 2008;8:5. [PMID: 18442409]

Olson KR (editor). *Intoxicații și supradoze medicamentoase,* ediția a 5-a. McGraw-Hill, 2007.

INTOXICAȚII SPECIFICE

PARACETAMOL

Paracetamolul (acetaminofenul) este un analgezic comun care se găsește în multe produse eliberate pe bază de rețetă și fără prescripție medicală. După absorbție, este metabolizat în principal prin glucuronidare și sulfatare, un procent mic fiind metabolizat de sistemul oxidazei cu funcție mixtă P450 (2E1) într-un intermediar extrem de toxic. În condiții normale , acest intermediar toxic este eliminat de glutationul celular. În cazul supradozajului acut de paracetamol (>150 până la 200 mg/kg sau 8 până la 10 g la un adult obișnuit), glutationul din celulele hepatice este epuizat rapid, iar intermediarul reactiv atacă alte proteine celulare, ducând la necroză. Pacienții cu activitate crescută a P450 2E1, cum ar fi alcoolicii cronici și cei care iau izoniazidă, prezintă un risc crescut de toxicitate hepatică. Hepatotoxicitatea poate apărea și după utilizarea cronică accidentală a paracetamolului, cum ar fi cea observată în cazul ingerării a două sau trei produse care conțin acest medicament în același timp sau în cazul depășirii intenționate a dozei maxime recomandate de 4 g pe zi timp de mai multe zile.

► Manifestări clinice

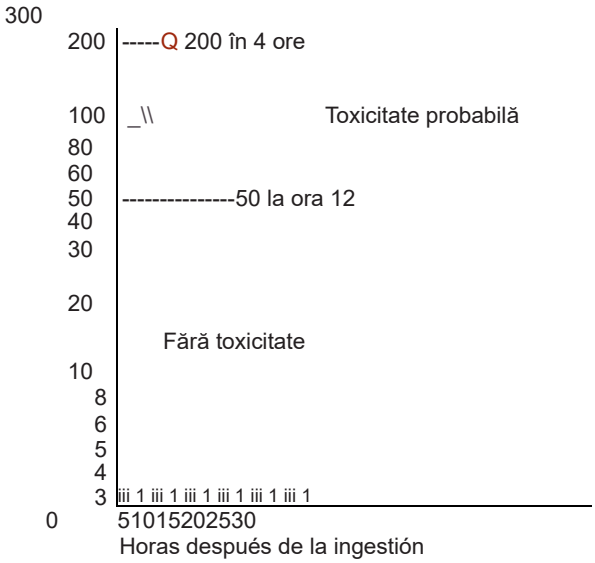
La scurt timp după ingestie, subiectul prezintă greață sau vărsături; alte semne de toxicitate sunt aproape niciodată prezente până la 24 până la 48 de ore după ingestie, când nivelurile de aminotransferază hepatică încep să crească. În cazurile de intoxicație severă, poate apărea necroză hepatică fulminantă, ducând la icter, encefalopatie hepatică, nefropatie cronică avansată și deces. Rareori, ingestia masivă (de exemplu, niveluri serice mai mari de 500 până la 1.000 mg/l) poate duce la comă acută cu debut precoce, hipotensiune arterială și acidoză metabolică fără legătură cu leziunile hepatice.

Diagnosticul după supradozajul acut se bazează pe măsurarea nivelului sanguin de paracetamol. Figura 38-1 prezintă o nomogramă pe care poate fi reprezentat grafic nivelul seric de paracetamol în funcție de timpul după ingestie. Utilizarea produselor cu eliberare prelungită sau utilizarea concomitentă a unui anticolinergic, salicilat sau opioid poate întârzia creșterea nivelurilor, făcând nomograma inutilă (este, de asemenea, inutilă după supradozajul cronic).

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Cărbunele activ (vezi pagina 1504) se administrează la 1 până la 2 ore după ingestie. Deși cărbunele poate interfera cu absorbția - antidotului oral acetilcisteină, acest lucru nu este considerat a fi semnificativ clinic.



▲ **Figura 38-1.** Nomogramă pentru prezicerea hepatotoxicității acetaminofenului după supradozajul acut. Linia superioară definește concentrațiile serice de medicament despre care se știe că sunt asociate cu hepatotoxicitatea; linia inferioară indică niveluri serice cu 25% mai mici decât cele despre care se așteaptă să provoace toxicitate hepatică. În cazurile necomplicate, linia superioară este aproape întotdeauna o indicație pentru tratamentul cu κ - acetilcisteină. Cu toate acestea, pentru a oferi o marjă de eroare în estimarea momentului ingerării și pentru pacienții cu risc crescut de hepatotoxicitate, linia inferioară este adesea utilizată ca ghid pentru tratament. (Adaptat cu permisiunea lui Rumack BH și colab. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975;55[6]:871-6.)

B. Tratament specific

Deși recomandarea generală este de a iniția tratamentul dacă nivelul seric de paracetamol este peste linia toxică de pe nomogramă (Fig. 38-1), mulți clinicieni și ghiduri publicate preferă să utilizeze linia inferioară ca ghid terapeutic, deoarece oferă o marjă de siguranță. Dacă momentul exact al ingerării este necunoscut sau dacă individul prezintă un risc crescut de toxicitate hepatică (de exemplu, alcoolism, boli hepatice, ingestie cronică de medicamente care induc P450), se utilizează un prag mai scăzut pentru administrarea de *N* - acetilcisteină (un nivel de 100 mg/L la 4 ore a fost sugerat în unele rapoarte pentru persoanele cu risc foarte ridicat).

Antidotul *N* -acetilcisteină poate fi administrat oral sau intravenos. Tratamentul oral începe cu o doză de încărcare de 140

mg/kg de *N*- acetilcisteină, urmată de 70 mg/kg la fiecare 4 ore. Soluția se diluează la 5% cu apă, suc sau sifon. Când vărsăturile împiedică administrarea orală de *N* -acetilcisteină, aceasta poate fi administrată intravenos (vezi mai jos). Cel mai utilizat protocol oral *cu N* -acetilcisteină în Statele Unite recomandă 72 de ore de tratament. Cu toate acestea, există și alte scheme de tratament cu rate de succes similare, cu tratament de 20 până la 48 de ore.

Schema de administrare intravenoasă de acetilcisteină, aprobată de FDA, cu durata de 21 de ore, include o doză de încărcare de 150 mg/kg administrată intravenos timp de 60 de minute, urmată de o perfuzie de 50 mg/kg timp de 4 ore și o perfuzie de 100 mg/kg timp de 16 ore. (Dacă acetilcisteina intravenoasă nu este disponibilă, formularea orală poate fi administrată și intravenos cu un filtru microporos și o rată de perfuzare lentă. Pentru asistență, trebuie contactat un centru regional de control al otrăvurilor sau un toxicolog medical.)

Tratamentul cu *N*- acetilcisteină este cel mai eficient dacă este început în decurs de 8 până la 10 ore de la ingestie.

Chun LJ și colab. Hepatotoxicitatea acetaminofenului și insuficiența hepatică acută. J Clin Gastroenterol. 2009 Apr;43(4):342-9. [PMID: 19169150]

Heard KJ. Acetilcisteină pentru intoxicația cu acetaminofen. N Engl J Med. 17 iulie 2008;359(3):285-92. [PMID: 18635433]

Acizi corozivi

Acizii minerali puternici au un efect local coroziv asupra pielii și mucoaselor. Simptomele includ dureri severe la nivelul faringelui și al tractului digestiv superior; vărsături cu sânge; dificultăți la înghițire, respirație și vorbire; decolorare anormală și distrugerea pielii și a mucoaselor din și din jurul gurii; și șoc. Acidoza metabolică sistemică severă poate rezulta din leziuni celulare sau din absorbția sistemică a acidului.

Distrugerea severă și profundă a țesuturilor este posibilă după expunerea la acid fluorhidric, din cauza penetrării intense și toxicității ionului de fluorură. Hipocalcemia sistemică și hiperkaliemia pot apărea, de asemenea, după absorbția fluorului, chiar și în urma expunerii cutanate.

Inhalarea acizilor volatili, vaporilor sau gazelor, precum cei de clor, fluor, brom sau iod, provoacă iritații intense ale faringelui și laringelui, cu posibilitatea obstrucției căilor respiratorii superioare și a edemului pulmonar non-cardiogen.

► Tratament

A. Ingerare

Este necesară diluarea imediată cu un pahar cu apă (120 până la 240 ml). *Nu* administrați bicarbonat sau alți solvenți.

La pacienții simptomatici, trebuie efectuată esofagoscopia cu un endoscop flexibil pentru a identifica prezența și extinderea leziunilor. Tomografia computerizată sau radiografia toracică și abdominală pot evidenția perforația esofagiană sau gastrică. Perforația severă, peritonita și hemoragia sunt indicații pentru intervenție chirurgicală.

B. Contactul cu pielea

Irigați cu apă timp de 15 minute. Nu trebuie utilizate antidoturi chimice, deoarece căldura reacției ar putea provoca leziuni suplimentare.

În cazurile de arsuri cauzate de acid fluorhidric, imbibați zona afectată cu o soluție de clorură de benzalconiu sau aplicați gel de gluconat de calciu 2,5% (pentru preparare, adăugați 3,5 g de gluconat de calciu la 150 ml de lubrifiant chirurgical solubil în apă, cum ar fi KY Jelly); apoi solicitați imediat consultarea unui chirurg plastician sau a unui alt specialist. Legarea ionilor de fluor se poate realiza prin injectarea a 0,5 ml de gluconat de calciu 5% pe centimetru pătrat sub zona arsă. (**Atenție:** *Nu trebuie utilizată clorură de calciu.)* Administrarea intraarterială de calciu este uneori necesară pentru arsurile extinse sau cele care implică patul unghial; consultați un chirurg de mână sau apelați la un Centru de Control al Intoxicațiilor (1-800-222-1222).

C. Contactul vizual

Suprafețele conjunctive și corneene sunt anesteziate cu picături topice de anestezic local (de exemplu, proparacaină). Zona este irigată abundent cu apă timp de 15 minute, în timp ce pleoapele sunt ținute deschise. PH-ul este verificat cu hârtie de testare (6,0–8,0), iar irigarea se repetă cu soluție salină 0,9% până când pH-ul se apropie de 7,0. Zona corneeană este apoi examinată pentru leziuni corneene folosind fluoresceină și examinare cu lampă cu fantă; se recomandă o consultație cu un oftalmolog pentru tratament ulterior.

D. Inhalare

Pacientul este scos din contactul cu vaporii sau gazele. Se verifică pielea și îmbrăcămintea. Se administrează tratament pentru edemul pulmonar.

Vohra R și colab. Disritmii ventriculare recurente care pun viața în pericol, asociate cu ingestia acută de acid fluorhidric: observații într-un caz și implicații asupra mecanismului de toxicitate. Clin Toxicol (Phila). Ianuarie 2008;46(1):79-84. [PMID: 17906993]

ÁLCALIS

Alcalii puternici sunt ingrediente comune în unele produse de curățenie de uz casnic; prezența lor poate fi suspectată după textura săpunoasă. Compușii cu o alcalinitate mai mare de pH 12,0 sunt deosebit de corozivi. Bateriile cu disc sunt o altă sursă a acestor compuși. Alcalii provoacă necroză lichefactivă, care este foarte penetrantă. Simptomele includ arsură și durere în tractul digestiv superior, greață, vărsături și dificultăți la înghițire și respirație. Examinarea relevă distrugerea și edemul pielii, precum și membranele mucoase afectate și sânge în vărsături și scaun. Radiografiile pot dezvălui semne de perforație și prezența bateriilor cu disc în esofag sau în tractul digestiv distal.

► Tratament

A. Ingerare

Trebuie diluat imediat cu un pahar cu apă. *Nu* trebuie indusă vărsătura. După ingerarea de caustice lichide, unii gastroenterologi recomandă plasarea imediată a unui mic tub gastric flexibil și îndepărtarea conținutului gastric, urmată de lavaj gastric pentru a îndepărta orice material rămas.

Endoscopia imediată este recomandată la persoanele simptomatice pentru a evalua amploarea leziunilor. Dacă radiografia evidențiază baterii cu disc ingerate în esofag, îndepărtarea endoscopică imediată este obligatorie.

Beneficiul corticosteroizilor în prevenirea formării stricturilor nu a fost dovedit, iar aceștia sunt complet contraindicați dacă există dovezi de perforație esofagiană.

B. Contactul cu pielea

Spălați cu apă curentă până când pielea nu mai este săpunoasă . Durerea trebuie ameliorată și trebuie tratată prin șoc.

C. Contactul vizual

Suprafețele conjunctive și corneene sunt anesteziate cu un anestezic topic (de exemplu, proparacaină). Irigarea se efectuează continuu cu apă sau soluție salină timp de 20 până la 30 de minute, în timp ce pleoapele sunt ținute deschise. PH-ul se verifică cu hârtie de testare, iar irigarea cu soluție salină 0,9% se repetă la intervale suplimentare de 30 de minute, până când pH-ul se apropie de 7,0. Leziunile corneene trebuie identificate folosind fluoresceină și examinare cu lampă cu fantă ; trebuie consultat un oftalmolog pentru tratament ulterior.

Pace F și colab. Ce este nou în leziunile esofagiene (infecție, indusă de medicamente, caustică, strictură, perforație)? Curr Opinion Gastroenterol. Iulie 2009;25(4): 372-9. [PMID: 19530274]
Schmidt SM și colab. Leziuni corneene cauzate de un produs alimentar care conține hidroxid de calciu („cal"). Pediatr Emerg Care. Iulie 2008;24(7): 468-70. [PMID: 18633308]

ANFETAMINE ȘI COCAINĂ

Abuzul de amfetamine și cocaină este răspândit datorită efectelor lor euforice și stimulante. Ambele droguri pot fi fumate , prizat, ingerate sau injectate. Amfetaminele și cocaina produc o stimulare a sistemului nervos central și o creștere generalizată a activității simpatice, atât centrală, cât și periferică. Doza toxică a fiecărui drog este foarte variabilă și depinde de calea de administrare și de toleranța individuală. Apariția efectelor este mai rapidă după injectarea intravenoasă sau fumat. Derivații de amfetamine și substanțele înrudite includ metamfetamina („cristal", „crank"), metilendioximetamfetamina („ecstasy"), efedrina („ecstasy pe bază de plante") și metcatinona („cat").

Medicamentele fără prescripție medicală și suplimentele nutritive pot conține stimulente sau simpatomimetice, cum ar fi efedrina, yohimbina sau cafeina (vezi Teofilina mai jos).

► Manifestări clinice

Simptomele inițiale includ anxietate, tremor, tahicardie , hipertensiune arterială, diaforeză, midriază, agitație, hiperactivitate musculară și psihoză. Hiperactivitatea musculară poate provoca acidoză metabolică și rabdomioliză. În intoxicația severă, pot apărea hipertermie și convulsii. Hipertensiunea arterială susținută sau severă poate duce la hemoragie intracraniană, disecție aortică sau infarct miocardic. Au fost raportate cazuri de colită ischemică. Există, de asemenea, raportări de hiponatremie în urma utilizării MDMA; mecanismul este necunoscut, dar probabil implică aport excesiv de apă, sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) sau ambele.

Diagnosticul este susținut de detectarea în urină a amfetaminelor, cocainei sau a metabolitului cocainei, benzoilecgonina. Rețineți că multe droguri pot produce rezultate fals pozitive în testul imunologic pentru amfetamine.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Trebuie menținută permeabilitatea căilor respiratorii și, dacă este necesar, trebuie asigurată ventilație asistată. Coma sau convulsiile se tratează așa cum este descris la începutul acestui capitol. În cazurile de hipertermie (temperatură >39 până la 40°C), temperatura trebuie redusă rapid (vezi secțiunea Hipertermie, p. 1502).

B. Tratament specific

Agitația, psihoza sau convulsiile trebuie tratate cu benzodiazepine, cum ar fi diazepamul (5 până la 10 mg) sau lorazepam (2 până la 3 mg) administrate intravenos. Pentru convulsii persistente, se adaugă fenobarbital (15 mg/kg) intravenos. Hipertensiunea arterială este tratată cu un vasodilatator, cum ar fi fentolamina (1 până la 5 mg intravenos) sau un blocant alfa- ***și beta-adrenergic combinat*** , cum ar fi labetalolul (10 până la 20 mg intravenos). *Nu trebuie* administrat un beta-blocant pur, cum ar fi propranololul singur, deoarece acesta ar putea agrava paradoxal hipertensiunea arterială din cauza efectelor alfa-adrenergice necontracarate.

Tahicardia sau tahiaritmiile sunt tratate cu un beta-blocant cu acțiune scurtă, cum ar fi esmololul (25 până la 100 pg/kg/min prin perfuzie intravenoasă). Hipertermia este tratată așa cum este descris în secțiunile anterioare. Tratamentul hiponatremiei este revizuit în Capitolul 21.

Holubar SD și colab. Colită cu metamfetamină: un caz rar de colită ischemică la un pacient tânăr. Arch Surg. 2009 august;144(8): 780-2. [PMID: 19687384]
Mathias S și colab. Psihoza indusă de substanțe: o dilemă diagnostică. J Clin Psychiatry. Martie 2008;69(3):358-67. [PMID: 18278990]

ANTICOAGULANȚE

Warfarina și compușii înrudiți (inclusiv ingredientele multor rodenticide comerciale) inhibă mecanismul

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

Anticoagulantele pot provoca hemoptizie, hematurie evidentă, scaune cu sânge, hemoragii ale organelor, vânătăi extinse și hemoragii ale spațiului articular. Timpul de protrombină este prelungit cu 12 până la 24 de ore (efect maxim la 36 până la 48 de ore) după o singură supradoză. În urma ingerării unei singure doze de brodifacoum, difenacoum și alte rodenticide înrudite (numite „superwarfarine"), inhibarea sintezei factorilor de coagulare poate persista timp de câteva săptămâni sau chiar luni.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Administrarea medicamentului se întrerupe la primul semn de sângerare macroscopică și se măsoară timpul de protrombină (raportul internațional normalizat, INR). Dacă pacientul a ingerat un supradozaj acut, se administrează cărbune activat (vezi p. 1504).

B. Tratament specific

Nu se instituie terapie profilactică cu vitamina K; trebuie așteptată dovada anticoagulării (timp de protrombină prelungit). Dacă INR-ul este crescut, se administrează fitonadionă (vitamina K1), 10 până la 25 mg pe cale orală, cu doze suplimentare, după cum este necesar, pentru a normaliza timpul de protrombină. După ingerarea de „superwarfarine", au fost necesare doze de până la 200 mg zilnic. Dacă apare o sângerare severă, se administrează plasmă proaspătă congelată sau factor VII activat, dacă este necesar, pentru a corecta prompt deficitul factorilor de coagulare. Dacă pacientul urmează un tratament anticoagulant cronic și are indicații medicale semnificative pentru menținerea acestei stări (de exemplu, proteză valvulară cardiacă), se administrează doze mult mai mici de vitamina K (1 mg pe cale orală), plasmă proaspătă congelată sau ambele, cu titrare până la timpul de protrombină dorit.

Dacă persoana a ingerat brodifacoum sau o superwarfarină , este probabil necesară observarea prelungită (timp de săptămâni) și administrarea repetată a unor doze mari de vitamina K.

Wiedermann CJ și colab. Complicații hemoragice induse de warfarină - tablou clinic și opțiuni terapeutice. Thromb Res. 2008; 122(Supl. 2):S13-8. [PMID: 18549907]
Wu YF și colab. Intoxicație cu superwarfarină: hematuria este o manifestare clinică majoră. Int J Hematol. 2009 sept.;90(2):170-3. [PMID: 19588218]

ANTICONVULSIVE

Anticonvulsivantele (carbamazepina, fenitoina, acidul valproic și multe medicamente mai noi) sunt utilizate pe scară largă pentru tratarea tulburărilor convulsive. În plus, carbamazepina și acidul valproic sunt din ce în ce mai utilizate pentru tratarea tulburărilor de dispoziție.

Fenitoina poate **fi** administrată oral sau intravenos. Injectarea intravenoasă rapidă a acestui medicament provoacă adesea depresie miocardică acută și stop cardiac din cauza solventului propilen glicol (fosfenitoina nu conține acest diluant). Intoxicația cronică cu fenitoină poate apărea doar cu creșteri mici ale dozei din cauza cineticii de ordin zero și a marjei mici dintre dozele terapeutice și cele toxice. Intoxicația cu fenitoină poate rezulta, de asemenea, din supradozajul acut intenționat sau accidental. Sindromul de supradozaj este de obicei ușor, chiar și la niveluri serice ridicate. Cele mai frecvente manifestări sunt ataxia, nistagmusul și somnolența. Au fost raportate și mișcări coreoatetoide.

Carbamazepina este utilizată pentru tratarea nevralgiei de trigemen, a epilepsiei lobului temporal **și** a altor tulburări convulsive. Intoxicația cu acest medicament provoacă somnolență, stupoare și, la niveluri ridicate, comă și convulsii. Midriază și tahicardie sunt frecvente. Toxicitatea apare la niveluri serice peste 20 mg/l, deși intoxicația severă este aproape întotdeauna asociată cu concentrații mai mari de 30 până la 40 mg/l. Datorită absorbției lente și neregulate, intoxicația poate progresa pe parcursul a câteva ore până la zile.

Intoxicația **cu acid valproic** produce un sindrom unic, constând în hipernatremie (datorită conținutului de sodiu al sării), acidoză metabolică, hipocalcemie, niveluri crescute de amoniac seric și o creștere minoră a aminotransferazei hepatice. Hipoglicemia poate apărea ca urmare a disfuncției metabolice hepatice. Poate fi prezentă comă cu mioză, care imită intoxicația cu opioide; se pot observa, de asemenea, encefalopatie și edem cerebral.

Noile anticonvulsivante **gabapentină** , **levetiracetam** , **vigabatrină** și **zonisamidă** provoacă aproape întotdeauna somnolență, confuzie și amețeli; **felbamatul provoacă cristalurie și disfuncție renală după un supradozaj și uneori anemie aplastică idiosincratică la doze terapeutice;** au fost raportate cazuri de convulsii datorate supradozajului de **lamotrigină** , **topiramat** și **tiagabină** .

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

În cazurile de ingestie recentă, cărbunele activat se administrează oral sau prin sondă gastrică. Pentru ingerarea de doze mari de carbamazepină sau acid valproic, în special a formulărilor cu eliberare prelungită, se ia în considerare irigarea întregului intestin (vezi p. 1504). Dozele multiple de cărbune activat și irigarea întregului intestin pot fi benefice în asigurarea decontaminării intestinale în anumite cazuri de ingestie mare.

B. Tratament specific

Nu există antidoturi specifice. Un raport empiric indică faptul că naloxona a inversat supradozajul cu acid valproic. Carnitina este utilă la pacienții cu hiperamonemie cu acid valproic. Hemodializa trebuie luată în considerare în cazul intoxicației masive cu acid valproic sau carbamazepină (de exemplu, niveluri de carbamazepină >60 mg/l sau niveluri de acid valproic >800 mg/l).

Lheureux PE și colab. Carnitina în tratamentul toxicității induse de acidul valproic. Clin Toxicol (Phila). 2009 Feb;47(2): 101-11. [PMID: 19280426]
Thanacoody RH. Eliminare extracorporală în intoxicația acută cu acid valproic . Clin Toxicol (Phila). 2009 august;47(7):609-16. [PMID: 19656009]

FARMACEUTICE ANTIPSIHOTICE

La prometazina, proclorperazina, clorpromazina, haloperidol, droperidol, risperidona, olanzapina, ziprasidona, quetiapina y

Fenotiazinele (în special clorpromazina) induc somnolență și hipotensiune ortostatică ușoară la până la 50% dintre pacienți. Dozele mai mari pot provoca obtuzie, mioză, hipotensiune severă, tahicardie, convulsii și comă. Este posibilă o conducere cardiacă anormală, prelungind intervalele QRS sau QT (sau ambele) și provocând aritmii ventriculare. (Droperidolul conține acum o avertizare „cutie neagră" privind intervalul QT prelungit și riscul de torsada vârfurilor.) Printre agenții mai noi, quetiapina este cel mai probabil să provoace comă și hipotensiune.

La doze terapeutice sau toxice, unii pacienți prezintă o reacție distonică extrapiramidală acută, cu contracții spasmodice ale mușchilor faciali și cervicali, rigiditate extensoară a mușchilor

pone de un agente quelante oral, ácido dimercaptosuccínico, para sujetos con intoxicación leve a moderada. La dosis habitual es de 10 mg/kg por vía oral cada 8 h durante cinco días y luego cada 12 h por dos semanas.

spatelui, spasm carpopedal și agitație motorie. Această reacție este mai frecventă în cazul haloperidolului și butirofenonelor și mai puțin în cazul antipsihoticelor atipice mai noi, cum ar fi ziprasidona, olanzapina, aripiprazolul și quetiapina. Ocazional, apare rigiditate severă, însoțită de hipertermie și acidoză metabolică („sindrom neuroleptic malign") și pune viața în pericol (Capitolul 25).

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Se administrează cărbune activ (vezi pagina 1504). În cazurile de hipotensiune arterială severă, uneori este necesar tratamentul cu fluide intravenoase și vasopresoare. Hipertermia se tratează conform explicațiilor de la pagina 1502. Trebuie menținută monitorizarea cardiacă.

B. Tratament specific

Hipotensiunea arterială și aritmiile cardiace asociate cu lărgirea - intervalului QRS pe ECG-ul unui pacient cu toxicitate la tioridazină răspund uneori la administrarea intravenoasă de bicarbonat de sodiu, așa cum este utilizat pentru antidepresivele triciclice. Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor sunt aproape întotdeauna tratate cu magneziu intravenos sau cu reglarea ritmului cardiac cu suprasolicitare.

În cazurile de semne extrapiramidale, se administrează difenhidramină, 0,5 până la 1 mg/kg intravenos, sau mesilat de benztropină , 0,01 până la 0,02 mg/kg intramuscular. Tratamentul cu doze orale ale acestor agenți trebuie continuat timp de 24 până la 48 de ore.

Bromocriptina (2,5 până la 7,5 mg administrată oral pe zi) poate fi eficientă în sindromul neuroleptic malign ușor până la moderat. Dantrolenul (2-5 mg/kg administrat intravenos) a fost, de asemenea, utilizat pentru rigiditatea musculară, dar nu este un antidot adevărat. Pentru hipertermia severă, este preferabilă paralizia neuromusculară rapidă (vezi p. 1502).

Flanagan RJ. Toxicitatea fatală a medicamentelor utilizate în psihiatrie. Hum Psychopharmacol. Ianuarie 2008;23(Supliment 1):43-51. [PMID: 18098225]

Morris E și colab. Sindrom neuroleptic malign care se dezvoltă după o supradoză acută de olanzapină și clorpromazină. J Med Toxicol. 2009 Mar;5(1):27-31. [PMID: 19191213]

Ngo A și colab. Supradozaj acut cu quetiapină la adulți: o serie de cazuri retrospective de 5 ani. Ann Emerg Med. 2008 Nov;52(5):541-7. [PMID: 18433934]

Pagina CB și colab. Supradozaj cu prometazină: efecte clinice, prezicerea delirului și efectul cărbunelui. QJM. 2009 Feb;102(2): 123-31. [PMID: 19042969]

ARSÉNICO

Arsenicul se găsește în unele pesticide și produse industriale, iar trioxidul de arsen a fost recent reintrodus ca agent chimioterapeutic. Antidepresivele și antihistaminicele pot provoca convulsii.

Antihistaminicele sunt disponibile în mod obișnuit atât fără prescripție medicală, cât și pe bază de rețetă. Difenhidramina provoacă frecvent delir, tahicardie și convulsii. Supradozajul masiv poate simula intoxicația cu antidepresive triciclice.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Se va administra cărbune activ (vezi p. 1504). Pentru a controla

Un episod masiv de intoxicație cronică cu arsen a avut loc în Bangladesh în urma ingerării de arsen natural în acviferele adânci. Simptomele intoxicației acute apar de obicei în decurs de o oră de la ingerare, dar pot fi întârziate până la 12 ore. Acestea includ dureri abdominale, vărsături, diaree apoasă și crampe musculare scheletice. Sunt probabile deshidratarea severă și șocul. În intoxicația cronică, simptomele sunt vagi, dar includ adesea pancitopenie, neuropatie senzorială periferică dureroasă și modificări ale pielii, inclusiv melanoză, keratoză și erupție cutanată descuamativă. Nivelurile de arsen urinar pot prezenta creșteri false după ingerarea anumitor alimente (de exemplu, crustacee) care conțin cantități mari dintr-o formă netoxică de arsen organic.

► Tratament

A. Măsuri de urgență

Lavajul gastric se efectuează după o ingerare recentă (în decurs de 1 până la 2 ore). Cărbunele activ are beneficii incerte deoarece se leagă slab de arsenic. Se administrează fluide intravenoase pentru a compensa pierderile cauzate de vărsături și diaree.

B. Antidot

La persoanele cu intoxicație acută severă, se administrează o soluție 10% în ulei de dimercaprol (antilewisit britanic, BAL), 3 până la 5 mg/kg intramuscular la fiecare 4 până la 6 ore, timp de două zile. Reacțiile adverse includ greață, vărsături, cefalee și hipertensiune arterială. După administrarea de dimercaprol, se continuă cu succimer oral (acid dimercaptosuccinic), 10 mg/kg la fiecare 8 ore, timp de o săptămână. Consultați un toxicolog sau centrul regional de control al otrăvurilor (1-800-222-1222) pentru sfaturi privind chelarea.

Khandpur S și colab. Toxicitate cronică a arsenicului din cauza medicamentelor ayurvedice. Int. J Dermatol. Iunie 2008;47(6):618-21. [PMID: 18477160]

Rahman MM și colab. Expunerea cronică la arsenic prin apa potabilă și impactul său negativ asupra sănătății umane. Environ Geochem Health. 2009 Apr;31(Supl. 1):189-200. [PMID: 19190988]

Statele JC și colab. Arsenicul și bolile cardiovasculare. Toxicol Sci. 2009 Feb;107(2):312-23. [PMID: 19015167]

ATROPINA ȘI ANTICOLINERGICELE

Atropina, scopolamina, belladona, difenoxilatul cu atropină , *Datura stramonium, Hyoscyamus niger,* unele ciuperci, antidepresivele triciclice și antihistaminicele sunt agenți antimuscarinici cu efecte variabile asupra sistemului nervos central. Pacientul raportează uscăciunea gurii, sete, dificultăți la înghițire și vedere încețoșată. Semnele fizice includ midriază, înroșirea pielii, tahicardie, febră, delir, mioclonus, ileus și aspect înroșit.

hipertermia, sunt indicate băi calde cu burete și, în cazuri rare, sedare sau paralizie neuromusculară (vezi p. 1502).

B. Tratament specific

Pentru sindromul de atropină pură sau un sindrom anticolinergic înrudit , dacă simptomele sunt severe (de exemplu, delir agitat sau tahicardie excesivă), se administrează salicilat de fizostigmină, în doză de 0,5 până la 1 mg, prin injecție intravenoasă lentă, timp de 5 minute, cu monitorizare electrocardiografică; aceasta se repetă, dacă este necesar, până la o doză totală de 2 mg. Bradiaritmiile și

convulsiile sunt riscuri asociate cu utilizarea fizostigminei, care trebuie evitate la pacienții cu supradozaj cu antidepresive triciclice.

Beyer J și colab. Analiza alcaloizilor toxici din probele corporale. Forensic Sci Int. 10 martie 2009;185(1-3):1-9. [PMID: 19147309]
Irioka T și colab. Opsoclonus cauzat de autointoxicația cu difenhidramină. J Neuroophthalmol. 2009 Mar;29(1):72-3. [PMID: 19458581]
Spina SP și colab. Adolescenți cu otrăvire cu buruiană Jimson *(Datura stramonium)* . CJEM. 2007 noiembrie;9(6):467-8. [PMID: 18072995]

BLOCANTE ADRENERGETICE

receptorilor adrenergici P1 și P2 , pe lângă faptul că are efecte deprimante directe asupra membranei și sistemului nervos central.

► Manifestări clinice

Cele mai frecvente constatări în intoxicația ușoară sau moderată sunt hipotensiunea arterială și bradicardia. Depresia cardiacă cauzată de intoxicația mai severă nu răspunde, de obicei, la tratamentul convențional cu stimulente P-adrenergice, cum ar fi dopamina și norepinefrina. În plus, propranololul și alte medicamente liposolubile pot provoca convulsii și comă. Propranololul, oxprenololul, acebutololul și alprenololul au, de asemenea, efecte deprimante ale membranei și pot provoca tulburări de conducere (interval QRS larg) similare cu cele observate în supradozajul cu antidepresive triciclice.

Diagnosticul se bazează pe constatările clinice caracteristice. Screeningul toxicologic standard nu include de obicei blocantele receptorilor P.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Inițial, bradicardia sau blocul cardiac se tratează cu atropină (0,5 până la 2 mg intravenos), izoproterenol (2 până la 20 pg/min intravenos, cu titrare pentru a obține frecvența cardiacă dorită) sau un stimulator cardiac extern transcutanat. Cu toate acestea, aceste măsuri sunt adesea ineficiente și este necesar un antidot specific (vezi mai jos).

Pentru medicamentele ingerate se administrează cărbune activat (vezi pagina 1504).

B. Tratament specific

Pentru bradicardia persistentă și hipotensiune arterială, glucagonul se administrează intravenos, în doze de 5 până la 10 mg, urmat de o perfuzie de 1 până la 5 mg/oră. Glucagonul este un agent inotrop care acționează la un situs receptor diferit și, prin urmare, nu este afectat de blocarea P. Doze mari de insulină (0,5 până la 1 unitate/kg/oră intravenos) au fost utilizate cu glucoză suplimentară pentru a inversa toxicitatea cardiacă severă. Efectele deprimante membranare (interval QRS larg) sunt susceptibile de a răspunde la bolusuri de bicarbonat de sodiu (50 până la 100 mEq intravenos), ca și în cazul intoxicației cu antidepresive triciclice.

Kerns W 2nd. Managementul beta-blocantelor adrenergice și al canalelor de calciu în toxicitatea antagoniștilor. Emerg Med Clin North Am. 2007 mai;25(2): 309-31. [PMID: 17482022]
Pagina C și colab. Utilizarea euglicemiei insulină-glucoză în doze mari în - supradozajul cu beta-blocante: raport de caz. J Med Toxicol. 2009 sept.;5(3):139-43. [PMID: 19655287]

Antagoniștii conducătorilor DEL CALCIO

Blocantele canalelor de calciu sunt utilizate pentru tratarea anginei pectorale, a hipertensiunii arteriale, a tahicardiei supraventriculare, a migrenei și a altor afecțiuni. În doze terapeutice, nifedipina, nicardipina, amlodipina, felodipina, isradipina, nisoldipina și nimodipina acționează în principal asupra vaselor de sânge, în timp ce verapamilul și diltiazemul afectează contractilitatea și conducerea cardiacă. Cu toate acestea, aceste efecte selective se pierd după un supradozaj acut. Pacienții pot prezenta bradicardie, blocarea nodului atrioventricular, hipotensiune arterială sau o combinație a acestor efecte. Hiperglicemia este frecventă din cauza blocării eliberării de insulină. În cazurile de intoxicație severă, poate apărea stop cardiac.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

În cazurile de ingerare a medicamentelor, se administrează cărbune activat (vezi pagina 1504). În plus, dacă pacientul a consumat un produs cu eliberare prelungită, trebuie inițiată irigarea intestinală totală cât mai curând posibil.

B. Tratament specific

Dacă bradicardia și hipotensiunea arterială nu sunt inversate de atropină (0,5 până la 2 mg intravenos), izoproterenol (2 până la 20 pg/min prin perfuzie intravenoasă) sau un stimulator cardiac transcutanat, se administrează clorură de calciu intravenoasă. Tratamentul se inițiază cu 10 ml de clorură de calciu 10% sau 20 ml de gluconat de calciu 10%. Doza se repetă la fiecare 3 până la 5 minute. Doza optimă (sau maximă) nu a fost încă stabilită, dar există raportări de succes după 10 până la 12 g de clorură de calciu. Calciul este foarte util în inversarea efectelor inotrope negative și este mai puțin eficient pentru blocul nodului atrioventricular și bradicardie. De asemenea, se recomandă administrarea intravenoasă de adrenalină (1 până la 4 mcg/min inițial) și glucagon (5 până la 10 mg intravenos). În plus, există rapoarte conform cărora dozele mari de insulină (0,5 până la 1 U/kg ca doză de încărcare intravenoasă rapidă, urmată de 0,5 până la 1 U/kg/h prin perfuzie intravenoasă lentă), împreună cu suficientă glucoză pentru a menține niveluri normale de glucoză din sânge, au efecte benefice, însă lipsesc studiile controlate. S-a raportat că administrarea emulsiei lipidice 20% Intralipid îmbunătățește hemodinamica într-un model animal de intoxicație cu verapamil.

Nickson CP și colab. Utilizarea timpurie a terapiei euglicemice cu insulină în doze mari pentru toxicitatea verapamilului. Med J Aust. 21 septembrie 2009; 191(6):350-2. [PMID: 19769561]
Young AC și colab. Terapie intravenoasă cu emulsie lipidică pentru supradozajul intenționat de verapamil cu eliberare prelungită. Resuscitation. Mai 2009;80(5):591-3. [PMID: 19282085]

MONOXID DE CARBON

Monoxidul de carbon este un gaz incolor și inodor, produs prin arderea materialelor care conțin carbon. Intoxicația poate rezulta din expunerea suicidară sau accidentală la gazele de eșapament ale unei mașini, inhalarea fumului dintr-un incendiu sau expunerea accidentală la un radiator pe gaz sau la alt aparat cu ventilație inadecvată. Monoxidul de carbon se leagă puternic de hemoglobină, cu o afinitate de aproape 250 de ori mai mare decât cea a oxigenului; acest lucru reduce capacitatea de transport al oxigenului a

hemoglobinei și afectează transportul acesteia către celule (vezi și secțiunea despre inhalarea fumului din Capitolul 9).

► Manifestări clinice

La niveluri scăzute de monoxid de carbon (saturație a carboxihemoglobinei de 10 până la 20%), victimele prezintă dureri de cap, amețeli, dureri abdominale și greață. La niveluri mai ridicate, apar confuzie, dispnee și sincopă. Hipotensiunea arterială, coma și convulsiile sunt frecvente atunci când nivelul depășește 50 până la 60%. Supraviețuitorii intoxicației acute severe pot dezvolta deficite neurologice și neuropsihiatrice permanente, fie evidente, fie subtile. Fătul și nou-născutul sunt mai vulnerabili din cauza afinității mari a monoxidului de carbon pentru hemoglobina fetală.

Intoxicația cu monoxid de carbon trebuie suspectată la oricine are dureri de cap severe sau tulburări mintale acute, în special pe vreme rece, când este probabil să fie utilizate sisteme de încălzire slab ventilate. Diagnosticul depinde de măsurarea specifică a saturației carboxihemoglobinei arteriale sau venoase, deși este probabil ca nivelul să fi scăzut dacă a fost deja administrat oxigen cu flux mare; în plus, nivelurile nu se corelează întotdeauna cu simptomele clinice. Testarea de rutină a gazelor sanguine arteriale și pulsoximetria nu sunt utile deoarece dau rezultate fals normale, prima pentru PO_2, iar cea de-a doua pentru saturația oxihemoglobinei. (Un oximetru mai nou, CO oximetrul [Masimo Rad-57], permite diferențierea între oxihemoglobină și carboxihemoglobină.)

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Mențineți permeabilitatea căilor respiratorii și, dacă este necesar , inițiați ventilația asistată. Scoateți victima de la sursa de expunere. Pacienții aflați în comă, cu hipotensiune arterială sau convulsii sunt tratați conform descrierii de la începutul acestui capitol.

B. Tratament specific

Timpul de înjumătățire al carboxihemoglobinei complexe este de 4 până la 5 ore în aerul ambiant, dar acesta este redus semnificativ la concentrații mari de oxigen. Oxigenul sută la sută este administrat prin intermediul unei măști faciale cu rezervor de flux mare, bine ajustate, sau al unui tub endotraheal. Oxigenul hiperbaric poate furniza concentrații de 100% la presiuni mai mari decât presiunea atmosferică, scurtând și mai mult timpul de înjumătățire; de asemenea, reduce incidența sechelelor neuropsihiatrice subtile. Studiile recente sunt inconsistente în ceea ce privește beneficiile oxigenului hiperbaric, dar indicațiile pentru pacienții cu intoxicație cu monoxid de carbon includ antecedente de pierdere a conștienței, niveluri de carboxihemoglobină mai mari de 25%, acidoză metabolică, vârstă peste 50 de ani și manifestări cerebeloase la evaluarea neurologică.

Weaver LK. Practică clinică. Intoxicație cu monoxid de carbon. N Engl J Med. 19 martie 2009;360(12):1217-25. [PMID: 19297574]

Wolf SJ și colab. Colegiul American al Medicilor de Urgență. Politica clinică: Probleme critice în gestionarea pacienților adulți care se prezintă la departamentul de urgență cu intoxicație acută cu monoxid de carbon. Ann Emerg Med. 2008 Feb; 51(2):138-52. [PMID: 18206551]

CLONIDINA Y OTROS ANTIHIPERTENSORES SIMPATOLÍTICOS

Supradozajul cu aceste medicamente (clonidină, guanabenz, guanfacină, metildopa) provoacă bradicardie, hipotensiune arterială, mioză, depresie respiratorie și comă. (Uneori, hipertensiunea arterială tranzitorie după supradozajul cu clonidină este rezultatul efectelor adrenergice periferice ***ale*** dozelor mari din acest medicament.) Simptomele dispar aproape întotdeauna în 24 de ore, iar decesul este rar. Simptome similare pot apărea după ingerarea de decongestionante nazale topice cu o structură chimică similară clonidinei (oximetazolină, tetrahidrozolină, nafazolină). Brimonidina este utilizată ca preparat oftalmic pentru glaucom. Tizanidina este un relaxant muscular cu acțiune centrală, cu o structură similară clonidinei; supradozajul are efecte toxice similare.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Se administrează cărbune activ (vezi pagina 1504). Căile respiratorii trebuie menținute, iar respirația asistată, dacă este necesar. Tratamentul simptomatic este de obicei suficient, chiar și în supradoze masive. Tensiunea arterială se menține cu fluide intravenoase. Se poate administra și dopamină. Atropina este cel mai adesea eficientă în cazul bradicardiei.

B. Tratament specific

În caz de ingerare a cianurii, se administrează cărbune activ (vezi p. 1504). Deși cărbunele are o afinitate redusă pentru cianură, dozele uzuale de 60 până la 100 g sunt suficiente pentru a se lega de dozele letale ingerate obișnuite (100 până la 200 mg).

Cuadro 38-7. Estuches de antídoto contra cianuro disponibles en la actualidad.

Antídoto	Contenido	Acción
Estuche convencional de antídoto contra cianuro[1]	Nitrito de amilo, 0.3 ml de aspirol para inhalación; 300 mg de nitrito de sodio en una ampolleta de 10 ml; 12.5 g de tiosul- fato de sodio en una ampolleta de 50 ml	Los nitritos inducen la formación de metahemoglobina, la cual se une con el cianuro; el tiosulfato acelera la conversión de cianuro a tiocianato, menos tóxico
Cyanokit[2]	Hidroxicobalamina, 5 g en dos ampolletas de 2.5 g	Convierte cianuro en cianocobalamina (vitamina B_{12})

[1]En Estados Unidos, fabricado por Taylor Pharmaceuticals. [2]Fabricado por EMD Pharmaceuticals.

Nu există un antidot specific. Deși tolazolina a fost recomandată pentru supradozajul cu clonidină, efectele sale sunt imprevizibile și nu trebuie utilizată. Există puține rapoarte și slab susținute despre tratamentul cu naloxonă.

Rangan C și colab. Picături oftalmice cu alfa-2 adrenergice centrale: serie de cazuri de 3 intoxicații sistemice pediatrice. Pediatr Emerg Care. Martie 2008;24(3): 167-9. [PMID: 18347496]

COCAINĂ

Vezi Amfetamine și cocaină.

CIANURĂ

Cianura este o substanță extrem de toxică, utilizată pe scară largă în laboratoarele comerciale și de cercetare, precum și în diverse industrii. Forma sa gazoasă, cianura de hidrogen, este o componentă majoră a fumului din incendii. Glicozidele generatoare de cianură se găsesc și în sâmburii de caisă și în alte plante înrudite. Cianura este produsă prin descompunerea nitroprusidei, astfel încât intoxicația poate apărea atunci când se administrează doze mari din acest medicament într-o perioadă scurtă de timp. O altă sursă de cianură este metabolismul acetonitrilului, un solvent care se găsește în unele produse de îndepărtare a adezivului de unghii. Cianura este absorbită rapid prin inhalare, contact cu pielea sau ingerare; perturbă funcția celulară prin inhibarea citocrom oxidazei și împiedicarea utilizării oxigenului celular.

► Manifestări clinice

Debutul efectelor toxice este aproape instantaneu după inhalarea de cianură de hidrogen gazoasă, dar poate fi întârziat cu câteva minute până la ore după ingerarea de săruri de cianură sau de plante sau produse producătoare de cianură. Efectele includ dureri de cap, amețeli, greață, dureri abdominale și anxietate, urmate de confuzie, sincopă, șoc, convulsii, comă și deces. Un miros de „migdale amare" poate fi detectat în respirația sau vărsătura victimei, deși aceasta nu este o constatare fiabilă. Saturația oxigenului venos este probabil să crească (>90%) în intoxicațiile severe, deoarece țesuturile nu sunt capabile să absoarbă oxigenul arterial.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Victima trebuie îndepărtată de la locul expunerii, iar salvatorii trebuie ținuți cât mai uscati posibil. Când se suspectează o intoxicație cu cianură secundară administrării de nitroprusiat, viteza de perfuzare trebuie oprită sau redusă. (Acidoza metabolică și alte semne de intoxicație cu cianură se rezolvă aproape întotdeauna rapid.)

B. Tratament specific

În Statele Unite, kitul antidot cu cianură (Tabelul 38-7) conține nitriți (pentru a induce producerea de methemoglobină, care se leagă de cianură) și tiosulfat (pentru a promova conversia cianurii în tiocianatul mai puțin toxic). Nitritul de amil se administrează prin zdrobirea unei fiole sub nasul victimei sau în fața capătului tubului endotraheal și se administrează intravenos 10 ml de soluție de nitrit de sodiu 3%. **Atenție:** Nitriții pot provoca hipotensiune arterială și niveluri periculoase de methemoglobină. De asemenea, se administrează intravenos 50 ml de soluție de tiosulfat de sodiu 25% (12,5 g).

Celălalt tratament aprobat pentru cianură în Statele Unite este hidroxocobalamina, un antidot mai nou și potențial mai sigur. Doza de hidroxocobalamină este de 5 g intravenos (copii, 70 mg/kg).

Barillo DJ. Diagnosticul și tratamentul toxicității cianurilor. J Burn Care Res. 2009 ian.-feb.;30(1):148-52. [PMID: 19060738]
Eckstein M. Îmbunătățirea pregătirii sănătății publice pentru un atac terorist care implică cianură. J Emerg Med. Iulie 2008;35(1):59-65. [PMID: 17976798]
Hall AH și colab. Tiosulfat de sodiu sau hidroxocobalamină pentru tratamentul empiric al intoxicației cu cianură? Ann Emerg Med. 2007 iunie;49(6): 806-13. [PMID: 17098327]
Shepherd G și colab. Rolul hidroxocobalaminei în intoxicația acută cu cianură. Ann Pharmacother. Mai 2008;42(5):661-9. [PMID: 18397973]

SUPLIMENTE ALIMENTARE ȘI PRODUSE DIN PLANTE

De la adoptarea *Legii privind sănătatea și educația în materie de suplimente alimentare* (DSHEA) în 1994, s-a înregistrat o creștere a utilizării suplimentelor alimentare și a medicamentelor din plante în Statele Unite. Spre deosebire de medicamentele eliberate pe bază de rețetă și fără prescripție medicală, suplimentele alimentare nu necesită aprobarea FDA; nu sunt supuse aceleiași evaluări precomerciale a siguranței și eficacității ca și medicamentele; și este posibil să nu respecte bunele practici de fabricație.

și standardele de control al calității (Capitolul 41). Acestea pot provoca efecte adverse din cauza toxicității intrinseci, identificării

► **Tratament**

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Cuadro 38-8. Ejemplos de toxicidad potencial relacionada con ciertos suplementos dietéticos y medicamentos herbales.

Producto	Uso frecuente	Posible toxicidad
Azarcón (greta)	Remedio popular mexicano para dolor abdominal, cólico	Contiene plomo (pág. 1518)
Consuelda	Molestias gástricas, diarrea	Contiene alcaloides de pirrolizidina, puede causar enfermedad oclusiva venosa hepática
Creatina	Mejora desempeño atlético	Náusea, diarrea, cólico abdominal; aumenta creatinina sérica
Ginkgo	Mejoría de la memoria, tinnitus	Efectos antiplaquetarios, hemorragia; dolor abdominal, diarrea
Ginseng	Sistema inmunitario, estrés	Descenso de la glucosa, aumento de cortisol
Guaraná	Mejora desempeño atlético, supresor del apetito	Contiene cafeína; puede causar temblor, taquicardia, vómito
Kava kava	Ansiedad, insomnio	Somnolencia, hepatitis, exantema
Ma huang	Estimulante, aumenta desempeño atlético	Contiene efedrina; ansiedad, insomnio, hipertensión, taquicardia, convulsiones
Espirulina	Fisicoculturismo	Reacción de rubor similar a la niacina
Yohimbina	Intensificación sexual	Alucinaciones, hipertensión, taquicardia
Cinc	Síntomas gripales/resfriado	Náusea, irritación bucal, anosmia

Adaptado con autorización a partir del cuadro 11-30, por Haller C, en "Herbal and Alternative Products". En: Olson KR (ed.) *Poisoning & Drug Overdose*, 5th Edition, McGraw-Hill, 2007.

sau etichetării greșite, reacțiilor dintre plante medicinale și medicamente sau adulterării cu medicamente. Dacă se suspectează că un supliment alimentar sau un produs pe bază de plante provoacă boli fără altă explicație, contactați FDA (1-888-463-6332) sau centrul regional de control al otrăvurilor (1-800-222-1222) sau consultați una dintre următoarele baze de date online: http://www.naturaldatabase, http://www.herbmed.org , http://www.fda.gov/food/dietarysupplements/default.htm .

Tabelul 38-8 enumeră câteva exemple de toxicitate clinică cauzată de aceste produse.

DIGITALIS ȘI ALTE GLICOZIDE CARDIACE

Glicozidele cardiace sunt derivate din diverse plante și sunt utilizate pe scară largă în tratamentul insuficienței cardiace și al aritmiilor supraventriculare. Aceste medicamente inhibă pompa Na^+ - K^+ - ATPază și au efecte vagotonice puternice. Efectele intracelulare includ intensificarea contractilității dependente de calciu și scurtarea duratei potențialului de acțiune. Mai multe plante (de exemplu, leandrul, digitalina, lăcrămioarele) conțin glicozide cardiace. Bufotenina, un steroid cardiotoxic care se găsește în secrețiile anumitor broaște râioase și utilizat ca medicament pe bază de plante și presupus afrodisiac, are proprietăți farmacologice similare cu cele ale glicozidelor cardiace.

► Manifestări clinice

Intoxicația poate rezulta în urma unei singure expuneri acute sau a unui supradozaj cronic accidental. În urma unui supradozaj acut, greața, vărsăturile, bradicardia, hiperkaliemia și blocul atrioventricular sunt frecvente. Pacienții care dezvoltă toxicitate treptat în urma tratamentului prelungit prezintă frecvent hipokaliemie și hipomagneziemie din cauza terapiei diuretice concomitente; aritmiile ventriculare (de exemplu, ectopie, tahicardie ventriculară bidirecțională sau fibrilație ventriculară) sunt cele mai frecvente. Nivelurile de digoxină pot prezenta doar o ușoară creștere la persoanele cu intoxicație cu glicozide cardiace, altele decât digoxina, din cauza reactivității încrucișate limitate a testelor imune.

După ingerarea acută, se administrează cărbune activat (p. 1504). Este necesară monitorizarea atentă a nivelului de potasiu și a frecvenței cardiace. Inițial, bradicardia se tratează cu atropină (0,5 până la 2 mg intravenos) sau cu stimulare cardiacă transcutanată externă.

B. Tratament specific

La pacienții cu toxicitate semnificativă la digoxină, se utilizează anticorpi specifici împotriva digoxinei (Fab imun de digoxină [ovină]). Calculul dozei imune Fab depinde de încărcătura corporală de digoxină, care este determinată pe baza dozei ingerate sau a concentrației serice a medicamentului la starea de echilibru.

1. În funcție de doza ingerată. Numărul de fiole = 1,5 până la 2 x doza ingerată (mg).

2. Pe baza concentrației serice. Numărul de fiole = digoxina serică (ng/ml) x greutatea corporală (kg) x 10^2 . Notă **:** Cele de mai sus se bazează pe nivelul de digoxină la starea de echilibru; după un supradozaj acut, nivelurile serice cresc în mod fals deoarece distribuția tisulară este completă. Din acest motiv, doza de Fab care stimulează imunitatea pentru digoxină poate fi supraestimată.

3. Dozare empirică. Dozarea empirică a imunoglobulinei Fab pentru digoxină poate fi aleasă dacă starea pacientului este relativ stabilă și o afecțiune subiacentă (de exemplu, fibrilație atrială) sugerează un nivel rezidual de activitate digitalică. Tratamentul se inițiază cu una sau două fiole, iar starea clinică este reevaluată după 20 până la 30 de minute. Nu există o formulă pentru calcularea numărului de fiole necesare pentru glicozidele cardiace, altele decât digoxina sau digitoxina; prin urmare, tratamentul este empiric.

Notă: După administrarea fragmentelor specifice de anticorpi Fab ai digoxinei, nivelurile serice de digoxină pot fi crescute în mod inexplicabil, în funcție de tehnica utilizată.

Lapostolle F și colab. Fragmente Fab specifice digoxinei ca tratament unic de primă linie în intoxicația cu digitalică. Crit Care Med. 2008 Nov;36(11):3014-8. [PMID: 18824911]

Rajapakse S. Managementul intoxicației cu leandrul galben. Clin Toxicol (Phila). Martie 2009;47(3):206-12. [PMID: 19306191]
Roberts DM și colab. Antidoturi pentru intoxicația acută cu cardenolide (glicozide cardiace). Cochrane Database Syst Rev. 18 octombrie 2006;(4):CD005490. [PMID: 17054261]

ETANOL, BENZODIAZEPINAS Y OTROS AGENTES HIPNÓTICOS SEDANTES

Grupul de medicamente cunoscute sub numele de sedative-hipnotice include diverse produse utilizate pentru tratarea anxietății, depresiei, insomniei și epilepsiei. Pe lângă benzodiazepinele obișnuite, cum ar fi lorazepam, alprazolam, diazepam, oxazepam, clordiazepoxid și triazolam, acest grup include hipnoticele asemănătoare benzodiazepinelor mai noi, zolpidem și zaleplon, și relaxantul muscular carisoprodol. Etanolul și alți agenți sunt, de asemenea, droguri recreaționale populare. Toți acești compuși deprimă sistemul reticular de activare al sistemului nervos central, al cortexului cerebral și al cerebelului.

► Manifestări clinice

Intoxicația ușoară provoacă euforie, vorbire dizartrică și ataxie. Intoxicația cu etanol poate provoca hipoglicemie, chiar și la concentrații relativ scăzute. Intoxicațiile mai severe pot duce la stupoare, comă și stop respirator. Carisoprodolul produce adesea spasme musculare sau mioclonii. Decesul sau morbiditatea severă rezultă aproape întotdeauna din aspirația pulmonară a conținutului gastric. Bradicardia, hipotensiunea arterială și hipotermia sunt frecvente. Subiecții cu intoxicație masivă pot părea morți, fără răspunsuri reflexe și chiar fără activitate electroencefalografică. Diagnosticul și evaluarea severității intoxicației se bazează în general pe constatările clinice. Nivelurile serice de etanol mai mari de 300 mg/100 ml (0,3 g/100 ml, 65 mmol/L) induc aproape întotdeauna comă la persoanele fără abuz cronic, dar utilizatorii obișnuiți pot rămâne treji la niveluri mult mai ridicate.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Se administrează cărbune activ (vezi p. 1504). Dozele repetate de cărbune pot intensifica eliminarea fenobarbitalului, dar nu s-a demonstrat că îmbunătățesc prognosticul clinic. Hemodializa este uneori necesară la persoanele cu intoxicație severă cu fenobarbital.

B. Tratament specific

Flumazenilul este un antagonist specific al receptorilor benzodiazepinelor; nu are efect asupra etanolului, barbituricelor sau altor hipnotice sedative. Dacă este utilizat, flumazenilul se administrează lent intravenos în doze de 0,2 mg pe parcursul a 30 până la 60 de secunde și se repetă în trepte de 0,2 până la 0,5 mg, după cum este necesar, până la o doză totală de 3 până la 5 mg. **Atenție:** Flumazenilul poate precipita convulsii la persoanele cu tulburare convulsivă preexistentă, dependență de benzodiazepine sau supradozaj concomitent cu antidepresive triciclice. Dacă apar convulsii, diazepamul și alte benzodiazepine anticonvulsivante sunt ineficiente. Ca și în cazul naloxonei, durata activității flumazenilului este scurtă (2 până la 3 ore) și este probabil ca sedarea să revină, așa că sunt necesare doze repetate.

Charlson F și colab. O analiză sistematică a cercetărilor care examinează - mortalitatea asociată consumului de benzodiaze. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Feb;18(2): 93-103. [PMID: 19125401]
Ngo AS și colab. Ar trebui utilizat un antagonist al benzodiazepinelor la pacienții inconștienți care se prezintă la departamentul de urgență? Resuscitation. Iulie 2007;74(1):27-37. [PMID: 17306436]

HIDROXIBUTIRAT g

Hidroxibutiratul a devenit un medicament popular. A fost dezvoltat ca anestezic general cu acțiune scurtă și este uneori utilizat pentru tratarea narcolepsiei. A câștigat acceptare în rândul halterofililor pentru presupusa sa stimulare a hormonului de creștere și a fost introdus în mediile sociale unde este consumat sub formă lichidă. A fost utilizat pentru a facilita agresiunea sexuală (drog pentru viol la întâlniri). Simptomele după ingestie includ somnolență și letargie, urmate de comă cu depresie respiratorie. Uneori se observă spasme musculare și convulsii. Recuperarea este de obicei rapidă, iar pacienții se trezesc în câteva ore. Alte substanțe similare cu efecte similare includ butanediolul și butirolactona. Sindromul de sevraj prelungit a fost descris la consumatorii grei.

► Tratament

Dacă este necesar, căile respiratorii sunt monitorizate și respirația este asistată . Nu există un tratament specific. Majoritatea pacienților se recuperează rapid cu tratament de susținere. Întreruperea tratamentului cu hidroxibutirat necesită uneori doze foarte mari de benzodiazepine.

Abanades S și colab. Riscul relativ de abuz al acidului gama-hidroxibutiric, flunitrazepamului și etanolului la consumatorii de droguri din cluburi. J Clin Psychopharmacol. Decembrie 2007;27(6):625-38. [PMID: 18004131]
Carter LP și colab. Gama-hidroxibutirat (GHB) ilicit și oxibat de sodiu farmaceutic (Xyrem): diferențe în caracteristici și utilizare necorespunzătoare. Drug Alcohol Dependence. 1 septembrie 2009; 104(1-2):1-10. [PMID: 19493637]

MEDICAMENTE HIPOGLICEMIANTE

Medicamentele utilizate pentru diabetul zaharat includ insulina, sulfonilureele și alți secretagogi de insulină, inhibitori ai glucozidazei α (acarboză, miglitol), biguanide (metformin), tiazolidindionele (pioglitazonă, rosiglitazonă) și analogi peptidici mai noi (pramlintidă, exenatidă) sau potențiatori (sitagliptină) (Capitolul 27). Dintre acestea, insulina și secretagogii de insulină sunt cei mai susceptibili de a provoca hipoglicemie. Metforminul poate provoca acidoză lactică, în special la pacienții cu insuficiență renală sau după un supradozaj intenționat. Tabelul 27-8 prezintă durata efectului hipoglicemiant al medicamentelor hipoglicemiante, iar Figura 27-1 prezintă magnitudinea și durata pentru diferitele tipuri de insulină.

► Manifestări clinice

Hipoglicemia poate apărea la scurt timp după injectarea insulinelor cu acțiune scurtă sau poate fi întârziată și prelungită, mai ales dacă se injectează o cantitate mare într-o singură zonă, creând un efect de „depozit". Hipoglicemia după ingerarea de sulfoniluree apare de obicei în câteva ore, deși poate dura mai multe, în special dacă s-au ingerat alimente sau lichide care conțin glucoză.

► Tratament

Alimentele sau lichidele care conțin zahăr și carbohidrați se administrează oral sau intravenos dacă pacientul nu poate înghiți în siguranță. În cazurile de hipoglicemie severă, tratamentul începe cu 50 ml de glucoză 50% în apă administrată intravenos (25 g de

glucoză) și se repetă dacă este necesar. Fluidele intravenoase care conțin glucoză (soluție de glucoză 5% sau 10%) sunt apoi continuate pentru a menține nivelurile de glucoză din sânge peste 70 până la 80 mg/100 ml.

Pentru hipoglicemia cauzată de sulfoniluree și secretagogi de insulină înrudiți, se ia în considerare utilizarea octreotidei, un analog sintetic al somatostatinei care blochează eliberarea de insulină pancreatică. O doză subcutanată de 50 până la 100 pg de octreotidă la fiecare 6 până la 12 ore poate reduce nevoia de glucoză exogenă și poate preveni rebound-ul hipoglicemiei cauzate de administrarea excesivă de glucoză.

Toți pacienții cu hipoglicemie simptomatică în urma supradozajului cu sulfoniluree sunt spitalizați. Pacienții asimptomatici sunt ținuți sub observație timp de 12 ore.

Fasano CJ și colab. Comparație între octreotidă și terapia standard versus terapia standard în monoterapie pentru tratamentul hipoglicemiei induse de sulfoniluree . Ann Emerg Med. 2008 Apr;51(4):400-6. [PMID: 17764782] Hanchard B și colab. Hipoglicemia indusă de sulfoniluree: utilizarea octreotidei.

Acta Clin Belg. 2009 ian-feb;64(1):56-8. [PMID: 19317242] (sumesis), diaree, hipotensiune arterială și acidoză. Decesul poate rezulta din hipotensiunea arterială profundă cauzată de pierderea masivă de lichide și hemoragie, acidoză metabolică, peritonită din perforația intestinală sau septicemie. Insuficiența hepatică fulminantă este posibilă. Supraviețuitorii ingestiei acute pot avea cicatrici gastrointestinale permanente.

Nivelurile serice de fier mai mari de 350 până la 500 µg/100 ml sunt considerate potențial toxice, iar cele peste 1000 µg/100 ml induc aproape întotdeauna intoxicație severă. O radiografie abdominală poate arăta comprimatele ca fiind radioopace.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Hipotensiunea arterială se tratează agresiv cu soluții cristaloide intravenoase (soluție salină 0,9% sau soluție Ringer lactat). Pierderile de lichide pot fi masive din cauza vărsăturilor și diareei, precum și a scurgerilor în spațiul al treilea în intestinul lezat.

Irigarea intestinală completă elimină comprimatele neabsorbite din tractul digestiv (vezi pagina 1504). Deși cărbunele activat nu este eficient, este considerat adecvat dacă se suspectează și ingerarea altor produse.

B. Tratament specific

Deferoxamina este un chelator specific al fierului. Nu este utilă ca medicament care se leagă oral. La pacienții cu manifestări toxice stabilite, în special la cei cu niveluri serice foarte ridicate de fier (de exemplu, mai mari de 800 până la 1000 pg/100 ml), se administrează 10 până la 15 mg/kg/oră prin perfuzie intravenoasă continuă. Doze mai mari (până la 40 până la 50 mg/kg/oră) au fost utilizate în intoxicații masive. Poate apărea hipotensiune arterială. Prezența unui complex fier-deferoxamină în urină poate produce un aspect de „vin roz". Deferoxamina este sigură pentru utilizare la femeile gravide cu supradozaj acut de fier. **Atenție:** Administrarea prelungită de deferoxamină (mai mult de 36 până la 48 de ore) este asociată cu dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută printr-un mecanism necunoscut.

Ng HW și colab. Îndepărtarea endoscopică a bezoarului de fier după o supradoză acută . Clin Toxicol (Phila). 2008 Nov;46(9):913-5. [PMID: 18608283]

FIER

Fierul este utilizat pe scară largă pentru tratarea anemiei și ca supliment zilnic în multe preparate vitaminice. Aproape toate preparatele pediatrice conțin aproximativ 12 până la 15 mg de fier elementar (sub formă de săruri de sulfat, gluconat sau fumarat) per doză, comparativ cu 60 până la 90 mg în majoritatea preparatelor pentru adulți. Fierul este coroziv pentru tractul digestiv ; odată absorbit, are efecte deprimante asupra miocardului și a rezistenței vasculare periferice. Efectele sale toxice intracelulare includ perturbarea enzimelor ciclului Krebs.

► Manifestări clinice

Ingestia a mai puțin de 30 mg/kg de fier elementar produce aproape întotdeauna doar un disconfort digestiv ușor. Ingestia a peste 40 până la 60 mg/kg poate provoca vărsături (uneori cu sânge).

IZONIAZIDĂ

Izoniazida este un medicament antibacterian utilizat în principal în tratamentul și prevenirea tuberculozei. Utilizarea prelungită poate provoca hepatită, în special la alcoolici și vârstnici. Are efecte toxice acute prin concurență cu piridoxal 5-fosfat, care reduce nivelurile de acid aminobutiric (ABA) din creier. Ingestia acută a unei cantități mici de izoniazidă de doar 1,5 până la 2 g poate avea efecte toxice, iar intoxicația severă este probabilă după ingerarea a peste 80 până la 100 mg/kg.

► Manifestări clinice

În urma unui supradozaj acut pot apărea brusc confuzie, dificultăți de vorbire și convulsii. Acidoza lactică, disproporționată față de severitatea convulsiilor, este probabil datorată inhibării metabolismului lactatului.

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

Diagnosticul se bazează pe antecedentele de ingerare și prezența acidozei severe însoțite de convulsii. Izoniazida nu este de obicei inclusă în screeningul toxicologic de rutină, iar testul pentru măsurarea nivelurilor serice nu este disponibil în multe zone.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Convulsiile pot necesita doze mai mari decât cele obișnuite de benzodiazepine (de exemplu, lorazepam, 3 până la 5 mg intravenos) sau administrarea de piridoxină ca antidot (vezi mai jos).

Se administrează cărbune activ (vezi pagina 1504). *Nu* se induce vărsătura din cauza riscului de precipitare a convulsiilor cu debut brusc.

B. Tratament specific

Piridoxina (vitamina B6) este un antagonist specific al efectelor toxice acute ale izoniazidei și are aproape întotdeauna succes în controlul convulsiilor care nu răspund la benzodiazepine. Se administrează intravenos cinci grame pe parcursul a 1 până la 2 minute; sau, dacă se cunoaște cantitatea ingerată, se administrează un echivalent gram pentru gram de piridoxină. Subiecții care iau izoniazidă primesc aproape întotdeauna 25 până la 50 mg de piridoxină orală zilnic pentru a preveni neuropatia.

Gokhale YA și colab. Toxicitatea izoniazidei se manifestă prin status epilepticus și acidoză metabolică severă. J Assoc Physicians India. Ianuarie 2009;57:70-1. [PMID: 19753763]

Tai WP și colab. Comă cauzată de intoxicația cu izoniazidă la un pacient tratat cu piridoxină și hemodializă. Adv Ther. Octombrie 2008;25(10): 1085-8. [PMID: 18807228]

DUCE

Plumbul este utilizat în diverse produse industriale și comerciale , cum ar fi baterii, aliaje de lipit, vopsele, ceramică, accesorii sanitare și benzină, și se găsește în unele medicamente tradiționale hispanice și ayurvedice. Toxicitatea plumbului se datorează aproape întotdeauna expunerii cronice repetate; este rară după o singură ingerare. Plumbul produce mai multe efecte adverse asupra funcției celulare și afectează în principal sistemul nervos, tractul digestiv și sistemul hematopoietic.

► Manifestări clinice

Intoxicația cu plumb este adesea trecută cu vederea devreme, deoarece simptomele inițiale sunt nespecifice și nu se suspectează expunerea. Simptomele comune includ dureri abdominale colicative, constipație, dureri de cap și iritabilitate. Intoxicația severă poate provoca comă și convulsii. Intoxicația cronică are ca rezultat dificultăți de învățare (la copii) și neuropatie motorie (de exemplu, căderea încheieturii mâinii). Fragmentele de gloanțe care conțin plumb blocate în sau în apropierea spațiilor articulare pot induce toxicitate cronică prin plumb.

Diagnosticul se bazează pe măsurarea nivelului de plumb din sânge. Nivelurile din sângele integral sub 10 µg/100 mL sunt aproape niciodată considerate toxice. Nivelurile de 10 până la 25 µg/100 mL sunt asociate cu tulburări de neurodezvoltare la copii. Concentrațiile de 25 până la 50 µg/100 mL pot fi însoțite de cefalee, iritabilitate și neuropatie subclinică. Nivelurile de 50 până la 70 µg/100 mL provoacă toxicitate moderată, iar nivelurile peste 70 până la 100 µg/100 mL duc adesea la intoxicații severe. Alte constatări de laborator în intoxicația cu plumb includ anemia microcitară cu puncti bazofile și creșterea protoporfirinei eritrocitare libere.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

La persoanele cu encefalopatie, căile respiratorii trebuie menținute deschise, iar coma și convulsiile trebuie tratate așa cum este descris la începutul acestui capitol.

În cazurile de ingestie acută recentă, dacă o radiografie abdominală arată încă un obiect mare care conține plumb (de exemplu, o greutate de pescuit) în stomac, poate fi necesară irigarea intestinală totală (vezi p. 1504), endoscopia sau chiar îndepărtarea chirurgicală pentru a preveni intoxicația subacută cu plumb. (Conținutul gastric acid poate coroda suprafața metalică, intensificând absorbția plumbului. Odată ce obiectul trece în intestinul subțire, riscul de toxicitate scade.)

Este necesară o investigație a sursei de expunere la plumb.

Lucrătorii cu un singur nivel de plumb în sânge mai mare de 60 pg/100 ml (sau trei niveluri lunare consecutive mai mari de 50 µg/100 ml) sau cei care lucrează în construcții cu orice nivel de plumb în sânge mai mare de 50 µg/100 ml trebuie îndepărtați de la locul expunerii, conform prevederilor legislației federale. Informații suplimentare sunt disponibile de la biroul regional al *Administrației pentru Sănătate și Securitate în Muncă din Statele Unite.* Mai multe state impun raportarea cazurilor confirmate de intoxicație cu plumb.

B. Tratament specific

Indicațiile pentru terapia de chelare depind de nivelul de plumb din sânge și de starea clinică a pacientului. Pentru sfaturi privind selecția și utilizarea acestor antidoturi, trebuie consultat un toxicolog sau centrul regional de control al otrăvurilor (1-800-222-1222).

Notă: Prin lege, este interzisă tratarea lucrătorilor asimptomatici cu niveluri ridicate de plumb în sânge pentru a le menține nivelurile sub 50 ug/100 ml, în loc să îi scoată din expunere.

1. Toxicitate severă. Persoanele cu intoxicație severă (encefalopatie sau niveluri mai mari de 70 până la 100 µg/100 ml) trebuie să primească edetat disodic de calciu (acid etilendiaminotetraacetic) 1500 mg/m² / kg zilnic (aproximativ 50 mg/kg zilnic), împărțit în patru până la șase doze sau prin injecție intravenoasă continuă. Unii medici adaugă dimercaprol 4 până la 5 mg/kg intramuscular la fiecare 4 ore, timp de cinci zile.

2. Toxicitate mai puțin severă. Pacienții cu simptome mai puțin severe și cei care rămân asimptomatici cu niveluri de plumb în sânge de 55 până la 69 µg/100 mL pot fi tratați cu edetat disodic de calciu numai în dozele menționate. Bradberry S și colab. Acid dimercaptosuccinic (succimer; DMSA) în intoxicația anorganică cu plumb. Clin Toxicol (Phila). 2009 Aug;47(7):617-31. [PMID: 19663612]

Karri SK și colab. Encefalopatia cu plumb cauzată de medicamentele tradiționale. Curr Drug Saf. Ianuarie 2008;3(1):54-9. [PMID: 18690981]

Saper RB și colab. Plumb, mercur și arsenic în medicamentele ayurvedice fabricate în SUA și India și vândute prin internet. JAMA. 27 august 2008;300(8): 915-23. [PMID: 18728265]

ACID LISERGIC DIETILAMIDĂ ȘI ALTE HALUCINOGENE

Există o mare varietate de droguri (de la plante și ciuperci la substanțe sintetice precum fenciclidina, toluenul, alți solvenți, dextrometorfanul și dietilamida acidului lisergic [LSD]) cu -

pone de un agente quelante oral, ácido dimercaptosuccínico, para sujetos con intoxicación leve a moderada. La dosis habitual es de 10 mg/kg por vía oral cada 8 h durante cinco días y luego cada 12 h por dos semanas.

proprietăți halucinogene; mecanismul lor de toxicitate și efectele clinice variază pentru fiecare substanță.

Multe plante și ciuperci halucinogene produc delir anticolinergic, caracterizat prin înroșirea pielii, mucoase uscate, midriază, tahicardie și retenție urinară. Alte plante și ciuperci conțin indoli halucinogeni, cum ar fi mescalina și LSD-ul, care aproape întotdeauna provoacă halucinații vizuale marcate și distorsiuni perceptive, pupile marcat dilatate și tahicardie ușoară. Fenciclidina, un anestezic disociativ similar ketaminei, poate produce delir fluctuant și comă, adesea asociate cu nistagmus vertical și orizontal. Toluenul și alți solvenți hidrocarbonati (butan, tricloretilenă, „chimio" etc.) provoacă euforie și delir; de asemenea, sensibilizează miocardul la efectele catecolaminelor, inducând aritmii letale.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Căile respiratorii trebuie menținute și, dacă este necesar, trebuie asigurat suport respirator. Coma, hipertermia și convulsiile se tratează așa cum este descris la începutul acestui capitol. În cazurile de ingestie recentă de substanțe mari, se poate lua în considerare administrarea de cărbune activat pe cale orală sau prin sondă gastrică.

B. Tratament specific

Pacienții cu delir anticolinergic vor beneficia probabil de o doză de fizostigmină de 0,5 până la 1 mg administrată intravenos, fără a depăși 1 mg pe minut. Disforia, agitația și psihoza cauzate de intoxicația cu LSD sau mescalină răspund uneori la benzodiazepine (de exemplu, lorazepam 1 până la 2 mg administrat oral sau intravenos) sau haloperidol (2 până la 5 mg intramuscular sau intravenos) sau la un alt antipsihotic (de exemplu, olanzapină sau ziprasidonă). Pacienții care au inhalat solvenți trebuie monitorizați pentru aritmii cardiace (aproape întotdeauna extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară). Tratamentul include blocante P, cum ar fi propranololul (1 până la 5 mg intravenos) sau esmololul (250 până la 500 ug/kg intravenos, apoi 50 ug/kg/min prin perfuzie intravenoasă), care pot fi mai eficiente decât lidocaina.

Bjornstad K și colab. Evaluarea bioanalitică și clinică a 103 cazuri suspectate de intoxicații cu substanțe vegetale psihoactive. Clin Toxicol (Phila). Iulie 2009;47(6):566-72. [PMID: 19586355]

Jamison SC și colab. O femeie în vârstă de 60 de ani cu agitație și psihoză în urma ingerării de dextrometorfan și analgezice opioide. J Psychopharmacol. 2009 Nov;23(8):989-91. [PMID: 18583439]

MERCURIU

Intoxicația acută cu mercur este de obicei cauzată de ingerarea de săruri anorganice de mercur sau de inhalarea de vapori metalici de Activitatea ambilor agenți se datorează metabolismului acizilor organici extrem de toxici: metanolul la acid formic și etilen glicolul la acizi glicolic și oxalic. Dietilen glicolul este un solvent nefrotoxic care a fost utilizat în mod necorespunzător pentru a înlocui glicerina în mai multe medicamente lichide (sirop de tuse, preparate pentru erupția dentară, paracetamol), provocând numeroase decese în Haiti, Panama și Nigeria.

► Manifestări clinice

La scurt timp după ingerarea oricăruia dintre acești compuși, pacienții par aproape întotdeauna intoxicați. Cel mai adesea, osmolalitatea serică (măsurată cu un dispozitiv pentru măsurarea mercur. Ingerarea de săruri de mercur provoacă o senzație de arsură în gât, colorare anormală și umflarea mucoasei orale, dureri abdominale, vărsături, diaree cu sânge și șoc. Nefrotoxicitatea directă duce la insuficiență renală acută. Inhalarea unor concentrații mari de vapori metalici de mercur poate provoca pneumonie chimică fulminantă acută. Intoxicația cronică cu mercur provoacă, de asemenea, slăbiciune, ataxie, tremurături intenționale, iritabilitate și depresie. Expunerea la compuși alchil (organici) de mercur din pește contaminat sau fungicide utilizate pe cereale produce ataxie, tremurături, convulsii și malformații congenitale catastrofale.

► Tratament

A. Intoxicație acută

Nu există un tratament specific eficient pentru pneumonita cu vapori de mercur. Sărurile de mercur ingerate sunt îndepărtate prin lavaj și se administrează cărbune activ (vezi p. 1504). Pentru ingestia acută de săruri de mercur, dimercaprolul se administrează imediat, ca în intoxicația cu arsenic. Cu excepția cazului în care pacientul are gastroenterită severă, trebuie luat în considerare administrarea de acid dimercaptosuccinic în doză de 10 mg/kg, pe cale orală, la fiecare 8 ore, timp de cinci zile, apoi la fiecare 12 ore, timp de două săptămâni. Unitiolul este un agent chelant care poate fi administrat oral sau parenteral, dar nu este ușor disponibil în Statele Unite. Debitul urinar trebuie menținut. Oliguria și anuria, dacă apar, trebuie tratate.

B. Intoxicație cronică

Victima este scoasă din expunere. Toxicitatea neurologică nu este considerată reversibilă prin chelare, deși unii autori recomandă un test cu succimer sau unitiol (trebuie contactat un centru regional de control al otrăvurilor sau un toxicolog pentru sfaturi).

Bradberry SM și colab. DMPS poate inversa caracteristicile leziunilor neurologice severe induse de vapori de mercur. Clin Toxicol (Phila). 2009 noiembrie; 47(9):894-8. [PMID: 19852623]

Campbell G și colab. Sindrom nefrotic cu modificări minime cauzat de inhalarea ocupațională de vapori de mercur. Clin Nephrol. 2009 sept.;72(3):216-9. [PMID: 19761728]

METANOL ȘI ETILENGLICOL

Metanolul (alcoolul din lemn) se găsește adesea în diverse produse, inclusiv solvenți, fluide de duplicare, soluții de curățare a discurilor și decapanți de vopsea. Alcoolicii îl ingerează uneori intenționat ca înlocuitor pentru etanol și poate fi găsit și ca contaminant în whisky-ul preparat în casă. Etilen glicolul este principalul constituent al aproape tuturor antigelurilor. Toxi-

punctului de congelare) este crescută, dar acidoza nu este de obicei prezentă inițial. După câteva ore, metabolismul în acizi organici provoacă acidoză metabolică cu dezechilibru anionic marcat, tahipnee, confuzie, convulsii și comă.

Intoxicația cu metanol provoacă adesea tulburări de vedere, în timp ce etilenglicolul provoacă cristalurie de oxalat și nefropatie cronică avansată.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Când pacienții se prezintă în decurs de 30 până la 60 de minute de la ingestie, stomacul este golit prin lavaj gastric (vezi p. 1503).

Cărbunele vegetal nu este foarte eficient, deși ar trebui administrat în cazurile în care au fost ingerate și alte toxine sau medicamente.

B. Tratament specific

Pacienții cu toxicitate semnificativă (manifestată prin acidoză metabolică severă, stare mentală alterată și creștere marcată a dezechilibrului osmolar) trebuie supuși hemodializei cât mai curând posibil pentru a elimina compusul inițial și metaboliții toxici. Tratamentul cu acid folic, tiamină și piridoxină amplifică descompunerea metaboliților toxici.

Etanolul blochează metabolismul compușilor inițiali prin competiția cu enzima alcool dehidrogenază. Fomepizolul (4-metilpirazolul) blochează alcool dehidrogenaza și poate fi utilizat în locul etanolului. Pentru instrucțiuni precise și dozare, trebuie contactat un centru regional de control al otrăvurilor (1-800-222-1222 în Statele Unite).

Brent J. Fomepizol pentru intoxicația cu etilen glicol și metanol. N Engl J Med. 21 mai 2009;360(21):2216-23. [PMID: 19458366]
Kraut JA și colab. Ingestie de alcool toxic: caracteristici clinice, diagnostic și tratament. Clin J Am Soc Nephrol. Ianuarie 2008;3(1): 208-25. [PMID: 18045860]
Schep LJ și colab. Intoxicație cu dietilen glicol. Clin Toxicol (Phila). Iulie 2009; 47(6):525-35. [PMID: 19586352]
Wallace EA și colab. Toxicitatea metanolului secundară abuzului de inhalanți la bărbații adulți. Clin Toxicol (Phila). 2009 Mar;47(3):239-42. [PMID: 19012086]

SUBSTANȚE INDUCTIVE de methemoglobinemie

Mulți compuși chimici pot oxida hemoglobina feroasă în starea sa ferică (methemoglobină), o formă care nu poate transporta oxigen. Medicamentele și compușii cunoscuți care induc această modificare includ benzocaina (un anestezic local care se găsește în unele spray-uri anestezice topice și diverse medicamente eliberate fără prescripție medicală), anilină, propanil, nitriți, oxid nitric gazos, nitrobenzen, dapsonă, fenazopiridină și multe altele. Dapsona are un timp de înjumătățire prin eliminare extins și poate provoca methemoglobinemie prelungită sau recurentă.

► Manifestări clinice

Methemoglobinemia reduce capacitatea de transport al oxigenului; poate provoca amețeli, greață, dureri de cap, dificultăți de respirație, confuzie , convulsii și comă. Severitatea simptomelor depinde de procentul de hemoglobină oxidată în methemoglobină; intoxicația severă apare aproape întotdeauna atunci când fracția de methemoglobină este mai mare de 40 până la 50%. Chiar și la niveluri scăzute (15 până la 20%), victimele apar cianotice din cauza culorii „ciocolatiu" a methemoglobinei, dar nivelurile lor de $PO2_{sunt}$ normale la analiza gazelor sanguine arteriale. Pulsoximetria produce citiri inexacte ale saturației oxigenului; citirea este adesea între 85 și 90%. (Un dispozitiv de pulsoximetrie mai nou [Masimo Pulse Co-oximeter] este capabil să calculeze nivelul de methemoglobină.) Acidoza metabolică severă este probabilă. Poate apărea hemoliza, în special la pacienții susceptibili la stres oxidativ (de exemplu, cei cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază).

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Se administrează oxigen cu flux mare. Dacă agentul cauzal a fost ingerat cu puțin timp înainte, se administrează cărbune activ (vezi p. 1504). Dozele repetate de cărbune activ sporesc eliminarea dapsonei (vezi p. 1504).

B. Tratament specific

Albastrul de metilen accelerează conversia methemoglobinei în hemoglobină prin creșterea activității enzimei methemoglobin reductază. Dacă pacientul prezintă simptome, se administrează intravenos 1 până la 2 mg/kg (0,1 până la 0,2 ml/kg de soluție 1%). Doza poate fi repetată o dată după 15 până la 20 de minute, dacă este necesar. Persoanele cu deficit ereditar de methemoglobin reductază sau deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sunt puțin probabil să răspundă la tratamentul cu albastru de metilen.

Guay J. Methemoglobinemia asociată cu anestezicele locale: un rezumat a 242 de episoade. Anesth Analg. 2009 Mar;108(3):837-45. [PMID: 19224791]
Prasad R și colab. Methemoglobinemie indusă de dapsonă: terapie intravenoasă intermitentă vs. continuă cu albastru de metilen. Indian J Pediatr. 2008 Mar;75(3):245-7. [PMID: 18376092]

INHIBITORI DE MONOAMIN OXIDAZĂ

Supradozele de inhibitori MAO (izocarboxazid, fenelzină, selegilină, moclobemidă) provoacă ataxie, excitație, hipertensiune arterială și tahicardie, urmate câteva ore mai târziu de hipotensiune arterială, convulsii și hipertermie.

Ingerarea alimentelor care conțin tiramină poate provoca o reacție hipertensivă severă la persoanele care iau inhibitori MAO. Alimentele care conțin tiramină includ

brânzeturile maturate și vinul roșu. Reacțiile hipertensive pot apărea și în cazul oricărui medicament simpatomimetic. Hipertermia severă sau care pune viața în pericol (sindromul serotoninergic) este posibilă dacă pacienții care utilizează inhibitori MAO primesc și meperidină, fluoxetină, paroxetină, fluvoxamină, venlafaxină, triptofan, dextrometorfan, tramadol sau alte medicamente care cresc serotonina. Această reacție apare și în cazul noului inhibitor selectiv MAO, moclobemidă, și al antibioticului linezolid, care are, de asemenea, proprietăți inhibitorii ale acestei enzime. În plus, există raportări de sindrom serotoninergic la subiecții care iau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei în doze mari sau în combinație cu alte medicamente din această clasă, chiar și în absența unui inhibitor MAO sau a meperidinei.

► Tratament

Se administrează cărbune activ (vezi p. 1504). Hipertensiunea arterială severă se tratează cu nitroprusid, fentolamină sau alte vasodilatatoare cu acțiune rapidă (vezi p. 1501). Hipotensiunea arterială se tratează cu fluide și poziționare; cu toate acestea, utilizarea medicamentelor presoare trebuie evitată, dacă este posibil. Persoanele sunt ținute sub observație timp de cel puțin 24 de ore, deoarece reacțiile hipertermice pot fi întârziate. Hipertermia se tratează cu răcire intensivă; uneori este necesară paralizia neuromusculară (vezi p. 1502). S-a raportat că ciproheptadina, în trei sau patru doze de 4 mg/oră, administrată oral (sau prin sondă gastrică), este eficientă în sindromul serotoninergic.

Sun-Edelstein C și colab. Sindromul serotoninergic indus de medicamente. Opinia experților Drug Saf. 2008 sept.;7(5):587-96. [PMID: 18759711]

CIUPERCA

Există mii de specii de ciuperci cu efecte toxice variate; cele mai periculoase sunt *Amanita phalloides, A. verna, A. virosa, Gyro mitra esculenta* și specii de *Galerina,* toate conținând amatoxină, o citotoxină puternică. Ingerarea chiar și a unui fragment de ciupercă dintr-o specie periculoasă poate fi suficientă pentru a provoca moartea.

Constatările patologice caracteristice în cazurile letale de otrăvire cu ciuperci care conțin amatoxină sunt necroza acută masivă a ficatului.

► Manifestări clinice (Tabelul 38-9)

A. Semne și simptome

Ciupercile care conțin amatoxină (specii de *A. phalloides, A. verna, A. virosa* și Galerina *)* produc crampe abdominale severe cu debut tardiv (8 până la 12 ore după ingestie), vărsături și diaree profuzală, urmate de necroză hepatică, encefalopatie hepatică și adesea leziuni renale acute în decurs de una sau două zile. Rata mortalității este de aproximativ 20%. Gătirea ciupercilor nu previne intoxicația.

Intoxicația cu monometilhidrazină (*specii Gyromita* și Helvella) este mai frecventă după ingerarea de ciuperci crude, deoarece toxina este solubilă în apă. După o perioadă de latență de 8 până la 12 ore, pot apărea vărsături, *diaree* , necroză hepatică, convulsii, comă și hemoliză. Mortalitatea este probabil mai mică de 10%.

Efectele clinice ale acestor ciuperci și ale altora sunt descrise în Tabelul 38-9.

► Tratament

A. Măsuri de urgență

După apariția simptomelor, eforturile de eliminare a agentului toxic sunt probabil zadarnice, în special în cazurile de intoxicație cu amatoxină sau giromitrină, unde există de obicei o întârziere de 12 ore sau mai mult înainte ca simptomele să apară și pacientul să solicite asistență medicală. Cu toate acestea, se recomandă inducerea vărsăturilor sau administrarea de cărbune activ pentru orice ingerare recentă a unei ciuperci neidentificate sau potențial toxice (vezi p. 1504).

B. Tratament specific

Diverse antidoturi (de exemplu, acid tioctic, penicilină,

Cuadro 38-9. Hongos venenosos.

Toxina	Género	Signos y síntomas	Inicio	Tratamiento
Amanitina	*Amonita (A. phalloides, A. verna, A. virosa)*	Gastroenteritis grave seguida por insuficiencia hepática y lesión renal aguda que se demora 48 a 72 h	6-24 h	De mantenimiento. Corregir deshidratación. Administrar dosis repetidas de carbón activado oral. Considerar silimarina (silibinina) (véase el texto)
Muscarina	*Inocybe, Clitocybe*	Muscarínicos (sialorrea, miosis, bradicardia, diarrea)	30-60 min	De mantenimiento. Administrar atropina, 0.5-2 mg IV para signos y síntomas colinérgicos graves
Ácido iboténico, muscimol	*Amanita muscaria ("mosca agárica")*	Anticolinérgicos (midriasis, taquicardia, hiperpirexia, delirio)	30-60 min	De mantenimiento. Administrar fisostigmina, 0.5-2 mg IV para signos y síntomas anticolinérgicos graves
Coprina	*Coprinus*	Efecto similar al del disulfiram con la ingestión de etanol	30-60 min	De mantenimiento. Abstenerse de consumir eta- nol por tres a cuatro días
Monometilhidrazina	*Gyromitra*	Gastroenteritis; algunas veces hemólisis, insuficiencia hepática y lesión renal aguda	6-12 h	De mantenimiento. Corregir la deshidratación. Puede ser útil la piridoxina, 2.5 mg/kg IV
Orelanina	*Cortinarius*	Náusea, vómito; insuficiencia renal después de una a tres semanas	2-14 días	De mantenimiento
Psilocibina	*Psilocybe*	Alucinaciones	15-30 min	De mantenimiento
Irritantes gastroin- testinales	Muchas especies	Náusea y vómito, diarrea	30 min-2 h	De mantenimiento. Corregir la deshidratación

corticosteroizi) au fost sugerate pentru intoxicația cu ciuperci de tip amatoxină, dar nu există studii controlate, iar datele din studiile pe animale sunt echivoce. Principalele metode de tratament sunt resuscitarea cu fluide pentru diaree și terapia intensivă de susținere pentru insuficiența hepatică. Silimarina (silibinina), derivată din armurariu, este frecvent utilizată în Europa, dar nu este disponibilă în Statele Unite ca preparat intravenos de calitate farmaceutică. Cu toate acestea, formularea intravenoasă poate fi obținută în Statele Unite cu un IND de urgență furnizat de FDA. Contactați centrul regional de control al intoxicațiilor (1-800-222-1222) pentru mai multe informații.

Întreruperea circulației enterohepatice a amatoxinei prin administrarea de cărbune activat sau prin canularea și drenajul canalului biliar poate fi valoroasă.

Transplantul de ficat poate fi singura speranță de supraviețuire pentru pacienții aflați în stare critică; contactați un centru de transplant cât mai curând posibil.

Am studiat intoxicația cu L și colab. cu *Amanitaphalloides* : reevaluarea factorilor prognostici și indicațiile pentru transplantul hepatic de urgență. J Hepatol. 2007 Mar;46(3):466-73. [PMID: 17188393]

Garrouste C și colab. Insuficiență renală terminală indusă de intoxicația *cu Amanita phalloides . Clin Nephrol. Mai 2009;71(5):571-4. [PMID: 19473620]*

West PL și colab. Ingestia de ciuperci *Amanita smithiana* : un caz de insuficiență renală întârziată și o analiză a literaturii de specialitate. J Med Toxicol. 2009 Mar;5(1):32-8. [PMID: 19191214]

OPIAȚE ȘI OPIOIDE

Opioidele eliberate pe bază de rețetă și cele ilicite (morfină, heroină, codeină , oxicodonă, fentanil, hidromorfonă etc.) sunt droguri populare și cauzează frecvent spitalizări din cauza supradozajului. Potența și durata efectului acestor compuși sunt foarte variabile; de exemplu, unii derivați ilici de fentanil sunt de până la 2.000 de ori mai puternici decât morfina. Toți acești compuși reduc activitatea sistemului nervos central și fluxul simpatic acționând asupra receptorilor opioizi din creier. Tramadolul este un analgezic mai nou, care nu este înrudit chimic cu opioidele, dar acționează asupra receptorilor acestora. Buprenorfina este un agonist-antagonist opioid parțial, introdus recent pentru tratamentul ambulatoriu al dependenței de opioide.

► Manifestări clinice

Intoxicația ușoară este caracterizată prin euforie, somnolență și mioză. Intoxicația mai severă poate provoca hipotensiune arterială, bradicardie , hipotermie, comă și stop respirator. Edemul pulmonar este posibil. Decesul este de obicei cauzat de apnee sau aspirație pulmonară a conținutului gastric. Propoxifenul poate precipita convulsii și poate prelungi intervalul QRS. Metadona este asociată cu prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor. Tramadolul, dextrometorfanul și meperidina induc uneori și convulsii. În cazul meperidinei, metabolitul normeperidina poate fi cauza convulsiilor și este mai probabil să se acumuleze la doze repetate la pacienții cu insuficiență renală. Deși durata obișnuită a efectelor heroinei este de 3 până la 5 ore, intoxicația cu metadonă poate dura cu 48 până la 72 de ore mai mult. Multe opioide (inclusiv fentanil, tramadol, oxicodonă și metadonă) nu sunt detectate prin screening-ul toxicologic de rutină al urinei pentru „opiacee". Administrarea intracutanată de opioide (în special heroină neagră) este asociată cu botulismul la nivelul plăgilor. Buprenorfina adăugată la un tratament cu opioide poate provoca simptome acute de sevraj narcotic.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Căile respiratorii trebuie protejate și ventilația trebuie menținută. Se administrează cărbune activ (vezi pagina 1504).

B. Tratament specific

Naloxona este un antagonist opioid specific care inversează rapid semnele intoxicației narcotice. Deși este înrudită structural cu opioidele, nu are efecte agoniste . Doze de 0,4 până la 2 mg sunt administrate intravenos și repetate după cum este necesar pentru a trezi pacientul și a menține reflexele de protecție a căilor respiratorii și respirația spontană. Doze foarte mari (10 până la 20 mg) sunt uneori necesare la persoanele intoxicate cu anumite opioide (de exemplu, propoxifen, codeină, derivați de fentanil). **Atenție:** Durata efectului naloxonei este de numai 2 până la 3 ore; este probabil să fie necesare doze repetate la subiecții intoxicați cu medicamente cu acțiune prelungită, cum ar fi metadona. Observația continuă timp de cel puțin 3 ore după ultima doză de naloxonă este obligatorie.

Aquina CT și colab. Abuzul și supradozajul cu OxyContin. Postgrad Med. 2009 Mar;121(2):163-7. [PMID: 19332974]

Piper TM și colab. Evaluarea unui program de distribuție și administrare a naloxonei în orașul New York. Subst Use Misuse. 2008;43(7):858-70. [PMID: 18570021]

Schumann H și colab. Epidemia de fentanil în Chicago, Illinois și împrejurimile comitatului Cook. Clin Toxicol (Phila). Iulie 2008; 46(6):501-6. [PMID: 18584361]

Shadnia S și colab. Intoxicația cu tramadol: o analiză a 114 cazuri. Hum Exp Toxicol. 2008 Mar;27(3):201-5. [PMID: 18650251]

PLAGUICIDAS: INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Insecticidele organofosfate și carbamate (organofosfați precum parathion, malation etc.; carbamați precum carbaril, aldicarb etc.) sunt utilizate pe scară largă în agricultura comercială și în grădinăritul casnic și au înlocuit aproape complet compușii organoclorurati mai vechi și mai persistenți, cum ar fi DDT și clordan. Organofosfații și carbamații, numiți și inhibitori de colinesterază, deoarece inhibă enzima acetilcolinesterază, cresc activitatea acetilcolinei la nivelul receptorilor nicotinici și muscarinici, precum și în sistemul nervos central. Acest grup cuprinde mai mulți agenți chimici cu potențe foarte variabile. Aproape niciunul nu este solubil în apă; sunt formulați cu un solvent hidrocarbonat aromatic (cum ar fi xilenul) și sunt ușor absorbiți prin pielea intactă. Aproape toți „agenții nervoși" ai armelor chimice (cum ar fi GA [tabun], GB [sarin], GD [soman] și VX) sunt organofosfați.

► Manifestări clinice

Inhibarea colinesterazei provoacă crampe abdominale, diaree, vărsături, sialoree, transpirații, lăcrimare, mioză (constricție pupilă), respirație șuierătoare, bronhoree, convulsii și slăbiciune a mușchilor scheletici. Tahicardia inițială precede aproape întotdeauna bradicardia. Slăbiciunea profundă a mușchilor scheletici, exacerbată de secrețiile bronșice excesive și respirația șuierătoare, poate duce la stop respirator și deces. Semnele și simptomele de intoxicație pot persista sau reapărea după câteva zile, în special cu agenți foarte liposolubili, cum ar fi fenthionul sau dimetoatul.

Diagnosticul trebuie suspectat la pacienții care prezintă mioză, transpirație și peristaltism crescut. Activitatea colinesterazei serice și eritrocitare poate fi măsurată în laborator și aproape întotdeauna scade cu cel puțin 50% sub valoarea inițială la victimele intoxicațiilor severe.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Dacă agentul a fost ingerat cu puțin timp înainte, se ia în considerare decontaminarea intestinală prin aspirarea fluidului printr-o sondă nazogastrică, urmată de administrarea de cărbune activ (p. 1504). Dacă agentul se află pe pielea sau părul victimei, spălați-o de mai multe ori cu apă sau săpun și șampon. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să evite expunerea pielii purtând mănuși și șorțuri impermeabile. Există rapoarte care arată că soluția diluată de hipoclorit de sodiu (de exemplu, înălbitor de uz casnic la o diluție de 1:10) ajută la degradarea pesticidelor organofosforice și a agenților neurotoxici adsorbiți pe echipamente sau îmbrăcăminte.

B. Tratament specific

Atropina inversează stimularea muscarinică excesivă și este eficientă în tratarea sialoreei, hipersecreției bronșice , wheezingului, colicilor abdominale și transpirației. Cu toate acestea, nu interacționează cu receptorii nicotinici din ganglionii autonomi și joncțiunea neuromusculară și, prin urmare, nu are efect asupra slăbiciunii musculare. Se administrează intravenos două mg; dacă nu există răspuns după 5 minute, se administrează bolusuri rapide repetate cu doze crescătoare, după cum este necesar, pentru a usca secrețiile bronșice și a reduce wheezingul. Până la câteva sute de miligrame de atropină au fost utilizate în tratamentul intoxicațiilor severe.

Pralidoxima (2-PAM) este un antidot specific care inversează - legarea organofosfaților de enzima colinesterază; prin urmare, este eficientă la nivelul joncțiunii neuromusculare, precum și la nivelul altor situsuri nicotinice și muscarinice. Cel mai probabil, tratamentul este eficient dacă este început foarte curând după intoxicație, pentru a preveni legarea permanentă a organofosfatului de colinesterază. Studiile clinice arată rezultate inconsistente în ceea ce privește eficacitatea pralidoximei în reducerea mortalității. Se pare că este mai eficientă pentru clorpirifos decât pentru intoxicația cu dimetoat. O doză de încărcare de 1 până la 2 g se administrează intravenos, urmată de perfuzie intravenoasă continuă (200 până la 500 mg/oră, cu ajustarea dozei până la obținerea unui răspuns clinic). Administrarea de pralidoximă se continuă atâta timp cât există dovezi de exces de acetilcolină. Pralidoxima are o valoare discutabilă în intoxicația cu carbamați, deoarece carbamații exercită doar un efect tranzitoriu asupra enzimei colinesteraze. S-a raportat că dozele mari de bicarbonat de sodiu (5 mEq/kg administrate intravenos timp de 5 minute) sunt eficiente, deși mecanismul de acțiune este necunoscut, iar tratamentul nu este încă pe scară largă acceptat.

Eddleston M și colab. Managementul intoxicației acute cu pesticide organofosforice. Lancet. 16 februarie 2008;371(9612):597-607. [PMID: 17706760]

Pawar KS și colab. Perfuzie continuă de pralidoximă versus injecție repetată în bolus pentru tratarea intoxicației cu pesticide organofosforice: un studiu controlat randomizat. Lancet. 16 decembrie 2006; 368(9553):2136-41. [PMID: 17174705]

Peter JV și colab. Adjuvanti și alternative la terapia cu oximă în intoxicația cu organofosfați - există dovezi ale beneficiilor în intoxicația umană? Anaesth Intensive Care. Mai 2008; 36(3):339-50. [PMID: 18564794]

DESTILADOS DE PETROLEO Y SOLVENTES

Toxicitatea distilatului de petrol poate apărea prin inhalarea - vaporilor sau prin aspirația pulmonară a lichidului în timpul sau după ingerare. Manifestările acute ale pneumonitei prin aspirație includ vărsături, tuse și bronhopneumonie. Unele hidrocarburi (de exemplu, cele care conțin subunități aromatice sau halogenate) pot provoca, de asemenea, intoxicații sistemice severe după ingerare. Hidrocarburile provoacă, de asemenea, toxicitate sistemică prin inhalare. Intoxicația severă poate include amețeli, necoordonare musculară, puls neregulat, mioclonii și convulsii; aceste manifestări pot fi datorate hipoxemiei sau efectelor sistemice ale agenților. Hidrocarburile clorurate și fluorurate (tricloretilenă, freoni etc.), precum și multe altele, pot produce aritmii ventriculare prin creșterea sensibilității miocardului la efectele catecolaminelor endogene.

► Tratament

Pacientul este transportat la aer curat. În cazurile de ingerare a - hidrocarburilor alifatice simple, nu se recomandă lavajul gastric și administrarea de cărbune activ, dar aceste proceduri sunt indicate dacă preparatul conține substanțe dizolvate toxice (de exemplu, un insecticid) sau dacă este un produs aromatic sau halogenat. Persoana trebuie ținută sub observație timp de 6 până la 8 ore pentru depistarea semnelor de pneumonită prin aspirație (tuse, crepitații localizate, tahipnee și infiltrate la radiografia toracică). Nu se recomandă administrarea de corticosteroizi. Dacă este prezentă febră, se administrează un antibiotic specific numai după identificarea agenților patogeni bacterieni prin teste de laborator. Din cauza riscului de aritmii, bronhodilatatoarele trebuie utilizate cu precauție la persoanele cu intoxicație cu solvenți clorurați sau fluorurați. În cazurile de tahiaritmii, se utilizează esmolol intravenos la o rată de 25 până la 100 mcg/kg/min.

Amiri AH și colab. Constatări clinice și rezultate în tentativa de suicid cauzată de injectarea intravenoasă de kerosen. Pak J Biol Sci. 2009 1 martie; 12(5): 439-42. [PMID: 19579984]

Argo A și colab. Un caz fatal de ingerare a unui diluant de vopsea: comparație între constatările toxicologice și histologice. Am J Forensic Med Pathol. Iunie 2010;31(2):186-91. [PMID: 20010286]

Wick R și colab. Decese prin inhalare în Australia de Sud: un studiu retrospectiv de autopsie pe 20 de ani. Am J Forensic Med Pathol. Decembrie 2007;28(4):319-22. [PMID: 18043019]

QUINIDINA Y ANTIARRÍTMICOS RELACIONADOS

Chinidina, procainamida și disopiramida sunt antiaritmice din clasa Ia, în timp ce flecainida și propafenona sunt din clasa Ic. Aceste medicamente au efecte deprimante ale membranei asupra canalului dependent de sodiu, ducând la depolarizarea celulelor cardiace. Manifestările cardiotoxicității includ aritmii , sincopă, hipotensiune arterială și lărgirea complexului QRS pe ECG (>100 până la 120 ms). În cazul medicamentelor din clasa Ia, pot apărea prelungirea intervalului QT și tahicardie ventriculară atipică sau polimorfă (tahicardie spirală). Supradozajul cu medicamente antimalarice clorochină și hidroxiclorochină induc efecte similare.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Se administrează cărbune activ (vezi pagina 1504); dacă supradozajul este mare și recent, se ia în considerare lavajul gastric. Dacă este necesar, trebuie asigurat suport respirator și se menține monitorizarea cardiacă continuă.

B. Tratament specific

Cardiotoxicitatea (hipotensiune arterială, lărgirea intervalului QRS) se tratează cu bolusuri intravenoase rapide de bicarbonat de sodiu, 50 până la 100 mEq. Tahicardia torsivă poate fi tratată cu magneziu intravenos sau prin creșterea frecvenței cardiace prin stimularea cu

stimulator cardiac.

White, NJ. Cardiotoxicitatea medicamentelor antimalarice. Lancet Infect Dis. 2007 Aug;7(8):549-58. [PMID: 17646028]

SALICILAȚI

Salicilații (acidul acetilsalicilic, acidul metilsalicilic etc.) se găsesc în diverse medicamente eliberate pe bază de rețetă și fără prescripție medicală. Salicilații decuplează fosforilarea oxidativă celulară, inducând metabolismul anaerob cu producție excesivă de acid lactic și căldură; de asemenea, interferează cu mai multe enzime ale ciclului Krebs. O singură ingerare a peste 200 mg/kg de salicilat este probabil să producă o intoxicație acută semnificativă. Intoxicația poate apărea și ca urmare a supradozajului cronic pe parcursul a mai multor zile. Deși timpul de înjumătățire al salicilaților este de 2 până la 3 ore după doze mici, acesta poate crește la 20 de ore sau mai mult la persoanele intoxicate.

► Manifestări clinice

Ingestia acută provoacă adesea greață și vărsături, uneori însoțite de gastrită. Intoxicația moderată este caracterizată prin hiperpnee (respirație rapidă și profundă), tahicardie, tinitus și acidoză metabolică cu dezechilibru anionic crescut. Intoxicația severă poate provoca agitație, confuzie, comă, convulsii, colaps cardiovascular, edem pulmonar, hipertermie și deces. Timpul de protrombină este frecvent crescut din cauza hipoprotrombinemiei induse de salicilat. Depleția intracelulară a glucozei poate apărea în sistemul nervos central, chiar dacă nivelurile serice de glucoză sunt normale.

Diagnosticul este suspectat la orice pacient cu acidoză metabolică și se confirmă prin măsurarea nivelurilor serice de salicilat . Pacienții cu niveluri mai mari de 100 mg/100 ml (1000 mg/l) după un supradozaj acut sunt mai predispuși la intoxicație severă. Pe de altă parte, persoanele cu intoxicație subacută sau cronică pot prezenta simptome severe, cu niveluri de până la 60 până la 70 mg/100 ml. Gazele sanguine arteriale evidențiază aproape întotdeauna alcaloză respiratorie cu acidoză metabolică subiacentă.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Se administrează cărbune activ (vezi p. 1504). Lavajul gastric, urmat de doze suplimentare de cărbune activ, este uneori necesar la persoanele care au ingerat mai mult de 10 g de aspirină (vezi p. 1503). Raportul dorit între cărbune și aspirină este apropiat de 10:1 în greutate; deși acesta nu poate fi administrat întotdeauna într-o singură doză, poate fi administrat în primele 24 de ore în doze divizate la fiecare 2 până la 4 ore, împreună cu irigare intestinală totală (p. 1504). Acidoza metabolică se tratează cu bicarbonat de sodiu intravenos . Acest lucru este crucial, deoarece acidoza (în special acidemia cu un pH <7,40) promovează pătrunderea abundentă de salicilat în celule, ceea ce exacerbează toxicitatea. **Atenționare:** Poate apărea o deteriorare bruscă și severă după intubația secvențială rapidă și ventilația controlată, dacă se permite scăderea pH-ului.

B. Tratament specific

Alcalinizarea urinei accelerează excreția renală de salicilat prin captarea anionului salicilat în urină. Se adaugă 100 mEq (două fiole) de bicarbonat de sodiu la un litru de glucoză 5% în soluție salină 0,2% și se administrează intravenos cu o rată de 150 până la 200 ml/oră. Dacă nu este prezentă oligurie sau hiperkaliemie, se adaugă 20 până la 30 mEq de clorură de potasiu la fiecare litru de soluție intravenoasă. Pacienții cu deficit de volum sunt adesea incapabili să producă urină alcalină (acidiurie paradoxală) decât dacă se administrează potasiu.

Hemodializa poate salva vieți și este indicată la subiecții cu acidoză metabolică severă, alterare marcată a stării mentale sau niveluri foarte ridicate de salicilat (de exemplu, >100 până la 120 mg/100 ml [1000 până la 1200 mg/l] după un supradozaj acut sau mai mare de 60 până la 70 mg/100 ml [600 până la 700 mg/l] în intoxicație subacută sau cronică).

Fertel BS și colab. Subutilizarea hemodializei la pacienții cu intoxicație cu salicilat. Kidney Int. 2009 iunie;75(12):1349-53. [PMID: 18716600]
Stolbach AI și colab. Ventilația mecanică a fost asociată cu acidemia într-o serie de cazuri de pacienți intoxicați cu salicilat. Acad Emerg Med. 2008 sept.;15(9):866-9. [PMID: 18821862]

INTOXICAȚIE CU MOUSEȚE

Ingerarea anumitor pești sau crustacee provoacă diverse tipuri de intoxicații, cum ar fi cea cauzată de peștii scombroizi, ciguatera și peștele-balon sau intoxicația paralitică cu crustacee. Mecanismele de toxicitate și manifestările clinice sunt descrise în Tabelul 38-10. În majoritatea cazurilor, alimentele au un aspect și un gust normale (peștii scombroizi pot avea un gust picant).

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Atenție: Poate apărea stop respirator brusc la persoanele cu intoxicație paralitică acută cu crustacee și intoxicație cu

Peștii-balon. Aceștia trebuie ținuți sub observație timp de cel puțin 4 până la 6 ore. Pierderile de fluide și electroliți secundare gastroenteritei sunt înlocuite cu soluție salină intravenoasă sau o altă soluție cristaloidă.

În cazurile de ingerare recentă, este uneori posibilă adsorbția - toxinei reziduale din intestin cu cărbune activ, 50 până la 60 g pe cale orală (vezi pagina 1504).

Cuadro 38-10. Intoxicaciones frecuentes con mariscos.

Tipo de intoxicación	Mecanismo	Cuadro clínico
Ciguatera	El pez de arrecife ingiere dinoflagelados tóxicos, cuyas toxinas se acumulan en la carne del pescado. Los pescados notificados en Estados Unidos son barracuda, lucio, cubera y mero	1-6 h después de la ingestión las víctimas desarrollan dolor abdominal, vómito y diarrea con diversos síntomas neurológicos, como parestesias, inversión de la sensibilidad al calor y frío, vértigo, cefalea y prurito intenso. Puede haber trastornos autónomos, incluidas hipotensión y bradicardia
Escombroides	La conservación inadecuada de un pescado grande posibilita la degradación bacteriana de la histidina en histamina. Los pescados incluyen atún, dorado, bonito, caballa y caballa reina	Los síntomas parecidos a los de la alergia (anafilactoides) se deben a la histamina; casi siempre comienzan entre 15 y 90 min e incluyen rubor, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo e hipotensión, además de dolor abdominal, vómito y diarrea
Intoxicación paralítica por mariscos	Los dinoflagelados producen saxitoxina, la cual se concentra en los mejillones y almejas que se alimentan por filtración. La saxitoxina bloquea la conductancia del sodio y la transmisión neuronal en los músculos esqueléticos	Por lo general, el inicio ocurre entre 30 y 60 min. Los primeros síntomas incluyen parestesias alrededor y dentro de la boca. Otros síntomas son náusea y vómito, cefalea, mareo, disfagia, disartria, ataxia y debilidad muscular de rápida progresión que puede causar paro respiratorio
Intoxicación por pez globo	La tetradotoxina se concentra en hígado, gónadas, intestino y piel. Los efectos tóxicos son similares a los de la saxitoxina. La tetradotoxina también se encuentra en algunas salamandras acuáticas norteamericanas y ranas centroamericanas	Por lo general, el inicio sucede en 30-40 min, pero es posible después de sólo 10 min. Tras las parestesias peribucales iniciales se observan cefalea, diaforesis, náusea, vómito, ataxia y debilidad muscular de rápida progresión que puede causar paro respiratorio

B. Tratament specific

Nu există antidot pentru intoxicația paralitică cu crustacee sau pentru intoxicația cu pești-balon.

1. Ciguatera. Există rapoarte empirice privind tratamentul cu succes al simptomelor neurologice acute cu manitol, 1 g/kg intravenos, dar acest regim nu a fost pe deplin acceptat.

2. Intoxicație cu scombroizi. Antihistaminicele precum difenhidramina, 25 până la 50 mg intravenos, și cimetidina, un antagonist H2, 300 mg intravenos, sunt de obicei eficiente . Pentru reacții severe, se administrează, de asemenea, subcutanat adrenalină, 0,3 până la 0,5 ml de soluție 1:1000.

Friedman MA și colab. Intoxicația cu pești cu ciguatera: tratament, prevenire și gestionare. Mar Drugs. 2008;6(3):456-79. [PMID: 19005579]
Noguchi T și colab. Tetrodotoxină - distribuție și acumulare în organismele acvatice și cazuri de otrăvire umană. Mar Drugs. 28 mai 2008;6(2):220-42. [PMID: 18728726]
Wang DZ. Neurotoxine din dinoflagelatele marine: o scurtă trecere în revistă. Mar Drugs. 11 iunie 2008;6(2):349-71. [PMID: 18728731]

MUȘCĂTURI DE ȘARPE

Veninul șerpilor și șopârlelor are un efect predominant neurotoxic (șarpele coral) sau citolitic (șerpi cu clopoței, alte crotalide). Neurotoxinele induc paralizie respiratorie; veninurile citolitice provoacă distrugerea țesuturilor prin digestie, hemoragie prin hemoliză și distrugerea stratului endotelial al vaselor de sânge. Principalele manifestări ale intoxicației cu șerpi cu clopoței sunt durerea locală, roșeața, umflarea și sângerarea. Pot apărea, de asemenea, furnicături periorale, gust metalic, greață, vărsături, Intoxicația neurotoxică poate provoca ptoză, disfagie, diplopie și stop respirator.

► Tratament

A. Măsuri de urgență

Pacientul și zona mușcată trebuie imobilizate într-o poziție neutră. Trebuie evitată manipularea zonei mușcate. Pacientul trebuie transportat la o unitate medicală pentru tratament definitiv. *Nu* trebuie administrate băuturi alcoolice și stimulente ; *nu trebuie aplicată* gheață *și nici* nu trebuie utilizat garou. Traumatismele - structurilor subiacente cauzate de incizie și aspirație efectuate de persoane neantrenate nu sunt, în general, justificate, deoarece cantitatea de venin extrasă este foarte mică.

B. Antidot specific și măsuri generale

1. Inveninarea cu crotalide (de exemplu, șarpe cu clopoței). Atunci când sunt prezente semne locale, cum ar fi umflarea, durerea și vânătăile, dar nu se observă simptome sistemice, se administrează patru până la șase fiole de antivenin de crotalid prin injecție intravenoasă lentă în 250 până la 500 ml de soluție salină. Se recomandă doze repetate de două fiole la fiecare 6 ore, timp de până la 18 ore. Pentru inveninări mai severe cu efecte locale marcate și toxicitate sistemică (de exemplu, hipotensiune arterială, coagulopatie), este probabil să fie necesare doze mai mari și mai multe fiole. Semnele vitale și profilul de coagulare trebuie monitorizate, iar grupa sanguină și testul de compatibilitate cu sângele trebuie efectuate. Ameliorarea semnelor și simptomelor, precum și scăderea umflăturii indică o neutralizare adecvată a veninului. Antibioticele profilactice nu sunt indicate după o mușcătură de șarpe cu clopoței.

2. Intoxicație cu elapid (șarpe de coral). Se administrează cât mai curând posibil una sau două fiole cu antiveninul specific. Pentru a găsi antivenin pentru șerpi exotici, sunați la centrul regional de control al otrăvurilor (1-800-222-1222 în Statele Unite).

Açikalin A și colab. Eficacitatea terapiei antiveninice cu doze mici asupra morbidității și mortalității în cazurile de mușcătură de șarpe. Am J Emerg Med. Mai 2008;26(4): 402-7. [PMID: 18410806]
Cruz LS și colab. Intoxicația prin mușcături de șarpe și moartea în țările în curs de dezvoltare. Ethn Dis. Primăvara 2009;19(1 Suppl 1):S1-42-6. [PMID: 19484874]
Lamb L și colab. Managementul mușcăturilor și înțepăturilor veninoase la - personalul militar britanic desfășurat în Irak, Afganistan și Cipru. JR Army Med Corps. Decembrie 2008;154(4 Suppl):2-40. [PMID: 19530398]
Lavonas EJ și colab. Antiveninul Crotaline Fab pare a fi eficient în cazurile de intoxicație severă cu vipere nord-americane: o analiză integrativă. BMC Emerg Med. 22 iunie 2009;9:13. [PMID: 19545426]

MUȘCĂTURI ȘI ÎNȚEPTĂTURI DE PĂIANJEN DE SCORPIONI

Veninul majorității speciilor de păianjeni din Statele Unite provoacă doar durere locală, roșeață și umflături. Veninul păianjenului văduvă neagră *(Latrodectus mactans)* este mai puternic și produce dureri musculare generalizate, spasme musculare și rigiditate. Păianjenul pustnic brun *(Loxosceles reclusa)* provoacă necroză locală progresivă, precum și reacții hemolitice (rare). Înțepătura aproape tuturor scorpionilor din Statele Unite provoacă doar durere locală. Înțepăturile speciilor mai toxice *Centruroides* (găsite în sud-vestul Statelor Unite) pot provoca crampe musculare, spasme și uneori hipertensiune arterială, convulsii și edem pulmonar. Înțepăturile de scorpion din alte părți ale lumii nu sunt discutate în acest text.

► Tratament

A. Mușcături de păianjen văduvă neagră

Durerea este ameliorată cu narcotice parenterale sau relaxante musculare (de exemplu, metocarbamol, 15 mg/kg). Gluconatul de calciu 10%, 0,1 până la 0,2 ml/kg administrat intravenos, ameliorează rigiditatea musculară, deși eficacitatea sa nu a fost dovedită. *Este disponibil un antivenin din specia Latrodectus,* dar din cauza îngrijorărilor legate de reacțiile acute de hipersensibilitate (ser derivat din cal), acesta este adesea rezervat subiecților foarte tineri, vârstnici sau care nu răspund la tratament. Este necesar un test de sensibilitate la serul cabalin. (Instrucțiunile și materialele pentru test sunt incluse în kitul antivenin.)

B. Mușcături de păianjen pustnic brun

Deoarece aceste mușcături uneori evoluează spre necroză locală extinsă, unii autori recomandă excizia precoce a locului mușcăturii, în timp ce alții utilizează corticosteroizi orali. Există rapoarte empirice de succes cu dapson și colchicină. Toate aceste tratamente nu au eficacitate dovedită.

C. Înțepături de scorpion

În Statele Unite nu există un tratament specific pentru veninul cauzat de scorpioni. Pentru înțepăturile *de Centruroides* , unii toxicologi folosesc un antivenin specific dezvoltat în Arizona, dar acesta nu este aprobat de FDA și nu este disponibil pe scară largă.

de Almeida DM și colab. Un nou ser anti-loxoscelic produs împotriva sfingomielinazei D recombinante: rezultate ale studiilor preclinice. Am J Trop Med Hyg. 2008 sept.;79(3):463-70. [PMID: 18784245]
Isbister GK și colab. Un studiu controlat randomizat privind administrarea intramusculară versus administrarea intravenoasă a antiveninului pentru latrodectism - studiul RAVE. QJM. Iulie 2008;101(7):557-65. [PMID: 18400776]
Suchard JR. Mușcătură de păianjen. Ann Emerg Med. 2009 iulie;54(1):8,11. [PMID: 19541042]

TEOFILINĂ ȘI CAFEINĂ

Intoxicația cu teofiline poate apărea după o singură supradoză, deși poate rezulta și din administrarea accidentală a unor doze excesive pe perioade lungi de timp sau din eliminarea scăzută din cauza disfuncției hepatice sau a interacțiunii cu alte medicamente (de exemplu, cimetidină, eritromicină). Timpul de înjumătățire seric obișnuit al teofilinei este de 4 până la 6 ore, dar poate crește la mai mult de 20 de ore după o supradoză. Cafeina și produsele pe bază de plante care conțin cafeină pot produce o toxicitate similară.

► Manifestări clinice

Intoxicația ușoară provoacă greață, vărsături, tahicardie și tremor . Intoxicația severă este caracterizată prin tahiaritmii ventriculare și supraventriculare, hipotensiune arterială și convulsii. Statusul epileptic este frecvent și adesea refractar la administrarea de anticonvulsivante comune. Hipokaliemia, hiperglicemia și acidoza metabolică sunt frecvente după supradozajul acut (dar nu și în intoxicația cronică). Convulsiile și alte manifestări de toxicitate pot fi întârziate cu câteva ore după ingerarea acută, în special dacă a fost ingerat un preparat cu eliberare prelungită.

Diagnosticul se bazează pe măsurarea concentrației serice de teofilină. Convulsiile și hipotensiunea arterială sunt probabile la persoanele cu supradozaj acut și niveluri serice mai mari de 100 mg/l. Toxicitate severă poate apărea la niveluri mai scăzute (de exemplu, 40 până la 60 mg/l) la pacienții cu intoxicație cronică.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

După ingerarea acută, se administrează cărbune activ (vezi p. 1504). Dozele repetate de cărbune activ accelerează eliminarea teofilinei prin dializă intestinală. Adăugarea irigației intestinale totale trebuie luată în considerare atunci când se ingerează cantități mari de preparate cu eliberare prelungită (vezi p. 1504).

Hemodializa este eficientă în eliminarea teofilinei și este indicată la persoanele cu status epilepticus sau cu niveluri serice foarte ridicate ale acestei substanțe (>100 mg/l după supradozaj acut sau >60 mg/l în intoxicația cronică).

B. Tratament specific

Convulsiile sunt tratate cu benzodiazepine (lorazepam, 2 până la 3 mg intravenos sau diazepam, 5 până la 10 mg intravenos) sau fenobarbital (10 până la 15 mg/kg intravenos). Fenitoina este ineficientă. Este probabil să apară hipotensiune arterială și tahicardie, care sunt mediate de stimularea excesivă a receptorilor P-adrenergici.

pone de un agente quelante oral, ácido dimercaptosuccínico, para sujetos con intoxicación leve a moderada. La dosis habitual es de 10 mg/kg por vía oral cada 8 h durante cinco días y luego cada 12 h por dos semanas.

Liu PH și colab. Pancreatită acută după supradozaj sever cu teofilină. Clin Toxicol (Phila). Decembrie 2008;46(10):1103. [PMID: 18949588]
Waring WS și colab. Ingestia acută de cafeină: caracteristici clinice la pacienții care au prezentat consultații la departamentul de urgență și la Centrul de Otrăvire Scoțian între 2000 și 2008. Scott Med J. 2009 Nov;54(4):3-6. [PMID: 20050298]

ANTIDEPRESIVE TRICICLICE ȘI ALTE

Antidepresivele triciclice și compușii înrudiți se numără printre cele mai periculoase medicamente atunci când sunt utilizate în supradoze suicidare. Aceste medicamente au proprietăți anticolinergice și deprimante cardiace (blocarea canalelor de sodiu asemănătoare chinidinei). Antidepresivele triciclice au efecte cardiotoxice deprimante ale membranei mai pronunțate decât fenotiazinele.

Antidepresivele mai noi, cum ar fi trazodona, fluoxetina, citalopramul , paroxetina, sertralina, bupropiona, venlafaxina și fluvoxamina, nu sunt înrudite chimic cu antidepresivele triciclice și, de obicei, nu au efecte cardiotoxice similare cu cele ale chinidinei. Cu toate acestea, în caz de supradozaj, acestea pot provoca convulsii, precum și sindrom serotoninergic (vezi secțiunea de mai sus despre Inhibitorii de Monoaminooxidază).

► Manifestări clinice

Semnele de intoxicație severă pot apărea brusc și fără avertisment la 30 până la 60 de minute după o supradoză de agenți triciclici. Efectele anticolinergice includ midriază, tahicardie, uscăciunea gurii, înroșirea feței, spasme musculare și scăderea peristaltismului. Efectele cardiotoxice asemănătoare chinidinei includ lărgirea intervalului QRS (>0,12 s; Fig. 38-2), aritmii ventriculare, bloc atrioventricular și hipotensiune arterială. De asemenea, a fost descrisă o deviație spre dreapta a ultimilor 40 ms ai complexului QRS. Prelungirea intervalului QT a fost raportată cu citalopram și venlafaxină. În intoxicația foarte severă, convulsiile și coma sunt frecvente. Hipertermia care pune viața în pericol rezultă din status epilepticus și afectarea transpirației induse de efectul anticolinergic. Printre medicamentele mai noi, bupropiona și venlafaxina sunt asociate cu un risc mai mare de convulsii.

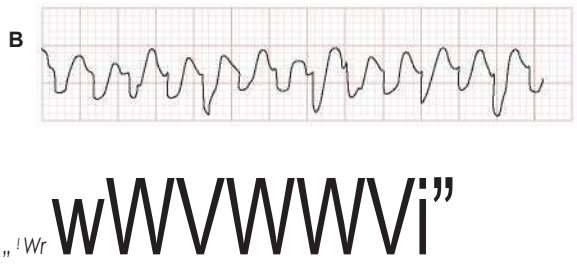
Diagnosticul trebuie suspectat la orice persoană cu supradozaj și efecte secundare anticolinergice, în special dacă există lărgirea intervalului QRS sau convulsii. În intoxicația cu majoritatea antidepresivelor triciclice, intervalul QRS este un predictor mai fiabil al severității intoxicației decât nivelul seric al medicamentului.

Sindromul serotoninergic trebuie suspectat atunci când un pacient care ia inhibitori ai recaptării serotoninei prezintă agitație, delir, hiperactivitate musculară și febră.

► Tratament

A. Măsuri de urgență și de sprijin

Pacienții trebuie observați timp de cel puțin 6 ore; spitalizarea este indicată la toți cei care prezintă dovezi de



▲ **Figura 38-2.** Aritmii cardiace după supradozajul cu antidepresive triciclice. **A:** Conducerea intraventriculară întârziată produce prelungirea intervalului QRS (0,18 s). **B** și **C:** Tahicardie supraventriculară cu lărgire progresivă a complexelor QRS, imită tahicardia ventriculară. (Reprodus cu permisiunea lui Benowitz NL, Goldschlager N. Tulburări cardiace la pacientul toxicologic. În: Haddad LM, Winchester JF [eds.] *Managementul clinic al intoxicației și supradozajului de medicamente*. Ediția a 3-a. Saunders/Elsevier, 1998.)

efecte anticolinergice (de exemplu, delir, midriază, tahicardie) sau semne de cardiotoxicitate (vezi paragrafele anterioare).

Se administrează cărbune activ și se ia în considerare lavajul gastric dacă ingerarea este recentă și abundentă (vezi p. 1503). Toate aceste medicamente au un procent ridicat de legare la țesuturi, iar hemodializa nu este eficientă în eliminarea lor.

B. Tratament specific

Efectele cardiotoxice, de deprimare a sodiului, ale antidepresivelor triciclice răspund uneori la o încărcare rapidă cu bicarbonat de sodiu (50 până la 100 mEq intravenos). Bicarbonatul de sodiu eliberează o încărcătură mare de sodiu care ameliorează depresia canalelor dependente de sodiu. Inversarea acidozei este, de asemenea, probabil să aibă efecte benefice la acest loc. PH-ul trebuie menținut între 7,45 și 7,50. Alcalinizarea nu promovează excreția antidepresivelor triciclice. Prelungirea intervalului QT sau torsada vârfurilor sunt aproape întotdeauna tratate cu magneziu intravenos sau cu creșterea frecvenței cardiace cu stimulator cardiac. Pentru unele antidepresive triciclice au fost dezvoltați anticorpi Fab, dar aceștia rămân experimentali.

Sindromul serotoninergic ușor poate fi tratat cu benzodiazepine și întreruperea tratamentului cu antidepresiv. Cazurile moderate răspund la ciproheptadină (4 mg oral sau prin sondă gastrică la fiecare oră, timp de trei sau patru doze). Hipertermia severă trebuie tratată cu paralizie neuromusculară și intubație endotraheală, pe lângă măsurile externe de răcire.

Agrawal P și colab. Supradozaj cu antidepresive triciclice. J Emerg Med. 2008 Apr;34(3):321-5. [PMID: 18296006]
White N și colab. Supradoze de antidepresive suicidare: o analiză comparativă în funcție de tipul de antidepresiv. J Med Toxicol. Decembrie 2008; 4(4):238-50. [PMID: 19031375]

39 Cáncer

Patricia A. Cornett, MD
Tiffany O. Dea, PharmD

Principalele caracteristici ale acestui capitol sunt aspectele clinice ale cancerului, inclusiv cauzele și prevenirea acestuia; stadializarea ; diagnosticul și tratamentul celor mai frecvente tipuri de cancer; și identificarea și tratamentul complicațiilor cancerului. Pentru informații suplimentare, consultați site-urile web ale *Institutului Național al Cancerului* (NCI) la www.cancer.gov/cancerinformation , ale *Societății Americane de Oncologie Clinică* la www.asco.org și ale *Rețelei Naționale Cuprinzătoare de Cancer* (NCCN) la www.nccn.org . Aceasta din urmă oferă recomandări detaliate, bazate pe dovezi, pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer, precum și ghiduri pentru detectarea tumorilor și terapia adjuvantă. Pentru o prezentare generală a oncologiei, consultați *Medscape Hematology/Oncology* (www.medscape.com).

► Cauze

Cancerul este a doua cauză principală de deces în Statele Unite. În 2009, au fost diagnosticate 1.479.350 de cazuri de cancer, iar 562.340 de persoane au murit din cauza acestei boli. Pe baza ratelor de cancer stabilite între 2003 și 2005, peste 40% dintre persoanele născute astăzi vor fi diagnosticate cu cancer la un moment dat în viață. Tabelul 39-1 enumeră cele mai frecvente 10 tipuri de cancer la bărbați și femei, în funcție de localizarea lor.

Cu toate acestea, incidența cancerului atât la bărbați, cât și la femei a scăzut. În 2008, *Societatea Americană de Cancer* , NCI și *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* au raportat că incidența tuturor cancerelor la ambele sexe a scăzut cu 0,8% anual între 1999 și 2005. La bărbați, această incidență a scăzut cu 1,8% anual între 2001 și 2005, în mare parte datorită scăderii incidenței celor mai frecvente trei tipuri de cancer (de prostată, pulmonar și colorectal). La femei, incidența a scăzut cu 0,6% anual între 1998 și 2005 din cauza reducerii prevalenței a două dintre cele mai frecvente trei tipuri de cancer (de sân și colorectal). Incidența celui de-al treilea cel mai frecvent cancer (pulmonar) a rămas stabilă.

În ultimii 20 de ani, scăderea incidenței cancerului a dus la o scădere a ratei mortalității prin cancer. Dintre cele 15 tipuri principale de cancer, 10 au prezentat rate ale mortalității mai mici. Doar cancerul esofagian la bărbați, cancerul pancreatic la femei și carcinomul hepatocelular atât la bărbați, cât și la femei au înregistrat o creștere a mortalității. Această scădere a mortalității a fost observată la toate grupurile etnice și rasiale, cu excepția indienilor nord-americani și a nativilor din Alaska.

Scăderea frecvenței și mortalității prin cancer reflectă implementarea cu succes a unui program cuprinzător de prevenire, detectare și tratament.

► Factori de risc modificabili

Tutunul este cea mai frecventă cauză prevenibilă de deces prin cancer. Se estimează că cel puțin 30% din decesele cauzate de cancer din Statele Unite sunt direct legate de consumul de tutun. Aproximativ 440.000 de decese cauzate de cancer în Statele Unite și 4,8 milioane de decese cauzate de cancer la nivel mondial sunt atribuite direct abuzului de tutun. Există dovezi clare care leagă cel puțin 15 tipuri de cancer de consumul de tutun. Cea mai notabilă legătură este identificată în cancerul pulmonar, care este cel mai frecvent cancer non-dermatologic; peste 90% din cazurile de cancer pulmonar apar la fumători. Orice măsură de reducere a cancerului trebuie să înceapă prin reducerea semnificativă, dacă nu chiar eliminarea, a fumatului.

Măsurile de combatere a fumatului trebuie să se concentreze atât asupra individului, cât și asupra societății. Renunțarea la fumat, - concentrată pe individ, ar trebui să înceapă cu sfatul medicului. Sfaturile simple și concise din partea unui medic permit obținerea unei rate de renunțare la fumat de 10 până la 20%. Alte abordări complementare includ consiliere mai intensivă, terapia de substituție a nicotinei cu plasturi, gumă de mestecat sau pastile și medicamente eliberate pe bază de rețetă, cum ar fi bupropionul sau vareniclina. Poate că un fenomen mai fascinant, cu potențialul de a influența ratele de renunțare, este influența interacțiunilor sociale asupra deciziei unui fumător de a renunța la fumat. De exemplu, analiza *Studiului Framingham Heart* a arătat că, dacă un soț/o soție renunță la fumat, probabilitatea ca partenerul/partenera acestuia/aceasta să continue obiceiul scade cu 67%, iar dacă un prieten renunță la fumat, probabilitatea de renunțare scade cu 36%.

Dintr-o perspectivă societală, numeroase inițiative au fost implementate pentru a descuraja în mod activ fumatul . Legile statale și locale care reglementează fumatul în restaurante, la locul de muncă și în alte locuri publice au dus la o scădere a consumului de tutun. De asemenea, publicitatea anti-fumat constantă a contribuit la renunțarea la fumat. Principalii destinatari ai acestor mesaje sunt copiii; 80% dintre fumători au început înainte de vârsta de 18 ani. Prin urmare, prevenirea apariției dependenței în rândul acestei populații vulnerabile trebuie să fie o prioritate.

Tabelul 39-1. Cele mai frecvente 10 tipuri de cancer în Statele Unite la bărbați și femei (toate rasele).

Categorie	Bărbați (766.130 de cazuri în total)	Procent	Femei (713.220 de cazuri în total)	Procent
1	Prostată	25	Mamă	27
2	Plămân și bronhii	15	Plămân și bronhii	14
3	Colon și rect	10	Colon și rect	10
4	Tractul urinar	7	Corpul uterin	6
5	Limfom	5	Limfom	5
6	Melanom	5	Tiroida	4
7	Rinichi și pelvis renal	5	Melanom	4
8	Leucemie	3	Rinichi și pelvis renal	3
9	Cavitatea bucală	3	Ovar	3
10	Pancreas	3	Leucemie	3
	Alte site-uri	19	Alte site-uri	21 de ani

Informații obținute de la *Societatea Americană de Cancer,* 2009.

Există semne încurajatoare cu privire la succesul controlului tutunului . Prevalența fumatului în rândul adulților din SUA, conform *Sondajului Național de Sănătate din 2008,* este de 20,6%, indicând o scădere semnificativă față de vârful din 1955 de 57% în rândul bărbaților și vârful din 1965 de 34% în rândul femeilor, dar încă mult sub obiectivul „ *Healthy People 2010"* de <12%. Pentru informații suplimentare despre tehnicile de renunțare la fumat, consultați Capitolul 1.

Pentru americanii care nu consumă tutun, factorii de risc cei mai modificabili sunt nutriția și activitatea fizică. Studiile epidemiologice sugerează că dietele bogate în fructe și legume reduc riscul de tumori gastrointestinale maligne, inclusiv cele ale esofagului, stomacului și colonului. Consumul excesiv de alcool este asociat cu un risc crescut de cancer la nivelul capului și gâtului, precum și de cancer esofagian și hepatic. În cele din urmă, supraponderalitatea este legată de mai multe tumori maligne, cum ar fi cancerul de sân și uterin la femei și cancerul colorectal, esofagian și renal atât la bărbați, cât și la femei. Este important de menționat că pierderea în greutate poate reduce riscul acestor tipuri de cancer.

Punerea în scenă

Cel mai frecvent sistem de stadializare la momentul diagnosticului este sistemul TNM (Tumoră, *Ganglioni* , Metastaze) (vezi www.cancerstaging.org). *Comitetul American Comun pentru Cancer* (AJCC) a stabilit și a publicat regulile pentru stadializarea anumitor tipuri de cancer. Elementele utilizate pentru stadializare includ dimensiunea tumorii și nivelul de invazie (T); absența sau prezența și extinderea afectării ganglionilor limfatici (N); și prezența sau absența metastazelor sistemice (M). Odată ce stadiul TNM este determinat, se atribuie un stadiu general: stadiul I, II, III sau IV. Stadializarea clinică utilizează examenul fizic, testele de laborator, studiile imagistice și rezultatele biopsiei.

SINDROMURI PARANEOPLAZICE

În general, manifestările clinice ale cancerului sunt secundare - compresiei exercitate de tumora în creștere, infiltrarea sau depunerea metastazelor tumorale în diverse organe ale corpului sau anumite simptome generalizate. Printre problemele generale

În unele cazuri, stadializarea patologică se bazează pe rezultatele intervenției chirurgicale. Alte clasificări sunt utilizate pentru anumite tipuri de cancer, cum ar fi sistemul de stadializare Ann Arbor pentru limfoame.

Există și alte caracteristici ale cancerului care nu se reflectă în stadiul TNM și care pot fi utilizate ca un alt indicator prognostic. Caracteristicile patologice observate în examinarea histologică sistematică a unor tipuri de cancer sunt foarte importante; de exemplu, scorul Gleason pentru cancerul de prostată și malignitatea sarcoamelor. De asemenea, se pot efectua unele teste speciale pe probe pentru a stabili prognosticul și tratamentul; câteva exemple includ nivelurile de estrogen și progesteron și prezența sau absența *HER2/neu* pentru cancerul de sân. Analiza cromozomială, efectuată acum în mod curent la pacienții cu afecțiuni hematologice și crucială pentru definirea prognosticului , este uneori utilă la persoanele cu tumori solide. De exemplu, la un pacient cu carcinom de origine primară necunoscută, descoperirea unei anomalii pe cromozomul 12 prezice un răspuns la chimioterapie și un prognostic mai bun. În viitor, pe măsură ce căile oncogenezei și relațiile dintre mutații, tratament și prognostic sunt mai bine definite, analiza pentru identificarea modificărilor cromozomiale și a produselor oncogene va fi utilizată din ce în ce mai mult în clinică.

observate la mulți pacienți cu cancer metastatic avansat sau diseminat se numără anorexia, starea generală de rău, pierderea în greutate și uneori febra. Aceste caracteristici trebuie luate în considerare la evaluarea unui pacient cu o boală nediagnosticată. Cu excepția cazului unei tumori funcționale, cum ar fi una dintre glandele endocrine, simptomele generale ale cancerului sunt de obicei nespecifice și constau în slăbiciune, anorexie și pierdere în greutate. Termenul paraneoplazic se referă la caracteristicile unei boli care sunt considerate secundare efectelor îndepărtate ale unui cancer, care nu pot fi atribuite proprietăților invazive sau metastatice directe ale cancerului și a cărei cauză este considerată a fi un efect hormonal sau metabolic aberant care nu a fost observat la echivalentul sănătos al țesutului canceros. În sindroamele paraneoplazice, caracteristicile clinice imită cele ale unei tulburări endocrine, metabolice, hematologice sau neuromusculare primare. În prezent, mecanismele unor astfel de efecte la distanță sunt clasificate în trei grupe: 1) efecte cauzate de un produs tumoral (de exemplu, sindromul carcinoid, producția ectopică de hormoni); 2) efecte ale distrugerii țesutului sănătos de către tumoră (de exemplu, hipercalcemie cu metastaze osteolitice); și 3) efecte prin mecanisme necunoscute. În sindroamele paraneoplazice cu producție ectopică de hormoni, țesutul tumoral secretă hormonul care provoacă sindromul. Hormonii ectopici secretați de neoplasme sunt adesea prohormoni cu o greutate moleculară mai mare decât cei secretați de celulele endocrine sănătoase, mai diferențiate. Se presupune că această producție ectopică de hormoni în celulele canceroase este secundară activării genelor din celulele maligne care sunt suprimate în țesutul normal echivalent și în majoritatea celulelor somatice. În plus, factorii de creștere autocrini secretați de celulele neoplazice generează sindroame paraneoplazice. Unul dintre tipurile de cancer cel mai frecvent asociate cu sindroamele paraneoplazice este cancerul pulmonar cu celule mici.

Sindroamele paraneoplazice sunt importante din punct de vedere clinic din următoarele motive:

1) Uneori, acestea însoțesc un neoplasm relativ mic și oferă medicului o indicație timpurie a prezenței unor tipuri de tumori.

2) Efectele metabolice sau toxice ale sindromului constituie adesea un pericol mai urgent pentru viața pacientului decât cancerul subiacent (de exemplu, hipercalcemie, hiponatremie).

3) Tratamentul eficient al tumorii trebuie să fie însoțit de rezoluția sindromului paraneoplazic, în timp ce recurența cancerului este adesea precedată de revenirea simptomelor generalizate. În unele cazuri, răspunsul rapid la chimioterapia citotoxică exacerbează pentru scurt timp sindromul paraneoplazic în timpul lizei tumorale (de exemplu, hiponatremie cu excreție inadecvată de hormon antidiuretic). În alte cazuri, mecanisme complet diferite induc un complex de simptome identic (de exemplu, hipercalcemie). Un singur sindrom, cum ar fi hipercalcemia, poate fi secundar diverșilor factori umorali, inclusiv secreția de precursori sau omologi ai hormonului paratiroidian, un factor de activare a osteoclastelor (limfotoxine), factorul de creștere transformant ***alfa*** sau prostaglandine. Tratamentul antitumoral eficient aproape întotdeauna restabilește nivelurile normale de calciu seric.

Tabelul 39-2 enumeră principalele sindroame paraneoplazice și secrețiile endocrine legate de cancerele funcționale.

TIPURI DE CANCER

CANCERUL PULMONAR

Sunny Wang, doctor în medicină

CARCINOM BRONHOGENIC

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Tuse nou apărută sau modificarea tusei cronice.
- Dispnee, hemoptizie, anorexie, pierdere în greutate.
- Nodul sau masă mărită; infiltrat persistent, atelectazie sau revărsat pleural la radiografiile toracice sau la tomografia computerizată.
- Date citologice sau histologice ale cancerului pulmonar în spută, revărsat pleural sau probe bioptice.

Informații generale

Cancerul pulmonar este principala cauză de deces legată de cancer la ambele sexe. În Statele Unite, în 2009, *Societatea Americană de Cancer* a raportat 219.440 de diagnostice noi și 159.390 de decese cauzate de cancer pulmonar, reprezentând aproape 15% din totalul diagnosticelor noi de cancer și 28% din totalul deceselor cauzate de cancer. În prezent, mai mulți americani mor din cauza cancerului pulmonar decât din cauza cancerului colorectal, de sân și de prostată la un loc. Cancerul pulmonar a fost o boală care a fost raportată - imediat până la utilizarea pe scară largă a țigărilor fabricate în secolul al XX-lea. Astăzi, legătura cauzală dintre țigări și cancerul pulmonar a fost stabilită prin studii epidemiologice și identificarea agenților cancerigeni din fumul de tutun, precum și prin analiza efectelor acestora asupra oncogenelor specifice exprimate în această boală.

Fumatul cauzează peste 90% din cazurile de cancer pulmonar . În anii 1990, mortalitatea prin cancer pulmonar a scăzut la bărbați, în timp ce a crescut la femei, conturând unul dintre tiparele de schimbare a fumatului în ultimii 30 de ani (Capitolul 1). Alți factori de risc din mediul înconjurător pentru dezvoltarea acestei tulburări includ expunerea la fumul de țigară pasiv, gazul radon (în minerii de uraniu și în zonele în care radiul din sol provoacă o poluare semnificativă a aerului din interior), azbestul (un risc de 60 până la 100 de ori crescut la fumătorii expuși la azbest), metalele (arsenic, crom, nichel, oxid de fier) și agenții cancerigeni industriali (bisclorometil eter). A fost recunoscută o predispoziție familială la cancerul pulmonar. Anumite boli sunt asociate cu un risc crescut de cancer pulmonar, inclusiv fibroza chistică, boala pulmonară obstructivă cronică și sarcoidoza. Cancerele pulmonare primare secundare sunt mai frecvente la pacienții care supraviețuiesc cancerului pulmonar inițial.

Vârsta medie la diagnosticarea cancerului pulmonar este de 71 de ani; este rar la persoanele sub 40 de ani; după diagnosticare , aproape 41% dintre pacienți supraviețuiesc un an. Rata relativă combinată actuală de supraviețuire la cinci ani pentru toate stadiile cancerului pulmonar este de 16%, puțin mai bună decât cea de 13% pentru cancerele pulmonare diagnosticate în anii 1970 și 1980.

Peste 90% din cazurile de cancer pulmonar primar sunt cauzate de cinci tipuri histologice de carcinom bronhogenic. **Carcinomul cu celule scuamoase** (20% din cazuri) își are originea în epiteliul bronșic, de obicei ca o masă intraluminală, sesilă sau polipoidă, situată central. Tumorile cu celule scuamoase sunt mai predispuse la hemoptizie și sunt cel mai adesea diagnosticate prin citologie din spută. Acestea se răspândesc local și pot fi însoțite de limfadenopatie hilară și lărgire mediastinală la radiografia toracică. Adenocarcinomul **(35** % până la 40% din cazuri) apare în glandele mucoase sau, în cazul **carcinomului bronhoalveolar** (2% din cazuri), din orice celulă epitelială din interiorul sau distal de bronhiolele terminale. Adenocarcinoamele se prezintă de obicei ca noduli sau mase periferice. Carcinomul bronhoalveolar se răspândește intraalveolar și poate apărea ca un infiltrat sau ca noduli pulmonari unici sau multipli. **Carcinoamele macrocitare** (3 până la 5% din cazuri) cuprind un grup eterogen de tumori oarecum nediferențiate, care au în comun celule mari și nu se încadrează în alte categorii; aproape întotdeauna au timpi de dublare rapizi și o evoluție clinică agresivă. Se prezintă ca mase centrale sau periferice. Între 20 și 25% din cazuri corespund unor tumori care nu sunt mai bine diferențiate la examenul patologic decât un carcinom nespecific. **Carcinomul cu celule mici** (10 până la 15% din cazuri) este o tumoră de origine bronșică care începe în mod caracteristic central și se infiltrează prin alveole.

Exces sau sindrom hormonal	Cancer pulmonar Nu microcitar	Cancer pulmonar microcitar	Cancer de mamă	Carcinom de celule renal	Cancer suprarenale	Carcinom hepatocelular	Cancere al/a/ale aparat digestiv	Mielom multiplu	Limfom	Timomă	Cancer de prostată	Cancer ova ri co	Coriocarcinom	Cancerele de celule germinativ
Endocrin														
Hipercalcemie														
Sindromul Cushing														
Hipoglicemie														
Secreția de gonadotropine														
Hipertiroidism														
Hematologic														
Eritrocitoză														
Aplazie eritroidă pură														
Coagulopatie														
Tromboflebită														
Neurologic														
Sindroame miastenice Lambert-Eaton														
Sindromul cerebelos subacut														
Neuropatie periferică senzoriomotorie														
Síndrome del hombre rígido														
Dermatológicos														
Dermatomiositis	++	++	+				+					+		
Acantosis nigricans	+		+				++				+			
Fiebre				++		++			++	+				
Osteoartropatía hipertrófica	++													

+, se ha publicado cierta relación; ++, relación sólida.
SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

submucoasă pentru a provoca îngustarea sau obstrucția bronhiei fără o masă luminală izolată. Anomaliile hilare și mediastinale sunt frecvente pe radiografiile toracice.

În scopuri de stadializare și tratament, carcinomul bronhogenic este împărțit în cancer pulmonar cu celule mici (SCLC) și alte patru tipuri, denumite convenabil cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC). Această clasificare practică reflectă diferitele cursuri clinice și opțiuni de tratament. SCLC este predispus la diseminare hematogenă precoce. Rezecția chirurgicală este rareori fezabilă și are o evoluție foarte agresivă, cu o supraviețuire mediană (fără tratament) de șase până la 18 săptămâni. Cele patru categorii histologice care alcătuiesc NSCLC se răspândesc mai lent. Acestea pot fi vindecate în stadiile incipiente după rezecție și aproape întotdeauna răspund similar la chimioterapie, deși cercetările actuale au arătat că chimioterapia poate fi adaptată la tipuri histologice specifice de NSCLC.

► Manifestări clinice

Cancerul pulmonar este simptomatic la 75 până la 90% dintre pacienți în momentul diagnosticării. Tabloul clinic depinde de tipul și localizarea tumorii primare, de amploarea răspândirii locale și de prezența metastazelor la distanță și a oricăror sindroame paraneoplazice.

A. Semne și simptome

Între 55% și 90% dintre pacienții diagnosticați recent cu cancer pulmonar prezintă anorexie, pierdere în greutate sau astenie. Până la 60% dintre acești pacienți au o tuse nou apărută sau o modificare a tusei cronice; 6% până la 31% au hemoptizie; iar 25% până la 40% se plâng de durere, fie durere toracică nespecifică, fie durere cauzată de metastaze osoase la nivelul vertebrelor, coastelor sau pelvisului. Răspândirea locală poate provoca obstrucție endobronșică cu atelectazie și pneumonie distală de obstrucție, revărsat pleural (12% până la 33%), modificări ale vocii (afectarea nervului laringian recurent), sindromul venei cave superioare (obstrucția venei cave superioare cu angorjări venoase supraclaviculare) și sindromul Horner (ptoză și mioză ipsilaterală, anhidroză datorată afectării ganglionului cervical inferior și a lanțului simpatic paravertebral). Metastazele la distanță către ficat sunt însoțite de astenie și pierdere în greutate. Metastazele cerebrale (10% în NSCLC, mai frecvente în adenocarcinom, 20 până la 30% în SCLC) se pot manifesta cu cefalee, greață, vărsături, convulsii, amețeli sau alterarea stării mentale.

Sindroamele paraneoplazice sunt modele puțin înțelese de disfuncție organică, legate de efectele imune sau secretorii ale neoplasmelor. Astfel de sindroame apar la 10 până la 20% dintre pacienții cu cancer pulmonar și pot preceda, însoți sau apărea după diagnosticare. Nu indică întotdeauna o boală metastatică. Între 10 și 15% dintre pacienții cu carcinom pulmonar cu celule mici au sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic, iar 10% dintre cei cu carcinom cu celule scuamoase au hipercalcemie. Clubbing-ul se observă la până la 20% dintre pacienți la momentul diagnosticării (Fig. 6-47). Alte sindroame paraneoplazice frecvente includ creșterea producției de ACTH, anemia, hipercoagulabilitatea, neuropatia periferică și sindromul miastenic Eaton-Lambert. Este important să se recunoască acesta din urmă, deoarece tratamentul tumorii primare ameliorează sau rezolvă adesea simptomele chiar și atunci când afectarea malignă nu este vindecabilă.

B. Date de laborator

Diagnosticul cancerului pulmonar se bazează pe examinarea unui țesut sau a unei probe citologice. Citologia sputei este foarte - specifică, dar insensibilă; acuratețea este mai mare atunci când leziunile sunt prezente în căile respiratorii centrale. La pacienții cu revărsate pleurale maligne, toracocenteza (sensibilitate 50 până la 65%) poate fi utilizată pentru a stabili diagnosticul. Atunci când examinarea citologică a unei probe suficiente (50 până la 100 ml) de lichid pleural nu stabilește diagnosticul, această tehnică trebuie repetată o dată. Aproximativ 30% din probele secunde relevă rezultate pozitive atunci când prima este negativă. Dacă rezultatele sunt în continuare negative, toracoscopia este preferabilă biopsiei pleurale oarbe. Aspirația cu ac fin a ganglionilor limfatici supraclaviculari sau cervicali palpabili stabilește adesea diagnosticul. Markerii tumorali serici nu sunt nici suficient de sensibili, nici specifici pentru a contribui la diagnostic.

Bronhoscopia cu fibră optică permite vizualizarea căilor respiratorii majore, periajul pentru citologie al leziunilor vizibile sau spălarea segmentelor pulmonare cu evaluare citologică a specimenelor, biopsia directă a anomaliilor endobronșice, biopsia transbronșică oarbă a parenchimului pulmonar sau a nodulilor periferici și biopsia prin aspirație cu ac fin a ganglionilor limfatici mediastinali. Precizia diagnostică variază considerabil (10% până la 90%) în funcție de dimensiunea și localizarea leziunii. Progresele recente includ bronhoscopia cu fluorescență, care îmbunătățește capacitatea de a identifica leziunile endobronșice precoce, și ecografia endoscopică transesofagiană, care permite o ghidare mai precisă a aspirației cu ac fin. Biopsia diagnostică prin aspirație transtoracică cu ac are o sensibilitate de 50% până la 97%. Atunci când tehnicile cu penetrare mai mică în corp nu oferă un diagnostic, sunt necesare mediastinoscopia, chirurgia toracoscopică video-asistată și toracotomia.

C. Imagistică

Aproape toți pacienții cu cancer pulmonar prezintă anomalii la radiografia toracică sau la tomografia computerizată. Aceste constatări sunt rareori specifice unui anumit diagnostic. Capitolul 9 descrie interpretarea constatărilor caracteristice în nodulii izolați.

D. Studii speciale

1. Stadializare. Este esențială atribuirea cu precizie a stadiului 1) pentru a oferi medicului informații care să ghideze tratamentul , 2) pentru a comunica pacientului informații precise despre prognosticul său și 3) pentru a standardiza criteriile de admitere pentru studiile clinice și a permite interpretarea rezultatelor.

Stadializarea NSCLC are două principii esențiale. În primul rând, cu cât boala este mai extinsă, cu atât prognosticul este mai rău ; în al doilea rând, rezecția chirurgicală oferă cea mai bună speranță de vindecare și poate singura realistă. Două sisteme integrate sunt utilizate în stadializarea NSCLC. **Sistemul internațional TNM** încearcă o descriere fizică a neoplasmului: T descrie dimensiunea și localizarea tumorii primare; N se referă la prezența și localizarea metastazelor ganglionare; iar M indică prezența sau absența metastazelor la distanță. Aceste stadii ale...

Tabelul 39-3. Rate aproximative de supraviețuire după tratamentul cancerului pulmonar.

Cancer pulmonar fără celule mici: supraviețuire medie la cinci ani după rezecție

Etapă	Clasificare clinică	Clasificare chirurgicală
IA (T1N0M0)	60%	74%
IB (T2N0M0)	38%	61%
IIA (T1N1M0)	34%	55%
IIB (T2N1M0, T3N0M0)	23%	39%
IIIA	9-13%	22%
IIIB [1]	3-12%	
IV [1]	4%	

Cancerul pulmonar cu celule mici: supraviețuirea după chimioterapie

Etapă	Supraviețuirea medie la 2 ani	Supraviețuirea mediană
Limitat	15-20%	14-20 de luni
Extinsă	< 3%	8-13 luni

„Indiferent de tratament, aproape niciodată nu sunt pacienți chirurgicali. Date din surse multiple. Modificate și reproduse cu permisiunea lui Reif MS și colab. Medicină bazată pe dovezi în tratamentul cancerului fără celule mici. Clin Chest Med. 2000;21:107."

Clasificările TNM sunt grupate în categorii prognostice (stadiile I până la IV) pe baza rezultatelor studiilor clinice. Această clasificare este utilizată pentru a ghida tratamentul. Mulți pacienți cu boală în stadiul I și II sunt vindecați prin intervenție chirurgicală. Pacienții cu boală în stadiul IIIB și IV nu beneficiază de această intervenție (Tabelul 39-3). Persoanele cu boală în stadiul IIIA prezintă o anomalie local invazivă care adesea beneficiază de rezecție în anumite circumstanțe.

În cazul cancerului cu celule mici (SCLC), stadializarea nu se face folosind sistemul TNM, deoarece se presupune că micrometastazele sunt prezente la momentul diagnosticului. SCLC este împărțit în două categorii: **boală limitată** (30%), când tumora este limitată la un singur hemitorace (inclusiv ganglionii limfatici mediastinali contralaterali); sau **boală extinsă (** 70%), dacă neoplasmul invadează dincolo de hemitorace (inclusiv revărsat pleural). Această schemă ghidează, de asemenea, tratamentul . Pacienții cu SCLC limitat beneficiază de radioterapie toracică pe lângă chimioterapie, iar radioterapia craniană profilactică poate fi utilă.

Pentru SCLC și NSCLC, stadializarea începe cu un istoric medical amănunțit și un examen fizic. Un examen complet este esențial pentru a exclude metastaze evidente la nivelul ganglionilor limfatici, pielii și oaselor. Un istoric medical detaliat este crucial deoarece starea funcțională a pacientului este un predictor puternic al progresiei bolii. Toți pacienții trebuie să fie supuși unei hemoleucograme complete; cuantificării electroliților, inclusiv calciului; măsurării creatininei; testelor funcției hepatice, inclusiv lactat dehidrogenază și albumină; și unei radiografii toracice. Evaluarea ulterioară depinde de rezultatele acestor teste. În general, screening-ul pacienților asimptomatici cu cancer pulmonar utilizând RMN-ul cerebral, imagistica osoasă cu radionuclizi și tomografia computerizată abdominală nu modifică prognosticul pacientului. Astfel de teste ar trebui direcționate către semne și simptome specifice.

Pacienții cu NSCLC pentru care se are în vedere intervenția chirurgicală necesită o evaluare meticuloasă pentru a-i identifica pe cei cu boală rezecabilă. Imagistica CT este cea mai importantă modalitate de stadializare a pacienților eligibili pentru rezecție. CT toracică permite definirea precisă a dimensiunii leziunilor parenchimatoase și identifică regiunile pulmonare atelectatice și revărsatele pleurale. Cu toate acestea, CT este mai puțin precisă în determinarea invaziei peretelui toracic (sensibilitate, 62%) sau a invaziei mediastinale (sensibilitate, 60-75%). Sensibilitatea și specificitatea CT pentru identificarea cancerului pulmonar cu metastaze ganglionare mediastinale sunt de 57% (49-66%), respectiv 82% (77-86%). Prin urmare, CT nu oferă informații definitive pentru stadializare. Cu toate acestea, acest lucru ajută în luarea deciziei de a continua rezecția tumorii primare și de a obține probe din mediastin în timpul toracotomiei (frecventă dacă nu există ganglioni limfatici >1 cm) sau de a utiliza TTNA, mediastinoscopia, ecografia esofagiană cu aspirație transesofagiană cu ac sau toracotomia limitată la biopsia suspiciunii de boală metastatică (frecventă când există ganglioni limfatici >1 până la 2 cm).

cu emisie de pozitroni (PET) cu 2-[^{18F}]fluoro-2-deoxiglucoză (FDG) este o modalitate importantă pentru identificarea focarelor metastatice în mediastin sau la distanță. Sensibilitatea și specificitatea PET pentru detectarea răspândirii mediastinale a cancerului pulmonar primar depind de dimensiunea ganglionilor limfatici mediastinali sau a maselor. Atunci când sunt prezenți doar ganglioni limfatici mediastinali de dimensiuni normale (<1 cm), sensibilitatea și specificitatea PET pentru afectarea ganglionilor limfatici sunt de 74%, respectiv 96%. Când CT arată ganglioni limfatici măriți (>1 cm), sensibilitatea și specificitatea sunt de 95%, respectiv 76%.

Din 2001, combinarea PET și CT a îmbunătățit stadializarea preoperatorie în comparație cu oricare dintre modalități singure. Mulți specialiști în cancerul pulmonar consideră imagistica prin fuziune PET-CT pe întregul corp mai utilă pentru confirmarea absenței metastazelor la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) care sunt eligibili pentru rezecție chirurgicală. Există dovezi că imagistica PET-CT reduce toracotomiile inutile, deoarece identifică metastazele mediastinale și la distanță la pacienții cu NSCLC. Dezavantajele imagisticii PET includ rezoluția limitată (mai puțin de 1 cm); consumul de FDG; disponibilitatea limitată; și rezultatele fals pozitive cauzate de sarcoidoză, tuberculoză sau infecții fungice.

2. Evaluare preoperatorie. Vezi capitolul 3.

3. Teste funcționale pulmonare. Mulți pacienți cu NSCLC au boală pulmonară cronică moderată sau severă, ceea ce crește riscul de complicații perioperatorii, precum și insuficiență pulmonară pe termen lung după rezecția pulmonară. Toți pacienții pentru care se are în vedere intervenția chirurgicală necesită spirometrie. În absența comorbidităților, persoanele cu funcție pulmonară adecvată (VEMS preoperator > 2 L) prezintă un risc scăzut de complicații în urma lobectomiei sau pneumonectomiei. Dacă VEMS este <2 L, VEMS post-rezecție trebuie estimat pe baza spirometriei preoperatorii și a cantității de plămân care trebuie îndepărtată; în boala obstructivă severă, scintigrafia cantitativă de perfuzie pulmonară îmbunătățește estimarea. Un VEMS post-rezecție pulmonară prezis >800 ml (sau >40% din VEMS prezis) este asociat cu o incidență scăzută a complicațiilor perioperatorii. Pacienții cu risc crescut includ cei cu un VEMS așteptat postoperator <700 ml (sau <40% din VEMS așteptat). La acești pacienți, precum și la cei cu spirometrie la limită, testul de efort cardiopulmonar este adesea util. Un consum maxim de oxigen (VO2) >15 ml/kg/min identifică pacienții cu o incidență acceptabilă de complicații și mortalitate. Pacienții cu un VO2 < 10 ml/kg/min au o rată a mortalității foarte ridicată după toracotomie. Hipoxemia și hipercapnia nu sunt predictori independenți ai rezultatului final.

4. Screening. Metoda optimă de screening pentru cancerul pulmonar la fumători rămâne neclară. Atât radiografiile toracice, cât

și analiza sputei sunt ineficiente. Studiile recente au încercat să evalueze rolul tomografiei computerizate toracice. Un studiu realizat de Bach și colab. a arătat că screeningul tomografic în anumite populații crește diagnosticul de cancer pulmonar, dar nu scade riscul bolii dacă aceasta este deja avansată și nici nu reduce mortalitatea. Cu toate acestea, cercetătorii de la *Programul Internațional de Acțiune pentru Cancerul Pulmonar în Timpul Incipient* au sugerat că tomografia computerizată toracică are un rol în screening. Astfel de studii subliniază cât de complexă și confuză poate fi analiza screeningului pentru cancerul pulmonar. În prezent, nu există date suficiente pentru a recomanda utilizarea tomografiei computerizate toracice pentru screeningul cancerului pulmonar la fumători. *Studiul Național de Screening Pulmonar* este un studiu multicentric sponsorizat de *Institutul Național al Cancerului* pentru a determina dacă utilizarea tomografiei computerizate helicoidale cu doze mici pentru detectarea cancerului pulmonar la fumătorii înrăiți actuali sau foști fumători îmbunătățește mortalitatea în această populație. Informațiile sunt disponibile la http://www.cancer.gov/NLST/ .

► Tratament

A. Carcinom fără celule mici

Un tratament pentru NSCLC fără rezecție este puțin probabil. Prin urmare , tratamentul inițial al pacientului este determinat de răspunsurile la două întrebări: 1) Este rezecția chirurgicală completă fezabilă din punct de vedere tehnic? 2) Dacă este posibil, poate pacientul tolera operația cu morbiditate și mortalitate acceptabile? Caracteristicile clinice care împiedică rezecția completă includ metastaze extratoracice sau revărsat pleural malign sau invazia tumorală a inimii, pericardului, vaselor mari, esofagului, nervului laringian sau frenic recurent, traheei, carinei principale sau ganglionilor limfatici mediastinali contralaterali. În consecință, pacienții cu boală în stadiul I și II sunt tratați cu rezecție chirurgicală atunci când este posibil. Se recomandă ca persoanele cu cancer în stadiul II și, eventual, un subgrup al celor cu cancer în stadiul IB, să primească chimioterapie adjuvantă. Pacienții cu boală în stadiul IIIA au rezultate slabe atunci când sunt tratați doar cu rezecție. Aceștia ar trebui trimiși la protocoale multimodale, inclusiv chimioterapie și radioterapie. La pacienții în stadiul IIIB, chimioterapia și radioterapia combinate îmbunătățesc supraviețuirea. Pacienții eligibili în stadiul IIIB care sunt supuși rezecției după tratamentul multimodal au demonstrat o supraviețuire pe termen lung și pot fi vindecați. Pacienții în stadiul IV primesc chimioterapie sau îngrijiri paliative în funcție de simptome sau ambele (vezi mai jos).

Tehnica chirurgicală determină rezultatul. *Grupul de Studiu Nord-American al Cancerului Pulmonar* a efectuat un studiu prospectiv pe pacienți cu cancer pulmonar în stadiul IA, repartizați aleatoriu pentru a fi supuși lobectomiei sau rezecției limitate. O rată de trei ori mai mare de recurență locală a fost identificată în grupul cu rezecție limitată ($P = 0,008$), împreună cu o tendință către o mortalitate generală mai mare (creștere cu 30%, $P = 0,08$) și o mortalitate prin cancer (creștere cu 50%, $P = 0,09$) comparativ cu pacienții supuși lobectomiei. Datele privind rezultatele pentru compararea chirurgiei toracoscopice video-asistate (VATS) cu toracotomia tradițională sunt insuficiente. Radioterapia după rezecție îmbunătățește izolarea locală, dar nu și supraviețuirea.

Pacienții cu cancer pulmonar primar de dimensiuni reduse, în stadiu incipient, care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală din cauza altor boli grave sau a contraindicațiilor chirurgicale, pot fi eligibili pentru radiochirurgie stereotactică sau radioterapie. Chirurgia stereotactică, care utilizează fascicule multiple de radiații convergente, neparalele, permite administrarea unei doze relativ mari de radiații către o țintă mică, bine definită. În astfel de cazuri, este potrivită trimiterea la un medic radio-oncolog. Pacienții cu boală local avansată (stadiile IIIA și IIIB) care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală au o supraviețuire îmbunătățită atunci când primesc chimioterapie și radioterapie concomitente, comparativ cu lipsa tratamentului, radioterapia singură sau chiar chimioterapia și radioterapia secvențiale.

Chimioterapia neoadjuvantă implică administrarea de medicamente chimioterapice înainte de intervenția chirurgicală sau radioterapie. Nu există un consens cu privire la impactul tratamentului neoadjuvant asupra supraviețuirii în NSCLC în stadiile I și II. Această terapie nu este recomandată în afara studiilor clinice. Tratamentul neoadjuvant este utilizat mai frecvent la unii pacienți cu boală în stadiul IIIA sau IIIB. Unele studii sugerează un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea. Acesta este încă un domeniu de cercetare activă.

Chimioterapia neoadjuvantă implică administrarea de medicamente antineoplazice după intervenție chirurgicală sau radioterapie. S-a demonstrat că regimurile care conțin cisplatină îmbunătățesc supraviețuirea, cel puțin în stadiul II al bolii și probabil la un subgrup de pacienți în stadiul IB. *Grupul de colaborare pentru evaluarea cisplatinei adjuvante pulmonare* a publicat o meta-analiză a celor mai mari cinci studii privind regimurile adjuvante pe bază de cisplatină. Autorii au raportat un beneficiu absolut de 5% în ceea ce privește supraviețuirea generală la cinci ani cu un regim dual care conține cisplatină după intervenția chirurgicală ($P = 0,005$) la pacienții cu boală cel puțin în stadiul II. Pentru pacienții cu stare funcțională precară *(scorul Eastern Cooperative Oncology Group* <2), nu există dovezi ale unui beneficiu de supraviețuire în cazul chimioterapiei adjuvante; de fapt, aceasta poate fi dăunătoare. Noile terapii țintite cu toxicitate mai mică se află în stadiul de studiu clinic, iar identificarea profilului de expresie genică pare promițătoare pentru definirea unui subgrup de pacienți care ar putea beneficia de tratamentul adjuvant.

Deși nu este curativă, multiple studii clinice au arătat că chimioterapia produce o creștere modestă a supraviețuirii generale și a stării funcționale la pacienții cu NSCLC în stadiul IIIB și IV, comparativ cu îngrijirea de susținere singură, cu o creștere mediană a supraviețuirii de la cinci luni la un interval de șapte până la 11 luni. Chimioterapia paliativă îmbunătățește, de asemenea, calitatea vieții și controlează simptomele; tratamentul de primă linie este un regim pe bază de platină. Regimurile duale pe bază de platină constau în cisplatină sau carboplatină (medicamente care se leagă de ADN pentru a forma aducti care inhibă sinteza și funcția acestuia) combinate cu un alt medicament, cum ar fi gemcitabina, un taxan, vinorelbina sau pemetrexed. Comparate în studiile de fază III pentru NSCLC avansat, aceste regimuri duale au demonstrat o eficacitate comparabilă cu profiluri de toxicitate variate. Abia recent cercetătorii au demonstrat că alegerea medicamentului chimioterapeutic poate fi adaptată la subtipul histologic de NSCLC. În cazul adenocarcinoamelor pulmonare și al carcinoamelor macrocitare, pacienții au prezentat o supraviețuire generală îmbunătățită atunci când sunt tratați cu un agent pe bază de platină plus pemetrexed (un inhibitor al enzimelor dependente de folat importante în sinteza purinelor și pirimidinelor). Pacienții cu carcinoame pulmonare cu celule scuamoase au o supraviețuire mai bună atunci când un medicament pe bază de platină este combinat cu gemcitabină (un analog de deoxicitidină care inhibă sinteza ADN-ului).

Terapiile țintite joacă un rol semnificativ în tratamentul NSCLC avansat. Studiile randomizate au arătat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea odată cu adăugarea de bevacizumab (un anticorp monoclonal împotriva factorului de creștere endotelial

vascular [VEGF]) la un regim dual standard pe bază de platină. Un studiu randomizat recent a arătat un beneficiu mic în ceea ce privește supraviețuirea odată cu adăugarea de cetuximab (un anticorp monoclonal împotriva receptorului factorului de creștere epidermal [EGFR]) la un regim dual pe bază de platină. Un alt agent țintit, erlotinib (un inhibitor al tirozin kinazei EGFR), a demonstrat o supraviețuire îmbunătățită ca tratament de linia a doua pentru NSCLC avansat și este foarte eficient la femei, nefumători și persoane de origine asiatică, precum și în cazurile cu caracteristici histologice de adenocarcinom și carcinom bronhoalveolar. Studiile moleculare arată că subiecții cu mutații EGFR au rate de răspuns semnificativ crescute la erlotinib, dar cei cu mutații K- *ras nu răspund și nu ar trebui să primească acest medicament. Cercetările în curs vizează o mai bună definire a rolului acestor compuși vizați, atât în* cancerele pulmonare avansate, cât și în cele în stadiu incipient .

B. Carcinom cu celule mici

Ratele de răspuns pentru SCLC la cisplatină și etopozidă sunt - excelente, cu o rată de răspuns de 80 până la 90% în cazul bolii în stadiu limitat (50 până la 60% răspuns complet) și o rată de răspuns de 60 până la 80% în cazul bolii în stadiu extins (15 până la 20% răspuns complet). Cu toate acestea, remisiile tind să fie scurte, cu o durată mediană de șase până la opt luni. Odată ce tumora recidivează, supraviețuirea mediană este de trei până la patru luni. Rata generală de supraviețuire la doi ani este de 20 până la 40% pentru boala în stadiu limitat și mai mică de 5% pentru boala în stadiu extins. Radioterapia toracică îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu SCLC în stadiu limitat și se administrează concomitent cu chimioterapia. Radioterapia toracică nu este benefică la pacienții cu boală extinsă, care ar trebui să primească singură chimioterapie. Pacienții cu SCLC au o rată ridicată de metastaze cerebrale, chiar și după un răspuns bun la chimioterapie, deoarece chimioterapia nu traversează bariera hematoencefalică. Radioterapia craniană profilactică scade incidența afectării sistemului nervos central și îmbunătățește supraviețuirea la persoanele cu boală în stadiu limitat care răspund la chimioterapie și, probabil, și la un subgrup de pacienți cu boală în stadiu extins care au avut deja un răspuns excelent la chimioterapie.

Ocazional, un ganglion limfatic periferic îndepărtat de la un pacient se dovedește a fi SCLC. Supraviețuirea la cinci ani după rezecția echivalenților SCLC în stadiul I și II este mai mare decât la pacienții tratați cu chimioterapie.

C. Tratament paliativ

Fotorezecția cu laser Nd:YAG este uneori efectuată pe tumorile centrale pentru a ameliora obstrucția endobronșică, a îmbunătăți dispneea și a controla hemoptizia. Radioterapia cu fascicul extern este, de asemenea, utilizată pentru a controla dispneea, hemoptizia, obstrucția endobronșică, durerea cauzată de metastazele osoase, sindromul de obstrucție a venei cave superioare și metastazele cerebrale simptomatice. Rezecția unei metastaze cerebrale *solitare* îmbunătățește calitatea vieții atunci când este combinată cu radioterapia și, dacă nu există dovezi ale altor metastaze, poate îmbunătăți supraviețuirea. Radiația intraluminală (brahiterapia) este o strategie alternativă pentru tumorile endobronșice. Sindroamele dureroase sunt foarte frecvente în boala avansată. Pe măsură ce pacienții se apropie de sfârșitul vieții, eforturile de a controla durerea sunt esențiale (vezi Capitolul 5). Consultarea sau trimiterea la un specialist în îngrijiri paliative este recomandată în boala avansată pentru a ajuta la gestionarea simptomelor și a facilita trimiterile către programele de îngrijiri paliative.

► Prognoză

Rata generală de supraviețuire la cinci ani pentru cancerul pulmonar este de aproximativ 15%. Factorii predictivi ai supraviețuirii includ tipul tumorii (SCLC sau NSCLC), stadiul neoplasmului și starea funcțională a pacientului, care include pierderea în greutate în ultimele șase luni. Aceștia sunt predictori independenți ai stadiilor incipiente și avansate ale bolii. Majoritatea datelor sugerează că nu există nicio diferență între cancerele pulmonare fără celule mici atunci când sunt ajustate în funcție de stadiu și starea funcțională.

Colegiul American al Medicilor Pneumologi; Comitetul pentru Politici de Sănătate și Știință. Diagnosticul și gestionarea cancerului pulmonar. Ghiduri ACCP bazate pe dovezi. Chest. Ianuarie 2003;123(1 Suppl): DG, 1S-337S. [PMID: 12527560]

Bach PB și colab. Screeningul prin tomografie computerizată și rezultatele cancerului pulmonar . JAMA. 7 martie 2007;297(9):953-61. [PMID: 17341709]

Bach PB și colab. Screening pentru cancerul pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP (ediția a II-a). Chest. Septembrie 2007; 132(3 Suppl):69S-77S. [PMID: 17873161]

Black WC și colab. Screeningul CT pentru cancerul pulmonar: ne afundăm în confuzie? JAMA. 7 martie 2007;297(9):995-7. [PMID: 17341714]

Collins BT și colab. Radiochirurgie radicală CyberKnife cu urmărire tumorală: un tratament eficient pentru cancerul pulmonar fără celule mici, inoperabil, stadiul I, periferic mic. J Hematol Oncol. 17 ianuarie 2009;2(1):1. [PMID: 19149899]

Fischer B și colab. Stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu PET-CT combinat. N Engl J Med. 2009 iulie 2;361(1):32-39. [PMID: 19571281]

Henschke CI și colab. Investigatorii Programului Internațional de Acțiune pentru Cancerul Pulmonar în Stadiu Precoce. Supraviețuirea pacienților cu cancer pulmonar în stadiul I detectat la screening-ul CT. N Engl J Med. 26 octombrie 2006; 355(17):1763-71. [PMID: 17065637]

Hiraoka M și colab. Radioterapia stereotactică corporală (SBRT) pentru cancerul pulmonar în stadiu incipient. Cancer Radiother. 2007 ian.-feb.; 11(1—2):32—5. [PMID: 17158081]

Jemal A și colab. Statistici privind cancerul, 2009. CA Cancer J Clin. Iulie-august 2009; 59(4):225-49. [PMID: 19474385]

Jett JR și colab. Tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici, stadiul IIIB: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP (ediția a 2-a). Chest. 2007 sept.;132(3 Suppl):266S-276S. [PMID: 17873173]

Miller VA și colab. Caracteristicile moleculare ale carcinomului bronhioloalveolar și adenocarcinomului, subtipul de carcinom bronhioloalveolar, prezic răspunsul la erlotinib. J Clin Onc. 2008 Mar 20;26(9):1472-8. [PMID: 18349398]

Pignon JP și colab. Evaluarea adjuvantului pulmonar cu cisplatină: o analiză centralizată realizată de Grupul de colaborare LACE. J Clin Oncol. 20 iulie 2008;26(21):3552-9. [PMID: 18506026]

Pirker R și colab. Echipa studiului FLEX. Cetuximab plus chimioterapie la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (FLEX) avansat: un studiu clinic randomizat, deschis, de fază III. Lancet. 2 mai 2009;373(9674): 1525-31. [PMID: 19410716]

Ries LAG și colab. (ed.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, Institutul Național al Cancerului. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/ , pe baza datelor SEER transmise în noiembrie 2007, publicate pe site-ul web SEER, 2008.

Sandler A și colab. Paclitaxel-carboplatină singur sau cu bevacizumab pentru - cancerul pulmonar fără celule mici. N Engl J Med. 14 decembrie 2006;355(24):2542-50. [PMID: 17167137]

Scagliotti GV și colab. Studiu de fază III care compară cisplatină plus gemcitabină cu cisplatină plus pemetrexed la pacienți netratați anterior cu chimioterapie, cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiu avansat. J Clin Oncol. 20 iulie 2008; 26(21):3543-51. [PMID: 18506025]

Shepherd FA și colab. Erlotinib în cancerul pulmonar fără celule mici tratat anterior . N Engl J Med. 14 iulie 2005;353(2):123-32. [PMID: 16014882]

Slotman B și colab. Iradiere craniană profilactică în cancerul pulmonar cu celule mici extins. N Engl J Med. 16 august 2007;357(7): 664-72. [PMID: 17699816]

METASTAZE PULMONARE

Metastazele pulmonare rezultă din răspândirea unei tumori maligne extrapulmonare prin vasele sau canalele limfatice sau prin extensie directă. Aproape toate cancerele pot metastaza la plămâni, de obicei prin artera pulmonară și se prezintă de obicei ca noduli multipli sau mase pe radiografia toracică. Diagnosticul diferențial radiografic al nodulilor pulmonari multipli include, de asemenea, malformația arteriovenoasă pulmonară, abcesul pulmonar, infecția granulomatoasă, sarcoidoza, nodulii reumatoizi și granulomatoza Wegener. Metastazele pulmonare se găsesc la 20% până la 55% dintre pacienții care decedează din cauza diferitelor tumori maligne. Aproape toate sunt intraparenchimatoase. Metastazele endobronșice apar la mai puțin de 5% dintre cei care decedează din cauza cancerelor non-pulmonare; cele mai probabile neoplasme primare sunt carcinoamele de rinichi, sân, colon și col uterin și melanomul malign. Cancerele de cap și gât cu afectare extinsă a ganglionilor limfatici cervicali inferiori prezintă un risc de 30% de metastaze la distanță; jumătate dintre aceste metastaze sunt localizate în plămâni.

Carcinomatoza limfangitică indică implicarea difuză a rețelei limfatice pulmonare de către cancerul pulmonar primar sau metastatic, posibil ca urmare a răspândirii tumorii la limfatice prin capilarele pulmonare. **Embolizarea tumorii** din cancerul extrapulmonar (adenocarcinom renal și hepatocelular, coriocarcinom) este o cale mai puțin frecventă de diseminare a tumorii la plămâni. Cancerul metastatic se poate prezenta și cu revărsat pleural malign.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele sunt rare, dar includ tuse, hemoptizie și, în cazuri avansate, dispnee și hipoxemie. Simptomele depind de localizarea tumorii primare.

B. Date de laborator

Diagnosticul cancerului pulmonar secundar se stabilește prin identificarea unei tumori primare. Atunci când se suspectează orice cancer primar - de exemplu, cancer mamar, tiroidian, testicular, colorectal sau de prostată - pentru care există un tratament specific, trebuie solicitate studii adecvate. În consecință, un nivel crescut al antigenului specific prostatei (PSA) indică cancer de prostată, un nivel crescut al antigenului carcinoembrionar (CEA) sugerează cancer colorectal sau pancreatic, în timp ce nivelurile crescute ale gonadotropinei corionice umane (hCG) și alfa-fetoproteinei (AFP) sugerează cancer testicular. În funcție de circumstanțele clinice, trebuie solicitate anumite studii imagistice (vezi mai jos). Dacă istoricul inițial, examenul fizic și studiile nu relevă locul tumorii primare, este recomandat să se concentreze atenția asupra plămânului, deoarece biopsiile obținute prin bronhoscopie, biopsie percutană cu ac sau toracotomie pot stabili diagnosticul histologic și pot sugera cel mai probabil cancer primar. Uneori, studiile citologice ale lichidului pleural sau biopsia ajută la stabilirea diagnosticului. Citologia sputei este rareori utilă.

Când examenul histologic inițial nu stabilește un diagnostic primar, trebuie efectuată colorare imunohistochimică pe specimenul de biopsie. De exemplu, colorarea PSA și tireoglobulină sunt foarte specifice pentru cancerul de prostată, respectiv tiroidian. Factorul de transcripție tiroidian 1 (TTF-1) este relativ specific pentru adenocarcinomul pulmonar primar, deși este pozitiv și pentru SCLC și carcinomul tiroidian. Un adenocarcinom care are un rezultat negativ pentru TTF-1 este puternic sugestiv pentru un cancer non-pulmonar primar. Colorarea pozitivă pentru receptorul de estrogen (ER) și receptorul de progesteron (PR) sugerează cancerul mamar primar. În cele din urmă, modelul de colorare pentru citokeratina 7 și 20 ajută, de asemenea, la indicarea unui diagnostic primar.

C. Imagistică

Radiografiile toracice prezintă de obicei densități sferice multiple cu margini clare. Dimensiunea leziunilor metastatice variază de la câțiva milimetri (densități miliare) până la tumori mari. Aproape toate au un diametru mai mic de 5 cm. Leziunile sunt aproape întotdeauna bilaterale, situate în pleură sau subpleură și sunt cele mai frecvente în regiunile inferioare. Cavitația sugerează un carcinom scuamos; calcificarea sugerează osteosarcom. Răspândirea limfangitică și prezența unui nodul pulmonar solitar sunt prezentări radiografice mai puțin frecvente ale metastazelor pulmonare. Radiografia toracică convențională este mai puțin sensibilă decât CT pentru detectarea metastazelor pulmonare. La femei, mamografia trebuie luată în considerare, cu excepția cazului în care mamografia a fost efectuată recent, pentru a depista un posibil cancer mamar. CT-ul toracic, abdominal și pelvisian poate dezvălui locul unei tumori primare și ajută la determinarea fezabilității rezecției chirurgicale a metastazelor pulmonare. PET este, de asemenea, util în identificarea-

► Tratament

Odată ce diagnosticul este pus, tratamentul constă în cel corespunzător neoplasmului primar și oricăror complicații pulmonare. Rezecția chirurgicală a unui nodul pulmonar *solitar este adesea prudentă* la pacienții cu cancer extrapulmonar actual sau anterior. Rezecția locală a uneia sau mai multor metastaze pulmonare este fezabilă la câțiva pacienți bine selectați cu diverse sarcoame și carcinoame (sân, testicular, colon și rinichi). Rezecția chirurgicală trebuie luată în considerare numai dacă tumora primară este sub control, dacă pacientul prezintă un risc chirurgical favorabil, dacă este posibilă îndepărtarea întregii tumori metastatice, dacă nu există alternative non-chirurgicale și dacă nu există metastaze în alte părți ale corpului. Contraindicațiile relative pentru rezecția metastazelor pulmonare includ: 1) melanom malign primar; 2) necesitatea pneumonectomiei; și 3) afectarea pleurală. Datele din *Registrul Internațional al Metastazelor Pulmonare* raportează o rată generală de supraviețuire la cinci ani de 36% și o rată de supraviețuire la zece ani de 26% după rezecția completă a metastazelor pulmonare. Pacienții care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală, dar au metastaze pulmonare solitare sau limitate, pot fi eligibili pentru radiochirurgie stereotactică, radioablație sau crioterapie. Pentru pacienții cu boală progresivă, îngrijirea paliativă atentă este esențială (Capitolul 5).

Avdalovic M și colab. Manifestări toracice ale tumorilor maligne non-pulmonare comune la femei. Clin Chest Med. 2004 iunie;25(2):379-90. [PMID: 15099897]

Kondo H și colab. Tratamentul chirurgical pentru tumorile maligne metastatice. Metastaze pulmonare: indicații și rezultate. Int J Clin Oncol. 2005 Apr; 10(2): 81-5. [PMID: 15864692]

MEZOTELIOM

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Durere toracică unilaterală, non-pleuritică și dispnee.

► Istoric îndepărtat (> 20 de ani) de expunere la cele mai bune.

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

► Revărsat pleural sau îngroșare pleurală, sau ambele, la radiografiile toracice.

► Celule maligne în lichidul pleural sau biopsie tisulară .

► Informații generale

Mezotelioamele sunt tumori primare care își au originea în stratul superficial al pleurei (80% din cazuri) sau în peritoneu (20% dintre pacienți). Aproape 75% dintre mezotelioamele pleurale sunt tumori difuze (de obicei maligne), în timp ce restul de 25% sunt mase localizate (aproape întotdeauna benigne). Numărul bărbaților este mai mare decât cel al femeilor într-un raport de 3:1. Studii multiple au confirmat asocierea dintre **mezoteliomul pleural malign** și expunerea la azbest (în special crocidolit). Riscul pe viață al mezoteliomului pleural malign la lucrătorii cu azbest este de aproximativ 10%. Dintre pacienții cu mezoteliom malign, 60% până la 80% raportează un istoric de expunere la azbest. Perioada de latență dintre expunere și debutul simptomelor variază de la 20 la 40 de ani. Medicul trebuie să se intereseze despre expunerea la azbest în urma muncii în mine, fabrici, șantiere navale, izolații, garnituri de frână, construcții și demolări de clădiri, materiale pentru acoperișuri și diverse produse din azbest (țevi, textile, vopsele, țigle, garnituri, panouri). Deși fumatul crește semnificativ riscul de carcinom bronhogen la lucrătorii care lucrează cu azbest și agravează azbestoza, nu există nicio legătură între fumat și mezoteliom.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Vârsta medie de debut a simptomelor de mezoteliom pleural malign este de aproximativ 60 de ani și include debutul insidios al dispneei, durerii toracice non-pleuritice și pierderii în greutate. Constatările examenului fizic includ senzație de matitate la percuție, diminuarea sunetelor respiratorii și, în unele cazuri, senzație de hiatus digital.

B. Date de laborator

Lichidul pleural este exudativ, adesea hemoragic. Testele citologice ale lichidului pleural sunt frecvent negative. Biopsia VATS este aproape întotdeauna necesară pentru a obține o probă adecvată pentru diagnosticul histologic. Variantele histologice ale mezoteliomului pleural malign sunt epiteliale (50-60%), sarcomatoide (10%) și bifazice (30-40%). Deoarece diferențierea dintre afecțiunile inflamatorii benigne și adenocarcinomul metastatic poate fi dificilă, colorarea imunohistochimică este importantă pentru confirmarea diagnosticului. Mezoteliomul epitelial are un rezultat pozitiv pentru pankeratină, calretinină, keratină 5/6 și WT1 și negativ pentru markeri epiteliali precum CDA, MOC-31, TTF-1, CD15 și B72.3 (aproape întotdeauna sunt necesari trei). În cazurile dificile, este necesară microscopia electronică pentru confirmarea diagnosticului.

C. Imagistică

Anomaliile radiografice constau în îngroșarea nodulară, neregulată, unilaterală a pleurei, precum și în grade variabile de revărsat pleural unilateral. Șaizeci la sută dintre pacienți au afectare pleurală dreaptă, în timp ce doar 5% au afectare bilaterală. Poate fi prezentă scolioză spre partea laterală a leziunii. Tomografia computerizată ajută la demonstrarea gradului de afectare pleurală.

Complicații

Mezoteliomul pleural malign progresează rapid, tumora răspândindu-se pe suprafața pleurală și afectând pericardul , mediastinul și pleura contralaterală. În cele din urmă, tumora se poate extinde la ganglionii limfatici și organele abdominale. Durerea progresivă și dispneea sunt caracteristice. Invazia locală a structurilor toracice poate provoca sindromul venei cave superioare, răgușeală, sindromul Horner, aritmii și disfagie. Sindroamele paraneoplazice asociate cu mezoteliomul includ trombocitoza, anemia hemolitică, coagularea intravasculară diseminată, hipercalcemia și tromboflebita migratoare.

► Tratament

Chirurgia, radioterapia, chimioterapia și combinațiile acestor metode sunt încercate, dar aproape întotdeauna nu reușesc. Pleurectomia și decorticarea (îndepărtarea chirurgicală a pleurei și pericardului de la vârful plămânului până la diafragmă) reprezintă o tehnică chirurgicală ce poate fi eficientă în controlul revărsatului pleural malign. Studiile efectuate la instituții individuale au arătat o posibilă îmbunătățire a supraviețuirii atunci când se adaugă chimioterapie adjuvantă, dar acest lucru nu a fost încă confirmat în studiile randomizate de fază III. Unii chirurgi preferă o strategie triplă de pneumonectomie extrapleurală, radioterapie adjuvantă și chimioterapie, argumentând că aceasta prelungește supraviețuirea la câțiva pacienți bine selectați. Pneumonectomia extrapleurală este o procedură chirurgicală radicală care include îndepărtarea plămânului ipsilateral, a pleurei parietale și viscerale, a pericardului și a majorității hemidiafragmului. Cu toate acestea, date limitate despre pneumonectomia extrapleurală provin din studii retrospective și serii de cazuri, în care pacienții sunt mai tineri, au boală în stadiu incipient, un tip histologic epitelial și nu afectează ganglionii limfatici extrapleurali. În cazurile avansate care nu pot fi rezecate, chimioterapia paliativă cu cisplatină și pemetrexed poate prelungi supraviețuirea și îmbunătăți calitatea vieții. Alte scheme alternative de chimioterapie includ cisplatină cu gemcitabină sau scheme pe bază de antracicline. Drenajul revărsatului pleural, pleurodeza, radioterapia și chiar rezecția chirurgicală oferă beneficii paliative unor pacienți.

► Prognoză

Majoritatea pacienților decedează din cauza insuficienței respiratorii și a complicațiilor răspândirii locale. Supraviețuirea mediană de la debutul simptomelor variază de la patru luni în cazul bolii extinse până la 16 luni când boala este localizată. Supraviețuirea la cinci ani este mai mică de 5%. Tumorile predominant sarcomatoide sunt mai rezistente la tratament și au un prognostic mai slab, cu o supraviețuire mediană de mai puțin de un an. Caracteristicile prognostice negative includ stare generală slabă, histologie non-epitelială, sex masculin, afectarea ganglionilor limfatici, creșterea lactat dehidrogenazei, leucocitoză, hemoglobină scăzută și trombocitoză.

Cameron RB. Pneumonectomia extrapleurală este tratamentul chirurgical preferat în terapia multimodală a mezoliomului pleural : con Argument. Ann Surg Oncol. 2007 Apr;14(4):1249-53. [PMID: 17066226]

Edwards JG și colab. Factori prognostici pentru mezoteliomul malign la 142 de pacienți: validarea sistemelor de scor prognostic CALGB și EORTC. Thorax. 2000 sept.;55(9):731-5. [PMID: 10950889]

Maziak DE și colab. Programul Cancer Care Ontario în îngrijire bazată pe dovezi Grupul de pacienți cu boli de cancer pulmonar. Tratamentul chirurgical al mezoteliomului pleural malign: o analiză sistematică și un rezumat al dovezilor. Cancer pulmonar. Mai 2005;48(2): 157-69. [PMID: 15829316]

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

Martino D și colab. Integrarea abordărilor multimodale în gestionarea - mezoteliomului pleural malign. Clin Lung Cancer. Martie 2004; 5(5):290-8. [PMID: 15086967]

O'Reilly KM și colab. Boli pulmonare asociate cu azbestul. Am Fam Physician. 1 martie 2007;75(5):683-8. [PMID: 17375514]

Tsiouris A și colab. Mezoteliom pleural malign: concepte actuale în tratament. Nat Clin Pract Oncol. 2007 iunie;4(6):344-52. [PMID: 17534390]

Volgezang NJ și colab. Studiu de fază III privind pemetrexed în combinație cu cisplatină versus cisplatină administrată în monoterapie la pacienți cu - mezoteliom pleural malign. J Clin Oncol. Iulie 2003;21(14):2636-44. [PMID: 12860938]

West SD și colab. Tratamentul mezoteliomului pleural malign. Clin Chest Med. 2006 iunie;27(2):335-54. [PMID: 16716822]

CANCERE HEPATOBILIARE

Lawrence S. Friedman, medic

CARCINOM HEPATOCELULAR

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► În țările occidentale, este de obicei o complicație a cirozei.

► Caracteristicile distinctive la CT și RMN, precum și nivelul ridicat de fetoproteină *a serică* , pot evita necesitatea unei biopsii pentru confirmare.

► Informații generale

Neoplasmele hepatice maligne care își au originea în celulele parenchimatoase se numesc carcinoame hepatocelulare; cele care apar în celulele ductale se numesc colangiocarcinom.

Carcinoamele hepatocelulare sunt asociate cu ciroza în 80% din cazuri. Ratele de incidență au crescut rapid (dublându-se din 1978) în Statele Unite și în alte țări occidentale, probabil datorită prevalenței crescânde a cirozei cauzate de hepatita cronică C și steatohepatita non-alcoolică. În țările occidentale, factorii de risc pentru carcinomul hepatocelular la persoanele cu ciroză cunoscută includ sexul masculin, vârsta >55 de ani (deși a existat o creștere a numărului de cazuri la persoanele mai tinere), etnia asiatică sau hispanică, o rudă de gradul întâi cu boala, supraponderalitatea, obezitatea, diabetul zaharat, hipotiroidismul (la femei), infecția cu VHC, rezultatele pozitive pentru HBsAg și anti-HBc, timpul de protrombină <75% din control, numărul scăzut de trombocite și saturația serică crescută a transferinei. În Africa și în cea mai mare parte a Asiei, hepatita B are o importanță etiologică deosebită, în timp ce în țările occidentale și Japonia, hepatita C (în special genotipul 1b și uneori în combinație cu infecția „ocultă" cu VHB) și ciroza alcoolică sunt cei mai frecvenți factori de risc. Alte asocieri includ hemocromatoza (și posibil *statutul de purtător de C282Y),* expunerea la aflatoxină (legată de *mutația genei TP53), deficitul* de antiprotează- α_1 (antitripsină α_1) și tirozinemia. La pacienții cu sindrom metabolic, carcinomul hepatocelular poate apărea din adenoame hepatice în absența cirozei. Doveledele unei asocieri cu utilizarea prelungită a contraceptivelor orale sunt neconcludente. Consumul de cafea și, la diabetici, utilizarea statinelor par să aibă un efect protector.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Carcinomul hepatocitar poate să nu fie suspectat până când starea unui pacient cirotic anterior stabil nu se deteriorează. Simptomele asociate includ cașexia, slăbiciunea și pierderea în greutate. Apariția bruscă a ascitei, care poate fi sanguinolentă, sugerează tromboză a venei porte sau hepatice cauzată de tumoră sau hemoragie cauzată de tumora necrotică.

Examenul fizic poate releva hepatomegalie la sensibilitate ridicată, uneori cu o masă palpabilă. În Africa, tabloul tipic la pacienții tineri este o masă abdominală cu expansiune rapidă. Auscultația poate releva o suflare peste tumoră sau o frecare atunci când procesul se extinde la suprafața ficatului.

B. Date de laborator

Testele de laborator indică leucocitoză, spre deosebire de leucopenia adesea observată la pacienții cu ciroză. Anemia este frecventă, dar la până la o treime dintre pacienți, hematocritul poate fi normal sau crescut din cauza producției de eritropoietină de către tumoră. O constatare frecventă este o creștere bruscă și susținută a fosfatazei alcaline serice la un individ anterior stabil. HBsAg se găsește într-o proporție mare de cazuri în zonele endemice, în timp ce în Statele Unite, anti-HCV se observă în până la 40% din cazuri. Nivelurile de alfa-fetoproteină ***sunt*** crescute la până la 70% dintre persoanele cu carcinom hepatocelular din țările occidentale (deși sensibilitatea este mai mică la persoanele de culoare, iar nivelurile nu sunt crescute în prezența carcinomului hepatocelular fibrolamelar). Cu toate acestea, creșterile sunt observate frecvent și la pacienții cu hepatită cronică. Nivelurile serice de des-gama-carboxi-protrombină sunt crescute la până la 90% dintre pacienții cu carcinom hepatocelular, dar pot fi crescute și la persoanele cu deficit de vitamina K, hepatită cronică și cancer metastatic. Glicoforma L3 a alfa-fetoproteinei (AFP-L3) este în curs de investigare și este puțin probabil să fie sensibilă pentru carcinomul hepatocelular incipient. Examinarea citologică a lichidului de ascită rareori relevă celule maligne.

C. Imagistică

Studiile imagistice preferate pentru determinarea localizării și vascularizației tumorii sunt tomografia computerizată helicoidală multifază și RMN-ul cu substanță de contrast. Leziunile mai mici de 2 cm pot fi uneori dificil de caracterizat. Captarea leziunii în faza arterială, urmată de hipointensitate tardivă („spălare"), este foarte specifică pentru carcinomul hepatocelular. Ecografia este mai puțin sensibilă și dependentă de operator, dar este utilizată pentru detectarea nodulilor hepatici la persoanele cu risc crescut. Ecografia cu substanță de contrast are o sensibilitate și o specificitate similare cu tomografia computerizată helicoidală în faza arterială, dar spre deosebire de tomografia computerizată și RMN, nu permite imagistica întregului ficat pe durata foarte scurtă a fazei arteriale. În unele cazuri, ecografia endoscopică poate fi utilă. PET este în prezent în curs de investigare.

D. Biopsie hepatică și stadializare

Biopsia hepatică este diagnostică, deși există riscul de răspândire a tumorii de-a lungul tractului acului (1 până la 3%) și poate fi amânată dacă studiile imagistice și nivelurile de alfa-fetoproteină sunt diagnostice (de exemplu, alfa-fetoproteină >200 ng/ml și o leziune hipervasculară >2 cm la imagistica unui ficat cirotic) sau dacă este planificată rezecție chirurgicală. Stadializarea bazată pe clasificarea TNM include următoarele definiții: T0: fără dovezi ale unei tumori primare; T1: neoplasm solitar fără invazie vasculară; T2: tumoră

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

solitară cu invazie vasculară sau tumori multiple, niciuna mai mare de 5 cm; T3: tumori multiple mai mari de 5 cm sau o tumoră care implică o ramură majoră a venei porte sau hepatice; și T4: tumori care invadează direct organe contigue pe lângă vezica biliară sau cu perforarea peritoneului visceral. De exemplu, sistemul de stadializare BCLC *(Barcelona Clinic Liver Cancer)* include stadiul Child-Turcotte-Pugh, stadiul tumoral și funcția hepatică și oferă avantajul combinării stadiului general cu modalitățile terapeutice preferate și o estimare a speranței de viață.

► Detectare și prevenire

La pacienții cu hepatită cronică B sau ciroză cauzată de VHC sau alcool, se recomandă monitorizarea dezvoltării carcinomului hepatocelular. Deși măsura standard este testarea alfa-fetoproteinei și ecografia la fiecare șase luni, valoarea screening-ului pentru alfa-fetoproteină a fost pusă sub semnul întrebării din cauza sensibilității sale scăzute. CT și RMN sunt considerate prea scumpe pentru screening, dar sensibilitatea ecografiei pentru detectarea carcinomului hepatocelular precoce este de doar 63%. Riscul de carcinom hepatocelular la un pacient cu ciroză este de 3 până la 5% pe an. Diagnosticul de carcinom hepatocelular este stabilit (fără biopsie) pentru leziuni >2 cm atunci când creșterea caracteristică a vascularizației arteriale este demonstrată atât pe CT helicoidal, cât și pe RMN (sau pe oricare dintre acestea dacă concentrația serică de alfa-fetoproteină este >200 mg/L). Într-o populație de pacienți cu ciroză, peste 60% dintre nodulii cu diametrul <2 cm detectați la ecografia de screening s-au dovedit a fi carcinom hepatocelular. Programele de vaccinare în masă împotriva VHB în țările în curs de dezvoltare sunt în curs de desfășurare pentru a reduce ratele acestui neoplasm. Tratamentul cu succes al hepatitei C la persoanele cu ciroză scade riscul ulterior de carcinom hepatocelular.

► Tratament

Rezecția chirurgicală a carcinoamelor hepatocelulare solitare poate duce la vindecare dacă funcția hepatică este prezervată (clasa Child-Pugh A, posibil B) și nu există tromboză a venei porte. Rezecția hepatică laparoscopică a fost efectuată în unele cazuri. Tratamentul hepatitei virale cronice subiacente, chimioterapia adjuvantă și imunoterapia adaptivă pot reduce uneori ratele de recurență postoperatorie. Transplantul hepatic poate fi potrivit pentru tumorile mici, inoperabile la persoanele cu ciroză avansată, cu rate de supraviețuire la cinci ani raportate de până la 75%. Supraviețuirea fără recurență poate fi mai bună cu transplantul hepatic decât cu rezecția la pacienții cu ciroză bine compensată și tumori mici (o tumoră <5 cm sau trei sau mai puține tumori, fiecare <3 cm în diametru [criteriile Milan]). Pacienții cu carcinom hepatocelular în stadiul 2 primesc încă 22 de puncte în scorul *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) (Capitolul 16), ceea ce crește considerabil probabilitatea lor de a fi supuși unui transplant. Cu toate acestea, transplantul hepatic este adesea impracticabil din cauza lipsei de organe donate și, în aceste cazuri, se poate lua în considerare transplantul hepatic de la donator viu. Pacienții cu tumori mai mari (3 până la 5 cm), ***a- fetoproteină*** serică >455 ng/ml sau un scor MELD >20 au rate de supraviețuire foarte scăzute după transplant. Octreotida cu acțiune lungă, chimioterapia și terapia hormonală cu tamoxifen nu au demonstrat prelungirea supraviețuirii, dar chemoembolizarea arterială transcateter, chemoinfuzia arterială transcateter și radioembolizarea transarterială sunt paliative și pot prelungi supraviețuirea la pacienții cu o tumoră mare sau multifocală în absența răspândirii extrahepatice. Chemoinfuzia arterială transcateter și radioembolizarea transarterială sunt potrivite pentru pacienții cu tromboză a venei porte. Injecția cu alcool absolut, ablația cu radiofrecvență, crioterapia sau ablația cu microunde a tumorilor mici (<2 cm) pot prelungi supraviețuirea la persoanele neeligibile pentru rezecție; astfel de intervenții servesc ca o punte către transplantul hepatic. Ablația prin radiofrecvență este superioară injectării cu alcool pentru tumorile cu diametru mai mare de 2 cm și poate fi efectuată după chemoembolizarea arterială transcateter în unele cazuri. Sorafenibul (un inhibitor oral al multikinazei, kinazei Raf, VEGF și receptorilor factorilor de creștere derivați din trombocite [și alții]) prelungește supraviețuirea mediană, precum și intervalul de trei luni până la deteriorarea radiografică, la pacienții cu carcinom hepatocelular avansat. La acești pacienți, sorafenibul este tratamentul standard. Noi tehnici de chimioterapie și radioterapie („radioembolizare"), noi strategii biologice (de exemplu, bortezomib, un inhibitor al proteazomilor; agenți antiangiogeneză; alți inhibitori ai semnalizării factorilor de creștere; terapia genică) și strategii multimodale sunt în curs de investigare. Pentru pacienții a căror boală progresează în ciuda tratamentului sau care prezintă tumori avansate, invazie vasculară sau răspândire extrahepatică, eforturile meticuloase de îngrijire paliativă sunt esențiale (Capitolul 5). Acești pacienți pot prezenta dureri severe din cauza expansiunii capsulei hepatice de către tumoră și necesită eforturi concertate de gestionare a durerii, inclusiv utilizarea de opioide (Capitolul 5).

► Prognoză

În Statele Unite, ratele generale de supraviețuire la un an și, respectiv, la cinci ani pentru pacienții cu carcinom hepatocelular sunt de 23%, respectiv 5%. Ratele de supraviețuire la cinci ani cresc la 56% pentru pacienții cu boală localizată rezecabilă (T1, T2, unele T3 și T4M; N0, M0), dar sunt zero pentru pacienții cu tumori localizate inoperabile sau în stadiu avansat. Contrar opiniei populare, varianta fibrolaminară nu are un prognostic mai bun decât carcinomul hepatocelular convențional fără ciroză.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu carcinom hepatocelular trebuie îndrumați către un specialist.

► Când să se spitalizeze

- Complicații ale cirozei.
- Durere intensă.
- Rezecție și alte intervenții.

Cabibbo G și colab. Abordări multimodale pentru tratamentul carcinomului hepatocelular. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. Martie 2009;6(3): 159-69. [PMID: 19190599]

Marrero JA și colab. Alfa-fetoproteină, des-gamma carboxiprotrombină și alfa-fetoproteină legată de lectină în carcinomul hepatocelular incipient. Gastroenterologie. Iulie 2009;137(1):110-8. [PMID: 19362088]

Singal A și colab. Meta-analiză: supraveghere cu ultrasunete pentru carcinomul hepatocelular în stadiu incipient la pacienții cu ciroză. Aliment Pharmacol Ther. Iulie 2009;30(1):37-47. [PMID: 19392863]

Spangenberg HC și colab. Terapie țintită pentru carcinomul hepatocelular. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Iulie 2009;6(7):423-32. [PMID: 19488072]

CARCINOMUL CĂILOR BILIARE

BAZELE DIAGNOSTICULUI

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

► Se prezintă cu icter obstructiv, de obicei fără durere, adesea cu dilatarea arborelui biliar.

► Durerea este mai frecventă în carcinomul vezicii biliare decât în colangiocarcinom.

► Este posibilă detectarea unei vezici biliare de tip Courvoisier (dilatație).

► Diagnosticul se stabilește prin colangiografie cu biopsie și periaj pentru citologie.

► Informații generale

Carcinomul vezicii biliare apare la aproximativ 2% dintre toate persoanele care sunt supuse unei intervenții chirurgicale pentru o afecțiune a tractului biliar. Are o dezvoltare foarte lentă, iar diagnosticul este adesea pus pe neașteptate în timpul intervenției chirurgicale. Colelitiaza (adesea calculi mari, simptomatici) este

Carcinomul ductului biliar (colangiocarcinomul) reprezintă 3% din totalul deceselor cauzate de cancer în Statele Unite. Este cel mai frecvent la persoanele cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani, cu o ușoară predominanță masculină. Aproximativ 66% își au originea la confluența canalelor hepatice (tumori Klatskin) și 25% în canalul biliar extrahepatic distal; restul sunt de origine intrahepatică (periferică), iar frecvența lor a crescut semnificativ din anii 1970. Stadializarea este următoarea: T1, tumoră solitară fără invazie vasculară; T2, tumoră solitară cu invazie vasculară sau tumori multiple <5 cm; T3, tumori multiple mai mari de 5 cm sau care se extind într-o ramură majoră a venelor porte sau hepatice; T4, tumoră care invadează un organ adiacent (cu excepția vezicii biliare) sau cu perforarea peritoneului visceral; N1, metastaze la ganglionii limfatici regionali și M1, metastaze la distanță. Alte sisteme de stadializare iau în considerare extinderea tumorii, mucoasa vasculară și atrofia lobilor hepatici. Incidența raportată a carcinomului la persoanele cu chisturi coledociene a fost mai mare de 14% pe parcursul a 20 de ani și se recomandă excizia chirurgicală. Există o incidență mai mare la persoanele cu adenom al ductului biliar, papilomatoză biliară, boala Caroli, anastomoză bilioenterică și colită ulcerativă, în special la cele cu colangită sclerozantă primară; ciroză biliară, diabet zaharat, hipertiroidism, pancreatită cronică, consum excesiv de alcool și expunere anterioară la Thorotrast, un mediu de contrast. În Asia de Sud-Est, hepatolitiaza și infecția ductului biliar cu helminți *(Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini)* sunt asociate cu colangită cronică și un risc crescut de colangiocarcinom. Infecția cu virusul hepatitei C, ciroza, infecția cu HIV, steatohepatita non-alcoolică, diabetul zaharat, obezitatea și fumatul sunt factori de risc suplimentari pentru colangiocarcinomul intrahepatic.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cel mai frecvent și, de obicei, primul semn de obstrucție a sistemului biliar extrahepatic este icterul progresiv. La începutul carcinomului vezicii biliare, există de obicei durere în cadranul superior drept care iradiază spre spate, dar aceasta apare în stadiile ulterioare ale carcinomului tractului biliar. Anorexia și pierderea în greutate sunt adesea prezente, însoțite de febră și frisoane datorate colangitei. Foarte rar, apar hematemeze sau melenă din cauza eroziunii tumorale a unui vas de sânge (hemobilie). De asemenea, se poate forma o fistulă între sistemul biliar și organele adiacente. Evoluția este de obicei una de deteriorare rapidă, iar moartea survine în câteva luni.

Examenul fizic relevă icter sever. Se afirmă adesea că o vezică biliară palpabilă cu icter obstructiv reprezintă malignitate (legea lui Courvoisier); cu toate acestea , această generalizare clinică s-a dovedit a fi corectă doar în jumătate din cazuri. Hepatomegalia este de obicei prezentă secundar hipertrofiei unui lob hepatic neobstrucționat și este cel mai adesea însoțită de sensibilitate hepatică. Poate apărea ascită cu implanturi peritoneale. Pruritul și excoriațiile cutanate sunt frecvente.

aproape întotdeauna prezentă. Alți factori de risc includ infecția cronică a vezicii biliare cu *Salmonella typhi,* polipii vezicii biliare cu diametrul mai mare de 1 cm , calcificarea mucoasei vezicii biliare (vezică biliară de porțelan) și joncțiunea ductală pancreato-biliară anormală. Factorii genetici includ *mutațiile K- ras* și TP53. Manifestarea inițială poate fi diseminarea cancerului, prin extensie directă la ficat sau la suprafața peritoneală. Stadializarea TNM include următoarele stadii: Tis, carcinom *in situ* ; T1a, tumoră care invadează lamina propria; și T1b, neoplasm care invadează stratul muscular. T2, tumoră care invadează țesutul conjunctiv perimuscular, fără a se extinde dincolo de seroasă (peritoneu visceral) sau la ficat; T3, tumoră care perforează seroasa sau invadează direct ficatul sau un organ sau o structură adiacentă; T4, tumoră care invadează vena portă sau artera hepatică principală sau multiple organe sau structuri extrahepatice; N1, metastaze la ganglionii limfatici regionali și M1, metastaze la distanță.

B. Date de laborator

În cazurile de obstrucție biliară, testele de laborator arată predominant hiperbilirubinemie conjugată, cu niveluri totale de bilirubină serică cuprinse între 5 și 30 mg/100 ml. Există de obicei o creștere concomitentă a fosfatazei alcaline și a colesterolului seric. AST este normal sau doar ușor crescut. Un nivel ridicat de CA 19-9 poate ajuta la distingerea între colangiocarcinom și strictura biliară benignă (când nu este prezentă colangita).

C. Imagistică

Ecografia și tomografia computerizată trifazică helicoidală cu substanță de contrast pot evidenția o masă la nivelul vezicii biliare în carcinomul vezicii biliare și o masă intrahepatică sau dilatație biliară în carcinomul ductului biliar. tomografia computerizată poate evidenția, de asemenea, afectarea ganglionilor limfatici regionali și atrofia unui lob hepatic din cauza incluziunii vasculare cu hipertrofie compensatorie a lobului neafectat. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (CPRM) cu contrast cu gadoliniu permite vizualizarea întregului arbore biliar și detectarea invaziei vasculare; de asemenea, elimină necesitatea angiografiei și, în unele cazuri, a colangiografiei directe. Este procedura imagistică de elecție, dar uneori duce la substadializarea stricturilor hilare maligne. Caracteristicile RMN ale colangiocarcinomului intrahepatic par să difere de cele ale carcinomului hepatocelular, cu absența captării de contrast în primul, dar nu și în cel de-al doilea. În cazurile nedeterminate, PET poate identifica colangiocarcinoamele de până la 1 cm și metastazele în ganglionii limfatici sau ganglionii limfatici la distanță, dar pot apărea rezultate fals pozitive. Cele mai utile studii diagnostice înainte de intervenția chirurgicală sunt colangiopancreatografia transhepatică percutanată (PTC) sau colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) cu biopsie și specimene citologice, deși adesea se obțin rezultate fals negative cu biopsie și citologie. Analiza imaginilor digitale și hibridizarea fluorescentă *in situ* (FISH) a probelor citologice îmbunătățesc sensibilitatea. Ecografia endoscopică (EUS) cu aspirație cu ac fin a tumorilor, coledocoscopia și ecografia intraductală pot confirma diagnosticul de colangiocarcinom la pacienții cu stricturi biliare și constatări nedeterminate.

► Tratament

La pacienții tineri și apți, se poate încerca rezecția curativă dacă tumora este bine localizată. Rata de supraviețuire la cinci ani pentru carcinomul vezicii biliare localizat (stadiul 1, T1a, N0, M0) atinge 85% prin colecistectomie laparoscopică, dar scade la 60%, chiar și cu rezecție deschisă mai extinsă, dacă este prezentă invazia perimusculară (T2). Utilitatea rezecției radicale pentru tumorile T3 și T4 este discutabilă. Când rezecția tumorii în timpul laparotomiei nu este fezabilă, se poate efectua bypass enterobiliar (de exemplu, hepaticojejunostomie Roux-en-Y). Carcinomul ductului biliar regresează prin intervenție chirurgicală în mai puțin de 10% din cazuri. Când marginile de rezecție sunt negative, rata de supraviețuire la cinci ani poate ajunge până la 47% în colangiocarcinoamele intrahepatice, 41% în colangiocarcinomul hilar și 37% în colangiocarcinomul distal, dar rata mortalității perioperatorii poate ajunge la 10%. Paliația este posibilă prin plasarea unui stent metalic autoexpandabil printr-o abordare transhepatică endoscopică sau percutanată. Costul stentului metalic acoperit poate fi mai justificabil decât cel al celor neacoperite, deoarece oferă un risc mai mic de ocluzie a stentului, dar nu au fost asociate cu o supraviețuire mai lungă. În cazul tumorilor hilare, există controverse cu privire la plasarea unilaterală sau bilaterală a stentului. Stenturile din plastic sunt mai puțin costisitoare, dar mai predispuse la ocluzie decât cele metalice; sunt potrivite pentru pacienții cu o speranță de viață de doar câteva luni. La persoanele cu colangiocarcinom inoperabil, terapia fotodinamică combinată cu plasarea stentului prelungește supraviețuirea în comparație cu plasarea singură a stentului. Radioterapia poate ameliora durerea și poate contribui la decompresia biliară. Există un răspuns limitat la chimioterapie, de exemplu, cu gemcitabină. În general, prognosticul este slab; puțini pacienți supraviețuiesc mai mult de 12 luni după intervenția chirurgicală. Deși colangiocarcinomul este în general considerat o contraindicație pentru transplantul hepatic deoarece tumora recidivează rapid, au fost raportate rate de supraviețuire la cinci ani de 75% la pacienții cu colangiocarcinom în stadiul I și II care sunt supuși chimioradioterapiei și laparotomiei exploratorii urmate de transplant hepatic.

La pacienții a căror afecțiune progresează în ciuda tratamentului , eforturile meticuloase în îngrijirea paliativă sunt esențiale (Capitolul 5).

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu carcinom al tractului biliar trebuie îndrumați către un medic specialist.

► Când să se spitalizeze

- Obstrucție biliară.
- Colangită.

Blechacz B și colab. Colangiocarcinom: progrese în patogeneză, diagnostic și tratament. Hepatology. Iulie 2008;48(1):308-21. [PMID: 18536057]

Rimola J și colab. Colangiocarcinom în ciroză: absența eliminării substanței de contrast în fazele întârziate prin imagistica prin rezonanță magnetică evită diagnosticul greșit de carcinom hepatocelular. Hepatology. 2009 sept.;50(3):791-8. [PMID: 19610049]

Yachimski P și colab. Colangiocarcinom: istoric natural, tratament și strategii de supraveghere la pacienții cu risc crescut. J Clin Gastroenterol. 2008 Feb;42(2):178-90. [PMID: 18209589]

CARCINOMUL PANCREATIC ȘI ZONA PERIAMPOLARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Icter obstructiv (poate fi nedureros).

► Vezică biliară mărită (poate fi dureroasă).

► De obicei, durerea în abdomenul superior care iradiază spre spate, pierderea în greutate și tromboflebita sunt manifestări tardive.

► Informații generale

Carcinoamele care implică capul pancreasului, ampula lui Vater, canalul biliar distal comun și duodenul sunt considerate împreună, deoarece sunt adesea clinic imposibil de distins; carcinoamele pancreatice constituie mai mult de 90% dintre acestea. Cel mai frecvent neoplasm pancreatic este carcinomul. Aproape 75% se găsesc la nivelul capului și 25% la nivelul corpului și coada organului. Acestea reprezintă 2% din totalul cancerelor și 5% din decesele legate de cancer. Factorii de risc includ vârsta, consumul de tutun (considerat cauza în 20% până la 25% din cazuri), consumul excesiv de alcool, obezitatea, pancreatita cronică, radioterapia abdominală anterioară și antecedentele familiale. Ocazional, diabetul cu debut după vârsta de 45 de ani anunță dezvoltarea cancerului pancreatic. La pacienții diabetici, datele preliminare sugerează că utilizarea metforminului scade riscul, în timp ce utilizarea insulinei crește riscul de cancer pancreatic. Aproximativ 7 până la 8% dintre pacienții cu cancer pancreatic au antecedente familiale ale bolii la o rudă de gradul întâi, comparativ cu 0,6% dintre pacienții din grupul de control. Mutațiile punctuale în codonul 12 al oncogenei *K-ras* sunt identificate în 70 până la 100% din cazuri; inactivarea genei supresoare tumorale INK4A *pe* cromozomul 9, *TP53* pe cromozomul 17 și *MADH4 pe cromozomul 18 se găsește în 95%, 75% și respectiv 55% din cancerele pancreatice;* mutația genei paladin este, de asemenea, raportată ca fiind frecventă. În 5 până la 10% din cazuri, cancerul pancreatic face parte din mai multe sindroame ereditare, inclusiv cancerul mamar familial (purtătorii *de BRCA-2* au un risc de 7% pe viață de a dezvolta cancer pancreatic), pancreatita ereditară (*mutația PSS1), melanomul cutanat malign familial (* mutația *CDKN2A),* sindromul Peutz-Jeghers, ataxia-telangiectazia și cancerul colorectal ereditar nonpolipozic. Polimorfismele din genele pentru metilentetrahidrofolat reductază și timidilat sintază au fost, de asemenea, raportate ca fiind asociate cu cancerul pancreatic. Tumorile neuroendocrine reprezintă 1 până la 2% din neoplasmele pancreatice și sunt uneori funcționale (producând gastrină, insulină, glucagon, peptidă intestinală vasoactivă, somatostatină, hormon de eliberare a hormonului de creștere, hormon adrenocorticotrop și altele) sau nefuncționale. Nivelurile plasmatice de cronogranină A sunt crescute la 88% până la 100% dintre pacienți. Neoplasmele chistice reprezintă doar 1% din cancerele pancreatice, dar sunt importante deoarece sunt adesea confundate cu pseudochisturi. Un neoplasm chistic trebuie suspectat atunci când se observă o leziune chistică în pancreas fără antecedente de pancreatită. Cel puțin 15% din toate chisturile pancreatice sunt neoplasme. În timp ce chistadenoamele seroase (care reprezintă 32 până la 39% din neoplasmele chistice pancreatice și apar și la pacienții cu boala von Hippel-Lindau) sunt benigne, neoplasmele chistice mucinoase (definite prin prezența stromei ovariene) (10 până la 45%), neoplasmele mucinoase papilare intraductale (21 până la 33%), neoplasmele pseudopapilare solide (<5%) și tumorile chistice cu celule insulare (3 până la 5%) sunt maligne, deși prognosticul lor este mai bun decât cel al adenocarcinomului pancreatic, cu excepția

cazului în care neoplasmul este avansat local.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

În peste 70% din cazuri, durerea este prezentă, adesea vagă, difuză și localizată în epigastru sau în cadranul superior stâng atunci când leziunea este localizată în coada pancreasului. Radierea durerii în spate este frecventă și uneori predominantă. O poziție așezată, aplecată în față, oferă ameliorare și indică de obicei faptul că leziunea s-a răspândit dincolo de pancreas și este inoperabilă. Un simptom inițial ocazional este diareea, probabil din cauza unei digestii greșite. Un semn foarte rar este tromboflebita migratoare. O constatare frecventă, dar tardivă, este pierderea în greutate, care poate fi însoțită de depresie. Ocazional, unii indivizi prezintă pancreatită acută fără o cauză alternativă. Icterul se datorează de obicei obstrucției biliare cauzate de cancerul din capul pancreasului. O vezică biliară palpabilă indică, de asemenea, obstrucția cauzată de un neoplasm (legea lui Courvoisier), dar există excepții frecvente. Poate fi prezentă o masă dură, fixă, uneori sensibilă. În cazuri avansate, poate fi palpabil un nodul periombilical dur (nodulul surorii Mary Joseph).

B. Date de laborator

Poate fi prezentă anemia ușoară. Glicozuria, hiperglicemia și toleranța alterată la glucoză sau diabetul zaharat adevărat se observă în 10 până la 20% din cazuri. Nivelurile serice de amilază sau lipază sunt ocazional crescute. Testele funcției hepatice pot sugera icter obstructiv. Steatoreea fără icter este rară. Sângele ocult în scaun sugerează carcinomul ampulei lui Vater (combinația dintre obstrucția biliară și hemoragie conferă scaunului un aspect argintiu caracteristic). CA 19-9, cu o sensibilitate de 70% și o specificitate de 87%, nu s-a dovedit a fi suficient de sensibil pentru detectarea la timp a cancerului pancreatic; valori mai mari se observă și în pancreatita acută și cronică și colangită.

C. Imagistică

În carcinomul capului pancreasului, o serie de tomografii gastrointestinale superioare poate evidenția lărgirea ansei duodenale, anomalii ale mucoasei duodenale, de la edem la invazie sau ulcerație, spasm sau compresie. Ecografia nu este fiabilă din cauza interferenței gazelor intestinale. Procedura de diagnostic inițială este de obicei tomografia computerizată multifazică helicoidală cu secțiune subțire, care detectează o masă în peste 80% din cazuri. tomografia computerizată identifică metastazele, delimitează extinderea tumorii și permite aspirația percutanată cu ac fin pentru studii citologice și markeri tumorali. O alternativă la tomografia computerizată este RMN-ul. Experiența preliminară sugerează că tomografia cu emisie de pozitroni este o tehnică sensibilă pentru detectarea cancerului pancreatic și a metastazelor. Arteriografia celiacă și mezenterică superioară selectivă poate demonstra invazia vasculară de către tumoră, o constatare care ar contraindica încercările de rezecție chirurgicală, dar este utilizată mult mai rar de la apariția tomografiei computerizate helicoidale multifaze. Ecografia endoscopică este mai sensibilă decât tomografia computerizată pentru detectarea cancerului pancreatic și echivalentă cu tomografia computerizată pentru determinarea afectării ganglionilor limfatici și a fezabilității rezecției. Un rezultat normal al ecografiei endoscopice exclude cancerul pancreatic. Ecografia endoscopică poate fi utilizată și pentru a ghida aspirația cu ac fin (PAAF) pentru diagnosticul histologic, testarea markerilor tumorali și analiza ADN-ului. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE) poate clarifica un studiu CT sau RMN ambiguu prin delimitarea sistemului de canale pancreatice sau confirmarea unui neoplasm ampular sau biliar. Colangiopancreatografia ghidată prin RMN pare a fi la fel de sensibilă ca CT sau RMN pentru diagnosticarea cancerului pancreatic. În unele centre, pancreatoscopia sau ecografia intraductală sunt utilizate pentru a evalua defectele de umplere din canalul pancreatic și pentru a evalua fezabilitatea rezecției tumorilor mucinoase papilare intraductale. Când vena splenică este obstrucționată, se observă splenomegalie sau varice gastrice, iar acestea din urmă sunt delimitate prin endoscopie, ecografie endoscopică sau angiografie.

Neoplasmele chistice pot fi distinse prin aspectul lor la CT, ecografie endoscopică și colangiopancreatografie retrogradă endoscopică, precum și prin caracteristicile lichidului chistic la inspecția vizuală și analiza citologică. De exemplu, chistadenoamele mai mari pot avea o cicatrice centrală sau un aspect de fagure de miere; chistadenoamele mucinoase sunt uniloculare sau multiloculare și conțin lichid mucinos abundent cu niveluri ridicate de antigen carcinoembrionar (>200 ng/ml); neoplasmele mucinoase papilare intraductale sunt însoțite de un canal pancreatic dilatat și expulzarea materialului gelatinos din ampulă.

Stadializarea cancerului pancreatic conform clasificării TNM include următoarele definiții: Tis, carcinom *in situ;* T1: tumoră limitată la pancreas, cu 2 cm sau mai puțin în cea mai mare dimensiune; T2: tumoră limitată la pancreas, cu mai mult de 2 cm în cea mai mare dimensiune; T3: tumoră care se extinde dincolo de pancreas, dar nu implică trunchiul celiac sau artera mezenterică superioară; T4: tumoră care include trunchiul celiac sau artera mezenterică superioară (tumoară primară inoperabilă).

► Tratament

Explorarea abdominală este în general necesară atunci când nu se poate stabili un diagnostic citologic sau în cazurile în care se va încerca rezecția, ceea ce include aproape 30% dintre pacienți. La un pacient cu o masă situată în capul pancreasului și fără icter, laparoscopia poate detecta metastaze peritoneale sau hepatice foarte mici și, în consecință, poate evita rezecția în 4% până la 13% din cazuri. În leziunile strict limitate la capul pancreasului, zona periampulară și duoden (T1, N0, M0), este indicată rezecția pancreaticoduodenală radicală (procedura Whipple). Ratele de supraviețuire la cinci ani sunt de 20% până la 25% în acest grup și de până la 40% la cei cu margini de rezecție negative și fără afectarea ganglionilor limfatici. Înainte de intervenția chirurgicală, decompresia endoscopică a unei căi biliare obstruate este de obicei posibilă cu un stent din plastic sau metalic scurt; cu toate acestea, acest lucru nu reduce mortalitatea sau morbiditatea chirurgicală. Cele mai bune rezultate chirurgicale sunt obținute în centrele specializate în tratamentul multidisciplinar al cancerului pancreatic. Chimioterapia adjuvantă sau neoadjuvantă cu gemcitabină și fluorouracil, eventual în combinație cu radioterapie, pare a fi benefică (Tabelul 39-4). Când rezecția nu este fezabilă, se plasează un stent endoscopic în canalul biliar pentru a ameliora icterul. Când se anticipează că supraviețuirea va fi mai mică de șase luni (sau este planificată o intervenție chirurgicală), se introduce adesea un stent din plastic. Se preferă un stent metalic atunci când supraviețuirea anticipată este de șase luni sau mai mult. Nu se știe dacă stenturile metalice acoperite, concepute pentru a preveni creșterea tumorii, oferă vreun avantaj față de stenturile neacoperite, deoarece primele sunt asociate cu rate mai mari de migrare și colecistită acută din cauza obstrucției canalului cistic. Deviația biliară chirurgicală poate fi luată în considerare la pacienții cu o speranță de viață de cel puțin

șase luni. Deviația duodenală chirurgicală poate fi luată în considerare la pacienții la care se anticipează obstrucția duodenală; o alternativă este...

Tabelul 39-4. Opțiuni terapeutice pentru cancerele care răspund la medicamente sistemice.

Diagnostic	Tratamentul actual de elecție	Alte tratamente
Leucemia limfoblastică acută (LLA)	Chimioterapie combinată de inducție: vincristină, prednison, daunorubicină, asparaginază, metotrexat intratecal. Chimioterapie combinată de consolidare: ciclofosfamidă, vincristină, doxorubicină, dexametazonă (hiper-CVAD) alternând cu citarabină, metotrexat Chimioterapie de întreținere: metotrexat, 6-mercaptopurină	Mesilat de imatinib (LLA cu Ph), transplant autolog sau alogen la pacienți cu risc crescut sau recidivant
Leucemie mieloidă acută (LAM)	Chimioterapie combinată: citarabină, daunorubicină sau citarabină-idarubicină	Gemtuzumab ozogamicină, prednison, doxorubicină
Leucemia mieloidă cronică (LMC)	mesilat de imatinib	Dasatinib, nilotinib, transplant alogen de măduvă osoasă, hidroxiuree, interferon alfa , citarabină, busulfan
Leucemia limfocitară cronică (LLC)	Chimioterapie combinată: fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab (FCR); sau fludarabină, clorambucil	Alemtuzumab, bendamustină pentostatină, cladribină, ciclofosfamidă, vincristină, doxorubicină, prednison
leucemie cu celule păroase	Cladribină (2-clorodeoxiadenozină)	Pentostatină, interferon *a*
Boala Hodgkin (stadiile III și IV)	Chimioterapie combinată: doxorubicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină (ABVD) sau Doxorubicină, vinblastină, mecloretamină, etopozidă, vincristină, bleomicină, prednison (Stanford V)	Gemcitabină, vinorelbină, ifosfamidă, ciclofosfamidă, procarbazină, transplant de recidivă
și înalt de malignitate)	Chimioterapie combinată: ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison, rituximab (CHOP-R)	Chimioterapie combinată de linia a doua: Dexametazonă, cisplatină, citarabină (DHAP) Etopozidă, metilprednisolon, citarabină, cisplatină (ESHAP), ifosfamidă, carboplatină, etopozidă (ICE) Mesna, ifosfamidă, mitoxantronă, etopozidă (MINE); după risc ridicat sau prima recidivă
Limfom non-Hodgkin (malignitate redusă)	Chimioterapie combinată: fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab (FCR) sau ciclofosfamidă, vincristină, doxorubicină, prednison, rituximab (CHOP-R) sau Ciclofosfamidă, vincristină, prednison, rituximab (CVP-R) sau clorambucil.	^{131}I tositumomab, ^{90}Y ibritumomab tiuxetan, bendamustina, transplant autolog sau alogen
Mielom multiplu	Chimioterapie combinată (eligibilă pentru transplant): bortezomib, dexametazonă, talidomidă sau Bortezomib, dexametazonă, lenalidomidă sau Dexametazonă, talidomidă sau Dexametazonă, ledalidomidă Urmat de transplant autolog sau minialogen de celule primordiale. Chimioterapie combinată (nu este eligibilă pentru transplant): melfalan, prednison, bortezomib sau Melfalan, prednison	Bortezomib, lenalidomidă, talidomidă, dexametazonă, ciclofosfamidă
Macroglobulinemia Waldenstrom	Terapie combinată: fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab (FCR), cu sau fără plasmafereză	Cladribină, talidomidă, bortezomib, clorambucil, după - transplant autolog de măduvă osoasă, prednison
Policitemie adevărată	Flebotomie, hidroxiuree	Anagrelidă, fosfor radioactiv ^{32P} , interferon alfa , busulfan, clorambucil, ciclofosfamidă
Cancer pulmonar fără celule mici	Chimioterapie combinată: cisplatină, vinorelbină sau Cisplatină, gemcitabină sau Cisplatină, etopozidă sau Paclitaxel, carboplatină Toate schemele terapeutice cu sau fără bevacizumab	Docetaxel, vinorelbină, pemetrexed, erlotinib, cetuximab
Cancerul pulmonar cu celule mici	Chimioterapie combinată: cisplatină, etopozidă	Irinotecan, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, topotecan
Mezoteliom	Chimioterapie combinată: cisplatină, pemetrexed	Doxorubicină

(continúa)

Tabelul 39-4. Opțiuni terapeutice pentru cancerele care răspund la medicamente sistemice. *(Continuare)*

Diagnostic	Tratamentul actual de elecție	Alte tratamente
Cancerul de cap și gât	Chimioterapie combinată: cisplatină, fluorouracil sau Paclitaxel, carboplatină sau Docetaxel, cisplatină, fluorouracil sau Cisplatină sau cetuximab cu radioterapie	Hidroxiuree, bleomicină, metotrexat, cetuximab
Cancer esofagian	Chimioterapie combinată: cisplatină, fluorouracil	Paclitaxel, irinotecan, oxaliplatină, capecitabină, docetaxel, epirubicină
Cancerul uterin	Progestine, tamoxifen, inhibitori de aromatază o Chimioterapie combinată: cisplatină, doxorubicină o Paclitaxel o Cisplatină, doxorubicină sau Paclitaxel cu carboplatină	Fluorouracil
Cancerul ovarian	Chimioterapie combinată: paclitaxel, carboplatină sau Cisplatină intraperitoneală, paclitaxel sau Docetaxel, carboplatină Paclitaxel, cisplatină	Gemcitabină, doxorubicină lipozomală, topotecan, ciclofosfamidă, etopozidă, docetaxel
Cancerul de col uterin	Cu radiații: cisplatină Chimioterapie combinată: cisplatină, paclitaxel sau Cisplatină, topotecan sau Carboplatină, paclitaxel sau Cisplatină, gemcitabină	Docetaxel, ifosfamidă, vinorelbină, irinotecan, epirubicină, mitomicină, fluorouracil
Cancerul de sân	Tratament endocrin adjuvant: Premenopauză: tamoxifen Postmenopauză: inhibitori de aromatază (anastrozol, letrozol, exemestan) Chimioterapie adjuvantă (fără trastuzumab): doxorubicină, ciclofosfamidă, docetaxel sau Doxorubicină, ciclofosfamidă, paclitaxel sau Docetaxel, ciclofosfamidă sau Doxorubicină, ciclofosfamidă Chimioterapie adjuvantă (cu trastuzumab): doxorubicină, ciclofosfamidă, paclitaxel, trastuzumab sau Docetaxel, carboplatină, trastuzumab	Megestrol, aminoglutetimidă, capecitabină, mitoxantronă, cisplatină, etopozidă, vinblastină, fluorouracil, ixabepilonă, gemcitabină
Coriocarcinom (neoplasme trofoblastic)	*Agenți individuali:* metotrexat sau daunorubicină pentru boala de risc scăzut Chimioterapie combinată: etopozidă/metotrexat, dactinomicină, ciclofosfamidă, vincristină (EMA-CO) pentru boală cu risc crescut	Vinblastină, cisplatină, mercaptopurină, clorambucil, doxorubicină
Cancer testicular	Chimioterapie combinată: bleomicină, etopozidă, cisplatină (BEP) sau cisplatină, etopozidă (EP)	Vinblastină, ifosfamidă, paclitaxel, mesna
Cancerul renal	Sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, sorafenib, interleukină-2	Interferon a , vinblastină, capecitabină, fluorouracil
Cancerul vezicii urinare	Chimioterapie combinată: gemcitabină, cisplatină	Carboplatină, paclitaxel, docetaxel, fluorouracil, pemetrexed, metotrexat
Cancerul de prostată	Agonist eliberator al hormonului luteinizant (leuprolidă, goserelină, triptorelină) plus un antiandrogen (flutamidă, bicalutamidă, nilutamidă)	Ketoconazol, docetaxel, mitoxantronă, estramustină, prednison
Cancer cerebral (astrocitom anaplazic și glioblastom - multiform)	Temozolomidă	Bevacizumab, irinotecan, procarbazină, carmustină, lomustină
Neuroblastom	Chimioterapie combinată: ciclofosfamidă, doxorubicină, cisplatină, etopozidă	Vincristină, tepotecan, irinotecan, ifosfamidă, carboplatină, acid 13-cis-retinoic, ^{131}I -MIBG, transplant autolog sau alogen
Cancer tiroidian	Iod radioactiv (^{131}I) sau sorafenib	Doxorubicină, dacarbazină
Cancerul suprarenal	Mitotano	Doxorubicină, etopozidă, cisplatină
Cancer la stomac	Chimioterapie combinată: epirubicină, cisplatină, fluorouracil sau Docetaxel, cisplatină, fluorouracil sau Docetaxel, cisplatină, fluorouracil sau Fluorouracil, acid folinic, oxaliplatină	Capecitabină, sorafenib

(continúa)

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma

Tabelul 39-4. Opțiuni terapeutice pentru cancerele care răspund la medicamente sistemice. *(Continuare)*

Diagnostic	Tratamentul actual de elecție	Alte tratamente
Cancerul pancreatic	Chimioterapie combinată: gemcitabină, cisplatină sau gemcitabină, erlotinib sau Gemcitabină	Capecitabină, fluorouracil, oxaliplatină
Cancerul de colon	Chimioterapie combinată: fluorouracil, acid folinic, oxaliplatină sau Capecitabină, oxaliplatină sau Fluorouracil, acid folinic, irinotecan Ambele scheme terapeutice, cu sau fără bevacizumab	Cetuximab, irinotecan, panitumumab
Cancer rectal	Radiochimioterapie: fluorouracil; Pentru boala avansată, se utilizează aceleași scheme terapeutice ca în cazul cancerului de colon.	Cetuximab, irinotecan, panitumumab
Cancerul anal	Chimioterapie combinată cu radioterapie: fluorouracil, mitomicină	Cisplatină
Carcinoid	Chimioterapie combinată: streptozocină, fluorouracil sau cisplatină, etopozidă	Doxorubicină, dacarbazină, octreotidă, interferon *a*
Insulinom	Interferon sau streptozocină	Doxorubicină, fluorouracil, mitomicină
Sarcomul osteogenic	Chimioterapie combinată cu doi dintre acești agenți: doxorubicină, cis- platină, ifosfamidă, metotrexat în doze mari.	Ciclofosfamidă, dacarbazină
Sarcomul țesuturilor moi	Chimioterapie combinată: doxorubicină, dacarbazină (AD) sau Doxorubicină, ifosfamidă, mesna (AIM) sau Mesna, doxorubicină, ifosfamidă, dacarbazină (MAID)	Doxorubicină lipozomală, metotrexat, gemcitabină, doisprezece taxeli
Melanom	Dacărbazină sau temozolomidă sau interleukină-2 în doze mari	Paclitaxel, cisplatină, carboplatină, interferon alfa , vinblastină
Carcinom hepatocelular	Sorafenib	Doxorubicină
Sarcomul lui Kaposi	Doxorubicină liposomală sau daunorubicină liposomală	Paclitaxel, vinblastină, vincristină, etopozidă, doxorubicină

Plasarea endoscopică a unui stent duodenal autoexpandabil este o opțiune. Chimioterapia poate fi utilizată ca tratament paliativ pentru cancerul inoperabil limitat la pancreas. Chimioterapia a fost dezamăgitoare în cancerul pancreatic metastatic, deși există rapoarte despre răspunsuri mai bune la gemcitabină. Noi molecule mici (de exemplu, erlotinib), capecitabina (o fluoropirimidină orală), analogi nucleozidici ai citidinei și inhibitori de topoizomerază sunt în curs de investigare. Blocul plexului celiac (ghidat prin CT sau ecografie endoscopică) sau splanhnicectomia toracoscopică îmbunătățește controlul durerii. Terapia fotodinamică este în curs de investigare.

Rezecția chirurgicală, atunci când este posibilă, este tratamentul de elecție pentru tumorile neuroendocrine. Boala metastatică poate fi controlată cu analogi de somatostatină cu acțiune îndelungată, interferon, terapie cu radionuclizi ai receptorilor peptidici și chemoembolizare. Există un acord tot mai mare asupra faptului că chisturile pancreatice incidentale asimptomatice <2 cm prezintă un risc scăzut de a prezenta carcinom invaziv. Chisturile pot fi monitorizate cu tehnici imagistice la intervale de șase până la doisprezece luni sau la fiecare trei până la șase luni pentru chisturile >2 cm; intervenția chirurgicală se efectuează dacă un chist atinge 2,5 cm sau mai mult.

Rezecția chirurgicală este indicată pentru neoplasmele chistice mucinoase, chistadenoamele seroase simptomatice și tumorile chistice cu diametrul >2 cm care rămân nedefinite după CT helicoidal, EUS și aspirație diagnostică. Neoplasmele mucinoase papilare intraductale ale canalului pancreatic principal trebuie rezecate, dar cele situate într-o ramură trebuie monitorizate cu studii imagistice seriate, atâta timp cât sunt asimptomatice și prezintă caracteristici benigne (de exemplu, diametru <3 cm, absența nodulilor sau a pereților groși). Majoritatea acestor din urmă cazuri rămân stabile în timpul urmăririi, dar riscul de carcinom ductal pancreatic și cancer non-pancreatic este, de asemenea, mai mare la acești pacienți. Atunci când nu există o boală locală avansată, supraviețuirea este mai mare în cazul neoplasmelor chistice maligne decât în cazul adenocarcinomului. În adenoamele ampulare, rezecția endoscopică sau ablația pot fi fezabile, cu inserarea temporară a unei proteze în canalul pancreatic, dar este necesară monitorizarea pacienților pentru a anticipa recurențele.

► Prognoză

Carcinomul pancreatic, în special cel al corpului sau cozii, are un prognostic rezervat. Ratele de supraviețuire la cinci ani publicate - variază de la 2% la 5%. Leziunile ampulei au un prognostic mai bun, cu rate de supraviețuire la cinci ani publicate de 20% până la 40% după rezecție; icterul și afectarea ganglionilor limfatici sunt factori prognostici adversi. La pacienții atent selectați, rezecția cancerului capului pancreasului este fezabilă și oferă o supraviețuire rezonabilă. La persoanele cu antecedente familiale de cancer pancreatic, screening-ul cu CT helicoidal și ecografie endoscopică trebuie luat în considerare începând cu 10 ani înainte de vârsta la care a fost diagnosticat cancerul pancreatic la un membru al familiei.

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

► Când să se facă referire

Toți pacienții cu carcinom care afectează pancreasul și zona periampulară trebuie îndrumați către un specialist.

► Când trebuie spitalizat/ă

Toți subiecții care necesită măsuri chirurgicale și alte intervenții trebuie spitalizați.

Garcea G și colab. Paliația icterului obstructiv malign. Dig Dis Sci. 2009 iunie;54(6):1184-98. [PMID: 18770035]

Khalid A și colab. Analiza ADN-ului din lichidul chistului pancreatic în evaluarea chisturilor pancreatice: un raport al studiului PANDA. Gastrointest Endosc. Mai 2009;69(6):1095-102. [PMID: 19152896]

Li D și colab. Indicele de masă corporală și riscul, vârsta de debut și supraviețuirea la pacienții cu cancer pancreatic. JAMA. 24 iunie 2009; 301(24):2553-62. [PMID: 19549972]

Puli SR și colab. Neuroliza plexului celiac ghidată prin EUS pentru durerea cauzată de pancreatită cronică sau durere din cancerul pancreatic: o meta-analiză și o revizuire sistematică. Dig Dis Sci. 2009 noiembrie; 54(11):2330-7. [PMID: 19137428]

Raimondi S și colab. Epidemiologia cancerului pancreatic: o prezentare generală. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Decembrie 2009;6(12):699-708. [PMID: 19806144]

Sahani DV și colab. Abordare multidisciplinară a diagnosticului și tratamentului neoplasmelor mucinoase papilare intraductale ale pancreasului. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Mar; 7(3):259-9. [PMID: 19121413]

CANCERE ALE STRĂLUI DIGESTIV

Dr. Kenneth R. McQuaid

Robin K. Kelley, doctor în medicină

CANCERUL DE ESOFAG

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- ► Disfagia progresiva de alimente solide.
- ► Pierdere frecventă în greutate.
- ► Endoscopia cu biopsie stabilește diagnosticul.

► Informații generale

Cancerul esofagian apare de obicei la persoanele cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani. Raportul general bărbați-femei este de 3:1. Există două tipuri histologice: carcinomul cu celule scuamoase și adenocarcinomul. În Statele Unite, **carcinomul cu celule scuamoase este mult mai frecvent** la persoanele de culoare decât la cele caucaziene. Consumul prelungit de alcool și tutun este puternic asociat cu un risc crescut de a dezvolta carcinom cu celule scuamoase. Riscul de carcinom cu celule scuamoase este, de asemenea, mai mare la persoanele cu tiloză, acalazie, stricturi esofagiene cauzate de caustice și alte tipuri de cancer ale capului și gâtului. Carcinomul cu celule scuamoase are o incidență ridicată în anumite regiuni din China și Asia de Sud-Est. Jumătate din toate cazurile apar în treimea distală a esofagului. **Adenocarcinomul este mai frecvent** la caucazieni. Incidența sa a crescut semnificativ și este acum la fel de frecvent ca și carcinomul cu celule scuamoase. Aproape toate adenocarcinoamele se dezvoltă ca o complicație a metaplaziei Barrett din cauza refluxului gastroesofagian cronic. Prin urmare, majoritatea adenocarcinoamelor apar în treimea distală a esofagului. Obezitatea este, de asemenea, strâns asociată cu acest tip de neoplasm, chiar și după ce refluxul gastroesofagian este controlat; cu toate acestea, nu a fost încă stabilită o relație cauzală concludentă.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Majoritatea pacienților cu cancer esofagian se prezintă cu o boală avansată, incurabilă. Peste 90% au disfagie pentru alimente solide, care progresează pe parcursul a săptămâni sau luni. Ocazional, este prezentă odinofagia. Pierderea semnificativă în greutate este frecventă. Extensia locală a tumorii la nivelul arborelui traheobronșic poate duce la o fistulă traheoesofagiană, caracterizată prin tuse în timpul înghițirii sau pneumonie. Durerea în piept sau în spate sugerează invazie mediastinală. Afectarea laringiană recurentă poate provoca răgușeală. Examenul fizic este fără semne de diferență. Prezența limfadenopatiei supraclaviculare sau cervicale sau a hepatomegaliei sugerează o anomalie metastatică.

B. Date de laborator

Constatările de laborator sunt nespecifice. Anemia legată de boli cronice sau sângerări oculte este frecventă. Nivelurile crescute de aminotransferază sau fosfatază alcalină sugerează metastaze hepatice sau osoase. Poate apărea hipoalbuminemie cauzată de malnutriție.

C. Imagistică

Radiografiile toracice prezintă de obicei limfadenopatie, lărgirea mediastinală, metastaze pulmonare sau osoase sau semne ale unei fistule traheoesofagiene, cum ar fi pneumonia. Primul studiu obținut pentru a evalua disfagia este o esofagografie baritată. Aspectul unui ulcer polipoid, infiltrativ sau roz sugerează carcinom și necesită evaluare endoscopică. Cu toate acestea, chiar și leziunile considerate benigne la radiografie justifică o astfel de evaluare.

D. Endoscopie superioară

Endoscopia cu biopsie stabilește diagnosticul de carcinom esofagian cu un grad ridicat de încredere. În unele cazuri, biopsiile mucoase pot să nu fie diagnostice din cauza răspândirii submucoase semnificative a tumorii; acestea pot necesita repetare.

Punerea în scenă

Odată ce diagnosticul de cancer esofagian este confirmat, este necesar să se determine stadiul bolii, deoarece acesta influențează alegerea tratamentului. Pacienții trebuie evaluați cu tomografie computerizată toracică și abdominală pentru a căuta metastaze pulmonare sau hepatice, limfadenopatie și extinderea locală a tumorii. Dacă studiul CT nu arată dovezi de metastaze la distanță sau răspândire locală extinsă, trebuie efectuată o biopsie aspirativă cu ac fin a ganglionilor limfatici, ghidată prin ecografie endoscopică (EUS). Această tehnică este superioară CT-ului și demonstrează nivelul de extensie mediastinală locală și afectarea ganglionilor limfatici locali. PET cu fluorodeoxiglucoză sau imagistica PET-CT integrată sunt mai sensibile decât CT pentru detectarea metastazelor la distanță. Sunt din ce în ce mai indicate pentru a delimita răspândirea locală sau la distanță la pacienții cu boală localizată prezumată după studiile diagnostice. În cancerul esofagian proximal, bronhoscopia este uneori necesară pentru a exclude invazia traheobronșică. Pe lângă metastazele la distanță (M1b), cei doi predictori principali ai supraviețuirii scurte sunt răspândirea mediastinală adiacentă (T4) și implicarea ganglionilor limfatici.

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

Deși pacienții cu afectare a ganglionilor limfatici regionali (stadiile IIB și III) pot fi vindecați, răspândirea la ganglionii limfatici din afara toracelui (M1a) indică un cancer metastatic incurabil (stadiul IV).

Diagnostic diferențial

Carcinomul esofagian trebuie diferențiat de alte cauze de disfagie progresivă, inclusiv strictura peptică, acalazia și adenocarcinomul cardiei gastrice cu afectare esofagiană. În cazurile de stricturi peptice cu aspect benign, trebuie efectuată o biopsie pentru a exclude o malignitate ocultă.

► Tratament

Indicațiile terapeutice pentru cancerul esofagian depind de stadiul tumorii, de preferințele pacientului și de starea funcțională , precum și de experiența chirurgilor, oncologilor, gastroenterologilor și radio-oncologilor curanți. Nu există un consens cu privire la metoda terapeutică optimă. Cu toate acestea, este util să se clasifice pacienții în două categorii generale.

A. Tratamentul bolii „vindecabile”

Cancerele esofagiene superficiale limitate la epiteliu (displazie malignă sau carcinom *in situ* [Tis]), cele ale laminei propria (T1a) sau cancerele submucoase (T1b) sunt din ce în ce mai recunoscute în programele de screening endoscopic și de urmărire. Esofagectomia atinge rate ridicate de vindecare pentru tumorile superficiale, dar este asociată cu mortalitate (2%) și morbiditate. Atunci când este efectuată de medici experimentați, rezecția endoscopică mucoasă a cancerelor superficiale (în special Tis și T1a) asigură o supraviețuire pe termen lung echivalentă, cu o morbiditate mai mică. Pentru o descriere completă a opțiunilor de tratament pentru adenocarcinomul superficial, consultați secțiunea despre esofagul Barrett din Capitolul 15. Tratamentul altor cancere esofagiene invazive, dar potențial „curabile” (stadiile I, II sau IIIA) este controversat și depinde de experiența instituțională.

1. Intervenție chirurgicală cu sau fără chimioradioterapie neoadjuvantă. Există dezbateri cu privire la abordarea chirurgicală optimă. Procedura cu cea mai mică morbiditate este esofagectomia transhiatală cu anastomoză a stomacului și esofagului cervical. Cu toate acestea, această strategie nu include prelevarea de probe sau îndepărtarea ganglionilor limfatici mediastinali. Alternativ, chirurgii pot efectua excizia esofagiană transtoracică en bloc cu disecție extinsă a ganglionilor limfatici din mediastin și abdomenul superior. Într-un studiu randomizat, controlat, care a comparat aceste două strategii, rezecția en bloc a fost asociată cu o morbiditate perioperatorie mai mare, dar cu o tendință nesemnificativă spre îmbunătățirea supraviețuirii la cinci ani (39% vs. 27%). Rezecția transhiatală poate fi mai potrivită la pacienții vârstnici sau la cei cu comorbidități, în timp ce rezecția en bloc este mai potrivită la pacienții mai tineri sau mai sănătoși, cu un prognostic mai bun. Noile tehnici minim invazive au ca rezultat o morbiditate mai mică și permit o recuperare mai rapidă decât procedurile deschise.

Pacienții cu tumori mici, superficiale, fără afectarea ganglionilor limfatici regionali (stadiul I) au rate ridicate de vindecare doar prin intervenție chirurgicală și nu necesită radioterapie sau chimioterapie. Dacă sunt prezente metastaze la nivelul ganglionilor limfatici regionali (stadiile IIB și III), rata de vindecare doar prin intervenție chirurgicală scade la mai puțin de 20%. O meta-analiză a studiilor care au comparat terapia neoadjuvantă (preoperatorie) urmată de intervenție chirurgicală cu intervenție chirurgicală sugerează o îmbunătățire absolută de 13% a supraviețuirii la doi ani cu terapia combinată. Un studiu clinic de fază III din 2008 care a comparat intervenția chirurgicală singură versus o strategie combinată cu chimioradioterapie neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală a demonstrat, de asemenea, un beneficiu semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea, cu o rată de supraviețuire la cinci ani de 39% în grupul cu terapie combinată față de 16% cu intervenție chirurgicală singură. Prin urmare, chimioradioterapia preoperatorie (neoadjuvantă) este recomandată în majoritatea centrelor pentru tumorile în stadiul IIA, IIB și III. Agenții chimioterapeutici cei mai frecvent utilizați sunt cisplatina și 5-fluorouracilul (5-FU), deși regimul optim nu este cunoscut.

1. Radiație, chimioterapie și terapie combinată. Radiația și chimioterapia combinate (5-FU și cisplatină) sunt paliative la două treimi dintre pacienți, dar au efecte secundare semnificative. Acest tratament trebuie luat în considerare la pacienții cu tumori avansate local, fără metastaze la distanță (stadiul IIIB), care sunt stabili funcțional și nu au alte probleme medicale și la care se poate obține o supraviețuire prelungită. Ameliorarea disfagiei se obține în decurs de două până la patru săptămâni la aproape 90% dintre pacienți.

2. Chimioterapie plus radioterapie fără intervenție chirurgicală. Tratamentul combinat cu chimioterapie și radioterapie este superior radioterapiei singure și atinge rate de supraviețuire pe termen lung de până la 25%. În două studii randomizate, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung între pacienții tratați doar cu chimioradioterapie și cei care au primit chimioradioterapie urmată de intervenție chirurgicală, deși tratamentul combinat are ca rezultat un control mai bun al afectării mediastinale, cu o nevoie mai mică de îngrijiri paliative ulterioare. Chimioradioterapia singură trebuie luată în considerare la pacienții cu boală localizată (stadiul II sau IIIA) care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală din cauza unei afecțiuni medicale grave sau a unei stări funcționale precare (scorul *Eastern Cooperative Oncology Group* > 2). Chimioradioterapia singură ca tratament definitiv nechirurgical poate obține rezultate mai bune la pacienții cu carcinom scuamos decât la cei cu adenocarcinoame.

B. Tratament pentru boli incurabile

Mai mult de jumătate dintre pacienți prezintă o răspândire locală extinsă a tumorii (T4) care este inoperabilă sau cu metastaze la distanță (M1); adică tumori în stadiul IIIB și IV. În aceste cazuri, intervenția chirurgicală nu este indicată. Deoarece supraviețuirea prelungită poate fi obținută doar la câțiva pacienți, obiectivul principal este de a ameliora disfagia și durerea, de a optimiza calitatea vieții și de a minimiza efectele secundare ale tratamentului. Strategia paliativă optimă depinde de prezența sau absența metastazelor, de supraviețuirea așteptată a pacientului, de preferința pacientului și de expertiza instituției locale. Multe persoane cu boală avansată preferă eforturi concertate pentru ameliorarea durerii și îngrijirea axată pe gestionarea simptomelor (Capitolul 5).

Chimioterapia combinată poate fi luată în considerare la pacienții cu boală metastatică care au încă o stare funcțională bună și la care se anticipează o supraviețuire de câteva luni. Deși nu există un consens cu privire la tratamentul optim, se utilizează adesea trei combinații de medicamente: 1) epirubicină sau un taxan (docetaxel sau paclitaxel); 2) cisplatină sau oxaliplatină; și 3) o fluoropirimidină (5-FU sau capecitabină). La pacienții cu stare funcțională precară, se poate lua în considerare tratamentul cu un

singur medicament, fie o fluoropirimidină, un taxan, fie irinotecan. Rolul agenților biologici (cum ar fi VEGF, EGFR sau inhibitorii kinazici) necesită studii suplimentare.

Radioterapia singură poate oferi o ameliorare pe termen scurt a durerii și disfagiei și poate fi potrivită la pacienții cu stare funcțională precară sau probleme medicale preexistente. Aceasta se realizează, în general, cu un tratament scurt de câteva săptămâni sau mai puțin, dar poate fi complicată de o agravare tranzitorie a disfagiei și odinofagiei. La pacienții cu obstrucție evidentă sau aproape obstrucție, sunt preferate tratamentele antitumorale locale.

2. Tratament antitumoral local. Pacienții cu cancer esofagian avansat se află adesea într-o stare funcțională și nutrițională precară, cu o supraviețuire medie mai mică de 12 săptămâni de la diagnosticare. La pacienții cu stare funcțională precară, chimioradioterapia sau radioterapia sunt probabil asociate cu o toxicitate mai mare decât beneficiul potențial pe termen lung. Paliarea rapidă a disfagiei este posibilă prin plasarea perorală a unor stenturi permanente expandabile din sârmă, aplicarea endoscopică a laserului sau terapia fotodinamică. Deși disfagia și calitatea vieții se îmbunătățesc semnificativ, pacienții rareori mănâncă normal. Alegerea tratamentului depinde de experiența și echipamentul disponibil. Stenturile sunt frecvent utilizate datorită ușurinței lor relative de plasare.

► Prognoză

Rata generală de supraviețuire la cinci ani pentru carcinomul esofagian este mai mică de 20%. Pentru pacienții la care boala - progresează în ciuda chimioterapiei, eforturile meticuloase în ceea ce privește îngrijirea paliativă sunt esențiale (Capitolul 5).

► Când să se facă referire

- Pacienții trebuie îndrumați către un gastroenterolog pentru - evaluare și stadializare (endoscopie cu biopsie, ecografie endoscopică) și tratament antitumoral paliativ endoscopic (endoproteză).
- Pacienții cu boală curabilă și rezecabilă (stadiul IIB sau IIIA) și cei cu boală local avansată sau metastatică trebuie îndrumați către un medic oncolog pentru a lua în considerare chimioradioterapia neoadjuvantă sau, respectiv, chimioterapia paliativă .

► Când trebuie spitalizat/ă

Los individuos cu gran obstrucție esofágica și incapacitate pentru eliminarea secrețiilor orale trebuie spitalizate.

Bedenne L și colab. Chimoradioterapia urmată de intervenție chirurgicală comparativ cu chimioradioterapia singură în cancerul scuamos al esofagului: FFCD 9102. J Clin Oncol. 2007 1 aprilie;25(10):1160-8. [PMID: 17401004]

Cunningham D și colab. Grupul de Studii Clinice Gastrointestinale Superioare al Institutului Național de Cercetare a Cancerului din Regatul Unit. Capecitabină și oxaliplatină pentru cancerul esofagian avansat. N Engl J Med. 3 ianuarie 2008;358(1):36-46. [PMID: 18172173]

Gebski V și colab. Beneficii de supraviețuire în urma chimioradioterapiei sau chimioterapiei neoadjuvante în carcinomul esofagian: o meta-analiză. Lancet Oncol. 2007 Mar;8(3):226-34. [PMID: 17329193]

Kelsen DP și colab. Rezultatele pe termen lung ale studiului RTOG 8911 (USA Intergroup 113): un studiu randomizat care compară chimioterapia urmată de intervenție chirurgicală cu intervenția chirurgicală singură pentru cancerul esofagian. J Clin Oncol. 20 august 2007; 25(24):3719-25. [PMID: 17704421]

Mariette C și colab. Strategii terapeutice în carcinomul esofagian: rolul chirurgiei și al altor modalități. Lancet Oncol. 2007 iunie;8(6):545-53. [PMID: 17540306]

Tepper J și colab. Studiu clinic de fază III privind terapia trimodală cu cisplatină, fluorouracil , radioterapie și intervenție chirurgicală, comparativ cu intervenția chirurgicală singură pentru cancerul esofagian: CALGB 9781. J Clin Oncol. 2008 Mar1;26(7): 1086-92. [PMID: 18309943]

Umar SB și colab. Cancerul esofagian: epidemiologie, patogeneză și prevenire . Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008 sept.;5(9):517-26. [PMID: 18679388]

Zingg U și colab. Esofagectomia minim invazivă versus deschisă la pacienții cu cancer esofagian. Ann Thorac Surg. Martie 2009; 87(3):911-9. [PMID: 19231418]

ADENOCARCINOM GASTRIC

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Simptome dispeptice cu pierdere în greutate la pacienții cu vârsta peste 40 de ani.

► Anemia feriprivă; prezența sângelui ocult în scaun.

► Depistarea anomaliei în seriile de tract gastrointestinal superior sau endoscopii.

► Informații generale

Adenocarcinomul gastric rămâne a doua cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la nivel mondial. Cu toate acestea, incidența sa a scăzut rapid în ultimii 70 de ani, în special în țările occidentale, probabil datorită schimbărilor în alimentație (mai multe fructe și legume), refrigerării alimentelor (care are ca rezultat alimente mai proaspete și o utilizare redusă a produselor sărate, afumate și conservate), expunerii reduse la toxine din mediu și scăderii numărului de *Helicobacter pylori.* Incidența cancerului gastric este încă ridicată (70/100.000) în Japonia și în multe regiuni în curs de dezvoltare, inclusiv Asia de Est, Europa de Vest, Chile, Columbia și America Centrală. În Statele Unite, au existat aproximativ 21.500 de cazuri noi și 10.800 de decese în 2008. Este mai răspândit în rândul latino-americanilor, persoanelor de culoare și americanilor de origine asiatică.

Există două varietăți histologice principale de cancer gastric: „tipul intestinal" (similar cancerului intestinal prin faptul că formează structuri glandulare) și „tipul difuz" (slab diferențiat, cu celule inelare și fără formare glandulară). Deși frecvența ambelor tipuri a scăzut, frecvența varietății intestinale a scăzut mai semnificativ. Varietatea intestinală este încă mai frecventă (70 până la 80%), este de două ori mai frecventă la bărbați decât la femei, afectează în principal vârstnicii (vârsta medie 63 de ani) și are o asociere mai puternică cu factorii de mediu. Se crede că provine printr-o progresie treptată, în mai multe etape, de la inflamație (aproape întotdeauna datorată *H. pylori)* la gastrită atrofică, - metaplazie intestinală și, în final, displazie sau cancer. Gastrita cronică cauzată de *H. pylori* este un factor de risc puternic pentru carcinomul porțiunii distale a stomacului (dar nu și al porțiunii proximale) și crește riscul relativ de 3,5 până la 20 de ori. Se estimează că 60 până la 90% din cazurile de carcinom gastric distal sunt atribuibile *H. pylori* . Întrucât eficacitatea și rentabilitatea sa nu au fost încă stabilite , screening-ul și tratamentul infecției cu *H. pylori* la adulții asimptomatici din populația generală nu sunt recomandate pentru prevenirea cancerului gastric, dar pot fi luate în considerare la imigranții din regiuni cu o incidență ridicată a acestei

afecțiuni sau la cei cu antecedente familiale. Alți factori de risc pentru cancerul gastric de tip intestinal includ anemia pernicioasă, antecedentele de rezecție gastrică parțială cu 15 ani sau mai mult înainte, fumatul și dietele bogate în nitrați sau sare și sărace în vitamina C.

Cancerul gastric difuz reprezintă 20 până la 30% din cazuri. Spre deosebire de forma intestinală, este la fel de frecvent la bărbați și femei, mai prevalent la persoanele mai tinere, mai puțin puternic asociat cu *H. pylori* , are un prognostic mai slab, iar incidența sa nu a scăzut. Majoritatea cancerelor gastrice difuze sunt atribuite mutațiilor dobândite sau moștenite ale genelor care reglează proteina de adeziune celulară E-caderină. Cancerul gastric difuz familial reprezintă 1 până la 3% din neoplasmele gastrice. Acest cancer apare de obicei în tinerețe, este de obicei multifocal și infiltrativ și are un prognostic slab. Multe dintre aceste familii poartă o mutație germinală în E-caderina *CDH1,* care este moștenită într-un model autosomal dominant și prezintă un risc mai mare de 60% de a dezvolta cancer gastric. Gastrectomia profilactică trebuie luată în considerare la purtătorii cunoscuți ai acestei mutații.

Majoritatea cancerelor gastrice își au originea în corp și antru. Acestea pot apărea în mai multe tipuri morfologice: 1) mase intraluminale polipoide sau fungoide; 2) mase ulcerate; 3) răspândire difuză (linită plastică), în care tumora se răspândește prin submucoasă și are ca rezultat un stomac aton și rigid, cu pliuri îngroșate (prognostic slab); și 4) cancer gastric superficial sau „precoce", limitat la mucoasă sau submucoasă (cu sau fără metastaze ganglionare), care are un prognostic excelent.

În contrast cu scăderea notabilă a numărului de cancere ale - porțiunii distale a stomacului, s-a observat o creștere a tumorilor cardiace gastrice. Aceste tumori au caracteristici demografice și patologice care imită pe cele ale adenocarcinoamelor esofagiene Barrett (vezi secțiunea Cancer esofagian).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Carcinomul gastric este de obicei asimptomatic până când boala este foarte avansată. Simptomele sunt nespecifice și depind parțial de localizarea malformației. În majoritatea cazurilor, simptomele de prezentare includ dispepsie, durere epigastrică vagă, anorexie, sațietate precoce și pierdere în greutate. Pacienții pot găsi ameliorarea simptomelor la debut cu medicamente fără prescripție medicală, întârziind și mai mult diagnosticul. Leziunile ulcerative pot provoca sângerări gastrointestinale acute cu hematemeză sau melenă. Obstrucția pilorică provoacă vărsături postprandiale. Obstrucția esofagului inferior produce disfagie progresivă. Examinarea fizică este rareori utilă. O masă gastrică este palpabilă la mai puțin de 20% dintre pacienți. Semnele de răspândire metastatică includ un ganglion limfatic supraclavicular stâng (ganglionul Virchow), un ganglion ombilical (ganglionul Sister Mary Joseph), o structură rectală rigidă (structura Blumer) și metastaze ovariene (tumora Krukenberg). Un test guaiac pozitiv poate fi detectat în scaun.

B. Date de laborator

Anemia feriprivă este adesea prezentă din cauza pierderii prelungite de sânge sau a anemiei cauzate de boli cronice. Testele funcției hepatice pot fi anormale dacă există răspândire metastatică la ficat. Alți markeri tumorali nu sunt utili.

C. Endoscopie

Endoscopia superioară trebuie efectuată la toți pacienții cu vârsta peste 55 de ani cu simptome epigastrice nou apărute (dispepsie) și la oricine cu dispepsie persistentă sau dispepsie care nu răspunde la o cură scurtă de terapie antisecretorie. Endoscopia cu biopsii ale leziunilor suspecte este foarte sensibilă pentru detectarea carcinomului gastric. În leziunile de linită plastică, obținerea de specimene bioptice adecvate poate fi dificilă. Datorită incidenței ridicate a carcinomului gastric în Japonia, se efectuează endoscopie superioară de screening pentru a detecta debutul acestei tulburări. Aproape 40% dintre tumorile diagnosticate prin screening sunt descoperite într-un stadiu incipient, cu o rată de supraviețuire la cinci ani de aproape 90%. Programele de screening nu sunt recomandate în Statele Unite.

D. Imagistică

O serie de studii gastrointestinale superioare cu bariu este o alternativă acceptabilă atunci când endoscopia nu este ușor disponibilă, dar este posibil să nu detecteze leziuni mici sau superficiale sau să nu facă distincția fiabilă între ulcerațiile benigne și cele maligne. Orice anomalie descoperită prin această procedură necesită confirmare endoscopică.

Odată ce cancerul gastric este diagnosticat, este indicată evaluarea preoperatorie cu CT și EUS a abdomenului și toracelui pentru a determina extinderea locală a tumorii primare, precum și metastazele la nivelul ganglionilor limfatici sau la distanță. Imagistica combinată PET sau PET-CT este mai sensibilă decât CT pentru detectarea metastazelor la distanță. Imagistica EUS este mai bună decât CT pentru identificarea profunzimii de penetrare a tumorii și este utilă în evaluarea cancerelor gastrice incipiente care pot fi îndepărtate prin rezecție endoscopică a mucoasei.

Punerea în scenă

Stadiul este definit folosind sistemul TNM, în care tumora T1 invadează lamina propria (T1a) sau submucoasa (T1b), T2 invadează muscularis propria, T3 penetrează seroasa, iar T4 implică structurile adiacente. Ganglionii limfatici sunt clasificați ca N0 atunci când nu prezintă leziuni și ca N1, N2 sau N3 dacă leziunile apar în unu până la șase, șapte până la 15 sau respectiv mai mult de 15 ganglioni limfatici regionali. M1 semnifică prezența bolii metastatice.

Diagnostic diferențial

Adenocarcinoamele gastrice ulcerate se disting de ulcerele gastrice benigne prin biopsie. Aproximativ 3% dintre ulcerele gastrice considerate inițial benigne se dovedesc ulterior a fi maligne. Pentru a le exclude, trebuie efectuată o biopsie pentru toate ulcerele gastrice identificate în timpul endoscopiei. Ulcerele în care endoscopista suspectează o afectare malignă sau cu atipie sau displazie la evaluarea histologică justifică repetarea endoscopiei în două până la trei luni pentru a verifica vindecarea și a exclude degenerarea malignă. Rezecția trebuie luată în considerare pentru ulcerele care nu se vindecă. Carcinoamele infiltrante cu pliuri gastrice îngroșate trebuie diferențiate de limfoame și alte gastropatii hipertrofice.

► Tratament

A. Rezecție chirurgicală curativă

După stadializarea preoperatorie, boala localizată se găsește la aproape două treimi dintre pacienți (adică, stadiile I până la III). În Japonia și în unele centre din Statele Unite, rezecția endoscopică a mucoasei se efectuează la persoane selectate cu cancere gastrice mici (<1 până la 2 cm) și în stadiu incipient (intramucosal sau T1aN0), după o stadializare atentă utilizând EUS. La toți ceilalți

pacienți, singurul tratament cu șanse de vindecare este rezecția chirurgicală. În timpul intervenției chirurgicale, se observă că aproximativ 25% dintre acești pacienți au tumori inoperabile local sau metastaze peritoneale, hepatice sau la ganglionii limfatici la distanță, pentru care nu este necesară rezecția chirurgicală „curativă" (vezi mai jos). La pacienții rămași cu afectare localizată confirmată, trebuie efectuată rezecție chirurgicală radicală cu scopul vindecării. În adenocarcinoamele situate în cele două treimi distale ale stomacului, trebuie efectuată o gastrectomie subtotală distală. Gastrectomia totală este necesară pentru cancerul gastric proximal sau boala infiltrantă difuză. Deși ganglionii limfatici ar trebui disecați în timpul rezecțiilor curative, rămâne controversat dacă este necesară o disecție extinsă: perigastrică (D1), regională (D2) sau la distanță (portală și periaortică; D3). Un studiu clinic japonez amplu din 2008 nu a constatat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea între pacienții tratați cu limfadenectomie D2 și D3 (para-aortică). Ghidurile NCCN actuale recomandă rezecția regională (D2) a ganglionilor limfatici cu îndepărtarea a 15 sau mai mulți ganglioni limfatici. Rolul chimioterapiei preoperatorii (neoadjuvante) sau postoperatorii (adjuvante) sau al chimioradioterapiei după rezecția curativă este un subiect de dezbatere. Se recomandă chimioradioterapia adjuvantă (adesea 5-FU și acid folinic) și un regim de chimioterapie perioperatorie cu epirubicină, 5-FU și cisplatină (ECF) fără radiații, în special la pacienții cu afectarea ganglionilor limfatici. Tratamentul tumorilor care își au originea la joncțiunea gastroesofagiană este controversat. Se pot urma algoritmi de tratament pentru stomac sau esofag. Rezultatele inițiale ale unui studiu randomizat de fază III din 2009 au arătat că adăugarea agentului biologic trastuzumab la chimioterapia standard a prelungit supraviețuirea în subgrupul (aproximativ 15%) de pacienți cu adenocarcinoame gastrice avansate care au prezentat amplificare EGFR-2 (HER2).

B. Modalități paliative

În multe cazuri, boala avansată este descoperită în timpul evaluării preoperatorii sau al explorării chirurgicale, care nu se poate facilita prin intervenție chirurgicală „curativă" din cauza metastazelor peritoneale sau la distanță sau a invaziei locale a altor organe. La unii dintre acești pacienți, rezecția paliativă a tumorii este indicată pentru ameliorarea durerii, sângerării sau obstrucției. Pentru pacienții cu tumori care nu pot fi rezecate, gastrojejunostomia este uneori indicată pentru a preveni obstrucția. Alternativele pentru tumorile inoperabile includ plasarea endoscopică cu laser sau plasarea de stent, radioterapia sau embolizarea angiografică pentru ameliorarea sângerării sau obstrucției. Chimioterapia poate fi luată în considerare la pacienții cu boală metastatică care sunt stabili funcțional și au o speranță de viață de câteva luni. Deși nu există un consens cu privire la tratamentul optim, se utilizează adesea o combinație de epirubicină, cisplatină și 5-FU. Un studiu amplu din 2008 a repartizat aleatoriu pacienții cu cancer esofagian și gastric avansat la una dintre cele patru terapii triple: epirubicină și cisplatină plus 5-FU (ECF), capecitabină (ECX) sau epirubicină și oxaliplatină plus 5-FU (EOF) sau capecitabină (EOX). Nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea mediană între cele patru scheme terapeutice (nouă până la 11 luni), iar profilurile de toxicitate au fost similare.

► Prognoză

Supraviețuirea pe termen lung în cazul carcinomului gastric este mai mică de 15%. Cu toate acestea, supraviețuirea la cinci ani la pacienții supuși unei rezecții curative cu succes este mai mare de 45%. Supraviețuirea este legată de stadiul tumorii, localizare și caracteristicile histologice. Tumorile în stadiul I și II îndepărtate cu intenție curativă au o rată de supraviețuire pe termen lung >50%. Pacienții cu tumori în stadiul III au un prognostic slab (supraviețuire pe termen lung <20%) și ar trebui luați în considerare pentru includerea în studii clinice. Tumorile de tip difuz au un prognostic mai slab decât tumorile de tip intestinal. Neoplasmele stomacului proximal (fundus și cardia) au un prognostic mai slab decât leziunile distale. Chiar și în cazul tumorilor care par localizate, leziunile proximale sunt asociate cu o rată de supraviețuire la cinci ani <15%. Pentru pacienții a căror boală progresează în ciuda tratamentului, eforturile meticuloase în direcția îngrijirii paliative sunt esențiale (Capitolul 5).

► Când să se facă referire

- Pacienți cu disfagie, pierdere în greutate, vărsături prelungite , anemie feriprivă sau dispepsie nou apărută (peste

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

- Pacienții trebuie trimiși la un chirurg cu intenția unei rezecții curative pentru cancerul în stadiul I, II sau III.
- Persoanele care suferă o gastrectomie necesită consultarea unui nutriționist din cauza predispoziției la malnutriție și complicații postoperatorii, cum ar fi sindromul de golire gastrică rapidă.
- Pacienții cu boală inoperabilă sau metastaze trebuie îndrumați către un oncolog pentru a lua în considerare chimioterapia sau chimioradiația adjuvantă după rezecția curativă sau tratamentul paliativ.

► Când trebuie spitalizat/ă

Los pacientes con vómito prolongado, incapacidad para mante ner la ingestión oral sau con hemorragia aguda.

Correa P și colab. Carcinogeneza *Helicobacter pylori.* Gastroenterologie. 2007 august;133(2):659-72. [PMID: 17681184]
Cunningham D și colab. Participanți la studiul MAGIC. Chimioterapie perioperatorie versus intervenție chirurgicală singură pentru cancerul gastroesofagian rezecabil. N Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):11-20. [PMID: 16822992]
Cunningham D și colab. Grupul de Studii Clinice Gastrointestinale Superioare al Institutului Național de Cercetare a Cancerului din Regatul Unit. Capecitabină și oxaliplatină pentru cancerul esofagian avansat. N Engl J Med. 3 ianuarie 2008;358(1):36-46. [PMID: 18172173]
Kim JH și colab. Plasarea de stenturi metalice în tratamentul paliativ al obstrucțiilor gastroduodenale maligne: evaluare prospectivă a rezultatelor și a factorilor care influențează prognosticul la 213 pacienți. Gastrointest Endosc. 2007 Aug;66(2):256-64. [PMID: 17643698]
McColl KE și colab. Cancer gastric sporadic; o interacțiune complexă a factorilor de risc genetici și de mediu. Am J Gastroenterol. 2007 sept.;102(9): 1893-5. [PMID: 17727430]
Rivera F și colab. Chimioterapia cancerului gastric avansat. Cancer Treat Rev. 2007 iunie;33(4):315-24. [PMID: 17376598]
Rogers WM și colab. Gastrectomia totală cu reducere a riscului pentru mutațiile germinale ale E-caderinei (CDH1): constatări patologice cu implicații clinice. Am J Surg Pathol. 2008 iunie;32(6):799-809. [PMID: 18391748]
Sasako M și colab. Grupul de Oncologie Clinică din Japonia. Limfadenectomie D2 singură sau cu disecție ganglionară para-aortică pentru cancerul gastric. N Engl J Med. 31 iulie 2008;359(5):453-62. [PMID: 18669424] la persoanele cu limfoame ganglionare. Uneori este dificil să se facă distincția între limfomul gastric primar avansat cu afectarea ganglionilor limfatici adiacenți și limfomul ganglionar avansat cu răspândire gastrică secundară. Deoarece prognosticul și tratamentul limfoamelor gastrice primare și secundare sunt destul de diferite, este important să se facă diferența între ele. Limfomul primar este al doilea cel mai frecvent tip de cancer gastric, reprezentând 3% din totalul cancerelor. Peste 95% dintre aceste tumori sunt limfoame non-Hodgkin cu celule B. Se crede că majoritatea limfoamelor gastrice primare provin din țesutul limfoid asociat mucoasei *(MALT)*. Limfoamele gastrice primare cuprind două tipuri principale: 60% sunt limfoame difuze cu celule B mari (numite anterior limfoame MALT „foarte maligne") și 40% sunt limfoame cu celule B din zona marginală de tip MALT (numite anterior limfoame MALT „scăzut maligne").

LIMFOM GASTRIC

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Dispepsie, pierdere în greutate sau anemie.
► Anomalii variabile în seria esofagogastroduodenală sau endoscopie, cum ar fi pliuri groase, ulcere, tumori sau leziuni infiltrante; diagnostic stabilit prin biopsie endoscopică.
► CT-ul abdominal și ecografia endoscopică (EUS) sunt necesare pentru stadializare.

► Informații generale

Limfoamele gastrice pot fi primare (cu originea în mucoasa gastrică) sau pot reprezenta un loc de afectare secundară.

► Tratament

Limfoamele nodale cu afectare gastrointestinală secundară se prezintă de obicei într-un stadiu avansat, cu boală extinsă și sunt rareori vindecabile. Tratamentul lor este analizat în Capitolul 13.

Un factor de risc major pentru dezvoltarea limfomului gastric primar este infecția cu *H. pylori* . Infecția cronică cu acest microorganism provoacă o reacție inflamatorie limfocitară intensă care poate duce la dezvoltarea foliculilor limfoizi. Peste 85% din limfoamele gastrice MALT primare cu malignitate scăzută sunt asociate cu infecția *cu H. pylori* . S-a emis ipoteza că stimularea antigenică cronică poate induce limfoproliferarea monoclonală care poate culmina cu un limfom al zonei marginale cu malignitate scăzută sau ridicată.

► Manifestări clinice

Tabloul clinic și aspectul endoscopic al limfomului gastric sunt similare cu cele ale adenocarcinomului. Majoritatea pacienților prezintă dureri abdominale, pierdere în greutate sau sângerări. Pacienții cu limfom difuz cu celule B mari sunt mai predispuși la simptome sistemice și la o tumoră în stadiu avansat. La endoscopie, limfomul poate apărea ca un ulcer, o masă sau o leziune care infiltrează difuz cavitatea abdominală. Diagnosticul se stabilește prin biopsie endoscopică. În toate cazurile, stadializarea este necesară folosind tomografii computerizate abdominale și toracice. Ecografia este cel mai sensibil studiu pentru determinarea nivelului de invazie și a prezenței limfadenopatiei perigastrice.

Tratamentul limfoamelor gastrice primare depinde de histologie, malignitate și stadiul tumorii. Limfoamele cu celule marginale de tip MALT sunt uneori de grad scăzut și limitate la peretele gastric (stadiul IE), iar prognosticul lor este excelent. Ori de câte ori este posibil, trebuie efectuat un EUS pentru a stabili cu exactitate stadiul tumorii. La pacienții cu limfom gastric MALT primar, *H. pylori trebuie testat* și tratat dacă rezultatul este pozitiv. În 75% din limfoamele de grad scăzut în stadiul IE, există o remisie completă a limfomului după eradicarea cu succes a *H. pylori* . Remisiunea poate dura până la un an. Persoanele cu limfoame MALT localizate (stadiul IE) în zona marginală care nu sunt infectate cu *H. pylori* sau nu răspund la terapia de eradicare pot fi tratate cu radiații sau rituximab dacă nu sunt eligibile pentru radioterapie . Pacienții cu limfoame difuze cu celule B mari (malignitate ridicată) și cei cu limfoame MALT care se extind dincolo de peretele gastric ar trebui să primească chimioterapie combinată (de exemplu, CHOP cu rituximab). Datorită riscului scăzut de perforație în cazul radioterapiei sau chimioterapiei, rezecția chirurgicală nu mai este recomandată. Supraviețuirea prelungită în cazul limfomului gastric primar în stadiul I este mai mare de 85%, în timp ce pentru stadiul II este de 35% până la 65%.

Ferrucci PF și colab. Patogeneza și tratamentul limfomului gastric primar: ce s-a

schimbat în ultimii 10 ani? Br J Haematol. 2007 Feb;136(4):521-38. [PMID: 17156403]
Fischbach W și colab. Grupul EGILS (Studiul European al Limfomului Gastro-Intestinal). Majoritatea pacienților cu reziduuri histologice minime de limfom MALT gastric după eradicarea cu succes *a Helicobacter pylori* pot fi tratați în siguranță printr-o strategie de observare și așteptare: experiență dintr-o serie internațională extinsă. Gut. Decembrie 2007;56(12):1685-7. [PMID: 17639089]
Morgner A și colab. Terapia limfomului țesutului limfoid asociat mucoasei gastrice. World J Gastroenterol. 14 iulie 2007;13(26): 3554-66. [PMID: 17659705]

TUMORES CARCINOÏDES GÁSTRICOS

Carcinoizii gastrici sunt tumori neuroendocrine rare care constituie mai puțin de 1% din neoplasmele gastrice . Pot apărea sporadic sau pot fi secundare hipergastrinemiei cronice, rezultând hiperplazie și transformarea celulelor enterocromafinice din fundul gastric. Carcinoizii sporadici cuprind 20% din carcinoizii gastrici. Aproape toți sunt solitari, >2 cm și au o predispoziție ridicată la răspândirea metastatică. Aproape toți carcinoizii sporadici sunt însoțiți de sindrom carcinoid și afectare metastatică hepatică sau pulmonară atunci când se prezintă. Carcinoizii sporadici localizați trebuie tratați cu gastrectomie radicală.

Carcinoizii asociați cu hipergastrinemie sunt în general însoțiți de anemie pernicioasă (75%) sau sindrom Zollinger-Ellison (5%). Carcinoizii asociați cu Zollinger-Ellison apar aproape exclusiv la pacienții cu MEN 1, la care a fost raportată deleția 11q13. Carcinoizii asociați cu hipergastrinemie tind să fie multicentrici, cu dimensiuni mai mici de 1 cm și au un potențial scăzut de răspândire metastatică sau de dezvoltare a sindromului carcinoid. Leziunile mici pot fi tratate cu succes prin rezecție endoscopică urmată de supraveghere endoscopică periodică. Antrectomia scade nivelurile serice de gastrină și poate duce la remisia tumorilor mici. La persoanele cu carcinoizi mari sau multipli, tumora trebuie rezecată chirurgical (vezi Tumori carcinoide mai jos).

Landry CS și colab. Un sistem de stadializare propus pentru tumorile carcinoide gastrice bazat pe o analiză a 1.543 de pacienți. Ann Surg Oncol. 2009 ian;16(1):51-60. [PMID: 18953609]

TUMORES MESENQUIMATOSOS GASTROINTESTINALES

Tumorile mezenchimale gastrointestinale apar în tot tractul digestiv, dar aproape două treimi se găsesc în stomac. Aceste neoplasme (care includ tumori stromale, leiomioame și schwanoame) sunt derivate din celule stem mezenchimale și au un model histologic de celule epitelioide sau fusiforme care seamănă cu mușchiul neted. Cele mai frecvente tumori sunt *tumorile stromale gastrointestinale (GIST),* care par să provină din celulele interstițiale Cajal. GIST se formează în tot sistemul digestiv, dar în principal în stomac (50%) și intestinul subțire (30%). Aproximativ 85 până la 90% dintre aceste anomalii au o mutație în KIT, un receptor tirozin kinazic care se leagă de factorul celular primordial sau de o tirozin kinază omologă, factor de creștere derivat din trombocite, ducând la activare constitutivă . Aproximativ 90% din tumorile stromale sunt colorate pozitiv pentru CD117 (parte a proteinei KIT). Alte tumori mezenchimale, cum ar fi leiomioamele, care provin din celulele musculare netede, au un rezultat negativ pentru CD117. Tumorile mezenchimale pot fi descoperite întâmplător în timpul studiilor imagistice sau endoscopiei sau pot provoca simptome, în special obstrucție cauzată de tumori mari sau sângerări acute sau cronice din cauza ulcerației centrale din interiorul tumorii. Endoscopic, acestea apar ca o masă submucoasă care poate avea umbilicare sau ulcerație centrală. Ecografia (eventual cu biopsie prin aspirație cu ac fin ghidată) este studiul optim pentru diagnosticarea tumorilor mezenchimale și diferențierea lor de alte leziuni submucoase. Deși aproape toate GIST-urile au potențial malign, riscul de metastaze este legat de dimensiunea tumorii (>3 până la 5 cm) și de indicele mitotic (>5 mitoze per câmp de mare putere). Cu toate acestea, indicele mitotic poate fi evaluat numai după rezecție. Este dificil să se distingă definitiv tumorile benigne de cele maligne (sarcom) înainte de rezecție pe baza ecografiei endoscopice sau a aspirației cu ac fin (FNA). În general, leziunile cu dimensiuni mai mici de 2 cm, cu margini regulate și un model ecografic omogen la ecografia endoscopică sunt mai susceptibile de a fi benigne.

Intervenția chirurgicală este recomandată tuturor pacienților cu tumori simptomatice >2 cm care sunt în creștere sau care au un aspect ecografic endoscopic suspect de malignitate. Imagistica PET-CT trebuie obținută înainte de intervenția chirurgicală pentru a căuta metastaze. Managementul leziunilor asimptomatice, cu aspect benign, <2 cm, este problematic. Datorită riscului scăzut de malignitate, rezecția chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții tineri, altfel sănătoși; cu toate acestea, alți pacienți pot fi monitorizați prin examinări ecografice endoscopice periodice sau, în unele cazuri, prin rezecție endoscopică. Există un risc ridicat de metastaze sau recurență atunci când tumorile sunt mai mari de 3 până la 5 cm, au margini neregulate sau spații chistice și când activitatea lor mitotică este ridicată (mai mult de 5 mitoze pe câmp de mare putere). Aceste tumori cu risc ridicat au o rată de supraviețuire la cinci ani de 50% după rezecția chirurgicală completă. Terapia adjuvantă cu inhibitorul de tirozin kinază imatinib trebuie luată în considerare pentru tumorile cu risc ridicat, deși durata optimă a tratamentului nu este cunoscută. Neoplasmele metastatice sunt agresive și au un prognostic rezervat. Imatinib atinge controlul bolii la până la 85% dintre pacienții cu metastaze, cu o supraviețuire fără progresia bolii de 20 până la 24 de luni. Persoanele cu mutații în exonul 11 al genei *KIT* au o probabilitate mai mare de a răspunde la imatinib. Tumorile rezistente pot răspunde la un alt inhibitor al tirozin kinazei, sunitinib, iar studiile sunt în curs de desfășurare cu inhibitori KIT noi și potenți . Creșterea dozei de imatinib poate induce un răspuns la unele persoane .

Badalamenti G și colab. Tumorile stromale gastrointestinale (GIST): accent pe diagnosticul histopatologic și caracteristicile biomoleculare. Ann Oncol. 2007 iunie;18 (Supliment 6):vi136-40. [PMID: 17591808]
Dematteo RP și colab. Echipa intergrupă de studiu GIST adjuvant al Grupului de Oncologie al Colegiului American de Chirurgie (ACOSOG). Mesilat de imatinib adjuvant după rezecția tumorii stromale gastrointestinale primare localizate: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet. 28 martie 2009; 373(9669):1097-104. [PMID: 19303137]
Demetri GD și colab. Nivelurile plasmatice de imatinib sunt corelate cu beneficiile clinice la pacienții cu tumori stromale gastrointestinale inoperabile/metastatice. J Clin Oncol. 1 iulie 2009;27(19): 3141-7. [PMID: 19451435]
Heinrich MC și colab. Genotipurile kinazice primare și secundare se corelează cu activitatea biologică și clinică a sunitinibului în tumorile stromale gastrointestinale rezistente la imatinib. J Clin Oncol. 20 noiembrie 2008;26(33): 5352-9. [PMID: 18955458]
Rubin BP și colab. Tumoră stromală gastrointestinală. Lancet. 19 mai 2007; 369(9574):1731-41. [PMID: 17512858]

NEOPLASIAS DEL INTESTINO DELGADO

1. Adenocarcinom

Acestea sunt tumori agresive care se dezvoltă cel mai adesea în duoden sau jejunul proximal. Cel mai frecvent loc pentru carcinomul intestinului subțire este ampula lui Vater, iar incidența carcinomului

ampular crește de peste 200 de ori la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială. Carcinomul ampular se poate prezenta cu icter din cauza obstrucției canalului biliar comun sau cu sângerare. Rezecția chirurgicală a leziunilor precoce este curativă la până la 40% dintre pacienți. Prin urmare, se recomandă supravegherea endoscopică periodică pentru a detecta neoplasmele ampulare precoce la pacienții cu această afecțiune. Adenocarcinomul non-ampular al intestinului subțire reprezintă mai puțin de 3% din toate cancerele gastrointestinale, dar o treime din cancerele de intestin subțire. Incidența maximă se observă în a șasea decadă de viață. Majoritatea cazurilor se prezintă cu simptome de obstrucție, sângerări acute sau cronice sau pierdere în greutate. Aproape toate cancerele de intestin subțire au metastazat până la momentul diagnosticării. Se recomandă rezecția pentru a controla simptomele. Rolul terapiei adjuvante este neclar, dar agenții chimioterapeutici activi sunt aproape întotdeauna utilizați în cancerul colorectal. Prognosticul este slab, cu o rată generală de supraviețuire la cinci ani de 20 până la 30%. Persoanele cu boala Crohn prezintă un risc crescut de adenocarcinom al intestinului subțire, cel mai adesea la nivelul ileonului, care poate fi dificil de distins de stricturile fibroase cauzate de boală.

2. Limfom

Limfoamele gastrointestinale pot avea originea în tractul digestiv - sau îl pot afecta secundar din cauza unei boli diseminate. În țările occidentale, limfoamele gastrointestinale primare constituie 5% din totalul limfoamelor și 20% din afecțiunile maligne ale intestinului subțire. Acestea apar cel mai adesea în intestinul subțire distal. Aproape toate sunt limfoame non-Hodgkin cu celule B extrem de maligne. Există o incidență mai mare a limfoamelor intestinului subțire la persoanele cu SIDA, la cele care urmează terapie imunosupresoare și la cele cu boală Crohn. Limfoamele cu celule T pot apărea la persoanele cu boală celiacă. În Orientul Mijlociu, limfoamele apar și în cazuri de tulburări imunoproliferative ale intestinului subțire. În această afecțiune, există o infiltrare limfoplasmocitară difuză a mucoasei și submucoasei cu limfocite B secretoare de IgA, rezultând pierdere în greutate, diaree și malabsorbție și poate duce la transformare limfomatoasă. O caracteristică distinctivă a bolii este prezența lanțurilor grele ***alfa*** în ser în 70% din cazuri, produse de clone de celule plasmatice producătoare de IgA. Alte tipuri de limfoame intestinale includ limfomul cu celule de mantă și limfomul Burkitt.

Semnele sau simptomele de prezentare ale limfomului primar includ dureri abdominale, pierdere în greutate, greață și vărsături, distensie, anemia și sânge ocult în scaun. Febra este rară. Enteropatia cu pierdere de proteine poate provoca hipoalbuminemie, dar alte semne de malabsorbție sunt mai puțin frecvente. Endoscopia baritată sau enterografia CT ajută la localizarea leziunii. Biopsia endoscopică, percutanată sau laparoscopică este necesară pentru diagnostic. Tomografia computerizată toracică și abdominală și - biopsia măduvei osoase sunt necesare pentru stadializarea tumorii.

Tratamentul depinde de gradul histologic al tumorii și de stadiul bolii. Dacă este posibil, se recomandă în general rezecția limfomului intestinal primar. Chiar și în cazurile de boală în stadiul III sau IV, citoreducția chirurgicală poate îmbunătăți supraviețuirea. Importanța chimioterapiei adjuvante la pacienții cu boală limitată (stadiul IE) care au suferit rezecție nu a fost încă stabilită. Majoritatea pacienților cu boală mai extinsă sunt tratați cu chimioterapie generalizată (de exemplu, CHOP cu rituximab) cu sau fără radioterapie.

3. Tumorile carcinoide

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice și sunt descoperite accidental în timpul unei endoscopii sau a unei operații.
- Mai puțin de 10% sunt însoțite de sindrom carcinoid; metastazele hepatice sunt aproape întotdeauna prezente.
- Riscul de a dezvolta metastaze depinde de dimensiunea tumorii și de localizarea acesteia.

► Informații generale

Carcinoizii gastrointestinali sunt tumori neuroendocrine cu creștere lentă care pot apărea oriunde în tractul digestiv, dar apar cel mai frecvent în intestinul subțire (30%), rect (12%), colon (8%), apendice (8%) și stomac (10 până la 30%; vezi mai sus). Carcinoizii pot conține diverși hormoni, inclusiv serotonină, somatostatină, gastrină și substanța P, care pot fi sau nu secretate, și prezintă adesea imunoreactivitate la cromogranina A. Deși mulți carcinoizi sunt inactivi, rata generală de supraviețuire la cinci ani pentru pacienții cu carcinoizi este de 50%, ceea ce sugerează că aproape toți sunt maligne. Riscul de răspândire metastatică este strâns legat de dimensiunea și localizarea tumorii. Mulți carcinoizi mici sunt detectați întâmplător în timpul endoscopiei sau autopsiei. Evaluarea histologică nu face distincție între leziunile benigne și cele maligne. Cel mai bun indicator al prognosticului este dovada creșterii invazive și prezența metastazelor regionale sau la distanță.

Carcinoizii constituie până la o treime din tumorile intestinului subțire. Carcinoizii intestinului subțire apar cel mai frecvent în ileon. Până la o treime sunt leziuni multicentrice. Deși 60% au dimensiuni mai mici de 2 cm, chiar și acești carcinoizi mici pot metastaza. Aproape toate tumorile carcinoide mai mari de 2 cm sunt însoțite de metastaze.

Carcinoizii apendiculari sunt identificați în 0,3% din cazurile de apendicectomie, aproape întotdeauna întâmplător. Aproximativ 80% dintre aceste tumori măsoară mai puțin de 1 cm și 90% mai puțin de 2 cm. Carcinoizii rectali sunt de obicei identificați întâmplător ca noduli submucoși în timpul proctoscopiei. Carcinoizii rectali <1 cm și carcinoizii apendiculari localizați <2 cm rareori metastazează, iar excizia locală sau apendicectomia simplă sunt eficiente. Tumorile >2 cm sunt asociate cu metastaze în peste 20% din cazurile de carcinoizi apendiculari și în 10% din cazurile de carcinoizi rectali. Prin urmare, la pacienții tineri care sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală, este indicată o operație mai extinsă pentru rezecția cancerului.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Leziunile mai mici (mai puțin de 1 până la 2 cm) sunt asimptomatice și dificil de detectat prin endoscopie sau studii imagistice. Atunci când un carcinoid este însoțit de simptome, acesta se află aproape întotdeauna într-un stadiu avansat și incurabil. Carcinoizii, prin extensie locală sau metastaze la nivelul ganglionilor limfatici mezenterici, generează o reacție fibroblastică cu contracție și curbură a intestinului sau confinare a vaselor mezenterice. Carcinoizii intestinului subțire sunt însoțiți de dureri abdominale, obstrucție sau infarct intestinal. CT-ul abdominal sau enterografia

relevă răsuciri, dar deoarece leziunea este extraluminală, diagnosticul este adesea ratat timp de câțiva ani. Carcinoizii apendicelui și rectului sunt aproape întotdeauna mici și asimptomatici, dar leziunile mari provoacă sângerări, obstrucție sau alterarea obiceiurilor intestinale. Carcinoizii inimii (care provoacă leziuni valvulare pe partea dreaptă) reprezintă o manifestare tardivă a cancerului metastatic. Mai puțin de 10% dintre pacienți au **sindrom carcinoid** . Peste 90% dintre persoanele cu sindrom carcinoid prezintă metastaze hepatice, aproape întotdeauna de la carcinoizi intestinali. Aproximativ 10% dintre persoanele cu sindrom carcinoid prezintă tumori bronșice sau ovariene primare fără metastaze hepatice. Sindromul carcinoid este secundar secreției de mediatori hormonali de către tumoră; manifestările sale includ înroșirea feței, edemul capului și gâtului (în special în carcinoidul bronșic), crampe abdominale și diaree, bronhospasm, leziuni cardiace (stenoză sau insuficiență pulmonară sau tricuspidiană) și telangiectazii.

B. Date de laborator

Cel mai sensibil test de screening pentru carcinoizii intestinului subțire este cromogranina A plasmatică (CgA), deși sensibilitatea sa în tumorile mici, localizate este necunoscută. Aproape 90% dintre pacienții cu carcinoid avansat al intestinului subțire au niveluri crescute de CgA. Concentrațiile urinare de acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA) sau serotonină plachetară sunt crescute la pacienții cu carcinoid metastatic; cu toate acestea, aceste teste sunt mai puțin sensibile decât CgA. Nivelul urinar de 5-HIAA este crescut în sindromul carcinoid. Pacienții simptomatici excretă de obicei mai mult de 25 mg de 5-HIAA pe zi în urină. Se recomandă întreruperea tuturor medicamentelor timp de câteva zile înainte de recoltarea probei de urină.

C. Imagistică

Tomografia computerizată abdominală poate evidenția o masă mezenterică cu fixare intestinală, limfadenopatie și metastaze hepatice. Scintigrafia cu receptori de somatostatină, care este pozitivă la peste 90% dintre pacienții cu carcinoid metastatic, este superioară tuturor celorlalte modalități imagistice pentru diagnosticarea leziunilor primare și metastatice. Aproape toți pacienții cu sindrom carcinoid prezintă semne clare de cancer cu metastaze hepatice la imagistica abdominală.

► Tratament

Carcinoizii intestinului subțire sunt tumori cu creștere lentă, cu o activitate metastatică foarte redusă. La persoanele cu afectare limitată a intestinului subțire, trebuie efectuată excizie locală, iar rata de vindecare prin excizie este mai mare de 85%. La pacienții cu boală rezecabilă și ganglioni limfatici afectați, rata de supraviețuire fără boală la cinci ani este de 80%; cu toate acestea, aproape 25 de ani mai târziu, mai puțin de 25% rămân fără boală. Chiar și persoanele cu metastaze hepatice pot avea o evoluție indolentă, cu o supraviețuire mediană de trei ani. La pacienții cu boală avansată, tratamentul a fost în mod tradițional amânat până la apariția simptomelor, deși un studiu randomizat, controlat cu placebo, de fază III din 2009 a demonstrat că inițierea precoce a unui analog de somatostatină a prelungit timpul până la progresia metastazelor hepatice. Chirurgia ar trebui să se concentreze pe paliativele simptomelor obstructive.

La pacienții cu sindrom carcinoid, rezecția metastazelor hepatice poate duce la o ameliorare dramatică. Analogul de somatostatină octreotidă, în doze de 100 până la 500 mcg administrat subcutanat de trei ori pe zi (disponibil și sub formă de formulare intramusculară cu acțiune prelungită), inhibă secreția hormonală din tumora carcinoidă, producând o ameliorare simptomatică semnificativă a sindromului carcinoid, inclusiv diaree și înroșirea feței, la 90% dintre pacienți, timp de o medie de un an. După această perioadă, mulți pacienți nu mai răspund la octreotidă. Ocluzia arterei hepatice și chimioterapia pot oferi ameliorare simptomatică pentru unii pacienți cu metastaze hepatice. Tratamentul de urgență pentru pacienții cu carcinoizi bronșici simptomatici constă în prednison, 15 până la 30 mg administrat oral pe zi.

B. Paludismo falciparum no complicado

Majoritatea sarcoamelor intestinului subțire provin din tumori stromale CD117-pozitive; o minoritate provin din tumori musculare netede (leiomiosarcom) (vezi mai sus Tumori mezenchimale gastrointestinale).

Anterior, sarcomul Kaposi era o complicație frecventă a SIDA, dar frecvența sa a scăzut datorită terapiei antiretrovirale extrem de active. Are o relație foarte strânsă cu infecția cu herpesvirus uman. Leziunile pot apărea oriunde în intestin. Anomaliile viscerale sunt aproape întotdeauna însoțite de cancer de piele. Majoritatea leziunilor sunt clinic silențioase, dar masele mari pot fi simptomatice. Interferonul ***alfa*** induce regresie la până la 33% dintre pacienții cu un număr de celule CD4 mai mare de 200/µL. Cel mai bun tratament pentru leziunile extinse este chimioterapia cu combinații de vincristină, bleomicină sau doxorubicină, la care tumora răspunde foarte bine.

Bilimoria KY și colab. Cancerul de intestin subțire în Statele Unite: schimbări în epidemiologie, tratament și supraviețuire în ultimii 20 de ani. Ann Surg. 2009 ian;249(1):63-71. [PMID: 19106677]

Chambers AJ și colab. Beneficiul paliativ al intervenției chirurgicale agresive atât pentru metastazele hepatice, cât și pentru cele mezenterice ale tumorilor neuroendocrine. Surgery. Octombrie 2008;144(4):645-51. [PMID: 18847650]

Modlin IM și colab. Opțiuni terapeutice pentru carcinoizii gastrointestinali. Clin Gastroenterol Hepatol. Mai 2006;4(5):526-47. [PMID: 16630755]

Rinke A și colab. Studiu placebo-controlat, dublu-orb, prospectiv, randomizat, - privind efectul octreotidei LAR în controlul creșterii tumorale la pacienții cu tumori neuroendocrine metastatice ale intestinului mijlociu: un raport al Grupului de studiu PROMID. J Clin Oncol. 1 octombrie 2009; 27(28):4656-63. [PMID: 19704057]

Singhal N și colab. Chimioterapie adjuvantă pentru adenocarcinomul intestinului subțire. Cochrane Database Syst Rev. 18 iulie 2007; (3):CD005202. [PMID: 17636789]

Yamagami H și colab. Utilitatea endoscopiei cu dublu balon în diagnosticul - tumorilor maligne ale intestinului subțire. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Nov;6(11):1202-5. [PMID: 18799359]

CANCER COLORECTAL

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Factorii de risc importanți includ antecedente personale sau familiale de polipi adenomatoși sau cancer colorectal.
- Semnele sau simptomele depind de localizarea tumorii.
- Porțiunea proximală a colonului: sânge ocult în scaun, anemie .
- Porțiunea distală a colonului: modificări ale tranzitului intestinal, hematochezie.
- Diagnosticul stabilit prin colonoscopie.

► Informații generale

Cancerul colorectal este a doua cauză principală de deces legat de cancer în Statele Unite. Aproximativ 6% dintre americani dezvoltă cancer colorectal, iar 40% dintre cei care îl dezvoltă mor din cauza acestei boli. Se estimează că în 2009 au avut loc 146.970 de cazuri noi și 49.920 de decese. Aproape toate cancerele colorectale sunt adenocarcinoame, care se prezintă de obicei ca mase mari, exofitice sau leziuni inelare constrictive. Puțin mai puțin de jumătate din toate cancerele sunt situate distal de flexura splenică (în colonul descendent sau regiunea rectosigmoidă). Se crede acum că majoritatea cancerelor colorectale apar din transformarea malignă a unui polip adenomatos. Polipii adenomatoși „avansați” (de exemplu, adenoame care măsoară cel puțin 1 cm, adenoame cu caracteristici viloase sau adenoame cu displazie extrem de malignă) cresc riscul de a dezvolta cancer.

Aproape 85% din cancerele colorectale sporadice implică pierderea funcțională a uneia sau mai multor gene supresoare tumorale (de exemplu, *p53, APC* sau *DCC),* cauzată de o combinație de mutație spontană a unei alele cu instabilitate cromozomială și aneuploidie (conținut anormal de ADN), ceea ce duce la deleția și pierderea heterozigoției celeilalte alele (cum ar fi deleția 5q, 17q sau 18p). Aproximativ 15% din cancerele colorectale prezintă instabilitate microsatelită (genetică) din cauza inactivării genelor pentru repararea nepotrivirilor de ADN, rezultând mutații în *BRAF, K-ras* sau alte gene supresoare tumorale și culminând cu dezvoltarea tumorii. Cancerele de colon cu instabilitate microsatelită marcată au caracteristici clinice și patologice distinctive, inclusiv conținut de ADN poliploid, predominanță în colonul proximal, diferențiere slabă și un prognostic mai favorabil. Cel mai adesea, instabilitatea microsateliților este un defect dobândit secundar hipermetilării insulelor CpG din regiunea promotorului MLH1, dar ar putea fi un indicator al cancerului colorectal ereditar nonpolipozic neidentificat (Capitolul 15). Se consideră că majoritatea cancerelor sporadice cu instabilitate microsateliților marcată provin din adenoame serrate.

► Factori de risc

Mai mulți factori cresc riscul de cancer colorectal, iar acest fapt influențează măsurile de screening. Cu toate acestea, 75% din toate cazurile apar la persoane fără factori predispozanți cunoscuți.

A. Vârstă

Incidența cancerului colorectal crește brusc după vârsta de 45 de ani, iar 90% din cazuri apar la persoane cu vârsta peste 50 de ani.

B. Istoric familial de neoplazie

La 20% dintre pacienții cu cancer de colon există antecedente familiale de cancer colorectal. Se crede că 20 până la 30% din cazurile de cancer colorectal au factori ereditari; cu toate acestea, genele care cauzează majoritatea acestor cazuri nu au fost încă identificate. Până la 5% din astfel de afecțiuni se datorează - mutațiilor germinale moștenite care duc la sindroame de polipoză sau cancer colorectal ereditar nonpolipozic (Capitolul 15). Aproximativ 6% din populația evreiască aşkenazâ are o mutație missense în *gena APC (APC I1307K)* care conferă un risc ușor crescut de cancer colorectal pe parcursul vieții (OR, 1,4 până la 1,9), dar care, în studiile fenotipice, apare mai degrabă ca cancer colorectal sporadic decât polipoză adenomatoasă familială.

Un istoric familial de cancer colorectal sau polipi adenomatoși este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru cancerul colorectal. Riscul de cancer de colon este proporțional cu numărul și vârsta rudelor de gradul întâi afectate de boală. La persoanele cu o rudă de gradul întâi cu cancer colorectal, riscul este aproape dublu față de populația generală; cu toate acestea, riscul relativ este de patru ori mai mare dacă cancerul a fost diagnosticat la ruda cu vârsta sub 45 de ani. Pacienții cu două rude de gradul întâi au un risc de patru ori mai mare, sau de 25 până la 30%, de a dezvolta cancer de colon pe parcursul vieții. Rudele de gradul întâi ale pacienților cu polipi adenomatoși au, de asemenea, o probabilitate de două ori mai mare de a dezvolta cancer colorectal, în special dacă polipul a fost mare (>10 mm) sau a fost detectat înainte de vârsta de 60 de ani.

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

C. Boala inflamatorie intestinală

La pacienții cu colită ulcerativă și boală Crohn, riscul de - adenocarcinom de colon crește la șapte până la zece ani de la debutul bolii. Riscul cumulativ se apropie de 5 până la 10% după 20 de ani și de 20% după 30 de ani. Tratamentul prelungit cu 5-ASA și folat este asociat cu un risc mai mic de cancer la pacienții cu colită ulcerativă.

D. Factorii alimentari și chimioprevenția

În studiile epidemiologice, dietele bogate în grăsimi și carne roșie sunt asociate cu un risc crescut de adenoame colorectale și cancer, în timp ce dietele bogate în fructe, legume și fibre sunt legate de un risc mai mic. Cu toate acestea, două studii prospective randomizate controlate nu au demonstrat o reducere a riscului de recurență a polipilor adenomatoși după tratamentul cu o dietă săracă în grăsimi, bogată în fibre, bogată în fructe și legume sau cu suplimente de fibre. Studiile de cohortă mari și studiile prospective mici au arătat că carbonatul de calciu (3 g/zi) induce o reducere modestă a riscului relativ de a dezvolta cancer colorectal. Cu toate acestea, un studiu prospectiv din 2006, efectuat pe 36.000 de femei, nu a arătat niciun beneficiu protector al calciului (500 mg) și al vitaminei D (200 UI de două ori pe zi) în prevenirea cancerului de colon. În mod similar, riscul de cancer de colon nu este redus la persoanele care iau suplimente de acid folic. Studiile prospective controlate nu au reușit, de asemenea, să demonstreze că vitaminele antioxidante A, C, E și carotenul P sunt benefice.

O meta-analiză realizată de *Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din SUA,* bazată pe studii cluster și caz-control, a constatat că utilizarea regulată și prelungită (>6 ani) a aspirinei (cel puțin 325 mg de două ori pe săptămână) și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) reduce riscul relativ de - cancer colorectal cu 22% până la 33%. Două studii clinice prospective, orb, au arătat că aspirina administrată zilnic în doze mici (80 până la 325 mg) reduce numărul de adenoame recurente după unu până la trei ani la pacienții cu antecedente de adenoame colorectale sau cancer. Cu toate acestea, două studii clinice ample, randomizate, controlate, efectuate în Statele Unite nu au demonstrat o reducere a incidenței cancerului colorectal la pacienții care iau aspirină în doze mici timp de cinci până la zece ani. Deoarece utilizarea prelungită a aspirinei este asociată cu o frecvență redusă a complicațiilor grave (sângerări gastrointestinale, accident vascular cerebral), *Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din SUA* a concluzionat că aceasta nu ar trebui prescrisă ca medicament chimioterapic la persoanele fără polipi sau cu adenoame mici, cu excepția cazului în care există alte indicații medicale. La persoanele cu antecedente personale sau familiale de cancer colorectal sau adenoame avansate, se ia în considerare administrarea pe termen lung de aspirină în doze mici; cu toate acestea, acest lucru nu elimină necesitatea screeningului și monitorizării prin colonoscopie.

E. Alți factori

Incidența adenocarcinomului de colon este mai mare la persoanele de culoare decât la cele caucaziene. Nu este clar dacă acest lucru se datorează factorilor genetici sau socioeconomici (de exemplu, dietă sau acces limitat la screening). Diabetul, sindromul metabolic, obezitatea și fumatul sunt asociate cu o creștere modestă a riscului de cancer.

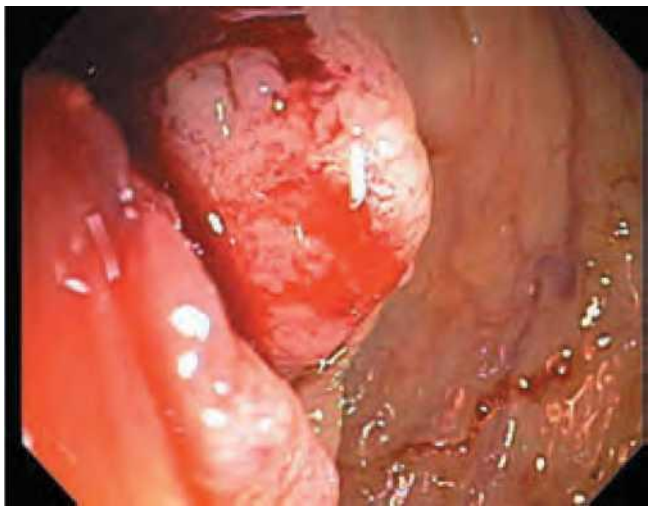
► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Adenocarcinoamele cresc lent și pot fi prezente timp de mai mulți ani înainte de apariția oricăror simptome. Cu toate acestea, tumorile asimptomatice sunt încă detectate prin prezența sângelui ocult în scaun (vezi mai jos, Depistarea neoplasmelor colorectale). Simptomele depind de localizarea carcinomului. Pierderea cronică de sânge din cauza cancerelor de hemicolon drept poate provoca anemie feriprivă, care se manifestă prin oboseală și slăbiciune. Cu toate acestea, obstrucția colonică este mai puțin frecventă din cauza diametrului mare al hemicolonului drept și a consistenței lichide a scaunului. Leziunile hemicolonului stâng afectează adesea circumferențial intestinul. Deoarece acest hemicolon are un diametru mai mic și scaunul este solid, pot apărea simptome de obstrucție, inclusiv dureri abdominale colice și modificări ale obiceiurilor intestinale. Ocazional, constipația alternează cu perioade de scaune moi, mai frecvente, care pot fi cu striații de sânge, deși sângerările semnificative sunt rare. În cancerele rectale, pacienții prezintă tenesmus, urgență și hematochezie recurentă. Pierderea în greutate este rară. Examenul fizic este de obicei normal, cu excepția bolii avansate. O masă poate fi palpabilă în abdomen. Ficatul trebuie examinat pentru hepatomegalie, care sugerează răspândire metastatică. În cancerele de rect distal, se efectuează un tușeu rectal pentru a determina dacă există o extensie a sfincterului anal sau o fixare, ceea ce ar sugera invazia planșeului pelvin.

B. Date de laborator

Se efectuează o hemoleucogramă completă pentru a verifica prezența anemiei. Testele funcționale hepatice crescute ar trebui să ridice suspiciunea unei boli metastatice. La toți pacienții cu cancer colorectal confirmat, trebuie măsurate nivelurile antigenului carcinoembrionar (CEA). Un nivel preoperator de CEA >5 ng/ml este un indicator prognostic slab. După rezecția chirurgicală completă, nivelurile CEA ar trebui să se normalizeze; nivelurile persistent ridicate sugerează boala în curs de desfășurare și necesită evaluări suplimentare.



▲ **Figura 39-1.** Adenocarcinom cecal la colonoscopie. (Prin amabilitatea Dr. Marvin Derezin; utilizat cu permisiunea Dr. Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ Jr, Chumley H, Tysunger J. *Atlasul Colorat al Medicinei de Familie*. McGraw-Hill, 2009.)

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

C. Colonoscopie

Colonoscopia este procedura diagnostică de elecție la pacienții cu antecedente clinice sugestive pentru cancer de colon sau la pacienții cu o anomalie la radiografie care indică suspiciunea de cancer. Colonoscopia permite efectuarea biopsiei pentru confirmarea histopatologică a malignității (Fig. 39-1). În cazurile în care colonoscopia nu ajunge la cecum (<5% din cazuri) sau când o tumoră aproape obstructivă împiedică trecerea colonoscopului, trebuie efectuată o clismă baritată sau o colonografie CT.

D. Imagistică

Pentru a stabili stadiul bolii preoperator, se solicită o tomografie computerizată (CT) a abdomenului și pelvisului. CT-ul poate evidenția metastaze distale, dar este mai puțin precis în determinarea extinderii răspândirii tumorale locale (stadiul T) sau a diseminării limfatice (stadiul N). Evaluarea intraoperatorie a ficatului prin palpare directă și ecografie este mai precisă decât CT-ul pentru identificarea metastazelor hepatice. În cancerul rectal, RMN-ul pelvin sau ecografia endorectală oferă informații importante și precise despre profunzimea penetrării cancerului prin peretele rectal și în ganglionii limfatici pararectali, care pot ghida chimioradioterapia preoperatorie (neoadjuvantă) și tratamentul chirurgical. De asemenea, trebuie efectuată o tomografie computerizată toracică, deoarece aportul sanguin extins la porțiunea distală a rectului poate facilita metastazele tumorale distale în afara abdomenului. PET-ul nu este utilizat în mod obișnuit pentru stadializarea sau supravegherea cancerelor colorectale.

Punerea în scenă

Sistemul TNM este clasificarea obișnuită pentru stadializarea cancerului colorectal; acest lucru este important deoarece se referă la supraviețuirea pe termen lung a pacientului și este util în deciderea subiecților care ar trebui să primească tratament adjuvant.

Diagnostic diferențial

Simptomele nespecifice ale cancerului de colon pot fi confundate cu cele ale sindromului de intestin iritabil, bolii diverticulare, colitei ischemice, bolii inflamatorii intestinale, colitei infecțioase și hemoroizilor. Este esențial să se excludă această afecțiune la orice pacient cu vârsta peste 40 de ani care raportează o modificare a obiceiurilor intestinale, hematochezie sau care prezintă anemie feriprivă inexplicabilă sau sânge ocult în scaun.

► Tratament

A. Chirurgie

Rezecția cancerului primar de colon sau rect este tratamentul de elecție la aproape toți pacienții cu leziuni rezecabile care pot tolera anestezia. În cazul cancerului de colon, numeroase studii au arătat că colectomia minim invazivă, asistată laparoscopic, are rezultate și rate de recurență similare cu colectomia deschisă. Trebuie efectuată disecția regională a cel puțin 12 ganglioni limfatici pentru a stabili stadiul, care ghidează deciziile privind terapia adjuvantă. Chiar și pacienții cu boală metastatică extinsă pot beneficia de rezecția tumorii de colon pentru a reduce probabilitatea de obstrucție intestinală sau sângerare severă.

În cazul carcinomului rectal, se recomandă chimioradioterapia preoperatorie (neoadjuvantă) tuturor pacienților cu ganglioni limfatici pozitivi și tumori T3 sau mai mari. Chimioradioterapia neoadjuvantă este descrisă mai detaliat ulterior. După tratamentul neoadjuvant, strategia chirurgicală depinde de nivelul tumorii proximal de marginea anală, de dimensiunea și profunzimea penetrării acesteia, precum și de starea generală a pacientului. Stadializarea clinică utilizând ecografia endorectală sau RMN-ul cu spirală endorectală este importantă pentru a ghida managementul clinic. Excizia transanală poate fi efectuată la pacienți atent selectați, cu tumori rectale mici (<4 cm), mobile, bine diferențiate, T1 sau T2, situate la mai puțin de 8 cm de marginea anală și care apar localizate la peretele rectal la ecografia endorectală. Această metodă evită laparotomia, păstrează rectul și sfincterul anal și menține continența intestinală normală. Toți ceilalți pacienți necesită rezecție anterioară joasă cu anastomoză colorectală sau coloanală sau rezecție abdominoperineală cu colostomie, în funcție de distanța tumorii față de marginea anală și de extinderea răspândirii tumorale locale. Disecția atentă a întregului mezorect în timpul operației a demonstrat că reduce recurența locală la 8%. Datorită progreselor în tehnicile de capsare, este posibilă o rezecție anterioară joasă, cu condiția să existe o marjă de cel puțin 2 cm de țesut normal sub tumoră. Deși rezecțiile joase evită o colostomie, acestea sunt asociate cu complicații postoperatorii mai imediate (scurgeri, dehiscență, stenoză) și disconfort intestinal (frecvență crescută, dificultăți la defecare și incontinență). În cancerul rectal inoperabil, paliația pacientului este posibilă cu o colostomie de deviere, fulgurație cu laser sau plasarea unei proteze extensibile cu fir.

Chimioterapia și radioterapia adjuvante s-au dovedit a îmbunătăți supraviețuirea generală și supraviețuirea fără tumoră la pacienții selectați cu cancer de colon.

1. **Stadiul I.** Tratamentul adjuvant nu este recomandat din cauza ratei excelente de supraviețuire la cinci ani (90 până la 100%).

2. **Stadiul II (boală fără ganglioni limfatici). Rata** așteptată de supraviețuire la cinci ani este de 80%. În majoritatea studiilor clinice cu grup de control pentru cancerul de colon în stadiul II, nu s-a demonstrat niciun beneficiu în cazul chimioterapiei adjuvante (vezi comentariile privind boala în stadiul III). Cu toate acestea, pacienții sănătoși cu boală în stadiul II care prezintă cel mai mare risc de recurență (perforație, obstrucție, tumori T4 sau recuperarea a mai puțin de 12 ganglioni limfatici) pot beneficia de chimioterapie adjuvantă. Noi metode pentru a discrimina mai bine riscul de recurență și probabilitatea de beneficiu a tratamentului adjuvant, cum ar fi profilarea expresiei genelor, sunt în curs de investigare pentru cancerul de colon în stadiul II.

3. **Stadiul III (boală cu ganglioni limfatici pozitivi). Doar** cu rezecția chirurgicală, rata anticipată de supraviețuire la cinci ani este de 30 până la 50%. Chimioterapia adjuvantă postoperatorie crește semnificativ supraviețuirea fără boală și supraviețuirea generală cu până la 30% și este recomandată tuturor pacienților. În cancerul colorectal în stadiul III, subiecții tratați timp de șase luni cu 5-FU și acid folinic intravenos care au avut unul până la trei ganglioni limfatici afectați au o rată de supraviețuire la cinci ani de 65%, iar cei cu mai mult de trei ganglioni limfatici afectați au o rată de supraviețuire la cinci ani de 40%. Capecitabina este un analog oral al 5-FU care elimină necesitatea perfuziilor intravenoase. Tratamentul cu capecitabină singură produce o rată similară de supraviețuire fără boală, cu o rată mai mică de efecte secundare grave (cu excepția sindromului mână-picior), comparativ cu 5-FU și acid folinic intravenos. Oxaliplatina este un adaos important la terapia adjuvantă combinată. Studii ample și bine concepute privind terapia adjuvantă pentru cancerul de colon în stadiul III au raportat

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

o rată mai mare de supraviețuire fără boală la cinci ani pentru pacienții tratați cu o combinație de oxaliplatină, 5-FU și acid folinic (FOLFOX) (73,3%) decât cu 5-FU și acid folinic (FL) în monoterapie (67,4%). Adăugarea de oxaliplatină este asociată cu o incidență mai mare a diareei, mielosupresiei și neuropatiei senzoriale periferice, care sunt aproape întotdeauna reversibile. Pe baza acestor studii, FOLFOX este în prezent terapia adjuvantă preferată pentru majoritatea pacienților cu boală în stadiul III (Tabelul 39-10). Studiile actuale evaluează capecitabina orală în combinație cu oxaliplatină. Adăugarea unui agent biologic (bevacizumab sau cetuximab) la FOLFOX nu pare să îmbunătățească rezultatele ca terapie adjuvantă, dar este încă în curs de investigare.

4. Stadiul IV (boală metastatică). Aproximativ 20% dintre pacienți prezintă boală metastatică în momentul diagnosticului inițial, iar în timp, alți 30% dezvoltă metastaze. Un subgrup al acestor indivizi prezintă o formă limitată a bolii, care poate fi vindecată prin rezecție. În 35% până la 55% din cazuri, rezecția metastazelor hepatice sau pulmonare izolate (una până la trei) poate asigura supraviețuirea pe termen lung (mai mult de cinci ani). La cei cu metastaze hepatice inoperabile, tehnicile de ablație locală (criochirurgie, coagulare cu radiofrecvență sau microunde, embolizare, chimioterapie intraarterială hepatică) pot controla tumora pe termen lung. Majoritatea pacienților cu boală metastatică nu au tumori rezecabile (curabile). În absența altor tratamente, supraviețuirea mediană este de doar șase luni. Obiectivele terapeutice sunt încetinirea progresiei tumorii, menținând în același timp o calitate rezonabilă a vieții cât mai mult timp posibil. În prezent, schemele terapeutice de primă linie preferate sunt FOLFOX (adăugarea de oxaliplatină la 5-FU și acid folinic) sau FOLFIRI (adăugarea de irinotecan la 5-FU și acid folinic) pentru majoritatea pacienților cu cancer colorectal metastatic, cu o supraviețuire mediană crescută de 15 până la 20 de luni. Pentru comoditate, capecitabina orală (în loc de 5-FU și acid folinic intravenos) poate fi utilizată în combinație cu oxaliplatină, dar combinația cu irinotecan nu trebuie utilizată deoarece crește toxicitatea (diareea). Rolul terapiei combinate cu oxaliplatină și irinotecan este în curs de investigare. Utilizarea medicamentelor biologice (cetuximab, panitumumab și bevacizumab) a avansat rapid. Cetuximab și panitumumab sunt anticorpi monoclonali împotriva EGFR; bevacizumab este un anticorp monoclonal împotriva VEGF. Terapia combinată cu bevacizumab și FOLFOX sau FOLFIRI prelungește supraviețuirea mediană cu două până la cinci luni, comparativ cu oricare dintre schemele de chimioterapie administrate singure (Tabelul 39-10). Prin urmare, mulți oncologi utilizează deja una dintre aceste combinații ca terapie inițială pentru boala metastatică. Bevacizumab poate provoca efecte secundare grave, inclusiv evenimente tromboembolice arteriale, perforație intestinală sau sângerări severe la 5% dintre pacienți.

Când boala progresează în timpul tratamentului cu FOLFOX sau FOLFIRI (adesea în combinație cu bevacizumab), trecerea la un regim alternativ este rezonabilă. Pacienții cu progresie a bolii pot răspunde la regimul alternativ în timp ce urmează un singur tratament, prelungind supraviețuirea mediană la mai mult de 20 de luni. Un studiu de fază III care randomizează subiecții să primească fie cetuximab, fie bevacizumab, în plus față de chimioterapia standard de primă linie (FOLFIRI sau FOLFOX) este în desfășurare pentru a determina dacă un agent biologic este superior celuilalt. Combinația concomitentă a ambelor tipuri de agenți biologici (anti-EGFR și anti-VEGF) cu chimioterapia nu pare să îmbunătățească ratele de răspuns și a fost asociată cu rezultate mai slabe în mai multe studii. Aceasta este o constatare îngrijorătoare care demonstrează complexitatea căilor de semnalizare implicate. Agenții anti-EGFR cetuximab și panitumumab pot fi, de asemenea, utilizați ca agenți singuri la pacienții a căror boală a progresat după chimioterapia de primă și a doua linie. Recent, s-a descoperit că mutațiile genei *K-ras* sunt un biomarker pentru lipsa de răspuns la cetuximab și panitumumab la persoanele cu cancer colorectal metastatic. În prezent, utilizarea acestor agenți este limitată la pacienții cu *K-ras* naturalist . Mutațiile genei *B-raf,* o kinază care acționează distal de K- *ras* , și ale altor proteine ale căii de semnalizare EGFR pot conferi, de asemenea, rezistență la cetuximab și panitumumab. Participarea la studii clinice ar trebui luată în considerare pentru pacienții eligibili cu progresie tumorală în ciuda terapiei standard, care include 5-FU, oxaliplatină, irinotecan, un inhibitor EGFR (dacă gena K *-ras* este naturalistă) și bevacizumab.

C. Tratament adjuvant pentru cancerul rectal

Comparativ cu cancerul de colon, cancerul rectal are rate de supraviețuire pe termen lung mai mici și rate mult mai mari de recurență tumorală locală (25%) din cauza dificultății de a obține margini chirurgicale adecvate în timpul rezecției. Atunci când - studiile imagistice inițiale sugerează stadiul I al bolii, se poate efectua mai întâi o intervenție chirurgicală. Terapia combinată cu 5-FU (ca agent de sensibilizare la radiații) și radiații a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea fără boală; de asemenea, scade recurența pelviană și este recomandată tuturor pacienților cu cancer rectal în stadiul II și III (Tabelul 39-10). Există mult timp controverse cu privire la faptul dacă chimioradioterapia ar trebui administrată preoperator (neoadjuvant) sau postoperator (adjuvant). În 2004, un studiu clinic randomizat, controlat, amplu, a raportat că tratamentul preoperator a dus la o mai bună conformitate a pacientului, o recurență locală mai mică, o toxicitate mai mică și un număr mai mare de rezecții cu conservare a sfincterului. Prin urmare, chimioradioterapia este recomandată pacienților cu cancere rectale distale clasificate în stadiul II sau III prin ecografie endorectală sau RMN. După rezecția chirurgicală cu excizia totală a mezorectului, se poate utiliza un regim terapeutic pe bază de 5-FU timp de încă patru luni.

Supraveghere după rezecție

Pacienții care sunt supuși rezecțiilor curative sunt monitorizați îndeaproape pentru a identifica recurența simptomatică sau asimptomatică a tumorii, care la un număr mic de pacienți poate fi rezecată pentru vindecare. Eficiența costurilor acestei abordări rămâne neclară. Două studii clinice randomizate au indicat că supravegherea intensivă cu colonoscopie anuală, CT abdominal și radiografie toracică nu a îmbunătățit rezultatele generale în comparație cu majoritatea protocoalelor standard de supraveghere. Pacienții trebuie evaluați la fiecare trei până la șase luni, timp de trei până la cinci ani, cu interviu, examen fizic și testare a antigenului carcinoembrionar (CEA). Pacienții care au fost supuși colonoscopiei preoperatorii ar trebui să fie supuși unei alte colonoscopii la un an după rezecția chirurgicală. Persoanele care nu au fost supuse acestei proceduri endoscopice complete înainte de intervenția chirurgicală ar trebui programate pentru aceasta în termen de trei până la șase luni după intervenția chirurgicală pentru a exclude un alt neoplasm colorectal sincron și apoi din nou un an mai târziu. Ulterior, o colonoscopie de supraveghere ar trebui efectuată la fiecare trei până la cinci ani pentru a căuta polipi sau cancer metacron. Pacienții cu cancer rectal ar trebui să fie supuși sigmoidoscopiei la fiecare trei până la șase luni, timp de trei ani, din cauza incidenței ridicate a recurenței tumorale locale. Simptomele noi sau creșterea nivelurilor de CEA justifică investigarea prin tomografie computerizată toracică și abdominală pentru a depista boli recurente sau

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

metastatice care pot fi tratate. La persoanele cu niveluri crescute de CEA și o tomografie computerizată fără semne deosebite, o scanare PET este mai sensibilă pentru identificarea bolilor metastatice oculte.

► Prognoză

Cel mai important factor determinant al supraviețuirii pe termen lung este stadiul bolii în care aceasta se prezintă: I, >90%; II, 70 până la 80%; III, cu mai puțin de patru ganglioni limfatici pozitivi, 67%; III, cu mai mult de patru ganglioni limfatici pozitivi, 33%; și stadiul IV, 5 până la 7%. În fiecare etapă, cancerele rectale au un prognostic mai slab. La persoanele a căror boală progresează în ciuda tratamentului, sunt necesare eforturi meticuloase în îngrijirea paliativă (Capitolul 5).

► Depistarea neoplasmelor colorectale

Screeningul pentru cancerul colorectal este ideal deoarece este o boală frecventă, fatală în aproape jumătate din cazuri, dar vindecabilă dacă este detectată din timp. În plus, aproape toate tipurile de cancer provin din polipi adenomatoși benigni care progresează spre cancer pe parcursul a mulți ani, iar îndepărtarea polipilor s-a dovedit a preveni majoritatea cancerelor. În prezent, *Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din Statele Unite,* Agenția *pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății,* Societatea *Americană de Cancer* și toate societățile profesionale de gastroenterologie și chirurgie colorectal susțin screeningul pentru cancerul colorectal. Deși există o dezbatere continuă cu privire la cea mai rentabilă modalitate de a oferi screening populației, există un acord unanim că fiecărui pacient cu vârsta peste 50 de ani ar trebui să i se ofere *o formă* de screening. Mai multe studii sugerează că screeningul este rentabil.

Este important ca furnizorii de asistență medicală primară să înțeleagă meritele relative ale diferitelor opțiuni de screening și să le discute cu pacienții lor. În ciuda recunoașterii tot mai mari a importanței screeningului de către profesia medicală și public, screeningul de orice fel a fost efectuat în mai puțin de 50% din cazuri. Discuțiile cu pacientul și motivarea acestuia sunt cei mai importanți factori în asigurarea respectării programelor de screening. Este necesar să se evalueze potențialul prejudiciu al screeningului în raport cu probabilitatea de beneficiu, în special la adulții în vârstă cu comorbidități și o speranță de viață mai scurtă.

recomandările de screening ale *Grupului de lucru multisocietal din SUA* . Pacienții cu rude de gradul întâi cu cancer colorectal (cancer sau polipi adenomatoși) prezintă un risc crescut; pentru aceste persoane se recomandă un screening mai timpuriu și mai frecvent (de preferință cu colonoscopie). Recomandările de screening pentru familiile cu sindroame ereditare de cancer sau boli inflamatorii intestinale sunt descrise în Capitolul 15. Pentru persoanele cu risc mediu de cancer colorectal, recomandările *Grupului de lucru sunt descrise mai târziu* . Studiile de screening se împart în două mari categorii: teste de scaun și examinări care vizualizează structurile colonului prin inspecție endoscopică directă sau imagistică radiografică.

A. Analiza fecalelor

1. Test de detectare a sângelui ocult în scaun. Aproape toate tipurile de cancer colorectal și unele adenoame mari provoacă pierderi cronice semnificative de sânge. Sunt disponibile numeroase teste comerciale pentru detectarea sângelui ocult în scaun, cu sensibilități și specificități variate pentru neoplazia colorectală. Acestea includ teste pe bază de guaiac (Hemoccult I și II și Hemoccult SENSA) care detectează activitatea hem pseudoperoxidazei sau hemoglobina și teste imunochimice fecale (FIT) care identifică globina umană.

Testele cu guaiac sunt cele mai studiate și au în prezent cea mai mare utilitate clinică. Pentru o detectare optimă, este necesară pregătirea.

Tabelul 39-5. Recomandări pentru screeningul cancerului colorectal. [1]

Persoane cu risc mediu cu vârsta > 50 de ani[102] [103]

Test anual de depistare a sângelui ocult în materiile fecale cu cele mai sensibile teste (Hemeoccult SENSA)

Test imunochimic fecal anual (FIT)

Test ADN fecal (interval incert) Sigmoidoscopie flexibilă la fiecare 5 ani. Colonoscopie la fiecare 10 ani. Colonografie CT la fiecare 5 ani.

Persoanele cu antecedente familiale de rudă de gradul întâi cu neoplazie colorectală[104]

O rudă de gradul întâi diagnosticată cu cancer colorectal

> 60 de ani: începeți screeningul la vârsta de 40 de ani. Se aplică aceleași ghiduri de screening ca și pentru subiecții cu risc mediu, dar metoda preferată este colonoscopia la fiecare 10 ani.

Dacă aveți un singur membru al familiei cu cancer colorectal sau adenom avansat diagnosticat înainte de vârsta de 60 de ani sau două rude de gradul întâi, începeți screening-ul la vârsta de 40 de ani sau la o vârstă cu 10 ani mai mică decât vârsta de diagnosticare a celei mai tinere rude afectate, oricare dintre acestea survine mai devreme. Screening recomandat: colonoscopie la fiecare 5 ani, studii endoscopice sau studii radiografice. În prezent, - testele de depistare a sângelui ocult în materiile fecale sunt mai potrivite în circumstanțele în care resursele de asistență medicală sunt mai limitate sau pentru pacienții care doresc o metodă de screening neinvazivă. *Grupul de lucru* recomandă utilizarea testelor mai sensibile pentru cancerul colorectal (Hemeoccult SENSA sau FIT) în locul testelor mai puțin sensibile (Hemeoccult II). Indiferent de testul de scaun utilizat, pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că screening-ul anual este necesar pentru a obține cele mai mari beneficii de la testare și că un rezultat pozitiv necesită o colonoscopie în timpul căreia sunt îndepărtați orice polipi identificați. Dacă colonoscopia nu relevă cancer colorectal, următorul screening pentru cancerul colorectal poate fi amânat cu 10 ani. Într-o meta-analiză a patru studii longitudinale prospective de amploare, screening-ul anual sau semestrial cu Hemeoccult sau Hemeoccult II a redus mortalitatea prin cancer colorectal cu 25% în rândul celor care au fost de acord să se supună screening-ului regulat. Nu au fost efectuate studii pe termen lung cu teste de scaun mai sensibile (Heme SENSA sau FIT).

2. Evaluarea ADN-ului multi-țintă. Un test de ADN fecal este disponibil pentru screening-ul cancerului colorectal. Testul analizează ADN-ul fecal pentru 22 de mutații și confirmă - integritatea ADN-ului. Panelul de ADN fecal de primă generație disponibil pe piață a identificat doar jumătate din cazurile de cancer, dar un test de a doua generație a recunoscut aproape 90%. Deși *Grupul de lucru Multisociety* a concluzionat că ADN-ul fecal este o opțiune acceptabilă pentru screening-ul cancerului colorectal , acest test nu este încă practic pentru screening-ul bazat pe populație din cauza costului ridicat și a cerințelor stricte pentru colectarea și transmiterea probelor.

B. Endoscopie de colon

1. Sigmoidoscopie flexibilă. Sigmoidoscopul flexibil de 60 cm permite vizualizarea colonului rectosigmoid și a colonului descendent. Sedarea nu este necesară, iar în multe centre, aceasta este efectuată de o asistentă medicală specializată sau de un asistent medical. Polipii adenomatoși sunt identificați în 10% până la 20% din cazuri, iar cancerele colorectale în 1%. Studiile caz-control sugerează că programele de screening care utilizează sigmoidoscopia duc la o reducere cu 60% a mortalității prin cancer colorectal. Riscul complicațiilor grave (perforație) asociat cu sigmoidoscopia flexibilă este mai mic de unul la 10.000 de pacienți.

Principalul dezavantaj al screeningului cu sigmoidoscop flexibil este că nu examinează colonul proximal. Prevalența neoplaziei proximale față de cea distală este mai mare la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, la persoanele de culoare și la femei. La bărbați, aproape 50% din neoplasmele avansate (cancer, adenoame >1 cm, polipi cu histologie păroasă sau displazie malignă) sunt localizate în colonul proximal, comparativ cu 60 până la 70% la femei. Descoperirea unui polip adenomatos în colonul distal în timpul sigmoidoscopiei cel puțin dublează probabilitatea apariției neoplaziei avansate în colonul proximal. Prin urmare, pacienții la care se observă un polip adenomatos de orice dimensiune în timpul sigmoidoscopiei inițiale ar trebui să fie supuși ulterior colonoscopiei

[102]Pentru recomandări în familiile cu sindroame de polipoză ereditară sau cancer de colon ereditar nonpolipozic, consultați capitolul 15.

[103]Ghid comun al *Societății Americane de Cancer, Grupului de lucru multi-societal din SUA privind cancerul colorectal și Colegiului American de Radiologie*, Gas troenterology 2008 mai; 134(5):1570.

[104]Ghidurile Colegiului American de Gastroenterologie pentru screeningul cancerului colorectal. Am J Gatroenterol, martie 2009; 104(3):739.

Pregătiți o lamă pentru trei mișcări intestinale consecutive. Pentru a reduce probabilitatea testelor fals pozitive, pacienții trebuie să se abțină de la aspirină (doze mai mari de 325 mg/zi), AINS, carne roșie, pui, pește și legume bogate în peroxid (napi, hrean) timp de 72 de ore. Vitamina C poate induce un test fals negativ. Frotiurile trebuie preparate în termen de șapte zile de la luarea precauțiilor de mai sus. Sensibilitatea unui singur test cu guaiac pentru detectarea cancerului colorectal este foarte variabilă, dar este mai mică pentru Hemeoccult II (35%) decât pentru Hemeoccult SENSA (65%). Când testarea pentru sânge ocult în materiile fecale este efectuată ca parte a unui program de screening bazat pe populație, 2% până la 6% dintre teste sunt pozitive. Dintre cele pozitive, 5% până la 18% prezintă cancer colorectal, probabil într-un stadiu incipient (stadiul I sau II).

Mai multe teste de imunofluorescență fecală (FIT) sunt disponibile comercial. Aceste teste sunt foarte specifice pentru detectarea globinei umane și, prin urmare, elimină necesitatea restricțiilor alimentare înainte de testare. Ca și în cazul testului guaiac, se recomandă colectarea de probe din trei mișcări intestinale consecutive. În studiile clinice care compară FIT cu testul guaiac, FIT are o sensibilitate cel puțin similară cu cea a Hemeoccult SENSA pentru detectarea cancerului (60 până la 85%), cu o specificitate mai mare. Deoarece testele FIT nu sunt afectate de alimente sau medicamente și sunt mai precise, acestea au fost utilizate din ce în ce mai mult în locul testului guaiac, în ciuda costului lor ușor mai mare (10 până la 20 USD).

Grupul *de lucru multi-societal din SUA* subliniază că obiectivul principal al screeningului ar trebui să fie prevenirea cancerului de colon. Din acest motiv, sensibilitatea mai scăzută a testelor de depistare a sângelui ocult în materiile fecale pentru neoplazia avansată (cancer și polipi adenomatoși avansați) le face o metodă de screening mai puțin atractivă pentru populația generală decât alte metode.

México, sobre todo con el serotipo 2. El dengue es la segunda causa más frecuente de fiebre (después del paludismo) en los turistas que regresan de los países en desarrollo. Las transmisiones hospitalaria (por agujas o contacto mucocutáneo) y vertical son infrecuentes.

pentru a evalua colonul proximal. Dacă această măsură este utilizată la bărbați, se estimează că programele de screening—

2. Colonoscopie. Colonoscopia permite examinarea întregului colon. Pe lângă detectarea cancerelor în stadiu incipient, aceasta face posibilă îndepărtarea polipilor adenomatoși prin biopsie sau polipectomie, ceea ce pare să reducă riscul de a dezvolta cancer ulterior. În ultimii 10 ani, s-a înregistrat o creștere notabilă a utilizării colonoscopiei ca metodă de screening și o scădere corespunzătoare a utilizării sigmoidoscopiei ca metodă de diagnostic, datorită costurilor de rambursare mai mici și presupunerii că sigmoidoscopia este inferioară colonoscopiei. Pentru aceasta din urmă, este necesară o pregătire intestinală temeinică înainte de examinare. Sedarea intravenoasă este utilizată la majoritatea pacienților pentru a reduce disconfortul. Frecvența complicațiilor grave după o colonoscopie (perforație, sângerare, evenimente cardiopulmonare) este de 0,1%. La persoanele asimptomatice cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani care sunt supuse unei colonoscopii de screening, prevalența neoplaziei avansate este de 4 până la 11%, iar cea a cancerului este de 0,1 până la 1%.

Deși această metodă este considerată cel mai sensibil test pentru detectarea adenoamelor și a cancerului, ea nu este infailibilă. Mai multe studii au constatat o incidență a cancerului colorectal de 0,7 până la 0,9% în cei trei ani de la o colonoscopie de screening; adică aproape unul din 110 pacienți. Acest lucru poate fi atribuit polipilor adenomatoși și neoplasmelor în stadiu incipient care nu au fost identificate în timpul colonoscopiei. Studiile colonoscopiilor consecutive confirmă faptul că endoscopiștii ratează 6 până la 12% dintre polipii mai mari de 1 cm și până la 25% dintre adenoamele mai mici. Polipii mici, plați sau situați în spatele pliurilor sunt frecvent ratați, în special atunci când pregătirea intestinului este inadecvată. Conform studiilor cluster și caz-control, colonoscopia este asociată cu o reducere mai mare a incidenței cancerului colorectal și a mortalității în colonul distal comparativ cu colonul proximal. Acest fenomen poate fi atribuit examinării incomplete a colonului proximal și anumitor diferențe dintre colonul proximal și cel distal, cum ar fi pregătirea intestinală mai puțin eficientă, evoluția biologică mai agresivă a polipilor sau prevalența mai mare a polipilor plați. Aceștia din urmă sunt mai frecvenți decât se credea anterior, sunt mai predispuși să conțină o anomalie avansată și mai dificil de identificat decât polipii ridicați (sesili sau pediculați). Pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului, siguranța și confortul pacientului, această examinare trebuie efectuată după o pregătire intestinală optimă și de către un endoscopist instruit care își aloca suficient timp (cel puțin 7 minute) pentru a examina temeinic colonul (în special colonul proximal) în timp ce se retrage endoscopul.

C. Examinări cu raze X ale colonului

1. Colonografie prin tomografie computerizată. Tomografia computerizată helicoidală cu reconstrucție computerizată a imaginii permite obținerea de proiecții bidimensionale și tridimensionale ale lumenului colonului, simulând o vizualizare a colonului. Acest tip de colonografie necesită, de asemenea, pregătirea intestinului, similară colonoscopiei, și insuflarea de aer în colon printr-un tub rectal, ceea ce provoacă adesea disconfort. Cu toate acestea, această examinare este rapidă și nu necesită sedare sau contrast intravenos.

► Când trebuie spitalizat/ă

- Persoanele cu complicații ale cancerului colorectal (obstrucție , sângerare acută) trebuie să fie supuse unei evaluări și intervenții de urgență.
- Pacienți cu complicații ale chimioterapiei.

Riscul său imediat este minim, deși există unele controverse cu privire la posibilitatea unor probleme pe termen lung cauzate de expunerea la radiații în timpul scanării CT. Studii ample au comparat acuratețea colonoscopiei virtuale cu cea a colonoscopiei reale pentru examinarea acestei regiuni. Cu utilizarea programelor computerizate actuale pentru imagistică cu scanere helicoidale și detectoare multiple, sensibilitatea este mai mare de 95% pentru detectarea cancerului și mai mare de 84% până la 92% pentru identificarea polipilor >10 mm. Sensibilitatea pentru detectarea polipilor de 6 până la 9 mm variază de la 57 la 84%. Pentru polipii de 5 mm sau mai mici, sensibilitatea este foarte scăzută.

Pacienții care se supun colonografiei CT trebuie să primească îngrijiri adecvate. În absența polipilor, intervalul de repetare a examinării este necunoscut, dar cinci ani este probabil rezonabil. Pacienții cu polipi >10 mm ar trebui trimiși la colonoscopie cu polipectomie din cauza frecvenței ridicate (30%) a afectării avansate (cancer, displazie malignă sau caracteristici viloase) în cadrul acestor polipi. Tratamentul ideal al pacienților cu polipi care măsoară mai puțin de 10 mm este controversat. Probabilitatea caracteristicilor maligne la polipii de 6 până la 9 mm este de 4% până la 7%, iar la polipii de 1 până la 5 mm, este mai mică de 2%. Sunt în curs de desfășurare studii pentru a stabili istoricul natural al polipilor de această dimensiune. În așteptarea acestor informații, *Grupul de Lucru Multisocietate din SUA* recomandă în prezent oferirea colonoscopiei cu polipectomie pacienților cu unul sau mai mulți polipi de 6 până la 9 mm. Pacienții care refuză procedura sau care prezintă un risc mai mare de a dezvolta carcinom ar trebui să fie supuși colonografiei CT trei până la cinci ani mai târziu. În prezent, nu există un consens cu privire la abordarea diagnostică și terapeutică pentru pacienții cu polipi mai mici de 6 mm. Totuși, unii radiologi nici măcar nu raportează aceste rezultate.

2. Clisma baritată. Clisma baritată cu dublu contrast a fost o tehnică bună de screening, deoarece a fost efectuată în aproape toate instituțiile și a fost relativ ieftină și inofensivă. Cu toate acestea, în comparație cu colonografia virtuală, este mai lungă, mai dificil de efectuat, mai inconfortabilă și mai puțin precisă. Deși este încă inclusă printre opțiunile de screening recomandate, a fost înlocuită de colonografia virtuală în instituțiile care oferă acest serviciu. Un studiu clinic multicentric a demonstrat că sensibilitatea clismei baritate este de doar 50% pentru polipii >1 cm și 55-85% pentru cancerele în stadiu incipient, comparativ cu colonoscopia. În prezent, clisma baritată este recomandată atunci când este necesar să se studieze întregul colon, dar nu există experiență cu colonografia virtuală și pacientul nu dorește sau nu poate fi supus unei colonoscopii.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu simptome (modificări ale tranzitului intestinal, hematochezie), semne (tumori la tușeul abdominal sau rectal) sau teste (anemie feriprivă) care sugerează neoplazie colorectală trebuie supuși unei colonoscopii.
- Pacienții cu suspiciune de cancer sau cu polipi adenomatoși de orice dimensiune trebuie programați pentru o colonoscopie.
- Aproape toate persoanele cu cancer colorectal confirmat ar trebui trimise la un chirurg pentru rezecție.
- Persoane cu cancer metastásico avansat care necesită paliativi.

André T și colab. Îmbunătățirea supraviețuirii generale cu oxaliplatină, fluorouracil și leucovorin ca tratament adjuvant în cancerul de colon în stadiul II sau III în studiul MOSAIC. N Engl J Med. 1 iulie 2009;27(19):3109-16. [PMID: 19451431]

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

Baxter NN și colab. Asocierea dintre colonoscopie și decesul cauzat de cancerul colorectal. Ann Intern Med. 2009 ian. 6;150(1):1-8. [PMID: 19075198]

Botteri E și colab. Fumatul și polipii adenomatoși: o meta- analiză. Gastroenterologie. 2008 februarie; 134(2): 388-95. [PMID: 18242207]

Chan AT și colab. Doza de aspirină și durata de utilizare și riscul de cancer colorectal la bărbați. Gastroenterologie. Ianuarie 2008;134(1):21-8. [PMID: 18005960]

Cole BF și colab. Acid folic pentru prevenirea adenoamelor colorectale: un studiu clinic randomizat. JAMA. 6 iunie 2007; 297(21):2351-9. [PMID: 17551129]

Cancerul de colon — Institutul Național al Cancerului — Cancer Net: http://cancernet.nci.nih.gov .

Di Nicolantonio și colab. BRAF de tip sălbatic este necesar pentru răspunsul la panitumumab sau cetuximab în cancerul colorectal metastatic. J Clin Oncol. 10 decembrie 2008;26(35):5705-12. [PMID: 19001320]

Dubé C și colab. Utilizarea aspirinei pentru prevenția primară a cancerului colorectal: o analiză sistematică pregătită pentru Grupul Operativ pentru Servicii Preventive din SUA. Ann Intern Med. 2007 6 martie; 146(5):365-75. [PMID: 17339622]

Grady WM și colab. Instabilitate genomică și epigenetică în patogeneza cancerului colorectal. Gastroenterologie. Octombrie 2008;135(4): 1079-99. [PMID: 18773902]

Hecht JR și colab. Un studiu randomizat de fază IIIB privind chimioterapia, bevacizu mab și panitumumab, comparativ cu chimioterapia și bevacizumab în monoterapie pentru cancerul colorectal metastatic. J Clin Oncol. 10 februarie 2009;27(5):672-80. [PMID: 19114685]

Hewitson P și colab. Revizuirea sistematică Cochrane a screening-ului cancerului colorectal utilizând testul de sânge ocult în fecale (hemeocult): o actualizare. Am J Gastroenterol. Iunie 2008;103(6):1541-9. [PMID: 18479499]

Kahi CJ și colab. Screening, supraveghere și prevenție primară pentru cancerul colorectal: o trecere în revistă a literaturii recente. Gastroenterology. 2008 Aug;135(2):380-99. [PMID: 18582467]

Karpetis CS și colab. Mutații K-ras și beneficii ale cetuximabului în cancerul colorectal avansat. N Engl J Med. 23 octombrie 2008; 359(17):1757-65. [PMID: 18946061]

Koopman L și colab. Chimioterapie secvențială versus combinată cu capecitabină, irinotecan și oxaliplatină în cancerul colorectal avansat (CAIRO): un studiu controlat randomizat de fază III. Lancet. 14 iulie 2007;370(9582): 135-42. [PMID: 17630036]

Lakoff J și colab. Riscul de a dezvolta un cancer colorectal proximal versus distal după o colonoscopie negativă: un studiu bazat pe populație. Clin Gastro - enterol Hepatol. Octombrie 2008;6(10):1117-21. [PMID: 18691942]

Levi Z și colab. Un test cantitativ imunochimic de depistare a sângelui ocult în materiile fecale pentru neoplazia colorectală. Ann Intern Med. 20 februarie 2007; 146(4):244-55. [PMID: 17310048]

Levin B și colab. Screening și supraveghere pentru detectarea precoce a cancerului colorectal și a polipilor adenomatoși, 2008: un ghid comun al Societății Americane de Cancer, Grupului de lucru multi-societal din SUA privind cancerul colorectal și Colegiului American de Radiologie. Gastroenterologie. Mai 2008;134(5):1570-95. [PMID: 18384785]

Lieberman DA. Practică clinică. Screening pentru cancerul colorectal. N Engl J Med. 17 septembrie 2009;361(12):1179-87. [PMID: 19759380]

Lieberman DA și colab. Prevalența polipilor de colon detectați prin colonoscopie la pacienții asimptomatici de culoare și alb. JAMA. 24 septembrie 2008;300(12):1417-22. [PMID: 18812532]

Loupakis F și colab. Mutațiile codonilor 61 și 146 KRAS și BRAF prezic rezistența la cetuximab plus irinotecan în cancerul colorectal metastatic de tip sălbatic cu codonii 12 și 13 KRAS. Br J Cancer. 18 august 2009;101(4):715-21. [PMID: 19603018]

Regge D și colab. Precizia diagnostică a colonografiei tomografice computerizate pentru detectarea neoplaziei avansate la persoanele cu risc crescut de cancer colorectal. JAMA. 17 iunie 2009;301(23):2453-61. [PMID: 19531785]

Rex D și colab. Ghiduri ale Colegiului American de Gastroenterologie pentru - screeningul cancerului colorectal 2009. Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3): 739-50. [PMID: 19240699]

Seymour MT și colab. Diferite strategii de chimioterapie secvențială și combinată pentru pacienții cu cancer colorectal avansat cu prognostic rezervat (MRC FOCUS): un studiu controlat randomizat. Lancet. 14 iulie 2007;370(9582):143-52. [PMID: 17630037]

Soetikno RM și colab. Prevalența neoplasmelor colo-rectale non-polipoide (plate și deprimate) la adulții asimptomatici și simptomatici. JAMA. 5 martie 2008;299(9):1027-35. [PMID: 18319413]

Tol J și colab. Chimioterapie, bevacizumab și cetuximab în cancerul colorectal metastatic. N Engl J Med. 5 februarie 2009;360(6): 563-72. [PMID: 19196673]

Van Cutsem E și colab. Cetuximab și chimioterapie ca tratament inițial pentru cancerul colorectal metastatic. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. [PMID: 19339720]

Van Rossum LG și colab. Comparație aleatorie între testele de guaiac și imunochimice pentru detectarea sângelui ocult în fecale pentru cancerul colorectal într-o populație de screening. Gastroenterologie. Iulie 2008;135(1):82-90. [PMID: 18482589]

Wolpin BM și colab. Tratamentul sistemic al cancerului colorectal. Gastroenterologie. Mai 2008; 134: 1296-310. [PMID: 18471507]

Zeller JL și colab. Pagina pacientului JAMA. Cancer de colon. JAMA. 17 decembrie 2008; 300(23):2816. [PMID: 19088359]

CARCINOMUL ANULUI

De la proximal la distal, canalul anal este căptușit cu epiteliu columnar, tranzițional și scuamos nekeratinat, care se unește cu pielea perianală keratinizată la marginea anală. Tumorile care provin din mucoasa canalului anal sunt relativ rare, reprezentând doar 1 până la 2% din totalul cancerelor de anus și colon. Carcinoamele scuamoase cuprind majoritatea cancerelor anale. Cancerul anal este mai frecvent în rândul persoanelor care practică actul sexual anal receptiv și al celor cu antecedente de veruci anorectale. HPV poate fi detectat în peste 80% din cazuri, ceea ce sugerează că acest virus este un factor cauzal semnificativ. Femeile cu cancer anal au un risc crescut de cancer de col uterin, care se poate datora unui efect de câmp al infecției oncogene cu HPV; acestea necesită screening și supraveghere ginecologică. Cancerul anal este mai frecvent la persoanele infectate cu HIV, probabil din cauza interacțiunilor cu HPV. Cele mai frecvente simptome sunt sângerarea, durerea și o umflare localizată. Leziunea este adesea confundată cu hemoroizii și alte afecțiuni anale comune. Aceste excrescențe tind să capete formă de inel, să invadeze sfincterul și să se răspândească în sus prin intermediul limfaticelor până la ganglionii limfatici mezenterici perirectali. RMN-ul și ecografia endoluminală ajută la determinarea profunzimii de penetrare și a răspândirii locale.

Tratamentul depinde de localizarea și stadiul histologic al tumorii. Leziunile superficiale mici (<3 cm) ale pielii perianale pot fi supuse unei excizii locale largi. Adenocarcinomul canalului anal este tratat similar cu cancerul rectal (vezi mai sus), adesea prin rezecție abdominoperineală cu chimioradioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă. Carcinomul scuamos al canalului anal și tumorile perianale mari care invadează sfincterul sau rectul sunt tratate cu modalități combinate, inclusiv radioterapie externă cu chimioterapie concomitentă (5-FU și mitomicină). Controlul local este obținut în 80% din cazuri. Chirurgia radicală (rezecția abdominoperineală) este rezervată pacienților care nu răspund la chimioterapie și radioterapie. Boala metastatică este de obicei tratată cu 5-FU combinat cu cisplatină. Supraviețuirea la cinci ani este de 60% până la 70% în cazul tumorilor localizate; iar în cazul bolii metastatice (stadiul IV) este mai mare de 25%.

Ajani JA și colab. Fluorouracil, mitomicină și radioterapie vs. fluorouracil, cisplatină și radioterapie pentru carcinomul canalului anal: un studiu randomizat controlat. JAMA. 23 aprilie 2008;299(16):1914-21. [PMID: 18430910]

Tratamentul cancerului anal (PDQ) - Institutul Național al Cancerului - Cancer Net: http://cancernet.nci.nih.gov .

Das P și colab. Tratamentul actual pentru carcinomul anal localizat. Curr Opin Oncol. Iulie 2007;19(4):396-400. [PMID: 17545807]

Peiffert D și colab. Cancerul canalului anal. Gastroenterol Clin Biol. 2006 sept.;30 nr. spec. 2:2S52-2S56. [PMID: 17151563]

Zeller JL și colab. Pagina pacientului JAMA. Cancer anal. JAMA. 23 aprilie 2008; 299(16):1980. [PMID: 18430917]

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

CÁNCERES DE LAS VÍAS GENITOURINARIAS

Maxwell V. Meng, MD, FACS

CANCER DE PROSTATĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Indurație prostatică la tușeul rectal sau creșterea antigenului specific prostatei.
- Aproape întotdeauna asimptomatic.
- Simptomele sistemice (pierdere în greutate, dureri osoase) sunt rare.

► Informații generale

Cancerul de prostată este cea mai frecventă tumoră non-cutanată detectată la bărbații americani și a doua cauză principală de deces legat de cancer. În Statele Unite, peste 218.000 de cazuri noi de cancer de prostată sunt diagnosticate în fiecare an, rezultând aproximativ 27.000 de decese. Cu toate acestea, incidența clinică a bolii nu se aliniază cu prevalența recunoscută în autopsii, unde peste 40% dintre bărbații cu vârsta peste 50 de ani au carcinom de prostată. Aproape toate aceste tipuri de cancer oculte sunt mici și sunt conținute în glanda prostatică. Puține cauzează boli regionale sau la distanță. Incidența cancerului de prostată crește odată cu vârsta. În timp ce 30% dintre bărbații cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani au boala, incidența în autopsii crește la 67% în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 80 și 89 de ani. Deși prevalența acestei afecțiuni în probele de autopsie la nivel mondial variază puțin, incidența clinică diferă considerabil (ridicată în Statele Unite și Europa, intermediară în America de Sud și scăzută în Orientul Îndepărtat), sugerând că diferențele de mediu sau de dietă între populații pot fi importante pentru dezvoltarea acestui cancer. Un bărbat american în vârstă de 50 de ani are un risc de 40% pe viață de a avea cancer de prostată latent, un risc de 16% de a dezvolta cancer de prostată clinic și un risc de 2,9% de a deceda din cauza cancerului de prostată. Bărbații de culoare, cei cu antecedente familiale de cancer de prostată și cei cu antecedente de diete bogate în grăsimi prezintă un risc crescut.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cancerul de prostată se poate manifesta ca noduli localizați sau zone indurate în glanda prostată la tușeul rectal. Cu toate acestea, un număr semnificativ de cazuri de cancer de prostată sunt localizate în glandele prostatei care par normale la atingere și sunt detectate prin niveluri serice crescute de PSA.

În cazuri rare, pacienții prezintă semne de retenție urinară sau simptome neurologice ca urmare a metastazelor epidurale și a compresiei măduvei spinării. Simptomele urinare obstructive sunt de obicei datorate hiperplaziei benigne de prostată, care apare la aceeași grupă de vârstă. Cu toate acestea, cancerele de prostată mari sau răspândite local pot provoca simptome urinare obstructive, în timp ce metastazele ganglionare produc uneori limfedem la nivelul extremităților inferioare. Deoarece scheletul axial este cel mai frecvent loc de metastază, pacienții pot prezenta dureri de spate sau fracturi patologice.

B. Date de laborator

1. Markeri tumorali serici. PSA este o glicoproteină produsă doar de celulele glandei prostatei, benigne sau maligne. Concentrațiile serice sunt aproape întotdeauna scăzute și sunt legate de volumul țesutului prostatic benign și malign. Măsurarea PSA ajută la detectarea și stadializarea cancerului de prostată, la monitorizarea răspunsului la tratament și la detectarea recurenței înainte de apariția manifestărilor clinice. Ca test de screening de primă linie, PSA este crescut la aproximativ 10 până la 15% dintre bărbați. Aproximativ 18 până la 30% dintre pacienții cu grade diferite de creștere (4,1 până la 10 ng/ml) au cancer de prostată. Între 50 și 70% dintre cei cu creșteri mai mari de 10 ng/ml au această afecțiune. (Consultați intervalele de referință PSA specifice vârstei în secțiunea Screening pentru cancerul de prostată de mai jos.) Pacienții cu niveluri intermediare de PSA au aproape întotdeauna tumori localizate și, prin urmare, potențial vindecabile. Trebuie reținut faptul că aproximativ 20% dintre pacienții supuși prostatectomiei radicale pentru cancer de prostată localizat au niveluri normale de antigen specific prostatei.

La persoanele cu cancer de prostată netratat, nivelurile PSA sunt legate de volumul și stadiul bolii. Deși majoritatea cancerelor limitate la un organ sunt asociate cu niveluri de PSA sub 10 ng/ml, boala mai avansată (invazia veziculelor seminale, afectarea ganglionilor limfatici sau metastaze oculte la distanță) este mai frecventă la pacienții cu niveluri de PSA peste 40 ng/ml. Aproximativ 98% dintre pacienții cu cancer de prostată metastatic au niveluri crescute de PSA. Cu toate acestea, tumorile sunt uneori localizate în ciuda creșterilor marcate ale acestui antigen. Prin urmare, deciziile inițiale de tratament la pacienții cu cancer netratat nu se pot baza exclusiv pe nivelurile de PSA.

2. Diverse teste de laborator. Pacienții cu retenție urinară sau cei cu obstrucție uretrală din cauza cancerului de prostată avansat local sau regional pot prezenta niveluri crescute de uree sau creatinină din sânge. Pacienții cu metastaze osoase sunt predispuși la creșterea fosfatazei alcaline sau hipercalcemie. În cazurile de cancer de prostată avansat, pot exista dovezi clinice și de laborator ale coagulării intravasculare diseminate.

3. Biopsia prostatei. Metoda standard pentru detectarea cancerului de prostată este biopsia transrectală ghidată ecografic. Utilizarea unui ac de biopsie cu arc de calibru 18 permite biopsia transrectală cu disconfort minim pentru pacient și morbiditate asociată scăzută. Se utilizează adesea anestezia locală, ceea ce face procedura mai tolerabilă. Proba păstrează configurația glandulară și permite o gradare precisă. Probele de biopsie prostatică sunt prelevate de la apex, porțiunea mediană și bază la bărbații cu rezultate anormale ale tușeului rectal, PSA seric crescut sau ambele. Biopsiile cu model extins, care includ minimum 10 biopsii, permit o detectare îmbunătățită a cancerului și o stratificare a riscului la persoanele nou diagnosticate. Persoanele cu anomalii ale veziculelor seminale pot fi supuse biopsiilor ghidate ecografic ale acestor structuri pentru a detecta invazia tumorală locală.

C. Imagistică

Ecografia transrectală a fost utilizată în principal pentru stadializarea carcinoamelor prostatice, care apar de obicei ca zone hipoecogene. În plus, biopsia prostatică ghidată ecografic, spre deosebire de ghidarea digitală, este o metodă mai precisă pentru evaluarea leziunilor suspecte. În cazurile nou diagnosticate, tipul de studiu imagistic depinde de probabilitatea unui cancer avansat. Pacienții asimptomatici cu cancer bine diferențiat până la moderat diferențiat, care, conform tușului rectal digital și ecografiei

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

transuretrale, este limitat la prostată cu o creștere ușoară a PSA (de exemplu, <10 ng/ml), nu necesită studii imagistice suplimentare.

RMN-ul prostatic permite evaluarea leziunii și a ganglionilor limfatici regionali. Valoarea predictivă pozitivă pentru detectarea penetrării capsulare și a invaziei veziculelor seminale este similară pentru ecografia **transrectală** și RMN-ul. CT-ul are un rol mai mic deoarece nu identifică sau stadializează cu precizie cancerele de prostată, dar poate fi utilizat pentru recunoașterea metastazelor ganglionare regionale și intraabdominale.

Scintigrafia osoasă este superioară radiografiilor scheletice convenționale pentru identificarea metastazelor osoase. Aproape toate metastazele cancerului de prostată sunt multiple și sunt de obicei localizate în scheletul axial. Bărbații cu leziuni mai avansate, circumscrise, simptome de metastaze (de exemplu, dureri osoase), cancer extrem de agresiv sau creștere a PSA mai mare de 20 ng/ml ar trebui să fie supuși scintigrafiei osoase cu izotopi radioactivi. Din cauza frecvenței ridicate a rezultatelor anormale ale scintigrafiei osoase la pacienții din această grupă de vârstă din cauza bolilor articulare degenerative, radiografiile simple ajută adesea la evaluarea pacienților cu rezultate echivoce ale scintigrafiei osoase. Imagistile CT și RMN transversale sunt în general indicate numai la pacienții din acest ultim grup care au rezultate negative ale scintigrafiei osoase, în încercarea de a identifica metastazele ganglionilor limfatici. Persoanele cu ganglioni limfatici pelvini măriți sunt eligibile pentru aspirație cu ac fin.

Urografia intravenoasă și cistoscopia nu sunt studii necesare de rutină în evaluarea pacienților cu cancer de prostată.

În ciuda aplicării tehnicilor imagistice moderne și sofisticate, stadiul bolii este subestimat la cel puțin 20% dintre pacienți.

► Screening pentru cancerul de prostată

Există o dezbatere intensă cu privire la faptul dacă screeningul pentru cancerul de prostată duce la o scădere a ratelor anuale de mortalitate cauzate de această boală. Testele de screening disponibile în prezent includ tușeul rectal (TR), testarea PSA și ecografia transrectală. În funcție de populația de pacienți evaluată, ratele de detectare cu TRT variază doar de la 1,5% la 7%. Din păcate, aproape toate tumorile descoperite în acest mod sunt avansate (stadiul T3 sau superior). Ecografia transrectală nu ar trebui utilizată ca instrument de screening de primă linie din cauza costului său, specificității scăzute (și, prin urmare, a ratei ridicate de biopsie) și a faptului că crește doar ușor rata de detectare în comparație cu utilizarea combinată a TRT și a testării PSA.

Testul PSA crește rata de detectare a cancerului de prostată în comparație cu tușeul rectal (TR). Cancerul de prostată este depistat la aproximativ 2 până la 2,5% dintre bărbații cu vârsta peste 50 de ani prin testarea PSA, comparativ cu aproximativ 1,5% atunci când se utilizează doar TRT. PSA nu este specific cancerului și există o suprapunere considerabilă a valorilor între persoanele cu hiperplazie benignă de prostată și cele cu cancer de prostată. Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă pozitivă a PSA și TRT sunt prezentate în Tabelul 39-6. Cancerele identificate prin PSA sunt mai probabil să fie localizate decât cele detectate doar prin TRT.

Pentru a îmbunătăți performanța PSA ca instrument de detectare, mai mulți cercetători au dezvoltat metode alternative.

Tabelul 39-6. Screening pentru cancerul de prostată: performanța testelor.

Dovadă	Sensibilitate	Specificitate	Valoare predictivă pozitivă
PSA anormal (> 4 ng/ml)	0,67	0,97	0,43
DRE anormal	0,50	0,94	0,24
PSA sau DRE anormal	0,84	0,92	0,28
PSA *și* DRE anormal	0,34	0,995	0,49

ERE, tuș rectal; PSA, antigen specific prostatic.

Modificat cu autorizația lui Kramer BS și alții. Screeningul pentru cancerul de prostată: ce știm și ce trebuie să știm. Ann Intern Med. 1 noiembrie 1993;119(9):914-23.

Acestea sunt îndrumări pentru utilizarea sa. Măsurarea serială a PSA în timp (viteza PSA) este probabil să crească specificitatea pentru detectarea cancerului cu o pierdere mică a sensibilității. O rată de modificare a PSA mai mare de 0,75 ng/ml pe an este asociată cu o probabilitate mai mare de detectare a cancerului. La un pacient cu un tușeu rectal normal, PSA crescut și ecografie transrectală normală, indicația pentru biopsia prostatică poate fi rafinată prin calcularea densității PSA (PSA seric/volumul prostatei măsurat prin ecografie). Pacienții cu densitate PSA mare au o probabilitate mai mare de cancer, chiar dacă tușeul rectal și ecografia transrectală sunt normale. Unii au descoperit că măsurarea densității PSA în zona de tranziție (zona prostatei care crește în timpul hiperplaziei benigne de prostată) are o valoare predictivă mai mare pentru prezența sau absența cancerului decât densitatea PSA calculată folosind întregul volum al prostatei. Deoarece nivelurile PSA sunt direct legate de vârsta pacientului, stabilirea unor intervale de referință specifice vârstei ar crește atât specificitatea (mai puțini pacienți mai în vârstă cu hiperplazie benignă de prostată ar fi examinați), cât și sensibilitatea (mai mulți bărbați mai tineri cu cancer ar fi examinați). Intervale de referință specifice vârstei au fost deja stabilite: 40 - 49 de ani, <2,5 ng/ml; 50 - 59, <3,5 ng/ml; 60 - 69, <4,5 ng/ml; și 70 - 79, <6,5 ng/ml (pe baza unui nivel seric normal anterior al PSA <4 ng/ml). Bărbații de culoare au intervale de referință specifice vârstei mai mici (40 - 49, <2 ng/ml; 50 - 59, <4 ng/ml; 60 - 69, <4,5 ng/ml; 70 - 79, <5,5 ng/ml). Cea mai recentă încercare de a rafina testarea PSA a implicat măsurarea concentrațiilor fracțiunilor de PSA seric liber și legat de proteine (pacienții cu cancer au un procent mai mic de PSA seric liber). În general, bărbații cu fracții de PSA liber mai mari de 25% sunt puțin probabil să aibă cancer de prostată, în timp ce probabilitatea este aproape de 50% la cei cu fracții de PSA liber mai mici de 10%. Rapoartele inițiale cu praguri de 18 până la 20% pentru PSA liber au dus la o pierdere de sensibilitate de 5 până la 10%, cu un câștig de specificitate de 15 până la 40%. Frecvența testării PSA rămâne un subiect de dezbatere. La persoanele cu un tușeu rectal normal și PSA >2,5 ng/ml, testarea PSA trebuie efectuată anual, deoarece aproximativ 50% dintre acești indivizi ating concentrații de PSA mai mari de 4 ng/ml. Screening-ul poate fi efectuat la fiecare doi ani la cei cu un tușeu rectal normal și PSA seric <2,5 ng/ml; progresia este mai puțin probabilă în acest grup.

Două studii randomizate ample pun sub semnul întrebării beneficiul screeningului pentru cancerul de prostată. *Studiul american de screening pentru cancerul de prostată, pulmonar, colorectal și ovarian* (PLCO) nu a constatat niciun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea după testarea combinată a PSA și a tușeului rectal pe o perioadă de 11 ani de urmărire. În mod similar, *Studiul european randomizat de screening pentru cancerul de prostată* (ERSPC) a arătat un beneficiu minim al screeningului PSA , cu o reducere de 20% a ratei mortalității prin cancer de prostată pe o perioadă de nouă ani de urmărire, reprezentând o scădere absolută de șapte decese prin cancer de prostată la 10.000 de bărbați incluși în screening.

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

Punerea în scenă

Aproape toate cancerele de prostată sunt adenocarcinoame. Majoritatea apar la periferia prostatei (zona periferică), deși un procent mic își are originea în zonele centrală (5 până la 10%) și tranzițională (20%). Patologii utilizează sistemul de stadializare Gleason, în care un grad „primar" se aplică modelului structural al glandelor canceroase care ocupă cea mai mare suprafață a specimenului, iar un model „secundar" este atribuit următoarei zone ca mărime de creștere canceroasă. Gradarea se bazează pe criterii structurale (mai degrabă decât histologice) și există cinci „grade" posibile. Suma modelelor primare și secundare are ca rezultat scorul Gleason. Gradul se corelează bine cu volumul tumorii, stadiul și prognosticul (Fig. 39-2).

► Tratament

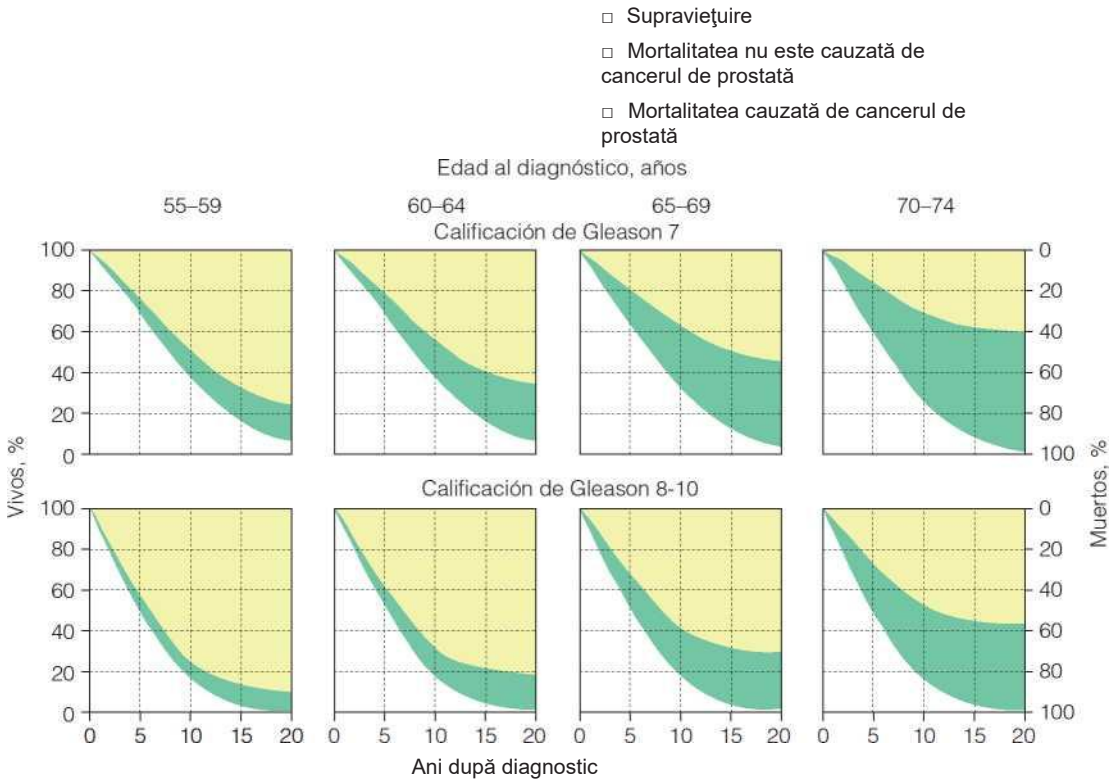
A. Boală localizată

Tratamentul optim pentru pacienții cu cancer de prostată localizat clinic nu a fost încă stabilit . Acești pacienți ar trebui informați despre opțiunile lor de tratament, inclusiv supravegherea activă, împreună cu beneficiile, riscurile și limitările specifice. În prezent, deciziile privind tratamentul se bazează pe gradul și stadiul tumorii, precum și pe vârsta și starea generală de sănătate a pacientului. În timp ce unii pacienți sunt eligibili pentru supraveghere datorită vârstei sau stării de sănătate și prezenței cancerelor mici sau bine diferențiate, majoritatea pacienților cu o speranță de viață mai mare de 10 ani ar trebui luați în considerare pentru tratament. Atât radioterapia, cât și prostatectomia radicală oferă un control local acceptabil. Un studiu amplu, prospectiv, randomizat, a comparat supravegherea cu prostatectomia radicală la 695 de bărbați cu tumori clinic circumscrise, bine sau moderat diferențiate, timp de o medie de 8,2 ani. Prostatectomia radicală a redus mortalitatea specifică bolii, mortalitatea din orice cauză și riscurile de metastază și progresie locală. Reducerea absolută a riscului de deces după 10 ani a fost mică, dar reducerile riscurilor de metastază și progresie tumorală locală au fost substanțiale. Acest studiu a inclus pacienți din Suedia între 1989 și 1999, așadar este probabil ca participanții să fi avut o povară mai mare de cancer în comparație cu persoanele diagnosticate astăzi prin screeningul PSA.

B. Prostatectomie radicală

În prostatectomia radicală, veziculele seminale, glanda prostatică și ampulele canalului deferent sunt îndepărtate. Perfecționările tehnicii au permis păstrarea continenței urinare la majoritatea pacienților și a funcției erectile la unii. Prostatectomia radicală poate fi efectuată printr-o abordare deschisă retropubiană, transperineală sau laparoscopică, cu sau fără asistența roboților chirurgicali. După această operație, recidiva locală este mai puțin frecventă, iar incidența acesteia este legată de stadiul histopatologic. Cancerele limitate la glandă recidivează rareori; cu toate acestea, cele cu caracteristici patologice adverse (penetrare capsulară, invazia veziculelor seminale) sunt asociate cu rate mai mari de recidivă locală (10 până la 25%) și la distanță (20 până la 50%).

Candidații ideali pentru prostatectomie includ persoanele sănătoase cu cancer de prostată în stadiul T1 și T2. Persoanele cu tumori locale progresive (T4) sau metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sunt rareori eligibile pentru prostatectomie singură, deși uneori se utilizează chirurgia combinată.



▲ **Figura 39-2.** Mortalitatea prin cancer de prostată ca factor al scorului Gleason și al vârstei la momentul diagnosticării la bărbații tratați conservator. (Adaptat cu permisiunea lui Albertsen PC și colab. 20 year outcomes following conservative management of clinical localizated prostate cancer. JAMA, 2005 May 4;293(17):2095-101.)

Se utilizează împreună cu tratamentul hormonal și radioterapia postoperatorie la unii pacienți cu risc crescut.

Pacienții cu stadiu histopatologic avansat sau cu margini chirurgicale pozitive prezintă un risc mai mare de recurență tumorală locală și la distanță. Acești indivizi sunt adesea considerați eligibili pentru terapia adjuvantă (radioterapie pentru margini pozitive sau terapie antiandrogenică pentru metastaze ganglionare). Deși radioterapia adjuvantă pare a fi asociată cu mai puține recurențe locale (0 până la 5% cu radioterapie față de 15 până la 30% fără), aceasta are un efect redus sau inexistent asupra ratelor de eșec la distanță (30 până la 35% cu radioterapie față de 30 până la 45% fără). Dovezi mai recente sugerează că radioterapia de salvare după prostatectomia radicală, în primii doi ani după recurența PSA, prelungește supraviețuirea specifică cancerului de prostată la bărbații cu un interval de dublare a PSA mai scurt (<6 luni).

C. Radioterapie

Radiațiile pot fi administrate folosind diverse tehnici, inclusiv radioterapia cu fascicul extern și implantarea transperineală de radioizotopi. Morbiditatea este limitată, iar rata de supraviețuire la 10 ani pentru pacienții cu cancere localizate (T1, T2 și unele T3) este de aproximativ 65%. Ca și în cazul rezecției, probabilitatea eșecului local este legată de tehnică și de caracteristicile tumorii. Probabilitatea unui rezultat pozitiv al biopsiei prostatice la mai mult de 18 luni după radioterapie variază între 20% și 60%. Pacienții cu recidivă locală au un risc mai mare de progresie a cancerului și deces decât cei cu biopsii negative. Definițiile ambigue ale zonei de tratament, dozele inadecvate de radiații și subestimarea stadiului pacientului sunt cauze probabile ale eșecului observat în unele serii. Tehnicile moderne de radiații (implantarea, terapia conformală care reconstruiește volumele tumorale tridimensional cu CT, particulele grele, particulele încărcate și particulele grele și încărcate) pot îmbunătăți ratele de control local. Radiația conformațională tridimensională administrează o doză mai mare deoarece are o zonă de tratament mai definită și pare să ofere o eficacitate mai bună și o probabilitate mai mică de efecte secundare adverse decât tehnicile de radiații anterioare. Ca urmare a îmbunătățirilor imagisticii, în special a ecografiei transrectale, a existat un interes reînnoit pentru

brahiterapie, implantarea de surse radioactive permanente sau temporare (paladiu, iod sau iridiu) în prostată. Brahiterapia poate fi combinată cu radiații externe la pacienții cu tumori mai maligne sau mai mari sau utilizată ca tratament unic la cei cu neoplasme de grad scăzut sau volum mic. Nivelurile PSA pot crește tranzitoriu după brahiterapie din cauza inflamației și necrozei prostatice. Această creștere temporară, numită rebound PSA, nu trebuie confundată cu o recurență și poate dura până la 20 de luni după tratament.

D. Supraveghere

s-a demonstrat niciun beneficiu

concludent în ceea ce privește supraviețuirea în urma tratării cancerului de prostată localizat. Prin urmare, supravegherea singură poate fi o opțiune de gestionare adecvată pentru unii pacienți cu această boală. Subiecții incluși în studiile observaționale sunt aproape întotdeauna bărbați vârstnici cu cancere mici, bine diferențiate. În prezent, mulți bărbați diagnosticați cu cancer de prostată pot fi eligibili pentru supraveghere din cauza migrării semnificative către stadii și grade inferioare, detectată prin testarea PSA. În funcție de vârsta și starea de sănătate a pacientului, unele dintre aceste cancere foarte mici, de grad scăzut, nu devin niciodată relevante clinic și pot fi monitorizate prin măsurători periodice ale nivelului PSA, tușeu rectal și biopsii periodice ale prostatei pentru a evalua gradul și extinderea tumorii. Scopul supravegherii este de a evita tratamentul la cei ale căror tumori ar putea să nu progreseze niciodată. Criteriile de evaluare pentru intervenția în schemele de supraveghere nu sunt încă clar definite; aceste scheme de supraveghere sunt încă în faza experimentală.

E. Criochirurgie

Criochirurgia este o tehnică în care azotul lichid este circulat prin ace goale introduse în prostată sub ghidaj ecografic. Procesul de congelare provoacă distrugerea țesuturilor. A existat o reapariție a interesului pentru metodele mai puțin invazive de tratare a cancerului de prostată localizat, împreună cu mai multe inovații tehnice recente, inclusiv îmbunătățiri ale tehnicilor percutanate, experiență cu ecografia transrectală, progrese în criotehnologie și o mai bună înțelegere a criobiologiei. Rata biopsiilor pozitive după crioablație variază de la 7% la 23%.

F. Boală locală și regională avansată

Pacienții cu cancere de prostată cu penetrare minimă a capsulei sunt eligibili pentru radioterapie sau rezecție. Pacienții cu tumori locale extinse, inclusiv cele cu afectarea veziculelor seminale și a colului vezicii urinare, prezintă un risc mai mare de recurență locală și la distanță, în ciuda tratamentului convențional. În prezent, sunt testate mai multe scheme experimentale în încercarea de a îmbunătăți ratele de recurență locală și la distanță la acești indivizi. Terapia combinată (terapie antiandrogenică cu excizie sau radioterapie), noile forme de radiații și terapia hormonală sunt încă în stadiu experimental pentru aceste cazuri, la fel ca și chimioterapia neoadjuvantă și adjuvantă. Spre deosebire de radioterapia externă singură, s-au obținut rezultate mai bune în ceea ce privește supraviețuirea prin combinarea radioterapiei cu terapia antiandrogenică neoadjuvantă și adjuvantă.

G. Boala metastatică

Deoarece decesul cauzat de cancerul de prostată este aproape întotdeauna rezultatul incapacității de a controla boala metastatică, cercetările au pus accentul pe eforturile de a controla boala la distanță. Este bine cunoscut faptul că majoritatea cancerelor de prostată sunt dependente de hormoni, iar aproximativ 70 până la 80% dintre pacienții cu cancer de prostată metastatic răspund la diverse forme de terapie antiandrogenică. Privarea de androgeni poate fi indusă la diferite niveluri ale axei hipotalamo-hipofizo-gonadale cu diverse metode sau agenți (Tabelul 39-7). Utilizarea agoniștilor hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) (leuprolidă, goserelină) produce privare de androgeni fără orhiectomie sau administrare de dietilstilbestrol și este în prezent cea mai comună metodă de reducere a nivelului de testosteron. Există un singur antagonist LHRH aprobat de FDA (degareliz) și acesta nu produce „vârful" de testosteron pe termen scurt asociat cu agoniștii LHRH. La pacienții cu cancer de prostată avansat care prezintă compresie a măduvei spinării, obstrucție ureterală bilaterală sau coagulare intravasculară diseminată, ketoconazolul trebuie luat în considerare datorită debutului rapid al acțiunii sale. Deși testosteronul este principalul androgen circulant, glandele suprarenale secretă androgenii dehidroepiandrosteronă, sulfat de dehidroepiandrosteron și androstenedionă. Unii cercetători consideră că suprimarea atât a androgenilor testiculari, cât și a celor suprarenali permite un răspuns inițial mai bun și mai prelungit decât metodele care inhibă doar androgenii testiculari. Blocarea completă a androgenilor poate fi obținută cu o combinație de antiandrogen și agonist LHRH sau orhiectomie. Se pare că agenții antiandrogenici nesteroidieni acționează prin legare competitivă la receptorul pentru DHT, androgenul intracelular care induce creșterea și dezvoltarea celulelor prostatei. O meta-analiză a studiilor care compară utilizarea unui agonist LHRH sau a orhiectomiei singure cu utilizarea oricăruia dintre aceștia în combinație cu un agent antiandrogenic arată un beneficiu marginal (dacă există) cu terapia combinată. Cu toate acestea, pacienții cu risc de a dezvolta simptome legate de boală (dureri osoase, simptome urinare obstructive) din cauza creșterii inițiale a testosteronului seric care însoțește administrarea unui agonist LHRH ar trebui să primească mai întâi un agent antiandrogenic. Bifosfonații sunt utilizați din ce

Cuadro 39-7. Ablación de andrógenos para cáncer prostático.

Nivel	Agente	Dosis	Secuelas
Hipófisis, hipotálamo	Dietilestibestrol	1 a 3 mg orales al día	Ginecomastia, bochornos, enfermedad tromboembólica, disfunción eréctil
	Agonistas de LHRH	Inyección de depósito cada 1 o 3 meses	Disfunción eréctil, bochornos, ginecomastia, rara vez anemia
Suprarrenal	Cetoconazol	400 mg orales tres veces al día	Insuficiencia suprarrenal, náusea, exantema, ataxia
	Aminoglutetimida	250 mg orales cuatro veces al día	Insuficiencia suprarrenal, náusea, exantema, ataxia
	Corticoesteroides	Prednisona: 20 a 40 mg orales al día	Hemorragia gastrointestinal, retención urinaria
Testículo	Orquiectomía		Ginecomastia, bochornos, disfunción eréctil
Célula prostática	Antiandrógenos	Flutamida: 250 mg orales tres veces al día Bicalutamida: 50 mg orales al día	Sin disfunción eréctil cuando se usa solo; náusea, diarrea

LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante.

în ce mai mult pentru a preveni osteoporoza asociată cu deprivarea de androgeni, pentru a reduce durerea osoasă cauzată de metastaze și pentru a reduce frecvența anomaliilor scheletice.

Docetaxelul este primul agent chimioterapeutic citotoxic care îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu cancer de prostată rezistent la hormoni. Sunt în curs de desfășurare studii care combină docetaxelul cu terapia de supresie androgenică, radioterapia și rezecția pentru a găsi combinații eficiente la pacienții cu risc crescut. Terapiile imunologice sunt, de asemenea, în curs de investigare și par promițătoare la pacienții cu cancer de prostată avansat.

► Prognoză

Probabilitatea de succes a supravegherii sau a tratamentului poate fi prezisă folosind o serie de instrumente de evaluare a riscurilor, care, în general, combină stadiul, gradul, nivelul PSA și numărul și extinderea biopsiilor prostatice pozitive. Numeroase instrumente sunt disponibile online (de exemplu, http://mskcc.org/mskcc/html/5794.cfm). Unul dintre cele mai utilizate este nomograma Kattan, care încorporează stadiul tumorii, gradul și nivelul PSA pentru a prezice probabilitatea de supraviețuire fără cancer în urma prostatectomiei radicale sau a radioterapiei.

Nomograma CAPRA utilizează PSA seric, scorul Gleason, stadiul clinic, procentul de biopsii pozitive și vârsta pacientului într-un sistem de scor pentru a clasifica și prezice probabilitatea recurenței PSA la trei și cinci ani după prostatectomia radicală (Tabelele 39-8 și 39-9). CAPRA a fost studiată în numeroase grupuri internaționale multicentrice de prostatectomie radicală.

Modelele de progresie ale cancerului de prostată sunt bine definite. Cancerele mici, bine diferențiate (gradele Gleason 1 și 2) sunt aproape întotdeauna limitate la prostată , în timp ce cancerele mai mari (>4 ml) sau slab diferențiate (gradele Gleason 4 sau 5) au mai des o extensie locală semnificativă sau metastazează la ganglionii limfatici regionali sau la nivelul oaselor. Acestea penetrează frecvent capsula prostatică și ocupă spațiile perineurale. Invazia veziculei seminale crește probabilitatea metastazelor regionale sau la distanță și a recurenței. Metastazele limfatice pot fi identificate în lanțurile ganglionare iliace interne și obturatorii. Scheletul axial, așa cum s-a menționat anterior, este cel mai frecvent loc al metastazelor la distanță.

► Când să se facă referire

- Toți pacienții trebuie îndrumați către un urolog. PSA face încă parte din diagnosticul cancerului de prostată.

Tabelul 39-8. Evaluarea riscului de cancer de prostată UCSF (CAPRA).

Variabilă	Nivel	Puncte
PSA (ng/ml)	0-6	0
	6.1-10	1
	10.1-20	2
	20.1-30	3
	> 30	4
Scala Gleason	1-3/1-3	0
	1-3/4-5	1
	4-5/1-5	3
Etapa T	T1 sau T2	0
	T3a	1
% de biopsii pozitive (numărul de biopsii cu ac pozitive) împărțit la numărul de biopsii obținute)	< 34%	0
	> 34%	1
Vârstă	< 50 de ani	0
	> 50 de ani	1

Riscul redus poate fi tratat prin supraveghere activă, măsuri chirurgicale sau radioterapie.

- Cancerul cu risc ridicat necesită diverse măsuri terapeutice .

Albertsen PC și colab. Rezultate la 20 de ani după tratamentul conservator al cancerului de prostată localizat clinic. JAMA. 4 mai 2005;293(17):2095-101. [PMID: 15870412]

Andriole GL și colab. Echipa de proiect PLCO. Rezultate privind mortalitatea dintr-un studiu randomizat de screening pentru cancerul de prostată. N Engl Med. 2009 Mar;360(13): 1310-9. [PMID: 19297565]

Tabelul 39-9. CAPRA: probabilitatea de a nu avea recurență PSA după prostatectomie radicală raportată la totalul punctelor CAPRA.

Evaluare CAPRA	Supraviețuire fără recurență la 3 ani (%) (IC 95%)	Supraviețuire fără recurență la 5 ani (%) (IC 95%)
0-1	91 (85-95)	85 (73-92)
2	89 (83-94)	81 (69-89)
3	81 (73-87)	66 (54-76)
4	81 (69-89)	59 (40-74)
5	69 (51-82)	60 (37-77)
6	54 (27-75)	34 (12-57)
7 +	24 (9-43)	8 (0-28)

PSA, antígeno prostático specific.

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biopsia con aguja.

Bill-Axelson A și colab. Grupul scandinav de studiu privind cancerul de prostată nr. 4. Prostatectomie radicală versus așteptare vigilentă în cancerul de prostată incipient. N Engl J Med. 12 mai 2005;352(19):1977-84. [PMID: 15888698]
Dall'Era MA și colab. Supraveghere activă pentru gestionarea cancerului de prostată într-o cohortă contemporană. Cancer. 15 iunie 2008;112(12):2664-70. [PMID: 18433013]
Freedland SJ și colab. Riscul de mortalitate specifică cancerului de prostată în urma recurenței biochimice după prostatectomie radicală. JAMA. 27 iulie 2005;294(4):433-9. [PMID: 16046649]
Meng MV și colab. Tratamentul pacienților cu cancer de prostată localizat cu risc crescut: rezultate din demersul strategic de cercetare urologică în domeniul cancerului de prostată (CaPSURE). J Urol. Mai 2005; 173(5):1557-61. [PMID: 15821485]
Schroder FH și colab. Investigatorii ERSPC. Screening-ul și mortalitatea prin cancer de prostată într-un studiu european randomizat. N Engl J Med. Martie 2009; 360(13):1320-8. [PMID: 19297566]
Thompson IM și colab. Predicția cancerului de prostată la pacienții care primesc finasteridă: rezultate din studiul de prevenire a cancerului de prostată. J Clin Oncol. 20 iulie 2007;25(21):3076-81. [PMID: 17634486]
Trock BJ și colab. Supraviețuirea specifică cancerului de prostată după radioterapia de salvare vs. observație la bărbații cu recidivă biochimică după prostatectomie radicală. JAMA. 18 iunie 2008; 299(23):2760-9. [PMID: 18560003]
Walsh PC și colab. Practică clinică. Cancer de prostată localizat. N Engl J Med. 27 decembrie 2007;357(26):2696-705. [PMID: 18160689]
Zeller JL și colab. Pagina pacientului JAMA. Cancer de prostată. JAMA. 9 iulie 2008; 300(2):236. [PMID: 18612121]

CANCERUL VEZICII VEZICALE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Simptome iritative în timpul urinării.
- Hematurie macroscopică sau microscopică.
- Citologie urinară pozitivă la majoritatea pacienților.
- Defect de umplere a vezicii urinare la studiile imagistice.

► Generalități

Cancerul de vezică urinară este a doua cea mai frecventă malignitate urologică, apărând mai frecvent la bărbați decât la femei (2,7:1), cu o vârstă medie de 65 de ani la momentul diagnosticării. Fumatul și expunerea la pigmenți sau solvenți industriali sunt factori de risc pentru acest neoplasm și sunt identificați în 60%, respectiv 15% din cazurile noi. Aproximativ 98% din cancerele de vezică urinară primare sunt de natură epitelială, majoritatea fiind carcinom cu celule uroteliale (90%). Adenocarcinoamele și carcinoamele cu celule scuamoase reprezintă 2%, respectiv 7% din cancerele de vezică urinară detectate în Statele Unite. Aceste din urmă tipuri de cancer sunt aproape întotdeauna asociate cu schistosomioză, calculi vezicii urinare sau utilizarea prelungită a cateterelor.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Hematuria, fie ea manifestă sau microscopică, cronică sau intermitentă, este simptomul de prezentare la 85% până la 90% dintre pacienții cu cancer de vezică urinară. Simptomele iritative în timpul urinării (frecvența și urgența) apar la un procent mic de pacienți ca urmare a localizării sau dimensiunii tumorii. Majoritatea persoanelor cu cancer de vezică urinară nu prezintă semne ale bolii datorită naturii sale superficiale. Masele abdominale detectate la examinarea bimanuală sunt descoperite atunci când cancerul este mare sau infiltrează planurile profunde ale vezicii urinare. La pacienții cu boală metastatică, poate fi prezentă hepatomegalie sau limfadenopatie palpabilă, iar atunci când este prezent limfedemul extremităților inferioare, acesta rezultă din cancere cu progresie locală sau metastaze la nivelul ganglionilor limfatici pelvini.

B. Date de laborator

În majoritatea cazurilor, o analiză de urină relevă hematurie evidentă sau microscopică. Uneori este prezentă piuria. În cazuri rare, se constată azotemie, legată de obstrucția uretrală. Anemia ocazională se datorează pierderii cronice de sânge sau metastazelor osoase. Celulele exfoliate din uroteliul normal și anormal se găsesc cu ușurință în probele de urină. Examinarea citologică ajută la detectarea bolii la prezentare sau în cazurile de recurență; este foarte sensibilă pentru detectarea cancerelor extrem de maligne și în stadii avansate (80 până la 90%), dar mai puțin sensibilă pentru detectarea leziunilor superficiale sau bine diferențiate (50%). Numeroși markeri tumorali urinari sunt în curs de investigare pentru a detecta și evalua recurența, progresia, prognosticul și răspunsul la tratament. Testul NMP22, care detectează o proteină urinară specifică, este foarte util în identificarea tumorilor recurente.

C. Imagistică

Cancerul vezicii urinare poate fi detectat prin ecografie, tomografie computerizată sau RMN, care evidențiază defectele de umplere a vezicii urinare. Cu toate acestea, prezența cancerului este confirmată prin cistoscopie și biopsie, așadar studiile imagistice sunt deosebit de utile pentru evaluarea tractului urinar superior și stadializarea leziunilor mai avansate.

D. Cistouretroscopia și biopsia

Diagnosticul și stadializarea cancerului de vezică urinară sunt determinate prin cistoscopie și rezecție transuretrală. Dacă cistoscopia, care se efectuează aproape întotdeauna sub anestezie locală, confirmă prezența cancerului de vezică urinară, pacientul este programat pentru rezecție transuretrală sub anestezie generală sau regională. Biopsiile vezicale aleatorii și uneori și biopsiile uretrale prostatice sunt efectuate pentru a detecta bolile oculte în alte părți ale vezicii urinare și pentru a identifica pacienții cu risc de recurență și progresie.

Patologie și stadializare

Gradarea se bazează pe aspectul histologic: dimensiune, pleomorfism, indice mitotic și hipercromatism. Stadializarea cancerului vezical se bazează pe gradul de penetrare a peretelui vezical și pe prezența metastazelor regionale sau la distanță .

Evoluția acestui cancer se bazează pe două procese separate, dar corelate: recurența tumorii în vezica urinară și progresia bolii către un stadiu avansat. Ambele sunt corelate cu malignitatea și stadializarea.

► Tratament

Pacienții cu cancere superficiale (Ta, T1) sunt tratați cu rezecție transuretrală completă și utilizarea selectivă a chimioterapiei intravezicale. Persoanele cu leziuni Ta mari, extrem de maligne, recurente sau cancere T1, precum și cele cu carcinom *in situ,* sunt eligibile pentru terapia intravezicală adjuvantă.

Persoanele cu cancere mai invazive (T2, T3), dar totuși localizate, prezintă un risc atât de metastaze la nivelul ganglionilor limfatici, cât și de progresie și necesită cistectomie radicală, radioterapie sau o combinație de chimioterapie și rezecție selectivă sau radioterapie, deoarece prezintă un risc și mai mare de progresie decât cele cu leziuni de grad scăzut.

La pacienții cu carcinom cu celule tranziționale musculo-invaziv (T2 sau mai mare), chimioterapia sistemică neoadjuvantă înainte de cistectomia radicală este preferabilă procedurii singure. Este deosebit de importantă în cazul tumorilor mai avansate sau mai mari pentru a îmbunătăți probabilitatea rezecției chirurgicale.

A. Chimioterapie intravezicală

Agenții imunoterapeutici sau chimioterapeutici pot fi administrați direct în vezica urinară prin intermediul unui cateter uretral. Aceștia sunt utilizați pentru a eradica boala existentă sau pentru a reduce probabilitatea de recurență la persoanele care au suferit o rezecție transuretrală completă. Majoritatea medicamentelor sunt administrate săptămânal timp de șase până la douăsprezece săptămâni. Eficacitatea este crescută prin extinderea timpului de contact la două ore. Terapia de întreținere după regimul inițial de inducție este benefică. Medicamentele comune includ tiotepa, mitomicina, doxorubicina și BCG; acesta din urmă este cel mai eficient în încetinirea progresiei bolii. Efectele secundare ale chimioterapiei intravezicale includ simptome urinare iritative și cistită hemoragică. La pacienții care dezvoltă simptome sau infecție cu BCG, tratamentul antituberculos este uneori necesar.

B. Tratament chirurgical

Deși rezecția transuretrală este forma inițială de tratament pentru toate cancerele de vezică urinară, aceasta are aplicații diagnostice, permite o stadializare adecvată și controlează cancerele superficiale; tumorile care infiltrează mușchiul necesită un tratament mai agresiv. Cistectomia parțială este uneori indicată la pacienții cu leziuni solitare sau cancere într-un diverticul vezical. La bărbați, cistectomia radicală implică îndepărtarea vezicii urinare, prostatei, veziculelor seminale și a grăsimii din jur, precum și a anexei peritoneale; la femei, aceasta include îndepărtarea uterului, colului uterin, uretrei, boltei vaginale anterioare și aproape întotdeauna a ovarelor. Disecția ganglionilor limfatici pelvini se efectuează bilateral la toți pacienții.

Derivarea urinară poate fi efectuată folosind un canal din intestinul subțire sau din colon. Cu toate acestea, au fost dezvoltate metode de derivare containerizate care elimină necesitatea unui dispozitiv extern și îmbunătățesc considerabil calitatea vieții pacienților eligibili pentru această procedură.

C. Radioterapie

Radioterapia externă administrată în fracțiuni pe o perioadă de șase până la opt săptămâni este în general bine tolerată, dar aproximativ 10 până la 15% dintre pacienți prezintă complicații la nivelul vezicii urinare, intestinale sau rectale. Recidiva locală este frecventă după radioterapia singură (30 până la 70%), așa că este adesea combinată cu chimioterapie sistemică în efortul de a reduce necesitatea cistectomiei radicale sau de a trata pacienții care nu sunt eligibili pentru cistectomie radicală.

D. Chimioterapie

Până la 15% dintre pacienții diagnosticați recent cu cancer de vezică urinară dezvoltă boală metastatică, iar 40% dintre cei diagnosticați cu boală localizată în momentul cistectomiei sau radioterapiei definitive dezvoltă metastaze, aproape întotdeauna în decurs de doi ani de la începerea tratamentului. Chimioterapia combinată pe bază de cisplatină induce răspunsuri parțiale sau complete la 15% până la 45% dintre pacienți (Tabelul 39-4).

Chimioterapia combinată a fost integrată în studiile privind chirurgia și radioterapia. A fost utilizată pentru a reduce ratele de recurență cu aceste două modalități terapeutice și ca o încercare de a conserva vezica urinară la pacienții tratați cu radioterapie. La pacienții cu leziuni mari sau suspectate de afectare regională, chimioterapia trebuie luată în considerare înainte de rezecție; dovezi recente sugerează că chimioterapia neoadjuvantă poate fi benefică pentru toți pacienții înainte de cistectomia planificată. Chimiaradioterapia este mai potrivită pentru persoanele cu boală T2 sau T3 limitată, fără obstrucție ureterală. La pacienții cu risc crescut de recurență, chimioterapia după cistectomie a fost utilizată ca alternativă.

► Prognoză

Frecvența recurenței și progresiei este direct proporțională cu gradul de malignitate. Deși progresia poate fi observată în unele tipuri de cancer de gradul I (19 până la 37%), ea este destul de frecventă în leziunile slab diferențiate (33 până la 67%). Carcinomul *in situ* este de obicei însoțit de cancer papilar al vezicii urinare. Prezența sa identifică persoanele cu risc crescut de recurență și progresie.

La prezentare, 50% până la 80% din cancerele de vezică urinară sunt superficiale: stadiile Ta, Tis sau T1. Metastazele și progresia ganglionilor limfatici sunt mai puțin frecvente la acești pacienți atunci când primesc tratament adecvat; supraviețuirea este excelentă, de 81%. Supraviețuirea la cinci ani la pacienții cu boală T2 și T3 variază de la 50% la 75% după cistectomia radicală. Supraviețuirea pe termen lung pentru pacienții cu metastaze la momentul diagnosticării este rară.

► Când să se facă referire

- Toți pacienții trebuie îndrumați către un urolog. Hematuria - trebuie evaluată prin studii imagistice ale tractului urinar superior și cistoscopie.
- Pentru diagnosticul histologic și stadializarea, este necesară rezecția tumorii endoscopic.

Droller MJ. Actualizare privind asistența medicală primară în cancerul de rinichi și vezică urinară: o perspectivă urologică. Med Clin North Am. 2004 Mar; 88(2):309-28. [PMID: 15049580]

Grossman HB și colab. Supravegherea cancerului de vezică urinară recurentă utilizând un test proteomic la punctul de îngrijire. JAMA. 18 ianuarie 2006; 295(3):299-305. [PMID: 16418465]

Parekh DJ și colab. Cancerul de vezică urinară superficial și musculo-invaziv: principii de gestionare pentru evaluarea rezultatelor. J Clin Oncol. 10 decembrie 2006; 24(35):5519-27. [PMID: 17158537]
Stenzl A și colab. Ghidul EAU actualizat privind cancerul de vezică urinară musculo-invaziv și metastatic. Eur Urol. 13 ianuarie 2009 [Publicare electronică înainte de tipărire]. [PMID: 19157687]
Sternberg CN și colab. Chimioterapia pentru cancerul de vezică urinară: ghiduri de tratament pentru chimioterapia neoadjuvantă, conservarea vezicii urinare, chimioterapia adjuvantă și cancerul metastatic. Urology. Ianuarie 2007;69(1 Suppl): 62-79. [PMID: 17280909]

CANCERE ALE URETERULUI ȘI PELVISULUI RENAL

Cancerele pelvine și ale ureterelor sunt rare și apar cel mai adesea la persoanele cu cancer de vezică urinară, fumători, persoane cu nefropatie balcanică, cei expuși la Thorotrast (un agent de contrast radioactiv cu toriu utilizat până în anii 1960) sau cei cu un istoric lung de abuz de analgezice. Majoritatea acestor tumori sunt carcinoame cu celule uroteliale. Aproape toți pacienții prezintă hematurie evidentă sau microscopică; durerea în flanc secundară hemoragiei și obstrucției este mai puțin frecventă. Ca și în cazul cancerelor vezicale primare, citologia urinară este adesea pozitivă. Semnele cel mai frecvent identificate la urografie sau CT includ un defect de umplere intraluminală, incapacitatea de a vizualiza sistemul colector pe o parte și hidronefroza. Tumorile ureterale și pelvine trebuie diferențiate de calculi, cheaguri de sânge, necroză papilară sau leziuni inflamatorii și infecțioase. Ocazional, leziunile tractului urinar superior sunt accesibile biopsiei directe, fulgurației sau rezecției ureteroscopice. Tratamentul se bazează pe locul, dimensiunea, adâncimea de penetrare și numărul de tumori prezente. Majoritatea acestor tipuri de cancer sunt îndepărtate prin laparoscopie sau nefroureterectomie deschisă (leziuni ale pelvisului renal și ale ureterului superior) sau prin ablație ureterală segmentară (leziuni ureterale distale). Rezecția endoscopică este indicată la pacienții cu funcție renală limitată sau cancere focale cu malignitate redusă.

ADENOCARCINOM RENAL

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Hematurie microscopică sau evidentă.
- Durere sau o masă în flanc la unii pacienți.
- Pot fi observate simptome sistemice, cum ar fi febra sau pierderea în greutate.
- Masă renală solidă în imagini.

► Informații generale

Carcinomul cu celule renale reprezintă 2,6% din totalul cancerelor la adulți. În Statele Unite, aproximativ 52.190 de cazuri de carcinom cu celule renale sunt diagnosticate în fiecare an, cu aproximativ 12.890 de decese. Carcinomul cu celule renale are o incidență maximă în a șasea decadă de viață, iar raportul bărbați-femei este de 2:1. Poate fi asociat cu mai multe sindroame paraneoplazice (vezi mai jos și Tabelul 39-2).

Cauza este necunoscută. Fumatul este singurul factor de risc semnificativ din punct de vedere al mediului care a fost identificat. Situațiile familiale au fost asociate cu carcinomul renal (sindromul von Hippel-Lindau), precum și cu boala chistică dobândită legată de dializă și cu anomalii genetice specifice (de exemplu, translocația Xp11.2), dar tumorile sporadice sunt mult mai frecvente.

Carcinomul renal își are originea în celulele tubulare proximale. Sunt recunoscute mai multe tipuri histologice (cu celule limpezi, papilar, cromofob, cu canal colector și sarcomatoid).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Anterior, 60% dintre pacienți prezentau hematurie microscopică sau evidentă. Durerea de flanc sau o masă abdominală era prezentă în aproape 30% din cazuri. Triada durere de flanc, hematurie și masă a fost găsită doar la 10% până la 15% dintre pacienți și era adesea un semn al unei boli avansate. Febra poate fi prezentă ca simptom paraneoplazic (Tabelul 39-2). Simptomele metastazelor (tuse, dureri osoase) sunt observate la 20% până la 30% dintre pacienți la prezentare. Datorită utilizării mai răspândite a ecografiei și a CT-ului pentru diverse indicații, tumorile renale sunt acum descoperite întâmplător la pacienți fără simptome urologice. În ultimii 10 ani, s-a observat o schimbare semnificativă către stadii incipiente ale bolii, probabil datorită utilizării mai frecvente a studiilor imagistice abdominale. Cu toate acestea, ratele mortalității rămân stabile.

B. Date de laborator

Hematuria este prezentă în 60% din cazuri. Eritrocitoza datorată producției crescute de eritropoietină apare la 5% dintre pacienți, deși anemia este mult mai frecventă. Hipercalcemia poate fi prezentă în până la 10% din cazuri. Sindromul Stauffer este o afecțiune reversibilă a disfuncției hepatice (cu valori crescute ale testelor funcționale hepatice) în absența metastazelor.

C. Imagistică

Masele renale sunt adesea descoperite întâmplător în timpul ecografiei abdominale sau al tomografiei computerizate (CT). CT este cea mai utilă modalitate de evaluare a carcinomului renal. Aceasta confirmă caracteristicile masei și permite stadializarea leziunii în raport cu ganglionii limfatici regionali, afectarea venei renale sau a ficatului. De asemenea, oferă informații valoroase despre rinichiul contralateral (funcția, bilateralitatea neoplasmului). Radiografiile toracice exclud metastazele pulmonare, iar scintigrafia osoasă trebuie efectuată atunci când este prezentă o tumoră mare și la pacienții cu dureri osoase sau niveluri crescute de fosfatază alcalină. RMN-ul și ecografia Doppler sunt metode excelente pentru evaluarea prezenței și extinderii unui tromb tumoral în vena renală sau vena cavă.

Diagnostic diferențial

Leziunile solide ale rinichiului sunt considerate adenocarcinom renal până la proba contrarie. Alte tumori solide includ angiomiolipoamele (densitatea grăsimii este aproape întotdeauna vizibilă la CT) și carcinoamele cu celule tranziționale ale pelvisului renal.

► Tratament

Nefrectomia radicală este tratamentul principal pentru carcinomul renal localizat. Pacienții cu un singur rinichi, leziuni bilaterale sau boală renală semnificativă ar trebui luați în considerare pentru nefrectomie parțială. Persoanele cu rinichi contralateral normal și funcție renală bună, dar cu un cancer mic, sunt, de asemenea, eligibile pentru nefrectomie parțială. Utilizarea ablației cu radiofrecvență sau a ablației criochirurgicale este în curs de

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

investigare.

Nu există o chimioterapie eficientă pentru carcinomul renal metastatic. Vinblastina este cel mai eficient agent unic, cu rate de răspuns parțial pe termen scurt de 15%. La pacienții cu metastaze, bevacizumab poate prelungi timpul până la progresie (Tabelul 39-4). Modificatorii răspunsului biologic au primit multă atenție și includ interferonul ***alfa*** și interleukina-2. Sunt raportate rate de răspuns parțial de 15 până la 20% și, respectiv, 15 până la 35%. Pacienții care răspund la tratament au de obicei o încărcătură tumorală mai mică, metastaze limitate la un singur plămân și un status funcțional ridicat. Pacienții cu carcinom renal metastatic și status funcțional bun, care au tumori primare rezecabile, ar trebui să fie supuși nefrectomiei citoreductive. Două studii randomizate au arătat beneficii în cazul rezecției urmate de terapie sistemică, în special cu modificatori ai răspunsului biologic, comparativ cu terapia sistemică singură.

La pacienții cu carcinom renal avansat, a fost demonstrată recent eficacitatea (rate de răspuns de 40%) a mai multor medicamente noi, în special a factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) și a inhibitorilor kinazei Raf. Aceste medicamente se administrează oral, sunt bine tolerate și au o activitate deosebită împotriva carcinomului cu celule clare. Secvența și combinația optimă a acestor agenți, cu și fără rezecție și administrare de citokine, nu au fost încă determinate.

► Prognoză

După nefrectomia radicală, tumorile limitate la capsula renală (T1-T2) au rate de supraviețuire fără boală la cinci ani de 90 până la 100%. Ratele de supraviețuire pentru pacienții cu tumori care se extind dincolo de capsula renală (T3 sau T4) și cu ganglioni limfatici pozitivi sunt de 50 până la 60% și, respectiv, 0 până la 15%. Un subgrup de pacienți cu metastaze a obținut supraviețuire pe termen lung; aceștia sunt pacienți cu metastaze solitare care pot fi excizate. În astfel de cazuri, nefrectomia radicală cu rezecție a metastazelor dă rate de supraviețuire fără boală la cinci ani de 15 până la 30%.

► Când să se facă referire

- Pacienții cu tumori solide la nivelul rinichiului trebuie supuși unei evaluări suplimentare și, prin urmare, trebuie trimiși la un urolog.
- Excizia chirurgicală a carcinomului renal este încă cel mai bun tratament.
- Pacienții cu metastaze trebuie îndrumați către oncolog.

Choueiri TK și colab. Factori clinici asociați cu prognosticul la pacienții cu carcinom renal cu celule clare metastatic tratați cu terapie țintită pe factorul de creștere endotelial vascular. Cancer. 1 august 2007;110(3): 543-50. [PMID: 17577222]

Escudier B și colab. Sorafenib în carcinomul renal cu celule clare avansat. N Engl J Med. 11 ianuarie 2007;356(2):125-34. [PMID: 17215530]

Flanigan RC și colab. Nefrectomie urmată de interferon alfa-2b comparativ cu interferon alfa-2b administrat singur pentru cancerul renal metastatic. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1655-9. [PMID: 11759643]

Hudes G și colab. Temsirolimus, interferon alfa sau ambele pentru carcinomul renal avansat. N Engl J Med. 31 mai 2007; 356(22):2271-81. [PMID: 17538086]

Motzer RJ și colab. Sunitinib la pacienții cu carcinom renal metastatic. JAMA. 7 iunie 2006;295(21):2516-24. [PMID: 15479931]

Motzer RJ și colab. Sunitinib versus interferon alfa în carcinomul renal metastatic. N Engl J Med. 11 ianuarie 2007;356(2):115-24. [PMID: 17215529]

ALTE TUMORI RENALE PRIMARE

Oncocitoamele reprezintă 3 până la 5% din tumorile renale, sunt aproape întotdeauna benigne și nu pot fi distinse de carcinomul renal în studiile imagistice preoperatorii. Astfel de tumori se găsesc și în alte organe, inclusiv glandele suprarenale, glandele salivare, tiroida și glandele paratiroide.

Angiomiolipoamele sunt tumori benigne rare, compuse din grăsime, mușchi neted și vase de sânge. Acestea se găsesc cel mai frecvent la pacienții cu scleroză tuberoasă (adesea multiplă și bilaterală) sau la femeile tinere de vârstă mijlocie. Tomografia computerizată poate identifica componenta adipoză, care este diagnostică pentru angiomiolipom. Leziunile asimptomatice cu diametrul mai mic de 5 cm nu necesită, în general, intervenție. Leziunile mai mari pot sângera spontan. Hemoragia acută este tratată cu embolizare angiografică sau, în cazuri rare, cu nefrectomie. Leziunile mai mari de 5 cm sunt adesea tratate profilactic cu embolizare angiografică pentru a reduce riscul de sângerare.

TUMORI RENALE SECUNDARE

Rinichiul nu este o localizare neobișnuită a bolilor metastatice. Dintre tumorile solide, cancerul pulmonar este cel mai frecvent (20%), urmat de cancerul de sân (10%), cancerul gastric (10%) și cancerul rinichiului contralateral (10%). Limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin pot afecta, de asemenea, rinichiul, deși tinde să fie un proces infiltrativ difuz care produce mărirea rinichilor, mai degrabă decât o masă discretă.

TUMORI TESTICULARE PRIMARE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Neoplasmul este mai frecvent la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20 și 35 de ani.

► Pacientul descoperă aproape întotdeauna un nodul nedureros.

► Orhiectomia este necesară pentru stabilirea diagnosticului .

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

► Generalități

Tumorile testiculare maligne sunt rare; în Statele Unite, se raportează aproximativ două până la trei cazuri noi la 100.000 de bărbați în fiecare an. Între 90% și 95% din tumorile testiculare primare sunt tumori cu celule germinale și pot fi împărțite în două categorii principale: **nonseminoame** , care includ carcinomul cu celule embrionare (20%), teratom (5%), coriocarcinom (<1%) și tumori cu celule mixte (40%); și **seminoame** (35%). Restul tumorilor testiculare primare sunt neoplasme non-germinale (celule Leydig, celule Sertoli, gonadoblastom). Probabilitatea de a dezvolta cancer testicular pe parcursul vieții este de 0,2% pentru un bărbat caucazian din Statele Unite. În scopul acestei analize, sunt luate în considerare doar tumorile cu celule germinale.

Aproximativ 5% din tumorile testiculare apar la pacienții cu antecedente de criptorhidie, iar seminomul este cel mai frecvent tip. Cu toate acestea, 5 până la 10% din aceste tumori apar la nivelul testiculului contralateral care a coborât normal. Riscul relativ de malignitate este mai mare pentru testiculul intraabdominal (1:20) și mai mic pentru testiculul inghinal (1:80). Plasarea testiculului necoborât în scrot (orhiopexie) nu modifică potențialul malign al testiculului criptorhidic; cu toate acestea, facilitează explorarea și detectarea tumorii.

Cancerul testicular este puțin mai frecvent în partea dreaptă - decât în cea stângă, ceea ce este în paralel cu incidența mai mare a criptorhidismului drept. Tumorile testiculare primare bilaterale apar în 1 până la 2% din cazuri, iar până la 50% dintre acești indivizi au antecedente de criptorhidism unilateral sau bilateral. Tumorile testiculare primare bilaterale pot apărea sincron sau asincron, dar frecvent au aceleași caracteristici histopatologice. Seminomul este cel mai frecvent tip histologic în tumorile testiculare *primare* bilaterale , în timp ce limfomul malign este cea mai frecventă tumoră testiculară bilaterală.

În modelele animale, administrarea de estrogen exogen în timpul sarcinii este asociată cu un risc relativ mai mare de tumori testiculare, variind de la 2,8 la 5,3. Alți factori dobândiți, cum ar fi traumatismele și atrofia testiculară secundară infecției , au fost asociați cu tumorile testiculare , dar nu a fost încă stabilită o relație cauzală.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Cel mai frecvent simptom al cancerului testicular este mărirea testiculară nedureroasă. Senzația de greutate nu este neobișnuită . Pacienții sunt de obicei primii care recunosc anomalia, deși întârzierea tipică în solicitarea de asistență medicală variază de la trei la șase luni. În aproximativ 10% din cazuri, există durere testiculară acută din cauza hemoragiei intratesticulare. Până la 10% dintre pacienți rămân asimptomatici la prezentare, iar 10% au simptome legate de boala metastatică, cum ar fi dureri de spate (metastaze retroperitoneale), tuse (metastaze pulmonare) sau edem al extremităților inferioare (obstrucție a venei cave).

În majoritatea cazurilor, se constată o masă discretă sau o mărire difuză a testiculelor. Este probabilă prezența unui hidrocel.

B. Date de laborator

Mai mulți markeri serici sunt importanți pentru diagnosticul și monitorizarea carcinomului testicular, inclusiv gonadotropina corionică umană (hCG), ***alfa- fetoproteina (AFP***) și lactat dehidrogenaza (LDH). AFP nu este niciodată crescută în seminoamele pure și, deși hCG crește uneori în cazul seminoamelor, concentrația tinde să fie mai mică decât în tumorile non-seminoame. LDH poate fi crescut în cazul oricărui tip de tumoră. Rezultatele testelor funcționale hepatice cresc în cazurile de metastaze hepatice, iar anemia poate fi prezentă în boala avansată.

C. Imagistică

Ecografia scrotală permite identificarea ușoară a originii masei în interiorul sau în afara testiculului. Odată ce diagnosticul de cancer testicular este stabilit prin orhiectomie inghinală, se efectuează stadializarea clinică a bolii folosind tomografii computerizate toracice, abdominale și pelvine.

Punerea în scenă

Într-un sistem utilizat frecvent pentru stadializarea tumorilor germinale non-seminoma, leziunile din stadiul A sunt limitate la testicule; stadiul B se referă la răspândirea la ganglionii limfatici regionali și retroperitoneu; iar stadiul C indică metastaze la distanță. Pentru seminom, se utilizează aproape întotdeauna sistemul de stadializare MD Anderson. În acest sistem, leziunile din stadiul I sunt limitate la testicule, leziunile din stadiul II s-au răspândit la ganglionii limfatici retroperitoneali, iar leziunile din stadiul III s-au răspândit la ganglionii limfatici supradiafragmatici sau viscere.

Diagnostic diferențial

Până la 25% dintre pacienții cu tumori testiculare sunt diagnosticați greșit în timpul examinării inițiale. Ecografia scrotală trebuie efectuată ori de câte ori există vreo îndoială cu privire la diagnostic. Deși aproape toate masele intratesticulare sunt maligne, în cazuri rare se găsește o leziune benignă, chistul epidermoid. Aceste chisturi sunt de obicei noduli benigni foarte mici, situați chiar sub tunica albuginea; cu toate acestea, uneori sunt mari.

► Tratament

Intervenția inițială este explorarea inghinală cu control vascular precoce al structurilor cordonului spermatic. Dacă cancerul nu poate fi exclus prin examinarea testiculului, este indicată orhiectomia radicală. Trebuie evitate abordările scrotale și biopsiile testiculare deschise. Tratamentul ulterior depinde de caracteristicile histologice ale tumorii și de stadiul clinic.

tumorile **non-seminomale în stadiul I** se vindecă doar prin orhiectomie. Pacienților care îndeplinesc anumite criterii li se poate oferi supraveghere după orhiectomie. Aceste criterii sunt: 1) tumoră limitată la tunica albuginea; 2) nicio invazie vasculară tumorală; 3) markerii tumorali se normalizează după orhiectomie; 4) radiografiile toracice și abdominale nu prezintă dovezi ale bolii; și 5) pacientul este de încredere. Pacienții cu cea mai mare probabilitate de recidivă în timpul supravegherii sunt cei cu cancer predominant embrionar și cei cu invazie vasculară sanguină sau limfatică identificată în specimenul de orhiectomie.

Seminoamele în stadiul I și IIa (retroperitoneale <10 cm în diametru) sunt tratate cu orhiectomie radicală și radioterapie retroperitoneală . Unii pacienți cu cancer în stadiul clinic I sunt eligibili pentru supraveghere medicală sau terapie **numai cu carboplatină** . Seminoamele în stadiul IIb (afectare retroperitoneală >10 cm) și stadiul III necesită chimioterapie primară (etopozid și cisplatină sau cisplatină, etopozid și bleomicină) (Tabelul 39-4). Rezecția chirurgicală a maselor retroperitoneale reziduale este indicată numai dacă masa are un diametru mai mare de 3 cm, caz în

care 40% dintre pacienți prezintă carcinom rezidual.

Supravegherea trebuie considerată un proces activ, atât de către medic, cât și de către pacient. Subiecții sunt monitorizați lunar în primii doi ani și la fiecare două luni în al treilea an. Markerii tumorali sunt măsurați la fiecare vizită, iar radiografiile toracice și tomografia computerizată se efectuează la fiecare trei luni. Monitorizarea continuă după trei ani, dar 80% din recidive apar în primii doi ani.

Cu rare excepții, pacienții care recidivează pot fi vindecați cu chimioterapie sau intervenții chirurgicale. Alte alternative la supraveghere includ chimioterapia adjuvantă (bleomicină, etopozidă, cisplatină) și biopsia ganglionilor limfatici retroperitoneali.

Pacienții cu afectare retroperitoneală extinsă (ganglion >3 cm) sau nonseminom metastatic sunt tratați cu chimioterapie combinată primară bazată pe cisplatină, urmată de orhiectomie (etopozid cu cisplatină sau cisplatină, etopozid și bleomicină) (Tabelul 39-4). Dacă markerii tumorali se normalizează și este prezentă o masă reziduală mai mare de 1 cm la studiile imagistice, rezecția acestei mase este obligatorie deoarece 20% din cazuri conțin cancer rezidual, iar 40% dintre acestea sunt teratoame. Chiar dacă pacienții au un răspuns complet la chimioterapie, unii sugerează limfadenectomia retroperitoneală, având în vedere că 10% dintre pacienți au carcinom rezidual și 10% pot avea un teratom în retroperitoneu. Dacă markerii tumorali nu se normalizează după chimioterapia primară, este necesară chimioterapia de salvare (cisplatină, etopozid, ifosfamidă).

► Prognoză

Rata de supraviețuire fără boală la cinci ani pentru pacienții cu tumori **non-seminomale în stadiul A** (inclusiv toate tratamentele) variază de la 96% la 100%. Pentru boala în stadiul B cu volum scăzut, se așteaptă o rată de supraviețuire la cinci ani de 90%. Ratele de supraviețuire fără boală la cinci ani pentru **seminoamele în stadiul I și IIa** (boală retroperitoneală <10 cm în diametru) tratate cu orhiectomie radicală și radioterapie retroperitoneală sunt de 98% și, respectiv, 92% până la 94%. Nouăzeci și cinci la sută dintre pacienții cu boală în stadiul III obțin un răspuns complet după orhiectomie și chimioterapie. Persoanele cu boală retroperitoneală voluminoasă sau diseminată tratate cu chimioterapie primară urmată de intervenție chirurgicală au o rată de supraviețuire fără boală la cinci ani de 55% până la 80%.

► Când să se facă referire

Pacienții cu tumori solide ale testiculelor trebuie trimiși la un urolog.

Albers P și colab. Studiu randomizat de fază III care compară disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali cu un ciclu de chimioterapie cu bleomicină și etopozidă plus cisplatină în tratamentul adjuvant al tumorilor germinale testiculare nonseminomatoase în stadiul clinic I: studiul AUO AH 01/94 realizat de Grupul German de Studiu al Cancerului Testicular. J Clin Oncol. 20 iunie 2008; 26(18):2966-72. [PMID: 18458040]

Aparicio J și colab. Management adaptat la risc pentru pacienții cu seminom în stadiul clinic I: al doilea studiu al Grupului Cooperativ Spaniol pentru Cancerul cu Celule Germinative. J Clin Oncol. 1 decembrie 2005; 23(34):8717-23. [PMID: 16260698] de Wit R și colab. Controverse în managementul cancerului testicular în stadiul clinic I. J Clin Oncol. 10 decembrie 2006;24(35):5482-92. [PMID: 17158533] Einhorn LH și colab. Chimioterapie cu doze mari și salvare cu celule stem pentru tumorile metastatice cu celule germinative. N Engl J Med. 26 iulie 2007; 357(4):340-8. [PMID: 17652649]

Pettersson A și colab. Vârsta la momentul intervenției chirurgicale pentru testicul necoborât și riscul de cancer testicular. N Engl J Med. 2007 3 mai;356(18):1835-41. [PMID: 17476009]

Torpy JM și colab. Pagina pacientului JAMA. Cancer testicular. JAMA. 13 februarie 2008; 299(6):718. [PMID: 18270362]

TUMORES TESTICULARES SECUNDARIOS

Tumorile testiculare secundare sunt rare. Limfomul este cel mai frecvent neoplasm testicular la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și este cea mai frecventă tumoră testiculară secundară, reprezentând 5% din totalul tumorilor testiculare. Poate apărea în trei circumstanțe: 1) ca manifestare tardivă a limfomului diseminat; 2) ca prezentare inițială a unei boli oculte; și 3) ca boală extranodală primară. Orhiectomia radicală este indicată pentru stabilirea diagnosticului. Prognosticul este legat de stadiul bolii.

Metastazele testiculare sunt rare. Cel mai frecvent loc primar este prostata, urmată de plămâni, tract digestiv, melanom și rinichi.

COMPLICAȚII ȘI URGENȚE ALE CANCERULUI

Cancerul este o boală cronică, dar uneori provoacă complicații acute care necesită îngrijiri urgente (de exemplu, compresia măduvei spinării, sindromul venei cave superioare, efuziuni maligne) sau efecte sistemice (de exemplu, hipercalcemie, infecții oportuniste, coagulare intravasculară diseminată, hiperuricemie) ca o consecință a invaziei locale. Sindromul venei cave superioare este descris în Capitolul 12, iar coagularea intravasculară diseminată în Capitolul 13.

COMPRESIA MĂDUVEI SPINALE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Complicații ale unei tumori solide metastatice, limfom sau mielom multiplu.

► Durerea de spate este cel mai frecvent simptom de prezentare.

► Este esențial să se stabilească diagnosticul imediat, deoarece odată ce apare o deficiență neurologică severă, aceasta este aproape întotdeauna ireversibilă.

► Tratamentul imediat poate preveni sau inversa pareza și incontinența urinară și intestinală.

► Informații generale

Cancerele care provoacă compresia măduvei spinării aproape întotdeauna metastazează la nivelul corpurilor vertebrale, lezând măduva spinării prin edem, hemoragie și ischemie. Compresia persistentă duce la modificări ireversibile ale tecilor de mielină, rezultând leziuni neurologice permanente.

În aceste cazuri, este crucial să se stabilească un diagnostic și să se inițieze imediat tratamentul, deoarece probabilitatea inversării simptomelor neurologice depinde în mare măsură de durata acestora. Pacienții care primesc tratament imediat ce apar simptomele sunt foarte predispuși să experimenteze o restaurare parțială sau completă a funcției și, în funcție de sensibilitatea tumorii la un tratament specific, aceștia pot răspunde favorabil la terapia ulterioară împotriva cancerului.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Peste 80% din aceste cazuri sunt însoțite de dureri de spate la nivelul tumorii, care se agravează la întindere, ridicarea de obiecte grele, tusea sau strănutul; acestea precedă, în general, semnele sau simptomele neurologice . Deoarece leziunea este aproape întotdeauna epidurală, apare adesea un amestec de simptome radiculare și ale măduvei spinării. Slăbiciunea progresivă și modificările senzoriale sunt frecvente. Ulterior, se dezvoltă simptome intestinale și vezicale, progresând spre incontinență.

Semnele inițiale ale compresiei iminente a măduvei spinării sunt uneori subtile; prin urmare, atunci când un pacient cu cancer manifestă dureri de spate sau slăbiciune a extremităților inferioare , această posibilitate trebuie suspectată.

B. Imagistică

RMN-ul este, în general, procedura imagistică de elecție la un pacient cu cancer și dureri de spate cu debut recent. Atunci când sunt prezente manifestări neurologice care sugerează compresia măduvei spinării, trebuie efectuat un RMN urgent; RMN-ul trebuie să includă o scanare completă a coloanei vertebrale pentru a defini toate zonele de afectare a tumorii, pentru a planifica tratamentul .

Radiografiile osoase, atunci când sunt efectuate, arată frecvent dovezi ale distrugerii corpurilor vertebrale sau pediculilor de către cancer. Cu toate acestea, radiografiile osoase nu sunt nici sensibile, nici specifice și, prin urmare, sunt inutile pentru diagnostic sau planificarea tratamentului. Dacă durerea de spate este nespecifică, scintigrafia osoasă este utilă ca procedură de screening .

► Tratament

Pacienții cu compresie epidurală a măduvei spinării trebuie să primească imediat corticosteroizi. Doza inițială este de 10 până la 100 mg intravenos, urmată de 4 până la 6 mg oral sau intravenos la fiecare 6 ore. Persoanele fără un diagnostic cunoscut de cancer trebuie să fie supuse unei intervenții chirurgicale de urgență pentru a ameliora compresia și a obține o mostră pentru patologie. Cel mai bun tratament pentru un pacient cu o zonă de compresie dintr-o tumoră solidă este decompresia chirurgicală urmată de radioterapie. Un studiu randomizat care a comparat intervenția chirurgicală urmată de radioterapie cu radioterapia singură a arătat că rezultatul este mai bun (adică o deplasare mai bună și o funcție îmbunătățită a vezicii urinare și a intestinelor) la cei care au suferit o intervenție chirurgicală urmată de radioterapie. Când cancerul s-a răspândit la mai multe niveluri ale corpului vertebral, radioterapia este tratamentul de elecție. Corticosteroizii sunt de obicei reduși treptat la sfârșitul radioterapiei.

George R și colab. Intervenții pentru tratamentul compresiei extradurale metastatice a măduvei spinării la adulți. Cochrane Database Syst Rev. 8 octombrie 2008;(4):CD006716. [PMID: 18843728]

Walji N și colab. Urgențe oncologice acute frecvente: diagnostic, investigații și management. Postgrad Med J. 2008 Aug;84(994):418-27. [PMID: 18832403]

White BD și colab. Diagnosticul și gestionarea pacienților cu risc de sau cu compresie metastatică a măduvei spinării: rezumatul ghidurilor NICE. BMJ. 27 noiembrie 2008;337:a2538. [PMID: 19039017]

ACCIDENTE CEREBRALE MALIGNE

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Apar în spațiile pleurale, pericardice și peritoneale .

► Acestea sunt rezultatul extensiei neoplazice directe a suprafeței seroase sau al obstrucției drenajului limfatic.

► Cincizeci la sută din accidentele vasculare cerebrale nediagnosticate la pacienții care nu știu că au cancer se datorează anomaliilor maligne.

► Informații generale

Uneori, prima constatare la un pacient cu cancer este formarea unui revărsat pleural, pericardic sau peritoneal; alteori, revărsatul apare pe măsură ce cancerul progresează. Cea mai frecventă cauză a acumulării de lichide este extensia directă a tumorii la suprafața seroasă. Cancerele care provoacă cel mai frecvent revărsate pleurale și pericardice sunt cancerele pulmonare și mamare; cele care sunt adesea însoțite de ascită malignă sunt cancerele ovarian, colorectal, gastric și pancreatic.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Persoanele cu revărsate pericardice și pleurale prezintă dispnee și ortopnee. Persoanele cu ascită se plâng de distensie și durere abdominală. Tamponada cardiacă, care provoacă o presiune egală în camerele inimii, afectează umplerea și debitul cardiac și este o afecțiune foarte periculoasă. Semnele de tamponadă includ tahicardie, puls paradoxal și hipotensiune arterială. Semnele de revărsat pleural includ sunete respiratorii înăbușite, egofonie și matitate la percuție.

B. Date de laborator

Cancerul este confirmat drept cauză a unui accident vascular cerebral atunci când analiza fluidului hepatic relevă celule maligne în citologie sau în blocul celular.

C. Imagistică

Prezența unei efuziuni este confirmată prin studii radiografice sau ecografie.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al revărsatului pleural sau pericardic exudativ include procese non-maligne, cum ar fi infecția, embolia pulmonară, insuficiența cardiacă congestivă și traumatismele. Revărsatele maligne sunt rareori transudative.

Diagnosticul diferențial al ascitei maligne include și alte procese benigne, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă și infecțiile, ciroza și pancreatopatiile.

Revărsatele hemoragice sunt aproape întotdeauna secundare - cancerului, dar unele revărsate pericardice hemoragice rezultă din embolii pulmonare sau traumatisme. Revărsatul pleural sau ascita chiloasă rezultă aproape întotdeauna din obstrucția drenajului limfatic, așa cum se întâmplă în limfoame.

► Tratament

În unele cazuri, tratamentul chimioterapic al cancerului subiacent - duce la regresia revărsatului, dar frecvent, prezența unui revărsat este o manifestare terminală a bolii. În aceste cazuri, deciziile privind tratamentul depind în mare măsură de simptomele

pacientului și de obiectivele îngrijirii.
Dacă expansiunea pulmonară este confirmată la radiografia toracică, se injectează prin cateter un agent sclerozant (cum ar fi suspensia de talc sau doxiciclina). Pacienților trebuie să li se administreze analgezice în prealabil , iar aceștia trebuie poziționați în diferite moduri pentru a distribui compusul în spațiile pleurale. Anterior, scleroterapia era amânată până când drenajul scădea la mai puțin de 100 ml pe zi; un studiu randomizat din 2006 a arătat că se poate obține o scleroterapie eficientă după 24 de ore de drenaj. Pleurodeza nu are succes dacă plămânul nu se poate reexpanda; în aceste cazuri, se poate plasa un șunt sau un cateter permanent. La pacienții cu o speranță de viață limitată și la cei care nu răspund la pleurodeză, este de asemenea preferabilă plasarea unui cateter permanent care poate fi drenat de un membru al familiei sau de o asistentă medicală vizitatoare.

B. Revărsat pericardic

Lichidul este îndepărtat prin aspirație cu ac sau prin inserarea unui cateter pentru un drenaj mai complet. Ca și în cazul revărsătelor pleurale, majoritatea revărsătelor pericardice tind să se reacumuleze. O opțiune de tratament pentru drenajul recurent, simptomatic, este drenajul prin cateter, urmat de scleroterapie cu doxiciclină sau bleomicină sau pericardiectomie.

A. Derama pleurală

O opțiune terapeutică inițială pentru revărsatul pleural simptomatic este **toracenteza cu volum mare** . La unii pacienți, revărsatul se reacumulează lent, permițând toracenteza periodică atunci când simptomele reapar. Cu toate acestea, la majoritatea pacienților, revărsatul se reacumulează rapid, ducând la reapariția dispneei. Există mai multe opțiuni de tratament pentru acești indivizi. Opțiunea preferată pentru pacienții cu o speranță de viață rezonabilă este **plasarea unui tub toracic, urmată de pleurodeză** . În timpul procedurii, se introduce un tub toracic și se conectează la un sigiliu de apă închis.

HIPERCALCIEMIE

BAZA DIAGNOSTICULUI

- De obicei este simptomatică și severă (> 15 mg/100 ml).
- Este cel mai frecvent sindrom endocrin paraneoplazic; reprezintă majoritatea pacienților cu hipercalcemie.
- Când se detectează hipercalcemia, în aproape toate cazurile neoplazia este evidentă clinic.

C. Ascita malignă

Pacienții cu ascită malignă care nu răspund la chimioterapie sunt supuși aproape întotdeauna paracentezei cu volum mare. Deoarece frecvența drenajului pentru a menține pacientul asimptomatic uneori îi afectează calitatea vieții, ar trebui luate în considerare opțiuni alternative, cum ar fi plasarea unui cateter sau a unui dispozitiv de acces, astfel încât pacientul, un membru al familiei sau o asistentă medicală să poată elimina lichidul, după cum este necesar, acasă. O altă opțiune este crearea unui șunt venos peritoneal; aceasta este o posibilitate la un grup select de pacienți cu o speranță de viață mai mare de trei luni și atunci când lichidul nu este vâscos, sanguinolent sau locular.

Becker G și colab. Ascita malignă: revizuire sistematică și ghiduri de tratament. Eur J Cancer. 2006 Mar;42(5):589-97. [PMID: 16434188]
Heffner JE și colab. Progrese recente în diagnosticul și gestionarea revărsaturilor pleurale maligne. Mayo Clin Proc. 2008 Feb;83(2):235-50. [PMID: 18241636]
Maisch B și colab. Ghiduri privind diagnosticul și gestionarea bolilor pericardice, rezumat executiv; Grupul operativ pentru diagnosticul și gestionarea bolilor pericardice al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J. aprilie 2004; 25(7):587-610. [PMID: 15120056]

► Generalități

CAPÍTULO 24

Între 20 și 30% dintre pacienții cu cancer prezintă hipercalcemie la un moment dat în timpul bolii. Cancerele care cauzează cel mai frecvent hipercalcemie sunt mielomul, carcinomul mamar și cancerul pulmonar fără celule mici. Prezența metastazelor osoase nu este o caracteristică esențială a sindromului, deoarece hipercalcemia poate rezulta și din efectele sistemice ale proteinelor eliberate de tumoră (vezi Sindroame paraneoplazice, mai sus).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Simptomele și semnele hipercalcemiei sunt uneori subtile ; severitatea simptomelor depinde nu numai de magnitudinea hipercalcemiei, ci și de viteza cu care crește concentrația de calciu. Primele simptome includ aproape întotdeauna anorexie, greață, oboseală, constipație și poliurie. Ulterior, pot apărea slăbiciune musculară și hiporeflexie, confuzie, psihoză, tremor și letargie.

B. Date de laborator

Semnele și simptomele sunt secundare calciului liber; deoarece calciul se leagă de proteinele din ser, concentrația serică de calciu reflectă mai puțin calciu liber sau ionizat decât este prezent în realitate la pacienții cu hipoalbuminemie. În cazurile de hipoalbuminemie, este necesar să se calculeze calciul seric corectat folosind una dintre formulele existente (de exemplu, calciu corectat = calciu calculat - albumină calculată + 4). O altă opțiune este măsurarea calciului liber. Când concentrația serică corectată de calciu crește peste 12 mg/100 ml, poate apărea moarte subită din cauza aritmiei cardiace sau asistolei. Prezența hipercalcemiei nu indică în mod invariabil un prognostic slab, în special la pacienții cu cancer mamar, mielom sau limfom.

În absența semnelor sau simptomelor de hipercalcemie, dacă se constată hipercalcemie, testul trebuie repetat imediat pentru a exclude posibilitatea unei erori.

C. Electrocardiogramă

Electrocardiograma arată aproape întotdeauna un interval QT scurt.

► Tratament

Tratamentul de urgență începe cu administrare intravenoasă de fluide cu soluție salină 0,9%, la o rată de 100 până la 200 ml/oră, pentru rehidratare și creșterea debitului urinar la acești pacienți, care suferă adesea de hipovolemie. Când funcția renală este normală sau doar ușor afectată, trebuie administrat un bifosfonat. Opțiunile includ pamidronat, 60 până la 90 mg intravenos, timp de 2 până la 4 ore, sau acid zoledronic, 4 mg intravenos, timp de câteva minute. Acidul zoledronic este mai puternic decât pamidronatul și are avantajul unui timp de administrare mai scurt și al unei durate de acțiune mai lungi, dar au fost raportate mai multe cazuri de osteonecroză a maxilarului, un efect secundar rar, dar grav. Odată ce hipercalcemia este controlată, se inițiază tratamentul pentru cancer, dacă este posibil. Cu toate acestea, hipercalcemia este frecventă la pacienții cu cancere care nu răspund la tratament. Când deficitul de calciu este rezistent la mai multe doze de bifosfonați, alte medicamente pot ajuta la reglarea acestuia (cel puțin temporar), cum ar fi nitratul de galiu, calcitonina și mitramicina; Corticosteroizii sunt utili la pacienții cu mielom și limfom. Calcitonina de somon, în doză de 4 până la 8 UI/kg administrată subcutanat sau intramuscular la fiecare 12 ore, este utilă la pacienții cu nefropatie; acțiunea sa începe în câteva ore, dar efectul său hipocalcemiant dispare în două până la trei zile.

Recomandările de practică clinică ale Societății Internaționale de Oncologie Geriatrică (SIOG) privind utilizarea bifosfonaților la pacienții vârstnici. Eur J Cancer. Martie 2007; 43(5):852-8. [PMID: 17258449]

Drake MT și colab. Bifosfonați: mecanism de acțiune și rol în practica clinică. Mayo Clin Proc. 2008 sept.;83(9): 1032-45. [PMID: 18775204]

Mundy GR și colab. Peptida legată de PTH (PTHrP) în hipercalcemie. J Am Soc Nephrol. 2008 Apr;19(4):672-5. [PMID: 18256357]

Smith GF și colab. Îngrijirea primară a pacientului cu cancer. Am Fam Physician. 15 aprilie 2007;75(8):1207-14. [PMID: 17477104]

Walji N și colab. Urgențe oncologice acute frecvente: diagnostic, investigații și management. Postgrad Med J. 2008 august; 84(994):418-27. [PMID: 18832403]

HIPERURICEMIA Y SINDROME DE LISIS TUMORALA

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Complicație a lizei tumorale legată de tratamentul cancerelor hematologice, precum și de tumorile cu proliferare rapidă.
► Se agravează odată cu utilizarea diureticelor tiazidice.
► Creșterea rapidă a acidului uric seric provoacă nefropatie acută cauzată de urați, din cauza cristalizării acidului uric.
► Este esențială reducerea acidului uric seric înainte de chimioterapie pentru a preveni nefropatia uratică.

► Informații generale

Sindromul de liză tumorală (SLT) este frecvent observat după tratamentul cancerelor hematologice, cum ar fi leucemia limfoblastică acută și limfomul Burkitt. Cu toate acestea, poate apărea în cazul oricărei tumori care este foarte sensibilă la chimioterapie. Cauza sa este eliberarea masivă de material celular, cum ar fi acizii nucleici, proteinele, fosforul și potasiul. Dacă metabolismul și excreția acestor produși de descompunere sunt suprasolicitate, rezultă hiperuricemie, hiperfosfatemie și hiperkaliemie bruște. Pot apărea apoi leziuni renale acute din cauza cristalizării și depunerii acidului uric și a fosfatului de calciu în tubulii renali, exacerbând și mai mult hiperfosfatemia și hiperkaliemia.

Simptomele hiperfosfatemiei includ greață și vărsături, precum și convulsii. În plus, în cazul concentrațiilor mari de fosfor, precipitarea cu calciu poate provoca blocaj tubular renal, exacerbând și mai mult leziunile renale. Hiperkaliemia, cauzată de eliberarea intracelulară de potasiu și de afectarea excreției din cauza insuficienței renale, poate duce la aritmii și moarte subită.

BAZA DIAGNOSTICULUI

► La pacienții cu neutropenie, orice infecție constituie o urgență medicală.
► În prezența febrei, deși uneori poate fi atribuită altor cauze, aceasta trebuie considerată secundară unei infecții.

► Manifestaciones clínicas

► Tratament

Prevenția este cel mai important factor în tratamentul SLT. Ghidurile publicate pentru tratamentul SLT includ hidratarea viguroasă înainte, în timpul și după chimioterapie. Administrarea de lichide ajută la menținerea fluxului urinar, ceea ce facilitează excreția acidului uric și a fosforului. Pentru pacienții cu risc moderat de SLT, cum ar fi cei cu limfoame de grad intermediar și leucemii acute, alopurinolul (care blochează enzima xantin oxidază și, prin urmare, sinteza acidului uric din degradarea purinelor) trebuie administrat înainte de începerea chimioterapiei, la o doză de 100 mg/m² la fiecare 8 ore (maxim 800 mg/zi), cu reducerea dozei în cazurile de nefropatie. Pentru persoanele cu risc crescut de a dezvolta SLT, cum ar fi cele cu limfoame de grad înalt sau leucemie acută și număr foarte mare de leucocite (cu leucemie mieloidă acută, număr de leucocite >50.000/μL; cu leucemie limfoblastică, număr de leucocite >100.000/μL) sau cele care dezvoltă hiperuricemie în ciuda tratamentului cu alopurinol, rasburicaza se administrează intravenos în doză de 0,1 până la 0,2 mg/kg/zi, timp de una până la șapte zile. Rasburicaza este o oxidază uricată recombinantă care transformă acidul uric în forma sa mai solubilă, scăzându-i rapid concentrația. Rasburicaza nu poate fi administrată pacienților cu deficit cunoscut de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), nici femeilor însărcinate sau care alăptează. Una dintre pietrele de temelie ale tratamentului SLT, perfuziile sistemice cu bicarbonat pentru alcalinizarea urinei, nu mai este recomandată în mod curent. Valorile de laborator trebuie monitorizate după începerea chimioterapiei; nivelurile crescute de potasiu sau fosfor trebuie tratate prompt.

► Când să se facă referire

Dacă debitul urinar scade sau concentrația creatininei crește, trebuie consultat un nefrolog pentru a evalua necesitatea dializei.

Coiffier B și colab. Ghiduri pentru gestionarea sindromului de sinteză tumorală la copii și adulți: o analiză bazată pe dovezi. J Clin Oncol. 1 iunie 2008;26(16):2767-78. [PMID: 18509186]

Higdon ML și colab. Tratamentul urgențelor oncologice. Am Fam Physician. 1 decembrie 2006;74(11):1873-80. [PMID: 17168344]

INFECȚII

Capitolul 30 oferă o descriere mai detaliată a infecțiilor la pacientul imunocompromis.

► Generalități

Mulți pacienți cu tumori maligne diseminate au o predispoziție mai mare la infecții. La unii, acest fenomen este rezultatul unor mecanisme de apărare afectate (de exemplu, leucemie acută, boala Hodgkin, mielom multiplu, leucemie limfocitară cronică); la alții, este rezultatul efectelor mielosupresoare și imunosupresoare ale chimioterapiei sau al unei combinații a acestor factori. Factorii care complică mecanismele de apărare afectate includ prezența frecventă a cateterelor intramusculare, deteriorarea membranelor mucoase și colonizarea cu agenți patogeni dobândiți în spital mai virulenți.

În aproape 30% din cazurile de episoade neutropenice febrile, originea poate fi determinată prin culturi de sânge, urină sau spută. Microorganismele bacteriene care cauzează cel mai frecvent infecții la pacienții cu cancer sunt bacteriile Gram-negative *(Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter)* și bacteriile Gram-pozitive (*Staphylococcus* coagulazo-negativ , *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium* și streptococi). Procentul de microorganisme Gram-pozitive a crescut în ultimii 10 ani. Riscul de infecție bacteriană crește atunci când numărul de granulocite scade sub 1.000/μL; acest risc crește semnificativ atunci când numărul scade sub 100/μL.

► Manifestări clinice

Înainte de începerea tratamentului, trebuie obținute culturi adecvate (de exemplu, sânge, spută, urină, lichid cefalorahidian). Trebuie prelevate două seturi de hemoculturi; dacă pacientul are un cateter permanent, trebuie prelevată o probă din cateter. De asemenea, trebuie efectuată o radiografie toracică.

► Tratament

La pacienții febrili și neutropenici, antibioticele empirice trebuie administrate imediat. Alegerea antibioticului depinde de mai mulți factori, inclusiv starea clinică a pacientului și localizarea sursei de infecție. Dacă individul este în stare clinică bună, tratamentul trebuie inițiat cu un singur antibiotic beta-lactamic intravenos, activ împotriva *Pseudomonas* (cefepimă, ceftazidimă, imipenem/cilastatină, piperacilină/tazobactam) (vezi Infecții la pacientul imunocompromis, Capitolul 30). Dacă pacientul este în stare critică, cu hipotensiune arterială sau hipoxie, se adaugă o aminoglicozidă sau o fluorochinolonă pentru a obține o acoperire „dublă” împotriva bacteriilor Gram-negative. Dacă...

Pentru microorganismele Gram-pozitive, cum ar fi o infecție legată de cateter cauzată de *S. aureus,* vancomicina se administrează empiric. În unele cazuri, se pot administra antibiotice orale, iar pacientul rămâne în ambulatoriu. *Societatea Americană de Boli Infecțioase* a publicat o serie de recomandări pentru utilizarea antibioticelor la acești pacienți cu risc scăzut. Acești indivizi ar trebui să aibă o durată așteptată de neutropenie de șapte zile sau mai puțin și să nu prezinte alte boli sau semne de instabilitate hemodinamică, simptome gastrointestinale, stare mentală alterată, probleme pulmonare (orice infiltrate, hipoxie sau boală pulmonară obstructivă cronică), iar funcția lor hepatică și renală ar trebui să fie în stare bună. Atunci când un pacient urmează să fie tratat în ambulatoriu, acesta ar trebui să beneficieze de un sprijin bun la domiciliu și să se poată întoarce la spital dacă starea sa se agravează.

Antibioticele sunt administrate în continuare până când numărul de neutrofile crește la peste 500/μL timp de cel puțin o zi, iar pacientul rămâne afebril timp de două zile. Dacă un microorganism specific este identificat în culturi, antibioticele sunt ajustate în funcție de sensibilitatea tulpinii izolate; tratamentul este continuat pentru perioada corespunzătoare și cel puțin până când numărul de neutrofile se redresează.

Pentru pacientul neutropenic cu febră persistentă în ciuda antibioticelor cu spectru larg, trebuie adăugat un antifungic empiric (amfotericină B, caspofungină, itraconazol, voriconazol sau amfotericină B liposomală).

Segal BH și colab. Prevenirea și tratamentul infecțiilor asociate cancerului. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Feb;6(2):122-74. [PMID: 18319048]

TRATAMENTUL CANCERULUI PRIMAR

TRATAMENT SISTEMIC PENTRU CANCER

Ghidurile detaliate ale NCCN pentru tratamentul cancerului sunt disponibile pe site-ul www.nccn.org .

Utilizarea agenților citotoxici, hormonilor, antihormonilor și substanțelor biologice a devenit o metodă extrem de specializată și din ce în ce mai eficientă pentru tratarea cancerului; acest tip de tratament este de obicei administrat de un medic oncolog. Selecția medicamentelor sau a protocoalelor pentru diferitele tipuri de cancer s-a bazat în mod tradițional pe rezultatele studiilor clinice anterioare; cu toate acestea, mulți pacienți au tumori rezistente la medicamente. Mecanismele moleculare ale rezistenței la medicamente sunt încă subiectul unui studiu intensiv. Unele dintre mecanismele care au fost descrise pentru această rezistență includ transportul afectat al medicamentelor prin membrană, metabolismul crescut al medicamentelor, proteinele țintă mutate și blocarea apoptozei prin mutații în proteinele ciclului celular. Inițial, celulele canceroase pot fi rezistente la chimioterapie sau pot dobândi rezistență la contactul cu medicamentele.

REACȚII ADVERSE ȘI MODIFICAREA DOZAJULUI MEDICAMENTELOR ADMINISTRATE PENTRU CHIMIOTERAPIE

În general, chimioterapia ca tratament pentru cancer depinde de rezultatele diferitelor studii clinice pentru fiecare tip de tumoră. Complexitatea tratamentului cancerului a crescut în ultimii 10 ani, deoarece FDA a aprobat mai multe medicamente, inclusiv cele cu mecanisme de acțiune noi, care au intrat în practica medicală generală. Este important să se anticipeze și să se monitorizeze orice efecte adverse ale medicamentelor. Tabelele 39-10 și 39-11 descriu efectele adverse pe termen scurt și lung ale mai multor medicamente. Decizia de a modifica doza în cazul unui efect advers depinde de scopul tratamentului. În îngrijirea paliativă, unde scopul este de a îmbunătăți simptomele și calitatea vieții, dozele sunt adesea reduse pentru a minimiza efectele adverse. Cu toate acestea, atunci când scopul tratamentului este de a obține o vindecare, frecvența și intensitatea dozelor trebuie menținute ori de câte ori este posibil. Doar un oncolog medical sau un hematolog ar trebui să administreze și să monitorizeze chimioterapia pentru cancer.

Înainte de începerea chimioterapiei, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă cu hemoleucogramă diferențială, acordând o atenție deosebită numărului absolut de neutrofile și trombocite, precum și testelor funcționale hepatice și renale. Când hemoleucograma completă și testele funcționale hepatice și renale sunt normale, medicamentele se inițiază la doza completă. Când scopul chimioterapiei este de a obține o vindecare și este inclusă terapia adjuvantă, trebuie depuse toate eforturile pentru a programa chimioterapia la timp și la doza completă. O hemoleucogramă completă cu hemoleucogramă diferențială se repetă la jumătatea ciclului pentru a stabili nadirul numărului de neutrofile și trombocite și din nou imediat înainte de următorul ciclu de chimioterapie.

La persoanele cu insuficiență renală sau hepatică, reducerea dozei este uneori necesară, în funcție de eliminarea medicamentului. Pentru pacienții care primesc chimioterapie paliativă, efectele asupra măduvei osoase pot fi corectate prin reducerea dozei sau amânarea următorului ciclu. O schemă de ajustare a dozei este prezentată în Tabelul 39-12.

1. Efecte adverse asupra măduvei spinării

A. neutropenie

Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), administrat sub formă de injecții subcutanate zilnice (filgrastim, 300 sau 480 µg) sau în doză unică (pegfilgrastim , 6 mg) începând cu 24 până la 72 de ore după finalizarea chimioterapiei citotoxice, s-a dovedit a reduce durata și severitatea granulocitopeniei după acest tratament (Tabelul 39-11). Ghidurile *Societății Americane de Oncologie Clinică* și NCCN recomandă profilaxia primară cu G-CSF atunci când există un risc de 20% de neutropenie febrilă sau când vârsta, istoricul medical și caracteristicile bolii pacientului îl plasează la un risc crescut de complicații cauzate de mielosupresie.

B. Anemie

ai eritropoiezei (ESA *)* reduc anemia și simptomele asociate cauzate de chimioterapia anticancerigenă. Cu toate acestea, dovezi recente arată că aceste medicamente au efecte adverse, inclusiv un risc crescut de tromboembolism și, și mai îngrijorător, o scădere a supraviețuirii în cazurile de decese legate de cancer. Aceste constatări au determinat *Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA* și alte agenții să emită avertismente.

Tabelul 39-10. Medicamente chimioterapice: dozaj și efecte adverse.

Chimioterapic	Doza obișnuită pentru adulți	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Agenți de alchilare: mușstar cu azot			
Bendamustina	100-120 mg/ m^2 IV la fiecare 3-4 săptămâni	Hipersensibilitate, greață, vărsături, reacție cutanată	Mielosupresie, febră, oboseală
Ciclofosfamidă	500-1000 mg/ m^2 IV la fiecare 3 săptămâni; 100 mg/ m^2 oral timp de 14 zile la fiecare 4 săptămâni	Greață și vărsături	Mielosupresie, cistită hemoragică, alopecie, efecte cardiotoxice la doze mari, SIADH
Stramustina	14 mg/kg/zi, administrat oral, împărțit în trei sau patru doze	Greață și vărsături, diaree	Ginecomastie, tromboembolism, edem
Ifosfamidă	1200 mg/ m^2 zilnic timp de 5 zile intravenos la fiecare 3 săptămâni	Greață și vărsături	Mielosupresie, cistită hemoragică, efecte neurotoxice, alopecie, SIADH
Mecloretamină (mușstar cu azot)	0,4 mg/kg intravenos la fiecare 3-6 săptămâni; sau 6 mg/ m^2 IV în zilele 1 și 8 la fiecare 4 săptămâni	Greață și vărsături pronunțate, vezicant puternic	Mielosupresie, risc crescut de a dezvolta cancere secundare
Melphalan	0,25 mg/kg/zi sau 8-10 mg/m2 / zi, administrat oral, timp de 4 zile, la fiecare 4-6 săptămâni; 16 mg/ m^2 IV la fiecare 2-4 săptămâni; 200 mg/ m^2 IV pentru transplant de măduvă osoasă	Greață, vărsături, diaree, hipersensibilitate (IV), mucozită (IV)	Mielosupresie, risc crescut de a dezvolta cancere secundare
Agenți de alchilare: analogi de platină			
Carboplatină	Dozaj bazat pe aria de sub curbă (ASC) utilizând ecuația Calvert [Doză (mg) = ASC x (RFG + 25)] ASC = 2-7 mg/ml/min la fiecare 2-4 săptămâni; sau 200-400 mg/ m^2 intravenos la fiecare 4 săptămâni	Greață, vărsături, hipersensibilitate	Mielosupresie, tulburări electrolitice, neuropatie periferică, efecte nefrotoxice (mai puțin frecvente decât în cazul cisplatinei)
Cisplatină	50-100 mg/ m^2 IV 3-4 săptămâni; 20 mg/m^2 / zi IV timp de 5 zile la fiecare 3 săptămâni	Greață și vărsături pronunțate	Efecte nefrotoxice, efecte ototoxice, neuropatie periferică, mielosupresie, dezechilibre electrolitice
Oxaliplatină	85-130 mg/ m^2 intravenos la fiecare 2-3 săptămâni	Neuropatie periferică declanșată - de nimic sau exacerbată de frig, greață, vărsături, diaree, reacții anafilactice rare	Neuropatie periferică, mielosupresie
Agenți de alchilare: triacene			
Dacărbazină	375 mg/ m^2 IV în zilele 1 și 15 la fiecare 4 săptămâni, 250 mg/ m^2 IV timp de 5 zile	Greață și vărsături pronunțate, anorexie	Mielosupresie, fotosensibilitate, efecte hepatotoxice, sindrom asemănător gripei
Procarbazină	60-100 mg/ m^2 oral timp de 14 zile la fiecare 4 săptămâni	Greață și vărsături	Mielosupresie; reacție asemănătoare disulfiramului la alcool; precauție cu alimentele care conțin tiramină, - antidepresive triciclice și simpatomimetice: inhibarea MAO; risc crescut de cancere secundare
Temozolomidă	75 mg/ m^2 administrat oral în timpul radioterapiei timp de 42 de zile la o doză de 150-200 mg/ m^2 oral timp de 5 zile la fiecare 4 săptămâni	Greață, vărsături, dureri de cap, - constipație	Mielosupresie
Chiriași: mai mulți			
Busulfan	1-8 mg zilnic pe cale orală	Greață și vărsături	Mielosupresie, mucozită, hiperpigmentare cutanată, fibroză pulmonară rară, ocluzie venoasă hepatică în cazul dozelor mari (> 16 mg/zi la pacienții cu transplant)

(continúa)

Tabelul 39-10. Medicamente chimioterapice: dozaj și efecte adverse. *(Continuare)*

Chimioterapic	Doza obișnuită pentru adulți	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Clorambucil	0,1-0,2 mg/kg/zi administrat oral timp de 3-6 săptămâni; sau 0,4 mg/kg la fiecare 4 săptămâni	Nici unul	reacții adverse pulmonare rare , reacție cutanată, risc crescut de cancere secundare în cazul utilizării prelungite
Lomustină (CCNU)	100-130 mg/ m^2 oral la fiecare 6 săptămâni	Greață și vărsături	Mielosupresie, reacții adverse pulmonare
Antimetaboliți: antagoniști ai folatului			
Metotrexat (MTX)	Intratecal: 12 mg Doză mare: 1.000-12.000 mg/ m^2 intravenos la fiecare 2-3 săptămâni	Greață, vărsături, mucozită	Mielosupresie, efecte nefrotoxice, hepatotoxice și neurotoxice (cu administrare intratecală și doze mari), fotosensibilitate , efecte adverse pulmonare, interacțiuni cu mai multe medicamente care accentuează efectele adverse (evitați acidul acetilsalicilic, penicilinele, AINS, omeprazolul, TMP-SMZ)
Pemetrexed	500 mg/ m^2 intravenos la fiecare 3 săptămâni	Oboseală, greață, vărsături, diaree, eritem	Mielosupresie, mucozită Evitați AINS, care reduc eliminarea pemetrexedului și accentuează efectele adverse.
Pralatrexat	30 mg/ m^2 Bolus intravenos 1 pe săptămână timp de 6 săptămâni într-un ciclu de 7 zile	Greață, mucozită	Mielosupresie, edem, febră, oboseală, teste funcționale hepatice anormale, leziuni renale
Antimetaboliți: analogi purinici			
Cladribină	0,14 mg/kg/zi intravenos sau subcutanat timp de 5 zile sau Soluție intravenoasă continuă 0,09 mg/kg/zi timp de 7 zile	Greață ușoară, oboseală, reacție la locul injectării, eritem	Mielosupresie, imunosupresie, febră
Clofarabină	52 mg/m^2 / zi intravenos timp de 5 zile la fiecare 2-6 săptămâni (pentru pacienții cu vârsta < 21 de ani)	Greață, vărsături, diaree, -dermatită, mâncărime, dureri de cap, rigiditate	Mielosupresie, efecte hepatotoxice, efecte nefrotoxice, sindrom de evadare capilară, imunosupresie
Fludarabină	25 mg/ m^2 IV timp de 5 zile la fiecare 4 săptămâni	Astenia, febra, mialgia, hipersensibilitatea sunt mai puțin frecvente	Mielosupresie, imunosupresie, efecte neurotoxice, tulburări de vedere
Mercaptopurină (6-MP)	Inducție: 2,5-5 mg/kg/zi pe cale orală Întreținere: 1,5-2,5 mg/kg/zi, oral	Diaree, hiperpigmentare, eritem	Mielosupresie, imunosupresie, efecte hepatotoxice, mucozită
Pentostatină	4 mg/ m^2 IV la săptămâni alternative	Greață, vărsături, eritem	Mielosupresie, imunosupresie, efecte hepatotoxice
Antimetaboliți: analogi de pirimidină			
Azacitidină	75 mg/ m^2 subcutanat sau intravenos timp de 7 zile la fiecare 4 săptămâni; în absența răspunsului, doza poate fi crescută la 100 mg/ m^2 după două cicluri	Reacție la locul injectării , greață, constipație, febră	Mielosupresie, efecte hepatotoxice și nefrotoxice (mai puțin frecvente)
Capecitabina	625-1 250 mg/ m^2 oral la fiecare 12 ore timp de 14 zile la fiecare 3 săptămâni	Greață, vărsături, diaree	Sindromul mână-picior, mucozită, hiperbilirubinemie, mielosupresie
Citarabină	Doză standard: 100 mg/m^2 / zi, soluție intravenoasă continuă timp de 7 zile Doză mare: 1 000-3 000 mg/ m^2 IV la fiecare 12 ore în zilele 1, 3 și 5	Greață, vărsături, eritem, sindrom asemănător gripei	Mielosupresie Doză mare: efecte neurotoxice (ataxie cerebeloasă, letargie, confuzie), efecte oculare (conjunctivită și keratită), efecte hepatotoxice, pancreatită, efecte pulmonare
Citarabina lipozomală	50 mg intratecal la fiecare 14 sau 28 de zile		Arahnoidita chimică
Decitabină	15 mg/ m^2 intravenos la fiecare 8 ore timp de 3 zile, se repetă la fiecare 8 săptămâni	Greață, oboseală, hiperglicemie	Mielosupresie

(continúa)

Tabelul 39-10. Medicamente chimioterapice: dozaj și efecte adverse. *(Continuare)*

Chimioterapic	Doza obișnuită pentru adulți	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Fluorouracil (5-FU)	500-600 mg/ m^2 bolus intravenos săptămânal timp de 6 săptămâni, repetați la fiecare 8 săptămâni; în combinație cu oxaliplatină: 400 mg/ m^2 bolus intravenos urmat imediat de 600 mg/ m^2 IV pe parcursul a 22 de ore în zilele 1 și 2 sau 400 mg/ m^2 ca bolus intravenos urmat imediat de 2 400 mg/ m^2 bolus intravenos urmat imediat de 2400 mg/ m^2 IV timp de 46 ore; 1000 mg/ m^2 IV prin perfuzie continuă timp de 4-5 zile la fiecare 3-4 săptămâni	Greață, diaree	Mielosupresie (bolus intravenos), sindrom mână-picior, mucozită, efecte neurotoxice, efecte adverse oculare, fotosensibilitate , efecte cardiotoxice (rare)
Gemcitabină	1000-1250 mg/ m^2 IV pe 1, 8 și 15 fiecare 4 săptămâni	Greață, eritem, simptome asemănătoare gripei, febră, diaree	Mielosupresie, edem, efecte hepatotoxice (rare), sindrom hemolitic uremic (rar), efecte adverse pulmonare (rare)
Compuși antimicrotubuli: alcaloizi din vinca			
Vinblastină	6 mg/ m^2 IV în zilele 1 și 15 la fiecare 4 săptămâni; 0,11 mg/kg în zilele 1 și 2	Vezicant, bronhospasm și dispnee (rare)	Mielosupresie, neuropatie periferică, constipație , mucozită, alopecie, SIADH (rară)
Vincristină	0,5-1,4 mg/ m^2 IV la fiecare 3 săptămâni; 0,4 mg/ m^2 Administrare intravenoasă prin perfuzie continuă timp de 4 zile; doza unică maximă este limitată la 2 mg	Vesicante	Neuropatie periferică, constipație, alopecie, SIADH (rară)
Vinorelbină	30 mg/ m^2 IV în zilele 1 și 8 la fiecare 3 săptămâni	Vezicule, greață, vărsături, bronhospasm și dispnee (rare)	Mielosupresie, neuropatie periferică, constipație , alopecie, SIADH (rară)
Medicamente antimicrotubuli: taxani			
Docetaxel	60-100 mg/ m^2 IV la fiecare 3 săptămâni; 35-40 mg/ m^2 IV în fiecare săptămână timp de 3 săptămâni cu o săptămână de pauză	Hipersensibilitate, greață, vărsături	Mielosupresie, neuropatie periferică, alopecie , edem, oboseală, mucozită, diaree
Paclitaxel	135-175 mg/ m^2 IV la fiecare 3 săptămâni; 50-80 mg/ m^2 intravenos în fiecare săptămână	Hipersensibilitate, greață, vărsături, bradicardie și hipotensiune arterială în timpul perfuziei	Mielosupresie, neuropatie periferică, alopecie , mucozită, diaree, artralgie/mialgie
Paclitaxel legat de proteine	260 mg/ m^2 intravenos la fiecare 3 săptămâni	Greață, vărsături, diaree, hipersensibilitate (mai puțin frecvente decât în cazul paclitaxelului)	Mielosupresie, neuropatie periferică, alopecie , mucozită, artralgie/mialgie
Antimicrotubul: epotilonă			
Ixabepilonă	40 mg/ m^2 intravenos la fiecare 3 săptămâni	Hipersensibilitate, greață, vărsături	Neuropatie periferică, mielosupresie, alopecie , oboseală, mucozită, diaree, artralgie/mialgie
Inhibitori enzimatici: antracicline			
Daunorubicină	30-60 mg/ m^2 IV timp de 3 zile	Greață, vărsături, mucozită, diaree , decolorare roșie/portocalie a urinei, efecte cardio toxice (modificări ale ECG-ului) - Toate antraciclinele, cu excepția doxorubicinei lipozomale, sunt vezicante puternice. - Daunorubicina și doxorubicina lipozomală pot să provoace reacții în timpul perfuziei	Mielosupresie, efecte cardiotoxice (miopatie cu insuficiență cardiacă congestivă, în funcție de doză), alopecie Doxorubicina lipozomală provoacă, de asemenea, sindromul mână-picior
Daunorubicină lipozomală	40 mg/ m^2 IV la fiecare 2 săptămâni		
Doxorubicină	15-20 mg/ m^2 IV în fiecare săptămână; 45-60 mg/ m^2 intravenos la fiecare 3 săptămâni		
Doxorubicină lipozomală	25-50 mg/ m^2 IV la fiecare 3-4 săptămâni		
Epirubicină	35 mg/ m^2 IV la fiecare 2 săptămâni; 60-120 mg/m^2 IV la fiecare 3-4 săptămâni		
Idarubicină	12 mg/ m^2 IV timp de 3 zile		

(continúa)

Tabelul 39-10. Medicamente chimioterapice: dozaj și efecte adverse. *(Continuare)*

Chimioterapic	Doza obișnuită pentru adulți	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Inhibitori enzimatici: inhibitori de topoizomerază			
Etopozidă	50-100 mg/ m^2 IV timp de 3-5 zile la fiecare 3 săptămâni, doza orală este dublă față de doza intravenoasă	Greață, vărsături, hipersensibilitate, febră, hipotensiune arterială	Mielosupresie, alopecie, oboseală
Fosfat de etopozidă	100 mg/ m^2 IV timp de 3-5 zile la fiecare 3 săptămâni		
Irinotecan	60 mg/ m^2 IV în zilele 1, 8 și 15 la fiecare 4 săptămâni ; 125 mg/ m^2 IV în fiecare săptămână timp de 4 săptămâni la fiecare 6 săptămâni; 180 mg/ m^2 IV la săptămâni alternative; 350 mg/ m^2 intravenos la fiecare 3 săptămâni	Diaree și sindrom colinergic, greață, vărsături	Mielosupresie, alopecie
Topotecan	1,5 mg/ m^2 IV timp de 5 zile la fiecare 3 săptămâni; 2,3 mg/ m^2 oral timp de 5 zile la fiecare 3 săptămâni	Greață, vărsături, diaree	Mielosupresie, alopecie, astenie
Terapii țintite: anticorpi monoclonali			
Alemtuzumab	30 mg/ m^2 IV de 3 ori pe săptămână	Reacție la perfuzie, greață , vărsături, hipotensiune arterială	Mielosupresie, imunosupresie
Bevacizumab	5-15 mg/kg intravenos la fiecare 2-3 săptămâni	Reacție la perfuzie	Tromboembolism arterial, complicații în vindecarea rănilor, perforație sau fistulă digestivă, hemoragie, hipertensiune arterială, proteinurie
Cetuximab	Doză de încărcare de 400 mg/ m^2 IV urmată de o doză de întreținere de 250 mg/ m^2 intravenos în fiecare săptămână	Reacție la perfuzie	Eritem acneiform, hipomagneziemie, astenie , inflamație paronihială, reacții adverse pulmonare (rare)
Gemtuzumab ozogamicină	9 mg/ m^2 IV.	Reacție la perfuzie, greață , vărsături	Mielosupresie, efecte hepatotoxice, boală veno-ocluzivă (rară)
Ibritumomab tiuxetan	0,4 mCi/kg intravenos în ziua 8	Reacție la perfuzie	Mielosupresie, astenie, infecții, risc crescut de cancer secundar
^{131}I Tositumomab	450 mg intravenos	Reacția la perfuzie	Mielosupresie, astenie, infecții, hipotiroidism, risc crescut de cancer secundar
Ofatumumab	Doză inițială de 300 mg (doza 1), urmată 1 săptămână mai târziu de 2000 mg în fiecare săptămână timp de 7 doze (dozele 2 până la 8), urmată 4 săptămâni mai târziu de 2000 mg la fiecare 4 săptămâni timp de 4 doze (dozele 9 până la 12)	Reacție legată de perfuzie, diaree, greață	Neutropenie, infecții, febră, erupții cutanate, oboseală
Panitumumab	6 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni	Reacție la perfuzie	Eritem acneiform, hipomagneziemie, astenie , inflamație paronihială, reacții adverse pulmonare (rare)
Rituximab	375 mg/ m^2 IV în fiecare săptămână timp de 4 săptămâni sau la fiecare 3 săptămâni	Reacție la perfuzie	Reacții adverse rare: reactivarea hepatitei B, reacții adverse pulmonare, sindrom de liză tumorală, sindrom Stevens-Johnson, leucoencefalopatie multifocală progresivă, aritmii cardiace, obstrucție intestinală
Trastuzumab	Doză de încărcare de 4 mg/kg intravenos, urmată de 2 mg/kg intravenos în fiecare săptămână; sau doză de încărcare de 8 mg/kg urmată de 6 mg/kg intravenos la fiecare 3 săptămâni	Reacție la perfuzie, cefalee , diaree	Efecte cardiotoxice, pneumotoxice și mielosupresoare în combinație cu - chimioterapie

(continúa)

Tabelul 39-10. Medicamente chimioterapice: dozaj și efecte adverse. *(Continuare)*

Chimioterapic	Doza obișnuită pentru adulți	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Terapie țintită: inhibitori ai mTOR			
Everolimus	10 mg oral o dată pe zi	Mucozită, diaree, tuse	Mielosupresie, oboseală, edem, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperglicemie, hipofosfatemie, imunosupresie, pneumonită (rară)
Temsirolimús	25 mg în fiecare săptămână intravenos	Reacție de hipersensibilitate, erupție cutanată, mucozită	Mielosupresie, edem, oboseală, mucozită, hiperglicemie, hiperlipidemie, imunosupresie, nefrotoxicitate, boală pulmonară interstițială (rară), perforație intestinală (rară), vindecare deficitară a rănilor
Terapie țintită: inhibitori ai tirozin kinazei			
Dasatinib	70 mg oral la fiecare 12 ore; 100-140 mg o dată pe zi, oral	Diaree, greață, vărsături	Mielosupresie, retenție de lichide, oboseală, dureri musculo-scheletice, eritem , disfuncție cardiacă/insuficiență cardiacă congestivă (rară), hemoragie (rară)
Erlotinib	100-150 mg o dată pe zi, pe cale orală	Diaree	Eritem acneiform, oboseală, anorexie, cu - conjunctivită, sângerări gastrointestinale (rare), efecte adverse pulmonare (rare)
Gefitinib	250 mg o dată pe zi, pe cale orală	Diaree	Eritem acneiform, astenie, reacții adverse oculare, mielosupresie, reacții adverse hepatice toxice (rare), reacții adverse pulmonare (rare)
Imatinib	100-800 mg o dată pe zi, pe cale orală	Greață, vărsături, diaree	Mielosupresie, edem, mialgie, eritem, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție ventriculară stângă (rară), hemoragie (rară), efecte hepatotoxice (rare)
Lapatinib	1250 mg o dată pe zi, administrat oral, în combinație cu capecitabină	Diaree, greață, vărsături	Sindrom mână-picior, oboseală, efecte hepatotoxice (rare), disfuncție ventriculară stângă (rară), interval QT prelungit (rară), boală pulmonară interstițială (rară)
Nilotinib	400 mg pe cale orală la fiecare 12 ore	Greață, vărsături, dureri de cap, - diaree	Edem, eritem, artralgie, oboseală, mielosupresie, anomalii electrolitice, creșterea lipazei serice (rară), efecte hepatotoxice (rare), interval QT prelungit (rară)
Pazopanib	800 mg pe cale orală o dată pe zi	Greață, vărsături, diaree	Hipertensiune arterială, modificarea culorii părului, hepatotoxicitate, fenomene hemoragice , hipotiroidism
Sorafenib	400 mg pe cale orală la fiecare 12 ore	Diaree și greață	Hipertensiune arterială, sindrom mână-picior, - eritem, oboseală, perforație digestivă (rar), hemoragie (rar), ischemie/infarct cardiac (rar)
Sunitinib	50 mg o dată pe zi, administrat oral, timp de 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni de pauză	Diaree și greață	Hipertensiune arterială, sindrom mână-picior, - eritem, îngălbenirea pielii, oboseală, hipotiroidism, mucozită, mielosupresie, disfuncție ventriculară stângă (rară), interval QT prelungit (rară), hemoragie (rară)

(continúa)

Tabelul 39-10. Medicamente chimioterapice: dozaj și efecte adverse. *(Continuare)*

Chimioterapic	Doza obișnuită pentru adulți	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Diverse medicamente			
Altretaminofen	260 mg/ m^2 oral în 4 doze timp de 14 până la 21 de zile la fiecare 4 săptămâni	Greață, vărsături, diaree	Efecte neurotoxice, mielosupresie, sindrom asemănător gripei
Asparaginază	6.000-10.000 unități/ m^2 IV zilnic în zilele 17-28; 6.000-10.000 unități/ m^2 intramuscular la fiecare 3 zile, până la un total de 9 doze	Hipersensibilitate (doză de test necesară), greață, vărsături	Anomalii de coagulare (episoade trombotice sau hemoragice), efecte hepatotoxice, pancreatită, efecte neurotoxice
Bleomicină	10 unități/ m^2 IV în zilele 1 și 15 la fiecare 4 săptămâni; 30 de unități în zilele 2, 9 și 16 la fiecare 3 săptămâni	Hipersensibilitate	Reacții cutanate (eritem, hiperpigmentare a pielii, vergeturi), fibroză pulmonară
Bortezomib	1,3 mg/ m^2 Bolus intravenos în zilele 1, 4, 8, 11, urmat de 10 zile de pauză la fiecare 3 săptămâni	Hipotensiune ortostatică, febră	Neuropatie periferică, oboseală, mielosupresie, hemoragie (rară), disfuncție ventriculară stângă (rară), efecte adverse pulmonare (rare), sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (rar), efecte hepatotoxice (rare)
Dactinomicină	15 Lig/kg intravenos zilnic timp de 5 zile; 12 µg/kg intravenos zilnic timp de 5 zile; 1000 Lig/ m^2 IV.	Vezicant, greață, vărsături	Mielosupresie, mucozită, diaree, alopecie, hiperpigmentare cutanată, efecte hepatotoxice, boală veno-ocluzivă hepatică (rară)
Diftitox denileucin	9 sau 18 pg/kg intravenos zilnic timp de 5 zile la fiecare 3 săptămâni	Sindrom asemănător gripei, hipersensibilitate, greață, vărsături	Diaree, acuitate vizuală redusă, febră , risc crescut de infecție, hipoalbuminemie, sindrom de scurgere capilară (rar)
Hidroxiuree	20-30 mg/kg o dată pe zi, pe cale orală	Greață	Mielosupresie, dermatopatie
Lenalidomidă	5-25 mg o dată pe zi, administrat oral, timp de 21 de zile la fiecare 4 săptămâni	Diaree, prurit, eritem	Mielosupresie, posibile defecte congenitale , episoade tromboembolice, oboseală
Mitomicină	20 mg/ m^2 IV la fiecare 6-8 săptămâni; 20-40 mg intravezical în fiecare săptămână	Vezicant, iritație locală (cistită la administrare intravezical)	Mielosupresie, mucozită, sindrom hemolitic uremic (rar), reacții adverse pulmonare
Mitoxantronă	12-14 mg/ m^2 IV la fiecare 3 săptămâni; chimioterapie de inducție pentru leucemie	Decolorare albastru-verzuie a urinei, greață, vărsături, diaree , iritație intravenoasă	Mielosupresie, efecte cardiotoxice, alopecie , mucozită, risc crescut de cancere secundare (rar)
Talidomidă	50-800 mg oral o dată pe zi	Sedare, constipație, oboseală	Evenimente teratogene, tromboembolice, neuropatie periferică, edem
acid *all-tronic)*	45 mg/ m^2 oral, divizat la fiecare 12 ore timp de 45-90 de zile sau 30 de zile după remisia completă		Cefalee, toxicitate la vitamina A, sindrom de leucemie promielocitară acută indusă de acid retinoic, ototoxicitate
Trioxid de arsen	0,15 mg/kg intravenos zilnic	Greață, amețeli	Edem, sindrom de diferențiere a leucemiei promielocitare acute (febră, dispnee, eritem, retenție de lichide, revărsat pleural), interval QT prelungit și bloc atrioventricular complet
Antiandrogeni			
Bicalutamidă	50 mg o dată pe zi, pe cale orală	Nici unul	Bufeuri, libidou redus, impotență , ginecomastie, sensibilitate la sâni, oboseală

(continúa)

Tabelul 39-10. Medicamente chimioterapice: dozaj și efecte adverse. *(Continuare)*

Chimioterapic	Doza obișnuită pentru adulți	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Flutamidă	250 mg pe cale orală la fiecare 8 ore	Diaree, colorare galbenă a urinei	Bufeuri, libidou redus, impotență , ginecomastie, sensibilitate la sâni, efecte hepatotoxice (rare)
Nilutamidă	300 mg pe cale orală timp de 30 de zile, apoi 150 mg o dată pe zi pe cale orală	Greață	Tulburări de vedere (adaptare deficitară la întuneric), bufeuri, libido redus, impotență, ginecomastie, hipersensibilitate mamară, reacție la disulfiram cu alcool, pneumonită interstițială (rară), efecte hepatotoxice (rare)
Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen			
Tamoxifen	20-40 mg o dată pe zi, pe cale orală	Nici unul	Bufeuri, secreții vaginale sau sângerări, tulburări menstruale, episoade tromboembolice (rare), hiperplazie endometrială , cataractă, efecte hepatotoxice, reactivare tumorală
Toremifen	60 mg o dată pe zi, pe cale orală	Greață	Bufeuri, secreții vaginale, episoade tromboembolice (rare), tumoră, hiperplazie endometrială, cataractă, efecte hepatotoxice
Inhibitori de aromatază			
Anastrozol	1 mg o dată pe zi, pe cale orală	Greață	Bufeuri, edem periferic, hipercolesterolemie, artralgie/mialgie, cefalee, osteoporoză
Exemestano	25 mg o dată pe zi, pe cale orală		
Letrozol	2,5 mg o dată pe zi, pe cale orală		
Antagonistul pur al receptorilor de estrogen			
Fulvestrant	250 mg intramuscular o dată pe lună	Reacții la locul injectării, greață, diaree, constipație	Bufeuri, dureri de spate, dureri de cap
Progestogen			
Acetat de megestrol	40-320 mg oral într-o singură doză sau la fiecare 6 ore	Greață	Bufeuri, reacții acute, creștere în greutate, hiperglicemie, episoade trombotice (rare), insuficiență suprarenală (rară)
Analogi LHRH			
Acetat de goserelină	3,6 mg subcutanat în fiecare lună; 10,8 mg subcutanat la fiecare 3 luni	Disconfort la locul injectării	Bufeuri, reactivare tumorală, libido redus, impotență, sângerări vaginale , evenimente tromboembolice (rare), osteoporoză (rară)
Leuprolidă	7,5 mg intramuscular în fiecare lună; 22,5 mg intramuscular la fiecare 3 luni; 30 mg intramuscular la fiecare 4 luni	Reacția la locul injectării	Bufeuri, reactivare tumorală, edem, impotență, evenimente tromboembolice (rare), osteoporoză
Pamoat de triptorelină	3,75 mg intramuscular în fiecare lună; 11,25 mg intramuscular la fiecare 3 luni	Nici unul	Bufeuri, reactivare tumorală, dureri osoase, impotență
Adrenocorticoizi			
Dexametazonă	40 mg săptămânal pe cale orală sau 40 mg pe cale orală în zilele 1-4, 9-12 și 17-20	Nici unul	Hiperglicemie, creștere în greutate, retenție de lichide, simptome psihiatrice
Ketoconazol	400 mg la fiecare 8 ore pe cale orală	Greață și vărsături	Efecte hepatotoxice (rare)
Prednison	5 mg oral la fiecare 12 ore; 100 mg zilnic, pe cale orală, timp de 5 zile	Nici unul	Hiperglicemie, creștere în greutate, gastrită, retenție de lichide, simptome psihiatrice

(continúa)

Tabelul 39-10. Medicamente chimioterapice: dozaj și efecte adverse. *(Continuare)*

Chimioterapic	Doza obișnuită pentru adulți	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Modificatori ai răspunsului biologic			
Aldesleucină (IL-2)	600.000 UI/kg intravenos la fiecare 8 ore timp de 14 zile, se repetă după o perioadă de pauză de 9 zile	Hipotensiune arterială, greață, vărsături, diaree	Sindrom de evadare capilară (rar), funcție afectată a neutrofilelor și risc crescut de infecții, letargie sau somnolență care degenerează în comă dacă tratamentul nu este susținut
Interferon a -2b	5 milioane UI subcutanat de 3 ori pe săptămână; 2 milioane UI/ m^2 pe cale intramusculară/subcutanată de 3 ori pe săptămână; 20 milioane UI/ m^2 5 zile pe săptămână timp de 4 săptămâni și apoi 10 milioane UI/ m^2 de trei ori pe săptămână	Hipersensibilitate, reacție la locul injectării, sindrom asemănător gripei, greață, vărsături, diaree	Mielosupresie, oboseală, anorexie, alopecie, depresie, hipertiroidism sau hipotiroidism (rare), efecte hepatotoxice (rare), tulburări de vedere

RFG, rată de filtrare glomerulară; LHRH, hormon de eliberare a hormonului luteinizant; MAO, monoaminooxidază; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; SIADH, sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic; TMP-SMZ, trimetoprim-sulfametoxazol.

organizaciones *(American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology* y NCCN) a emitir advertencias y lineamientos que limitan su uso. La recomendación de que estos fármacos no deben usarse cuando la intención de la quimioterapia es curativa se basa en evidencia creciente de que puede afectarse la supervivencia con la administración de ESA. Los estudios en pacientes con cánceres potencialmente curables de cabeza y cuello, mamas y cuello uterino mostraron resultados inferiores cuando se usaron los ESA. También hay evidencia de que la supervivencia puede mermarse en pacientes que reciben ESA en la atención paliativa. Es importante señalar que la hemoglobina deseada usada en estos estudios era más alta de la que se recomienda en la actualidad. Sin embargo, por ahora los ESA no pueden recomendarse cuando el tratamiento tiene intención curativa. La alternativa para tratar la anemia sintomática de los enfermos que reciben la quimioterapia curativa es la transfusión de eritrocitos.

Cuando se utilizan los ESA, el tratamiento no debe iniciarse hasta que la hemoglobina sea <10 g/100 ml, y se suspende si ésta es mayor de 12 g/100 ml. Puede administrarse epoyetina ***a*** por vía subcutánea en dosis semanal de 30 000 a 40 000 unidades, con una meta para la hemoglobina de 11 a 12 g/100 ml (véase cuadro 39-11). La darbepoyetina a se aplica por vía subcutánea cada dos o tres semanas en dosis de 200 a 300 qg, con la misma meta para la hemoglobina. Es necesario reponer el hierro a los pacientes hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo. La hipertensión no controlada es una contraindicación para el uso de ESA; la presión sanguínea debe controlarse antes de iniciar este tratamiento.

C. Trombocitopenia

El tratamiento farmacológico de la trombocitopenia inducida por quimioterapia es más limitado. El único fármaco disponible, la oprelvekin o interleucina-11 recombinante, tiene efecto modesto para mejorar la trombocitopenia causada por quimioterapia. Sin embargo, los efectos secundarios de retención de líquidos, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias han limitado su uso. La trombopoyetina, proteína que estimula la megacariopoyesis *in vivo*, se aisló en 1994. A pesar del intenso trabajo para producir una trombopoyetina efectiva para uso terapéutico, no existe un fármaco así en el mercado para esta indicación. Dos fármacos que activan al receptor para trombopoyetina y están aprobados para la trombocitopenia idiopática, romiplostim y eltrombopag, no se ha demostrado que beneficien a los pacientes con trombocitope- nia por quimioterapia, aunque hay estudios en proceso que valoran su empleo en estas situaciones.

2. Náusea y vómito por quimioterapia

Numerosos anticancerosos inducen náusea y vómito, que constituyen con frecuencia el efecto adverso más anticipado y molesto para los pacientes. La náusea y el vómito por la quimioterapia son consecuencia en parte del estímulo de cuando menos dos receptores del sistema nervioso central, 5-hidroxitriptamina subtipo 3 ($5HT_3$) y neurocinina subtipo 1 (NK_1). La náusea y el vómito por la quimioterapia pueden ser agudos, esto es, que aparecen dentro de los primeros minutos u horas después de administrar la quimioterapia, o bien tardíos, con inicio el segundo día y duración por siete días. La náusea y el vómito previstos ocurren incluso antes de administrar la quimioterapia. Los fármacos y regímenes quimioterapéuticos se clasifican en categorías de probabilidad elevada, moderada, reducida y mínima de causar emesis (90%, 30 a 90%, 10 a 30%, <10%, respectivamente). Los medicamentos altamente emetógenos son el cisplatino, carmus- tina, ciclofosfamida a dosis mayores de 1.5 g/m^2, dacarbazina, mecloretamina y estreptozocina. Los que son moderadamente emetógenos comprenden la doxorrubicina, daunomicina, idarrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, irinotecán, oxaliplatino, ifosfamida, citarabina y carboplatino. Los fármacos con potencial emetógeno reducido son el bortezomib, docetaxel, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, pemetrexed, temsirolimús y topotecán. Los fármacos con riesgo mínimo de causar emesis incluyen al bevacizumab, bleomicina, cladribina, fludarabina, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Al conocer la fisiología de la náusea y el vómito por quimioterapia se han logrado avances muy importantes en la creación de antieméticos novedosos y muy eficaces. Algunos de los antago-

(continúa)

Tabelul 39-11. Medicamente adjuvante: dozaj și efecte adverse.

Droguri	Indicație	Doza obișnuită	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Alopurinol	Prevenirea hiperuricemiei cauzate de sindromul de liză tumorală	300 mg zilnic pe cale orală	Nici unul	Eritem, sindrom Stevens-Johnson (rar), mielosupresie (rară)
Răsburicasa	Prevenirea hiperuricemiei cauzate de sindromul de liză tumorală	0,1-0,2 mg/kg intravenos pentru copii ; 3-6 mg intravenos în doză unică	Hipersensibilitate la pacienții cu deficit de G6PD, greață, vărsături, diaree, febră, cefalee	Eritem
Mesa	Prevenirea cistitei hemoragice cauzate de ifosfamidă	Se administrează o cincime (20%) din doza corespunzătoare de ifosfamidă intravenos imediat înainte de administrarea ifosfamidei și se repetă aceeași doză la 4 și 8 ore după administrarea agentului chimioterapeutic (doza totală de mesna corespunde la 60% din doza totală de ifosfamidă); în aceeași pungă cu soluție intravenoasă, se amestecă cantități similare de ifosfamidă și mesna.	Greață și vărsături	Oboseală, hipotensiune arterială
Leucovorin	Terapie de salvare după doze mari de metotrexat; combinată cu fluorouracil pentru cancerul de colon	10 mg/ m^2 IV sau oral la fiecare 6 ore până când concentrația serică de metotrexat scade sub 0,01 micromolar; 20 mg/ m^2 sau 200-500 mg/ m^2 IV înainte de fluorouracil	Greață	Nici unul
Amifostină	Prevenirea nefropatiei induse de cisplatină; prevenirea xerostomiei induse de radiații	910 mg/ m^2 IV înainte de cisplatină; 200 mg/ m^2 IV înainte de radioterapie	Greață, vărsături, hipotensiune arterială , reacție la perfuzie	Hipocalcemie
Dexrazoxan	Prevenirea cardiomiopatiei secundare doxorubicinei; extravazare la locul injectării din cauza antraciclinei	Înmulțiți doza intravenoasă de doxorubicină cu 10 înainte de administrarea - doxorubicinei.	Greață	Mielosupresie
Palifermina	Prevenirea mucozitei după chimioterapie	60 pg/kg/zi intravenos timp de 3 zile înainte și 3 zile după chimioterapie	Nici unul	Edem, urticarie, prurit, eritem, febră, mărirea limbii sau modificări de culoare, tulburări de gust
Pilocarpină	Xerostomie cauzată de radioterapie	5 mg oral cu 1 oră înainte de chimioterapie , apoi 5 mg zilnic. 7 zile; 5 până la 10 mg oral fiecare 8 h	Înroșirea feței, diaforeză, greață, amețeli, urinare frecventă , rinită	Nici unul
Samariu	Durerea cauzată de metastazele osoase	1 milicuri/kg intravenos	Agravarea durerii, diaree, - hematurie	Mielosupresie, compresie a măduvei spinării
Stronțiu	Durerea cauzată de metastazele osoase	148 megabequerel (4 miliCuries) IV; fie 1,5-2,2 megabecquereli/kg (40-60 microcuri/kg)	Înroșirea feței, agravarea durerii	Mielosupresie
Pamidronat	Metastaze osoase osteolitice, hipercalcemie canceroasă	90 mg intravenos la fiecare 3-4 săptămâni; 60-90 mg intravenos, se poate repeta după 7 zile	Reacția la locul injectării	Dezechilibre electrolitice (hipocalcemie), anemie, artralgie, dureri osoase, osteonecroză maxilarului, efecte nefrotoxice

(continúa)

Acid zoledronic	Metastaze osoase osteolitice, hipercalcemie canceroasă	4 mg intravenos la fiecare 3-4 săptămâni	Reacția la locul injectării	Dezechilibre electrolitice (hipocalcemie), anemie, artralgie, dureri osoase, osteonecroză maxilarului, efecte nefrotoxice

(continúa)

Tabelul 39-11. Medicamente adjuvante: dozaj și efecte adverse. *(Continuare)*

Droguri	Indicație	Doza obișnuită	Efecte adverse imediate	Efecte adverse întârziate
Factorii de creștere				
Epoietina *a*	Anemia chimioterapeutică	40.000 unități o dată pe săptămână subcutanat; 150 unități/kg subcutanat de 3 ori pe săptămână	Reacția la locul injectării	Hipertensiune arterială, episoade trombotice , risc crescut de progresie sau recurență tumorală, convulsii, eritem
Darbepoietina a	Anemia chimioterapeutică	2,25 g /kg săptămânal subcutanat ; 500 g /kg subcutanat la fiecare 3 săptămâni Dozaj alternativ: 200 g subcutanat la fiecare 2 săptămâni sau 300 g subcutanat la fiecare 3 săptămâni	Reacția la locul injectării	Hipertensiune arterială, episoade trombotice , risc crescut de progresie sau recurență tumorală, convulsii, eritem
Filgrastim	Profilaxia neutropeniei febrile	5-10 g /kg/zi subcutanat sau intravenos o dată pe zi, se tratează după atingerea dozei minime	Reacția la locul injectării	Dureri osoase, splenomegalie, - leucocitoză
Pegfilgrastim	Profilaxia neutropeniei febrile	6 mg subcutanat o dată pe ciclu de chimioterapie	Reacția la locul injectării	Dureri osoase, splenomegalie, - leucocitoză
Sargramostim	Reconstituirea mieloidă după - transplantul de măduvă osoasă, profilaxia neutropeniei febrile	250 g / m^2 intravenos zilnic până când numărul de neutrofile depășește 1500 celule/ g/ l timp de 3 zile consecutive	Eritem, prurit, reacție la locul injectării , dispnee, febră	Dureri osoase, mialgie, retenție de lichide, tahicardie supraventriculară , sindrom de scurgere capilară (rar)
Oprelvekin	Trombocitopenie cauzată de - chimioterapie	50 g /kg zilnic, subcutanat, timp de 14-21 de zile sau până când numărul de trombocite după nadir este mai mare de 50.000/ g/ l	Greață, vărsături, dureri de cap, amețeli, vedere încețoșată, dificultăți de respirație, reacție la locul injectării	Candidoză, eritem, retenție de lichide, aritmii, neutropenie febrilă

G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Antagoniștii receptorilor 5- HT3 includ ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron și palonosetron. Eficacitatea acestor medicamente este similară. Ondansetronul poate fi administrat - intravenos (8 sau 0,15 mg/kg) sau oral (24 mg cu chimioterapie extrem de emetogenă, 8 mg la fiecare 12 ore cu chimioterapie moderat emetogenă). O doză de 8 mg poate fi repetată parenteral sau oral la fiecare 8 ore. Doza de granisetron este de 1 mg sau 0,01 mg/kg intravenos sau 1 până la 2 mg oral. Dolasetronul se administrează în doză de 1,8 mg/kg sau într-o doză fixă de 100 mg intravenos, sau se pot administra 100 mg pe cale orală. Tropisetronul se administrează în doză de 5 mg oral sau intravenos. Palonosetronul, un antagonist al receptorilor 5HT3 cu acțiune îndelungată și afinitate mare pentru receptorul 5HT3, administrat intravenos în doză de 0,25 mg, este eficient nu numai

Tabelul 39-12. O schemă comună pentru modificarea dozei de medicamente chimioterapice împotriva cancerului.

Număr de granulocite (celule/ ml)	Număr de trombocite (celule/ ml)	Doză sugerată (% din doza totală)
> 2.000	> 100.000	100
1000-2000	75.000-100.000	50
< 2.000	< 50.000	0

pentru vărsături imediate dar și pentru vărsături întârziate. Eficacitatea blocantelor 5HT3 crește odată cu adăugarea a 6 până la 10 mg de dexametazonă administrată oral sau intravenos.

Aprepitantul este un antagonist al receptorilor NK1 . Administrat oral în doză de 125 mg, urmată de 80 mg în a doua și a treia zi, împreună cu un antagonist al receptorilor 5HT3 (cum ar fi ondansetronul sau granisetronul), acesta sporește efectul protector imediat și întârziat împotriva chimioterapiei cu emetogenitate ridicată.

Tratamentul tradițional pentru chimioterapia cu acțiune emetogenă ridicată implică un antagonist 5-HT3 în ziua 1 și o combinație de dexametazonă și aprepitant în zilele 1, 2 și 3. Cel mai bun tratament pentru schemele terapeutice moderat emetogene combină două medicamente, cum ar fi un antagonist 5- HT3 și dexametazonă. Dozele de antagoniști 5- HT3 pot fi repetate în zilele 2 și 3 pentru a preveni vărsăturile tardive.

Printre medicamentele adjuvante utile se numără lorazepam, 0,5 până la 1,0 mg administrat oral la fiecare 6 până la 8 ore, și proclorperazină, 5 până la 10 mg administrat oral sau intravenos la fiecare 8 ore. Pe lângă efectele sale anxiolitice, lorazepam are și un efect antigreață. Proclorperazina este aproape întotdeauna suficientă pentru pacienții care primesc chimioterapie cu efect emetogen scăzut. La pacienții care nu pot primi proclorperazină orală, se poate administra un supozitor cu 25 mg de proclorperazină.

tratamentului expectant și viguros al grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie încă de la începutul primului ciclu de chimioterapie nu poate fi supraestimată .

(continúa)

riante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular se presenta en mujeres jóvenes y se caracteriza por un cuadro histológico distintivo, ausencia de factores de riesgo y evolución indolente. La exposición a cloruro de vinilo se relaciona con angiosarcoma hepático.

3. Toxicitate gastrointestinală

Unul dintre efectele nedorite ale chimioterapiei anticancerigene este deteriorarea celulelor cu cea mai rapidă creștere din organism, cum ar fi membrana mucoasă care căptușește tractul digestiv, inclusiv gura. Simptomele orale variază de la un disconfort ușor până la ulcerații. Aceste ulcere prezintă adesea o infecție suprapusă cu Candida sau herpes simplex. Pe lângă chimioterapia citotoxică, igiena orală precară și prezența cariilor dentare sau a bolii parodontale sunt, de asemenea, factori de risc semnificativi pentru mucozita orală. Efectele adverse ale tratamentului asupra sistemului digestiv se manifestă aproape întotdeauna sub formă de diaree. Aceste simptome digestive variază de la ușoare, cum ar fi scaune moi, până la diaree care pune viața în pericol, din cauza deshidratării și a dezechilibrului electrolitic. Medicamentele care provoacă cel mai frecvent mucozită la nivelul gurii și tractului digestiv sunt citarabina, 5-fluorouracilul și metotrexatul.

Persoanele care urmează tratament concomitent de chimioterapie și radioterapie pentru cancerul de cap și gât prezintă un risc foarte ridicat de a dezvolta mucozită severă.

Una dintre măsurile de prevenire a mucozitei orale este un examen stomatologic înainte de administrarea tratamentului, în special la pacienții cu cancer de cap și gât și la orice pacient cu cancer cu igienă dentară precară care primește chimioterapie. La persoanele care primesc fluorouracil, măsuri simple, cum ar fi plasarea de comprese cu gheață în gură timp de 30 de minute în timpul perfuziei, reduc frecvența și severitatea mucozitei. Odată ce apare mucozita, infecția fungică suprapusă trebuie tratată cu antifungice topice (suspensii bucale pe bază de nistatină sau pastile de clotrimazol) sau tratament sistemic (fluconazol, 100 până la 400 mg zilnic, pe cale orală). Când se suspectează o infecție cu herpes, se administrează aciclovir (până la 800 mg zilnic, pe cale orală, de cinci ori pe zi) sau valaciclovir (1 g oral la fiecare 12 ore). De asemenea, se utilizează ape de gură pentru mucozită; este important să se administreze analgezice adecvate.

O măsură recentă pentru prevenirea mucozitei orale este - inhibitorul recombinant al factorului de creștere a keratinocitelor, palifermin. Ghidurile de practică clinică recomandă utilizarea sa la pacienții care primesc chimioterapie în doze mari, deoarece administrarea profilactică a palifermînului intravenos (60 mcg/kg/zi) la pacienții care primesc chimioterapie în doze mari pentru o afecțiune hematologică reduce frecvența și durata mucozitei.

Fluorouracilul, capecitabina și irinotecanul, inhibitorii tirozin kinazei (sorafenib, sunitinib, imatinib și dasatinib) și inhibitorii factorului de creștere epidermală (cetuximab, panitumumab și erlotinib) sunt medicamentele care provoacă cel mai frecvent diaree. Diareea ușoară până la moderată se tratează cu un antidiareic oral (loperamidă, 4 mg inițial, urmată de 2 mg la fiecare 2 până la 4 ore până la formarea unei cantități mari de scaun). Ocazional, diareea este atât de severă încât duce la deshidratare, dezechilibru electrolitic și leziuni renale acute. Acești pacienți necesită spitalizare pentru hidratare intravenoasă intensivă și înlocuire a electroliților.

4. Toxicitate cutanată

Complicațiile dermatologice ale chimioterapiei împotriva cancerului includ hiperpigmentarea (doxorubicină lipozomală , busulfan, hidroxiuree), alopecia, fotosensibilitatea, modificările unghiilor, eritemul acral și eritemul generalizat. Eritemul acral, cunoscut și sub numele de sindrom mână-picior și mai frecvent în cazul administrării de fluorouracil, capecitabină și doxorubicină lipozomală, se manifestă ca durere în palme sau tălpi, însoțită de eritem care progresează spre descuamare cu vezicule și ulcere în formele sale mai severe. Tratamentul include măsuri preventive, cum ar fi piridoxina orală, 200 mg zilnic, și aplicarea de comprese reci la nivelul extremităților în timpul chimioterapiei. Medicamentele moderne care vizează calea factorului de creștere epidermală produc eritem acneiform. Interesant este că aspectul acestui eritem îi identifică pe cei care vor răspunde la medicament. Inhibitorii căii tirozin kinazei sunt, de asemenea, asociați cu o frecvență ridicată a complicațiilor dermatologice, cum ar fi eritemul generalizat și acral.

5. Diverse intoxicații cu medicamente specifice

Efectele toxice ale fiecărui medicament în parte au fost rezumate în tabelele 39-10 și 39-11. Mai multe dintre acestea merită menționate în plus, deoarece apar în cazul agenților utilizați frecvent și sunt adesea indicate măsuri profilactice speciale.

A. Cistită hemoragică indusă de ciclofosfamidă și ifosfamidă

Metaboliții ciclofosfamidei care își păstrează activitatea citotoxică sunt excretați în urină. Se pare că unii pacienți metabolizează o mare parte din medicament în aceste produse reziduale. Dacă urina acestor persoane este concentrată, metabolitul toxic poate provoca leziuni severe ale vezicii urinare.

Pacienții care primesc ciclofosfamidă trebuie să bea multe - lichide înainte și după administrarea medicamentului și să își golească vezica frecvent. Primele simptome care sugerează reacții adverse la nivelul vezicii urinare sunt disuria și urinarea frecventă. Dacă este prezentă hematurie microscopică, este recomandabil să se întrerupă temporar administrarea medicamentului sau să se treacă la un alt agent alchilant, să se crească aportul de lichide și să se administreze un analgezic urinar, cum ar fi fenazopiridina. În cazurile de cistită severă, segmente mari din mucoasa vezicii urinare se pot desprinde, iar pacientul poate prezenta hematurie prelungită și evidentă. Acești indivizi trebuie monitorizați pentru semne de obstrucție urinară; pot necesita cistoscopie pentru a îndepărta cheagurile de sânge obstructive. Ifosfamida, un analog al ciclofosfamidei, poate provoca cistită hemoragică severă atunci când este administrată singură. Cu toate acestea, atunci când este utilizată împreună cu agentul neutralizant mesna, toxicitatea vezicii urinare poate fi aproape întotdeauna prevenită. Mesna poate fi administrată pacienților care primesc ciclofosfamidă și care suferă de cistită.

B. Neuropatie cauzată de alcaloizi din vinca și alți agenți chimioterapeutici

Mai mulți agenți chimioterapeutici cauzează neuropatie, în special vincristina. Neuropatia periferică poate fi senzorială, motorie , autonomă sau o combinație a acestora. În forma sa cea mai ușoară, constă în parestezii la nivelul degetelor de la mâini și de la picioare. Uneori, pacienții prezintă dureri ascuțite la nivelul maxilarului sau faringelui după tratamentul cu vincristină. Aceasta poate fi o formă de nevralgie de trigemen. În cazul continuării tratamentului cu vincristină, parestezile se pot răspândi la articulațiile interfalangiene proximale, iar la nivelul extremităților inferioare se pot dezvolta hiporeflexie și slăbiciune marcată.

Alte medicamente din clasa alcaloizilor din vinca, precum și taxanii (paclitaxel și docetaxel) și medicamentele moderne pentru tratarea mielomului (talidomidă și bortezomib), au efecte adverse

similare. Prezența simptomelor neurologice nu este un motiv suficient pentru întreruperea tratamentului; este important să se evalueze severitatea simptomelor în raport cu obiectivele tratamentului. Cu toate acestea, prezența parestezііlor moderate sau pronunțate sau detectarea deficiențelor motorii necesită, în general, întreruperea tratamentului.

Cel mai frecvent simptom al neuropatiei autonome cauzate de alcaloizii din vinca este constipația. Pacienților care primesc astfel de medicamente trebuie să li se administreze emoliente fecale și cathartice ușoare la inițierea tratamentului; în caz contrar, aceștia pot suferi retenție fecală severă din cauza atoniei intestinale.

Cea mai severă afectare vegetativă provoacă obstrucție intestinală cu semne imposibil de distins de cele ale abdomenului acut. Neuropatia vezicii urinare este mai puțin frecventă, dar poate fi gravă.

Aceste două complicații constituie contraindicații absolute pentru continuarea tratamentului cu vincristină.

C. Toxicitatea metotrexatului

Metotrexatul este un antagonist al folatului utilizat frecvent ca parte importantă a schemelor de tratament pentru pacienții cu cancer leptomeningeal, leucemie limfoblastică acută și sarcoame. Doza intratecală este de 12 mg. Metotrexatul este eliminat aproape în întregime prin rinichi. Efectele sale adverse afectează celulele care se modifică rapid, cum ar fi cele din măduva osoasă și mucoase, ducând la mielosupresie și mucozită. De asemenea, poate afecta ocazional ficatul și rinichii, manifestându-se prin creșterea enzimelor hepatice și a creatininei. Dozele mari de metotrexat, definite ca 500 mg/m² ^{sau} mai mult pe o perioadă de 4 până la 36 de ore, ar fi letale fără salvarea țesuturilor normale. Leucovorinul, o formă de folat, inversează efectele adverse ale metotrexatului și este administrat până când concentrația sa se încadrează în limitele de siguranță (<0,05 mmol/L). Este foarte important să se administreze doze mari de metotrexat împreună cu leucovorin cu precizie și conform protocolului, deoarece orice abatere de la momentul administrării metotrexatului sau întârziere în intervenția de salvare poate duce la decesul pacientului. Dozele mai mici de metotrexat sunt problematice la pacienții cu boli renale care nu pot elimina medicamentul în mod normal sau la persoanele cu revărsat. În acest ultim caz, metotrexatul se distribuie în revărsate și prezintă scurgeri continue, expunând țesutul sănătos la o cantitate mică, dar cumulativă, de medicament. Dacă se administrează metotrexat unui pacient cu boli renale sau cu revărsat, este necesară intervenția prelungită de salvare cu leucovorin.

Pentru a preveni cristalizarea dozelor mari de metotrexat în epiteliul tubular renal și a minimiza posibilitatea efectelor nefrotoxice, hidratarea viguroasă și administrarea de bicarbonat sunt importante. Creatinina serică trebuie, de asemenea, monitorizată zilnic. Medicamentele care inhibă excreția de metotrexat includ acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), amiodarona, omeprazolul, penicilina, fenitoina și sulfonamidele; aceste medicamente trebuie întrerupte ori de câte ori Când un pacient a primit 300 mg/m² ^{de} doxorubicină, au apărut deja unele modificări ale dinamicii cardiace. În general, persoanele nu trebuie să primească o doză totală de doxorubicină mai mare de 450 mg/m² ; această doză trebuie să fie chiar mai mică dacă s-a administrat deja radioterapie toracică. Apariția unui puls crescut în repaus indică efecte cardiotoxice evidente. Din păcate, aceste efecte cardiotoxice sunt uneori ireversibile și fatale atunci când doza este mai mare de 550 mg/m² · La o doză mai mică (de exemplu, 350 mg/m² ^{de} doxorubicină), semnele și simptomele insuficienței cardiace răspund, în general, destul de bine la tratamentul medical este posibil înainte de administrarea de metotrexat.

D. Toxicitatea bleomicinei

Bleomicina este utilizată pentru tratarea cancerului testicular, a bolii Hodgkin și a limfomului non-Hodgkin. Poate provoca edem al articulațiilor interfalangiene, precum și indurația pielii palmare și plantare. Cele mai grave efecte toxice includ o reacție anafilactică sau asemănătoare bolii serului și o reacție fibrotică pulmonară care poate fi severă sau fatală (observată în principal la pacienții vârstnici care primesc o doză totală mai mare de 300 de unități). Dacă pacientul dezvoltă o tuse neproductivă, dispnee și infiltrate pulmonare, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie inițiată administrarea de corticosteroizi în doze mari, împreună cu antibiotice empirice, în așteptarea rezultatelor culturilor. Febra, administrată singură sau însoțită de frisoane, este o complicație ocazională a bleomicinei și nu este o contraindicație absolută pentru continuarea tratamentului. Febra este prevenită prin preadministrarea de hidrocortizon intravenos. În plus, febra singură nu prezice efecte pulmonare adverse. Aproximativ 1% dintre pacienți (în special cei cu limfoame) prezintă o reacție hipotensivă severă sau chiar fatală după prima doză de bleomicină. Pentru a identifica acești pacienți, se efectuează un studiu clinic utilizând cinci unități de bleomicină, cu monitorizare atentă a pacientului și cu disponibilitatea imediată a proviziilor de urgență necesare. Pacienții care prezintă o reacție hipotensivă nu trebuie să primească tratament cu bleomicină.

E. Efectele cardiotoxice ale antraciclinei

Mai multe medicamente chimioterapice utilizate în tratamentul cancerului au efecte cardiotoxice. Cele mai frecvente sunt - antibioticele antraciclinice, cum ar fi doxorubicina, daunomicina, idarubicina și epirubicina. Acestea au efecte cardiotoxice imediate (în timpul administrării), subacute (la zile sau luni după administrare) și întârziate (la ani de la administrare). Cea mai temută complicație este insuficiența cardiacă congestivă cu debut tardiv. Unii factori de risc pentru acest efect advers debilitant includ o doză cumulativă de antraciclină, vârsta peste 70 de ani, radioterapia toracică anterioară sau concomitentă, problemele cardiace preexistente și administrarea concomitentă a altor agenți chimioterapeutici, cum ar fi trastuzumab. Problema este mai mare în cazul doxorubicinei, deoarece este antraciclina cea mai utilizată datorită rolului său în tratarea limfoamelor, sarcoamelor, cancerului de sân și a altor tumori solide. Pacienții care primesc antracicline trebuie să fie supuși imagisticii cardiace radionuclidice inițiale cu reglare multiplex pentru a calcula fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS). Dacă FEVS este mai mare de 50%, se pot administra antracicline; dacă este mai mică de 30%, aceste medicamente sunt evitate. La pacienții cu funcție cardiacă intermediară, antraciclinele sunt administrate cu precauție, iar FEVS este monitorizată între doze. Studiile funcției ventriculare stângi și biopsiile endomiocardice indică faptul că, la momentul

după întreruperea administrării antraciclinei. Rezultatele de laborator indică faptul că efectele cardiotoxice pot fi secundare unui mecanism prin care se formează radicali liberi intracelulari în mușchiul cardiac. Agentul de chelare a fierului, dexrazoxan, este aprobat pentru utilizare ca agent cardioprotector la pacienții care primesc antiaritmice; Cu toate acestea, unele dovezi sugerează că efectul antineoplazic al antraciclinelor poate fi afectat de administrarea concomitentă de dexrazoxan. În general, dexrazoxanul nu trebuie administrat atunci când scopul chimioterapiei este curativ, fie ca tratament adjuvant, fie definitiv.

Doxorubicina și daunomicina sunt disponibile sub formă de produse lipozomale. Aceste medicamente, aprobate pentru pacienții cu sarcom Kaposi și uneori utilizate în alte tipuri de cancer ca înlocuitor pentru antraciclinele convenționale, par să aibă o cardiotoxicitate foarte scăzută.

F. Efectele nefrotoxice și neurotoxice ale cisplatinei

Cisplatina este eficientă în tratarea diferitelor tipuri de cancer, inclusiv cancerul testicular, de vezică urinară, pulmonar și ovarian. Cele mai frecvente efecte secundare ale acestui medicament sunt greața și vărsăturile, dar este, de asemenea, necesară anticiparea și corectarea promptă a efectelor sale nefrotoxice și neurotoxice. Pacienții trebuie hidratați viguros înainte, în timpul și după administrarea cisplatinei. Funcția renală și electroliții trebuie monitorizați. Uneori, cisplatina provoacă hipomagneziemie, hipokaliemie și hiponatremie. Efectele neurotoxice se manifestă aproape întotdeauna ca neuropatie periferică senzoriomotorie mixtă, uneori însoțită de parestezii dureroase. Neuropatia apare după o doză cumulată de 300 mg/m² · O altă manifestare potențial gravă a efectelor neurotoxice este ototoxicitatea, care duce ocazional la surditate. Amifostina, inițial concepută ca agent radioprotector și administrată intravenos la o doză de 910 mg/m² [cu peste] 15 minute înainte de administrarea cisplatinei, este utilizată pentru a proteja împotriva efectelor nefrotoxice și neurotoxice. Utilizarea amifostinei nu modifică efectul antineoplazic al cisplatinei. Analogul de platină de a doua generație, carboplatina, nu este nefrotoxic, dar este mielosupresor. În cazurile de nefropatie sau neuropatie preexistentă, carboplatina este uneori o alternativă la cisplatină.

PROGNOZĂ

Un indicator valoros al ameliorării clinice este bunăstarea pacientului. Deși aceasta este o combinație de factori subiectivi și obiectivi și uneori un efect placebo, ea servește ca semn al ameliorării clinice pentru evaluarea unora dintre observațiile obiective enumerate mai sus. Factorii incluși în evaluarea stării generale de bine a pacientului sunt pofta de mâncare, creșterea în greutate și funcționarea îmbunătățită (de exemplu, deplasare ambulatorie mai degrabă decât imobilizare la pat). Evaluarea factorilor precum activitatea permite medicului să decidă dacă efectul net al chimioterapiei este o măsură paliativă care merită urmărită (Capitolul 5).

Zeller JL și colab. Pagina pacientului JAMA. Chimioterapie anticancerigenă. JAMA. 11 iunie 2008;299(22):2706. [PMID: 18544731]

40 Tulburări genetice clinice

Reed E. Pyeritz, MD, PhD

PORFIRIA INTERMITENTĂ ACUTĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Durere abdominală inexplicabilă, aproape întotdeauna la femeile tinere.
- Disfuncție acută a sistemului nervos periferic sau central.
- Boli psihiatrice recurente.
- Hiponatremie.
- Porfobilinogen în urină în timpul unei crize.

Generalități

Deși există mai multe tipuri diferite de porfirie, cea cu cele mai grave consecințe și care se prezintă de obicei la vârsta adultă este porfiria acută intermitentă (PIA). Este moștenită ca o trăsătură autosomal dominantă, deși rămâne asimptomatică la majoritatea purtătorilor. Clinic, boala apare în principal la femei. Simptomele încep în a doua sau a treia decadă de viață, dar în cazuri rare, pot persista până după menopauză. Tulburarea se datorează unei deficiențe parțiale a activității porfobilinogen deaminazei, ceea ce duce la o excreție urinară crescută de acid aminolevulinic și porfobilinogen. Diagnosticul poate fi dificil dacă nu este luat în considerare în mod specific. Durerea abdominală caracteristică rezultă din anomalii ale inervației autonome a intestinului. Spre deosebire de alte tipuri de porfirie, nu există fotosensibilitate cutanată în varianta acută intermitentă. Episoadele sunt declanșate de numeroși factori, inclusiv medicamente și infecții intercurente. Tabelul 40-1 enumeră medicamentele potențial dăunătoare și relativ sigure pentru utilizare în tratament. La unii pacienți se observă hiponatremie, cauzată parțial de eliberarea inadecvată a hormonului antidiuretic, deși pierderea gastrointestinală de sodiu poate fi, de asemenea, un factor care contribuie.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Pacienții prezintă dureri abdominale intermitente de intensitate variabilă, care în unele cazuri pot imita un abdomen acut, ducând la laparotomie exploratorie. Deoarece durerea abdominală este de origine neurologică, nu există febră sau leucocitoză. Recuperarea completă între episoade este frecventă. Orice parte a sistemului nervos poate fi afectată, cu dovezi de neuropatie autonomă și periferică. Neuropatia periferică poate fi simetrică sau asimetrică, ușoară sau severă; în acest ultim caz, poate provoca chiar tetraplegie cu paralizie respiratorie. Alte manifestări ale sistemului nervos central includ convulsii, psihoză și anomalii ale ganglionilor bazali. Ocazional, hiponatremia induce sau exacerbează manifestări suplimentare ale sistemului nervos central.

B. Date de laborator

Hiponatremia severă este adesea prezentă. Diagnosticul este confirmat de niveluri crescute de porfobilinogen în urină în timpul unui episod acut. Urina proaspăt eliminată are o culoare normală, dar se poate închide la culoare în prezența luminii și a aerului.

Aproape toate rudele au o mutație diferită în gena porfobilinogen deaminază, care provoacă porfirie intermitentă acută. Mutațiile pot fi detectate și utilizate pentru a stabili diagnosticul presintomatic și prenatal.

Prevenirea

Morbiditatea scade atunci când se evită factorii care precipită atacurile acute de porfirie intermitentă, în special medicamentele. Cele mai frecvente cauze sunt sulfonamidele și barbituricele. Altele sunt enumerate în Tabelul 40-1 și pot fi găsite online (www.drugs-porphyria.org). Dietele foarte stricte sau postul prelungit declanșează, de asemenea, atacuri și, prin urmare, ar trebui evitate . Modificările hormonale din timpul sarcinii pot, de asemenea, uneori să precipite atacuri.

Tratament

La unii pacienți, tratamentul cu o dietă bogată în carbohidrați reduce numărul de episoade și reprezintă o abordare empirică rezonabilă, având în vedere natura sa benignă. Episoadele acute pun viața în pericol și necesită un diagnostic prompt, eliminarea agentului cauzal (atunci când este posibil) și tratament cu analgezice, soluție de glucoză și hematină intravenoasă. Trebuie administrat oral sau intravenos un minim de 300 g de carbohidrați pe zi. Echilibrul electrolitic necesită monitorizare constantă. Utilizarea hematinei este încă...

Tabelul 40-1. Unele dintre medicamentele „nesigure" și „probabil sigure" utilizate în tratamentul porfiriei acute.

Nesigur	Probablemente seguros
Alcool	Paracetamol
Agenți de alocare	Bloqueadores adrenérgicos 0
Barbiturice	Amitriptilina
Carbamazepină	Ácido acetilsalicílico
Clorochină	Atropina
Clorpropamidă	Hidrato de cloral
Clonidină	Clordiazepóxido
Dapsonă	Corticoesteroides
Derivați de ergot	Diazepam
Eritromicină	Digoxina
Estrogeni sintetici	Difenhidramina
Aditivi alimentari	Guanetidina
Glutetimidă	Hioscina
Griseofulvină	Ibuprofén
Hidralazină	Imipramina
Ketamina	Insulina
Meprobamat	Litio
Metildopa	Naproxén
Metoclopramidă	Nitrofurantoína
Nortriptilină	Analgésicos opioides
Pentazocină	Penicilamina
Fenilhidantoină	Penicilina y sus derivados
Progestative	Fenotiacinas
Pirazinamidă	Procaína
Rifampicină	Estreptomicina
Spironolactonă	Succinilcolina
Succinimide	Tetraciclina
Sulfonamide	Tiouracilo
Teofilină	
Tolazamidă	
Tolbutamidă	
Acid valproic	

Este în curs de investigare și trebuie prescris având în vedere pe deplin cunoștințele despre consecințele sale adverse, în special flebită și coagulopatie. Doza intravenoasă este de până la 4 mg/kg o dată sau de două ori pe zi. Transplantul hepatic este o opțiune pentru pacienții a căror boală este slab controlată prin tratament medical.

► Când să se facă referire

- Pentru a oferi tratament pentru dureri abdominale severe, convulsii sau psihoză.
- Pentru a oferi tratament preventiv atunci când o pacientă cu porfirie anticipează posibilitatea unei sarcini.
- Pentru consiliere genetică și diagnostic molecular.

► Când să se spitalizeze

Pacientul trebuie spitalizat în cazul unui episod sever cu modificări ale stării mentale, convulsii sau hiponatremie.

Anderson KE și colab. Recomandări pentru diagnosticul și tratamentul porfiriei acute. Ann Intern Med. 2005 15 martie;142(6):439-50. [PMID: 15767622]

Desnick RJ și colab. Porfirii moștenite. În: *Emery și Rimoins Principii și practică a geneticii medicale,* ediția a 5-a. Rimoin DL și colab. (editori). Churchill Livingstone, 2007.

Kauppinen R. Porfirii. Lancet. 2005 15-21 ian;365(9455): 241-52. [PMID: 15652607]

Pischik E și colab. Manifestări neurologice ale porfiriei intermitente acute . Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 16 februarie 2009;55(1): 72-83. [PMID: 19268005]

Seth AK și colab. Transplant hepatic pentru porfirie: cine, când și cum? Liver Transpl. 2007 sept.;13(9):1219-27. [PMID: 17763398]

Thunell S și colab. Ghid privind porfirogenitatea medicamentelor și prescrierea medicamentelor în porfiriile acute. Br J Clin Pharmacol. 2007 Nov;64(5):668-79. [PMID: 17578481]

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Alcaptonuria rezultă dintr-o deficiență a enzimei acid homogentisic oxidază, care este moștenită recesiv. Acest acid este derivat din metabolismul fenilalaninei și tirozinei și se găsește în cantități mari în urină pe tot parcursul vieții pacientului. Un produs de oxidare se acumulează lent în cartilajul organismului, ducând la boli articulare degenerative ale coloanei vertebrale și articulațiilor periferice. La persoanele cu vârste cuprinse între treizeci și patruzeci de ani, sub piele se observă o nuanță albăstruie închisă în zonele cartilajului

ALCAPTONURIA

subiacent, cum ar fi urechile - fenomen numit ocronoză . Unele

► Ocronosis (coloración gris negruzca del tejido conjuntivo, incluidas escleróticas, orejas y cartílago).

► Cambios radiográficos característicos en la columna vertebral, con discos intervertebrales radiodensos.

► Artropatía.

► La orina se oscurece al ponerse de pie.

persoane prezintă o hiperpigmentare mai intensă a sclerozei, conjunctivei și corneei. Acumularea de metaboliți în valvele cardiace provoacă boli ale valvei aortice sau mitrale. Există, de asemenea, o predispoziție la boli coronariene. Deși sindromul provoacă o morbiditate considerabilă, speranța de viață este doar ușor redusă. Simptomele sunt cel mai adesea atribuite spondilitei, durerile de spate ducând la un tablou clinic dificil de distins de cel al spondilitei anchilozante, deși la evaluarea radiografică articulațiile sacroiliace nu prezintă fuziune în alcaptonurie.

B. Date de laborator

Diagnosticul se stabilește prin demonstrarea prezenței acidului homogentisic în urină, care se închide la culoare spontan la expunerea la aer; această reacție este deosebit de remarcabilă dacă urina este alcalină sau când la proba de urină se adaugă compuși alcalini. Analiza moleculară a genei oxidazei acidului homogentisic, localizată recent pe cromozomul 3, este disponibilă, dar nu este necesară pentru diagnostic.

Este posibilă identificarea purtătorilor și stabilirea diagnosticului prenatal prin testarea mutațiilor genetice.

► Tratament

Tratamentul pentru artrită este similar cu cel pentru alte artropatii. Deși, în teorie, o restricție alimentară strictă poate reduce acumularea de pigment, nu s-a demonstrat că are vreun beneficiu practic.

Al-Mahfoudh R și colab. Alcaptonurie cu prezentare de spondiloartropatie ocronotică . Br J Neurosurg. Decembrie 2008;22(6):805-7. [PMID: 19085367]

Keller JM și colab. Noi dezvoltări în ocronoză: o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Rheumatol Int. 2005 Mar;25(2):81-5. [PMID: 15322814]

Perry MB și colab. Constatări musculo-scheletice și dizabilitate în alcaptonurie. J Rheumatol. 2006 noiembrie; 33(11): 2280-5. [PMID: 16981292]

SINDROMUL DOWN

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Caracteristici craniofaciale tipice (occiput plat, pliuri epicantale, limbă mare).
- Retardare mintală.
- Cardiopatii congenitale (de exemplu, malformații ale conductelor atrioventriculare) la 50% dintre pacienți.
- Trei copii ale cromozomului 21 (trisomia 21) sau o rearanjare cromozomială care produce trei copii ale unei regiuni a brațului lung al cromozomului 21.

Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Sindromul Down este de obicei diagnosticat la naștere pe baza caracteristicilor craniofaciale comune, specifice, hipotoniei și unei singure pliuri palmare. Printre problemele grave care sunt prezente la naștere sau apar în copilărie se numără atrezia duodenală, defectele cardiace congenitale (în special defectele septale atrioventriculare) și cancerul hematologic. Anomaliile intestinale și cardiace pot fi aproape întotdeauna corectate chirurgical. Leucemia neonatală tranzitorie răspunde, în general, la tratamentul conservator. În timpul copilăriei, frecvența leucemiei limfoblastice acute și mieloide crește. Inteligența persoanelor afectate variază foarte mult. Multe persoane cu sindrom Down se descurcă bine în ateliere protejate și case de grup, dar puține obțin independență completă la vârsta adultă. Alte complicații frecvente includ instabilitatea atlantoaxială, boala celiacă și hipotiroidismul. Demența asemănătoare Alzheimerului devine aproape întotdeauna mai evidentă în a patra sau a cincea decadă de viață. La pacienții cu sindrom Down care supraviețuiesc copilăriei și dezvoltă demență, speranța lor de viață scade; în medie, trăiesc în jur de 55 de ani.

Analiza citogenetică trebuie efectuată întotdeauna (chiar dacă acești pacienți au doar o trisomie simplă pentru cromozomul 21) în scopul detectării translocațiilor dezechilibrate; acești pacienți pot avea un părinte cu o translocație echilibrată, astfel încât va exista un risc considerabil de recurență a sindromului Down pentru acel părinte cu viitori copii și, potențial, pentru rudele acelui părinte.

Prevenirea

Aproximativ 0,5% din totalul sarcinilor umane au ca rezultat trisomia 21. Din cauza creșterii mortalității fetale, incidența nașterilor cu sindrom Down este de aproximativ 1 la 700, dar aceasta variază de la 1 la 1.000 la mamele tinere până la de trei ori mai mare la femeile de vârstă maternă avansată. Un făt cu sindrom Down poate fi detectat în primul sau al doilea trimestru de sarcină prin analiza serică a nivelurilor de alfa-fetoproteină ***și*** a altor markeri biologici (screening multi-marker), precum și prin detectarea translucenței nucale sau a dezvoltării reduse a osului nazal folosind ecografia fetală. Riscul de a concepe un copil cu sindrom Down crește exponențial odată cu vârsta mamei la concepție; acest risc crește semnificativ după vârsta de 35 de ani. Până la vârsta de 45 de ani, probabilitatea ca o femeie să aibă un copil cu sindrom Down este de 1 la 40 de nașteri. În mod similar, riscul apariției altor anomalii alături de trisomii este, de asemenea, crescut din cauza predispoziției ovocitelor mai în vârstă la non-disjuncție în timpul meiozei. Există un risc scăzut de trisomie asociat cu vârsta paternă avansată. Cu toate acestea, bărbații mai în vârstă pot prezenta un risc crescut de a procrea un copil cu o nouă anomalie autosomal dominantă. Cu toate acestea, deoarece există o mare varietate de tulburări, probabilitatea de a procrea un copil cu o anumită afecțiune patologică este foarte scăzută.

Tratament

Atrezia duodenală necesită tratament chirurgical. Cardiopatia congenitală se tratează ca la orice alt pacient. Nu există un tratament medical cu efect dovedit asupra capacității intelectuale.

Când să se facă referire

- Evaluare completă a sugarului în căutarea unor cardiopatii congenitale, cancer hematologic și atrezie duodenală.
- Consiliere genetică pentru părinți.
- În cazul semnelor de demență la un pacient adult.

Când să se spitalizeze

Un pacient tânăr afectat trebuie spitalizat atunci când prezintă lipsă de progresie, regurgitare, dispnee sau apariție ușoară a vânătăilor.

Andriolo RB și colab. Programe de antrenament aerobic pentru îmbunătățirea sănătății fizice și psihosociale la adulții cu sindrom Down. Cochrane Database Syst Rev. 20 iulie 2005;(3):CD005176. [PMID: 16034968]
Cohen WI. Dileme actuale în îngrijirea clinică a sindromului Down: boala celiacă, tulburări tiroidiene și instabilitate atlanto-axială. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 15 august 2006;142(3): 141-8. [PMID: 16838307]
Dierssen M și colab. Capcane și speranțe în abordările terapeutice ale sindromului Down : în căutarea tratamentelor bazate pe dovezi. Behav Genet. Mai 2006;36(3):454-68. [PMID: 16520905]
Dixon N și colab. Manifestări clinice ale afecțiunilor hematologice și oncologice la pacienții cu sindrom Down. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 15 august 2006;142(3):149-57. [PMID: 17048354]
Driscoll DA și colab. Comitetul pentru Practică Profesională și Ghiduri. Diagnosticul și screening-ul aneuploidiei fetale în primul trimestru de sarcină. Genet Med. Ianuarie 2008;10(1):73-4. [PMID: 18197059]
Mégarbané A și colab. A 50-a aniversare a descoperirii trisomiei 21: trecutul, prezentul și viitorul cercetării și tratamentului sindromului Down . Genet Med. 2009 sept.;11(9):611-16. [PMID: 19636252]
Tolmie JL și colab. Sindromul Down și alte trisomii autozomale. În: *Emery și Rimoins Principii și practică a geneticii medicale,* ediția a 5-a. Rimoin DL și colab. (editori). Churchill Livingstone, 2007.
Wiseman FK și colab. Sindromul Down - progrese recente și perspective viitoare . Hum Molec Genet. 15 aprilie 2009;18(R1):R75-83. [PMID: 19297404]

RETRASO MENTAL POR CROMOSOMA X FRÁGIL

BAZELE DIAGNOSTICULUI

- Repetiție extinsă a trinucleotidelor în *gena FMR1.*
- Retardare mintală și autism la bărbați.
- Testicule mari după pubertate.
- Dificultăți de învățare sau retard mintal la femei.
- Insuficiență ovariană prematură.
- Tremor sau ataxie cu debut tardiv la bărbați și femei cu

expansiune moderată a repetițiilor trinucleotidice (purtători de premutație).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Tulburările legate de cromozomul X sunt a doua cea mai frecventă cauză de dizabilitate intelectuală la bărbați, după sindromul Down; aproximativ unul din 5.000 de bărbați este afectat. Afecțiunea afectează și funcția mentală la femei, deși este mai puțin severă și cu 50% mai puțin frecventă decât la bărbați. Femeile cu anomalie (heterozigote) nu prezintă semne fizice, cu excepția menopauzei precoce, deși pot avea dificultăți de învățare sau dizabilități intelectuale semnificative. Bărbații afectați prezintă macroorhidie (testicule mărite) după pubertate, urechi mari și o maxilară proeminentă, o voce înaltă, trăsături autistice și dizabilitate intelectuală. Unii bărbați prezintă dovezi de anomalii ușoare ale țesutului conjunctiv, cu hipermobilitate articulară și prolaps de valvă mitrală.

Femeile care poartă o premutație (55 până la 200 de repetiții CGG) prezintă un risc crescut de insuficiență ovariană prematură și afectare cognitivă ușoară. Atât bărbații, cât și femeile care poartă o premutație prezintă riscul de a dezvolta tulburări de dispoziție sau anxietate, precum și tremor sau ataxie la scurt timp după vârsta mijlocie (*sindromul tremor-ataxie al genei X fragil* [FXTAS]). Modificările substanței albe cerebeloase pot deveni vizibile la imagistica prin rezonanță magnetică înainte de apariția simptomelor. Din cauza prevalenței relativ ridicate a purtătorilor de premutație în populația generală, testarea locusului *FMR1 trebuie efectuată* la adulții care prezintă aceste modificări comportamentale sau neurologice.

B. Date de laborator

Primul marker pentru această afecțiune patologică a fost o mică deschidere, sau un loc fragil, observat spre capătul brațului lung al cromozomului X. Ulterior, afecțiunea a fost descrisă ca fiind datorată unei expansiuni a repetițiilor trinucleotidice (CGG) în apropierea unei gene numite *FMR1.* Toți indivizii au un anumit număr de repetiții CGG la acest loc; cu toate acestea, dacă există mai mult de 52 de repetiții , probabilitatea apariției unor expansiuni ulterioare în timpul spermatogenezei sau oogenezei crește.

alelă *FMR1* cu mai mult de 200 de repetiții provoacă dizabilitate intelectuală la majoritatea bărbaților și la aproximativ 60% dintre femei. Cu cât există mai multe repetiții, cu atât este mai mare probabilitatea expansiunii în timpul gametogenezei; acest lucru are ca rezultat un fenomen de anticipare, care agravează tulburarea de la o generație la alta.

► Prevenirea

Testarea ADN pentru evaluarea numărului de repetiții a fost înlocuită cu analiza citogenetică atât pentru diagnosticul clinic, cât și pentru cel prenatal. Aceasta ar trebui efectuată la bărbați și femei cu dizabilitate intelectuală inexplicabilă. Screeningul neonatal pentru hipermetilarea genei *FMR1 ar trebui luat în considerare* pentru a facilita detectarea și intervenția precoce.

► Tratament

Nu există un tratament specific. Simptomele de deficit de atenție și hiperactivitate răspund la tratamentul regulat , iar un studiu clinic recent cu L-acetilcarnitină a arătat rezultate promițătoare.

► Când să se facă referire

- Retardare mintală sau dificultăți de învățare fără altă explicație la copii.
- Tremor sau ataxie fără altă explicație la persoanele de vârstă mijlocie.
- Insuficiență ovariană prematură.
- Consiliere genetică.

Berry-Kravis E și colab. Sindromul tremor/ataxie asociat cu X fragil: caracteristici clinice, genetică și ghiduri de testare. Mov Disord. 31 octombrie 2007;22(14):2018-30. [PMID: 17618523]

Bourgeois JA și colab. O trecere în revistă a tulburărilor de premutație a cromozomului X fragil: extinderea perspectivei psihiatrice. J Clin Psychiatry. 2009 iunie;70(6):852-62. [PMID: 19422761]

Coffee B și colab. Incidența sindromului X fragil prin screening neonatal pentru ADN *FMR1 metilat* . Am J Hum Genet. Octombrie 2009;85(4):503-14. [PMID: 19804849]

mujeres con mamas densas. Sin embargo, el diagnóstico final depende del análisis de la muestra de biopsia por excisión o biop-

Martin JR și colab. X fragil și reproducere. Curr Opin Obstet Gynecol. 2008 iunie;20(3):216-20. [PMID: 18460934]
Raymond FL. Retardare mintală legată de cromozomul X: un ghid clinic. J Med Genet. 2006 Mar;43(3):193-200. [PMID: 16118346]
Sutherland GR și colab. Sindromul X fragil și alte cauze ale handicapului mintal legat de X. În: *Emery și Rimoins Principii și practică a geneticii medicale,* ediția a 5-a. Rimoin DL și colab. (editori). Churchill Living Stone, 2007.

BOALA GAUCHER

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Deficit de glucocerebrozidază p .
- Anemie și trombocitopenie.
- Hipersplenism.
- Fracturi patologice.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Aceasta este o tulburare ereditară cu model autosomal recesiv , caracterizată printr-un deficit de glucocerebrozidază P, care determină acumularea de sfingolipide în celulele fagocitare din tot corpul. Anemia și trombocitopenia sunt frecvente și pot fi simptomatice; ambele se datorează în principal hipersplenismului, dar infiltrarea măduvei osoase de către celulele Gaucher poate fi un factor care contribuie. Eroziunile corticale ale oaselor, în special ale vertebrelor și femurului, rezultă din infarcte locale, dar mecanismul este necunoscut. Episoadele de durere osoasă (numite „crize") sunt similare cu cele din anemie falciformă. O fractură de șold la un pacient cu splină palpabilă, în special la evreii de origine est-europeană, sugerează posibilitatea bolii Gaucher.

Două forme neobișnuite de boală Gaucher, tipurile II și III, implică acumularea neurologică de sfingolipide și o varietate de tulburări neurologice. Tipul II începe în copilărie și are un prognostic rezervat. Persoanele heterozigote pentru boala Gaucher pot avea un risc crescut de a dezvolta boala Parkinson.

B. Date de laborator

Aspirațiile de măduvă osoasă relevă celule Gaucher tipice, care au nuclei excentrici și *incluziuni pozitive pentru acidul periodic Schiff (PAS),* precum și citoplasmă ridată și corpi de incluziune fibrilari. Fosfataza acidă serică este, de asemenea, crescută. Demonstrarea - deficitului de glucocerebrozidază în leucocite este necesară pentru a stabili un diagnostic definitiv. Au fost identificate peste 200 de mutații care cauzează boala Gaucher, iar unele sunt foarte predictive pentru formele neuropatice ale tulburării. Prin urmare, detectarea mutațiilor are o valoare potențială, în special la o persoană tânără. Doar patru mutații ale glucocerebrozidazei reprezintă peste 90% din cazuri în rândul evreilor aşkenazi, care au o frecvență de purtători de 1:15.

► Tratament

Timp de mulți ani, tratamentul a fost de susținere și a inclus splenectomie pentru trombocitopenie rezultată din sechestrarea plachetară. O formă recombinantă a enzimei glucocerebrozidază (imiglucerază), administrată intravenos în mod regulat, permite acum reducerea rezervelor totale de glicolipide din organism, cu ameliorarea manifestărilor ortopedice și hematologice. Din păcate, tipurile neurologice II și III nu s-au ameliorat cu terapia de substituție enzimatică. Principalul dezavantaj este costul ridicat al imiglucerazei, care poate depăși 350.000 USD pe an pentru un pacient grav afectat. Administrarea unei doze mai mici de enzimă (30 U/kg/lună) este eficientă pentru aproape toți adulții și reduce costul la aproximativ 100.000 USD până la 150.000 USD pe an. Tratamentul precoce al copiilor afectați normalizează creșterea și densitatea minerală osoasă, îmbunătățind în același timp funcția hepatică și dimensiunea splinei, anemia și trombocitopenia. În prezent, se investighează tratamente alternative sau complementare, inclusiv metode de reducere a substratului și de furnizare de chaperone pentru o enzimă anormală.

► Prevenirea

Majoritatea complicațiilor clinice pot fi evitate prin inițierea timpurie a terapiei de substituție enzimatică. Screening-ul purtătorilor, în special în rândul evreilor aşkenazi, face posibilă identificarea cuplurilor cu un risc de 25% de a avea un copil afectat de această boală. Diagnosticul prenatal este posibil prin analiza mutațiilor.

Andersson H și colab. Rezultate clinice pe opt ani ale terapiei de substituție enzimatică pe termen lung pentru 884 de copii cu boala Gaucher de tip I. Pediatrics. Decembrie 2008;122(6):1182-90. [PMID: 19047232]
Beck M. Noi opțiuni terapeutice pentru tulburările de depozitare lizozomală: înlocuirea enzimelor, molecule mici și terapia genică. Hum Genet. 2007 Mar;121(1):1-22. [PMID: 17089160]
Cox TM și colab. Managementul bolii Gaucher non-neuronopatice, cu referire specială la sarcină, splenectomie, terapie cu bifosfonați, utilizarea biomarkerilor și monitorizarea bolilor osoase. J Inherit Metab Dis. 2008 iunie;31(3):319-36. [PMID: 18509745]
Sidransky E și colab. Analiză multicentrică a mutației glucocerebrozidazei în boala Parkinson. N Engl J Med. 22 octombrie 2009;361(17):1651-61. [PMID: 19846850]
Vom Dahl S și colab. Recomandări bazate pe dovezi pentru monitorizarea bolilor osoase și a răspunsului la terapia de substituție enzimatică la pacienții cu sindrom Gaucher. Curr Med Res Opinion. Iunie 2006; 22(6):1045-64. [PMID: 16846538]
Weinreb N și colab. Imigluceraza (Cerezyme) îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu manifestări scheletice ale bolii Gaucher. Clin Genet. 2007 iunie;71(6):576-88. [PMID: 17539908]

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI HOMOCISTEINEI

BAZA DIAGNOSTICULUI

- Pentru homocistinurie, dislocarea cristalinului ocular.
- Creșterea homocisteinei în urină sau plasmă.

► Informații generale

S-au acumulat dovezi considerabile care susțin - observația de 20 de ani conform căreia pacienții cu dovezi clinice și angiografice de boală coronariană tind să aibă concentrații plasmatice de homocisteină mai mari decât indivizii fără boală coronariană. Această relație a fost extinsă la vasculopatia cerebrală și periferică. Deși inițial s-a considerat că acest efect se datorează, cel puțin parțial, heterozigoției pentru deficitul de cistationină P sintază (vezi mai

sus), există puține dovezi care să susțină acest lucru. În schimb, principalul factor de risc pentru hiperhomocisteinemie este deficitul de folat. Piridoxina (vitamina B6) și vitamina B12 sunt, de asemenea, importante în metabolismul metioninei, iar deficitul oricăreia dintre aceste vitamine poate duce la acumularea de homocisteină. Mai multe gene influențează utilizarea acestor vitamine și pot predispune la deficit. De exemplu, deținerea unei copii (și în special a două) ale unei alele care provoacă termolabilitatea tetrahidrofolat metilen reductazei predispune indivizii la niveluri crescute de homocisteină à jeun. Deficiențele nutriționale și majoritatea deficiențelor genetice ale acestor vitamine pot fi corectate prin suplimentarea alimentară cu acid folic și vitaminele B6 și B12 dacă nivelurile serice sunt scăzute.

În Statele Unite, cerealele sunt fortificate cu acid folic. Cu toate acestea, deși tratamentul cu vitamina B scade semnificativ nivelurile de homocisteină, acesta nu reduce riscul de tromboembolism venos sau complicațiile bolii coronariene. Rolul reducerii homocisteinei ca tratament preventiv pentru ateroscleroză rămâne nedeterminat.

Hiperhomocisteinemia apare în stadiile terminale ale bolii renale cronice.

B. Date de laborator

Deși au fost identificate numeroase mutații ale genei P a cistationin sintazei, analiza aminoacizilor plasmatici rămâne cel mai potrivit test de diagnostic. Pacienții trebuie testați după întreruperea suplimentării cu folat sau piridoxină timp de cel puțin o săptămână. În prezent, puține laboratoare efectuează teste fiabile pentru homocisteină. Prelucrarea corectă a probelor este crucială pentru obținerea unor rezultate precise.

Plasma trebuie separată în termen de 30 de minute; altfel, celulele sanguine eliberează aminoacidul, iar măsurarea arată o creștere artificială.

► Prevenirea

Aproape 50% dintre indivizi prezintă un tip de deficit de cistationin sintază P, care se ameliorează din punct de vedere biochimic și clinic prin administrarea de doze farmacologice de piridoxină și folat.

Pentru aceste persoane, tratamentul început în timpul alăptării poate preveni întârzierile de dezvoltare și alte probleme clinice. Cei care nu răspund la piridoxină trebuie tratați cu o dietă restricționată în metionină și suplimentare cu cisteină, începând tot în timpul alăptării.

Vitamina betaină este utilă în reducerea concentrației de metionină din plasmă, prin facilitarea unei căi metabolice care ocolește enzima anormală.

► Tratament

Pacienții cu homocistinurie tipică care au suferit tromboză venoasă primesc anticoagulare, dar nu există studii care să susțină utilizarea profilactică a warfarinei sau a agenților antiplachetari.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Homocistinuria, în forma sa tipică, rezultă din deficitul de cistationin sintază P și prezintă un model de moștenire autosomal recesiv, ducând la niveluri extrem de ridicate de homocisteină plasmatică și urinară, o bază pentru diagnosticarea tulburării. Homocistinuria este superficial similară cu sindromul Marfan, deoarece pacienții pot prezenta un habitus corporal similar, iar luxația cristalinului este aproape întotdeauna prezentă. Cu toate acestea, dizabilitatea intelectuală este mai frecventă în homocistinurie, iar evenimentele cardiovasculare implică adesea tromboze venoase și arteriale recurente, a căror cauză precisă rămâne nedefinită. Speranța de viață este redusă, în special la persoanele netratate și la cele care nu răspund la piridoxină.

Infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral și embolia pulmonară sunt cele mai frecvente cauze de deces. Această boală este diagnosticată prin identificarea hipermetioninemiei la nou-născuți; cu toate acestea, nu este întotdeauna posibil să se găsească sugari care răspund la piridoxină. Diagnosticul trebuie suspectat la pacienții aflați în a doua și a treia decadă de viață care prezintă - semne de tromboză arterială sau venoasă și nu au alți factori de risc.

Bazzano LA și colab. Efectul suplimentării cu acid folic asupra riscului de boli cardiovasculare: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. JAMA. 13 decembrie 2006;296(22):2720-6. [PMID: 17164458]

Cattaneo M. Hiperhomocisteinemia și tromboembolismul venos. Semin Thromb Hemost. Octombrie 2006;32(7):716-23. [PMID: 17024599]

Ebbing M și colab. Mortalitatea și evenimentele cardiovasculare la pacienții tratați cu vitamine B care scad homocisteina după angiografie coronariană: un studiu controlat randomizat. JAMA. 20 august 2008;300(7):795-804. [PMID: 18714059]

Lawson-Yuen A și colab. Utilizarea betainei în tratamentul nivelului crescut de homocisteină. Mol Genet Metab. Iulie 2006;88(3): 201-7. [PMID: 16545978]

Ray JG și colab. Terapia de scădere a homocisteinei și riscul de tromboembolism venos : un studiu randomizat. Ann Intern Med. 2007 5 iunie;146(11): 761-7. [PMID: 17470822]

Varela-Moreiras G și colab. Cobalamină, acid folic și homocisteină. Nutr Rev. 2009 mai;67(Supliment 1):S69-72. [PMID: 19453682]

SINDROMUL KLINEFELTER

BAZELE DIAGNOSTICULUI

► Varones con hipogonadismo y testículos pequeños.
► Cariotip 47,XXY.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Băieții cu un cromozom X suplimentar apar normali înainte de pubertate; mai târziu, dezvoltă membre superioare și inferioare disproporționat de lungi, un torace feminin, ginecomastie și testicule mici. Infertilitatea se datorează azoospermiei; tubulilor seminiferi sunt hialinizați. Diagnosticul nu se pune de obicei până când un cuplu nu este evaluat pentru infertilitate. Dizabilitatea intelectuală este mai frecventă decât în populația generală. Mulți bărbați cu sindrom Klinefelter au dificultăți de învățare. Cu toate acestea, testele lor de inteligență sunt adesea în limite normale. La vârsta adultă, testele psihometrice pot dezvălui deficite în funcțiile executive. Riscul de cancer mamar și diabet zaharat este mult mai mare la bărbații cu sindrom Klinefelter comparativ cu bărbații 46,XY.

B. Date de laborator

Nivelurile serice de testosteron sunt adesea scăzute. Cariotipul comun este 47,XXY.

► Prevenirea

Este indicat pentru detectarea cancerului, în special a cancerului de sân, și a intoleranței la glucoză.

► Tratament

Tratamentul cu testosteron după pubertate este recomandabil , dar nu restabilește fertilitatea. Cu toate acestea, bărbații cu sindrom Klinefelter pot avea spermatozoizi maturi, care sunt aspirați din testicule și injectați în ovocite pentru a permite fertilizarea. După implantarea blastocistilor în uter, copiii pot fi concepuți pe cale naturală. Cu toate acestea, bărbații cu sindrom Klinefelter prezintă un risc crescut de aneuploidie a spermatozoizilor, iar analiza cromozomială a unui blastocist trebuie luată în considerare înainte de implantare.

Bojesen A și colab. Sindromul metabolic este frecvent în sindromul Klinefelter și este asociat cu obezitatea abdominală și hipogonadismul. Diabetes Care. Iulie 2006;29(7):1591-8. [PMID: 16801584]

Graham GE și colab. Anomalii ale cromozomilor sexuali. În: *Emery și Rimoins Principii și practică a geneticii medicale,* ediția a 5-a. Rimoin DL și colab. (editori). Churchill Livingstone, 2007.

Ramasamy R și colab. Tratament de fertilitate de succes pentru sindromul Klinefelter . J Urol. 2009 sept.;182(3):1108-13. [PMID: 19616796]

Ross JL și colab. Dezvoltarea cognitivă și motorie în timpul copilăriei la băieții cu sindrom Klinefelter. Am J Med Genet A. 15 martie 2008;146A(6): 708-19. [PMID: 18266239]

Simm PJ și colab. Impactul psihosocial al sindromului Klinefelter - o analiză pe 10 ani. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006 Apr;19(4):499-505. [PMID: 16759035]

Swerdlow AJ și colab. Incidența cancerului și mortalitatea la bărbații cu sindrom Klinefelter: un studiu de cohortă. J Natl Cancer Inst. 2005 Aug17;97(16): 1204-10. [PMID: 16106025]

SINDROMUL MARFAN

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Statură disproporționat de înaltă, deformare toracică și laxitate articulară sau prezența contracturilor.

► Luxația cristalinului și miopia.

► Dilatarea și disecția aortei.

► Prolapsul valvei mitrale.

► Generalități

Sindromul Marfan, o afecțiune sistemică a țesutului conjunctiv, are un model de moștenire autosomal dominant. Este caracterizat prin anomalii scheletice, oculare și cardiovasculare. Pot apărea, de asemenea, pneumotorax spontan, ectazie ductală și striații atrofice. Cea mai mare îngrijorare este implicarea aortei ascendente, care este asociată cu dilatarea rădăcinii acesteia. Examinarea histologică a aortei arată degenerare medială difuză. Valvele valvei mitrale sunt, de asemenea, anormale; pot fi prezente prolapsul și regurgitarea valvei mitrale, adesea cu alungirea corzilor tendinoase, care uneori se rup.

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Persoanele afectate sunt aproape întotdeauna înalte, cu membre superioare și inferioare și degete deosebit de lungi (arahnodactilie). Cu toate acestea, pot exista variații considerabile în manifestările clinice. Scolioza și deformările toracice anterioare, cum ar fi pectus excavatum, sunt frecvent observate. Ectopia *cristallinului* este prezentă la aproape jumătate dintre pacienți; miopia severă este - frecventă și poate apărea dezlipire de retină. Prolapsul valvei mitrale este observat la aproximativ 85% dintre pacienți. Dilatarea rădăcinii aortice este, de asemenea, frecventă, ceea ce predispune la insuficiență aortică sau disecție cu ruptură. Pentru a diagnostica sindromul Marfan, persoanele cu o rudă afectată trebuie să prezinte anomalii în cel puțin două sisteme. Persoanele fără antecedente familiale trebuie să prezinte anomalii ale sistemului osos, ale altor două sisteme și ale unuia dintre criteriile principale: ectopia cristallinului , dilatația rădăcinii aortice sau disecția aortică. Pacienții cu homocistinurie din cauza deficitului de cistatinină sintază prezintă, de asemenea, dislocare a cristalinului, sunt înalți, au o statură disproporționată și prezintă deformități toracice. Aceștia tind să aibă o inteligență sub medie, rigiditate articulară și o predispoziție la ocluzie arterială sau venoasă. Bărbații cu sindrom Klinefelter nu prezintă caracteristicile oculare sau cardiovasculare tipice sindromului Marfan, iar cazuri sporadice se găsesc aproape întotdeauna în familie.

B. Date de laborator

Mutațiile genei fibrilinei *(FBN1),* situată pe cromozomul 15, cauzează sindromul Marfan. Cu toate acestea, nu există un singur test de laborator disponibil pentru a confirma diagnosticul în cazurile dubioase, deoarece alte afecțiuni pot fi legate de anomalia aceleiași gene. Natura mutațiilor *FBN1* are o valoare predictivă redusă din punct de vedere prognostic. Patogeneza sindromului Marfan implică o aberație în reglarea activității factorului de creștere transformant (TGF) . Mutațiile oricăruia dintre cei doi receptori pentru acest factor (TGFBR1 și TGFBR2) pot provoca afecțiuni care imită sindromul Marfan în ceea ce privește anevrismul aortic și disecția, și prezintă un model de moștenire autosomal dominant.

► Prevenirea

Diagnosticele prenatale și presintomatice sunt disponibile pentru - pacienții la care a fost detectată o anomalie moleculară a fibrilinei.

► Tratament

Copiii cu sindrom Marfan necesită monitorizare oftalmologică regulată pentru corectarea acuității vizuale și prevenirea ambliopia, precum și o consultație ortopedică anuală pentru detectarea scoliozei într-un stadiu suficient de timpuriu, astfel încât progresia acesteia să poată fi încetinită cu aparate ortopedice. Ecocardiografia este necesară cel puțin anual la persoanele de toate vârstele pentru a monitoriza diametrul aortic și funcția valvei mitrale. Toți pacienții trebuie să primească profilaxie standard pentru endocardită. Blocada p-adrenergică cronică, ajustată la toleranța individuală, dar suficientă pentru a produce un efect inotrop negativ (atenolol, 1 până la 2 mg/kg), încetinește rata de dilatare aortică. Un studiu clinic care compară eficacitatea atenololului cu cea a losartanului, un medicament care reduce activitatea factorului de creștere transformant P, este în desfășurare. Restricționarea exercițiilor fizice intense protejează împotriva disecției de aortă. Înlocuirea

profilactică a rădăcinii aortice cu o grefă compozită atunci când diametrul atinge 45 până la 50 mm la adulți (normal: <40 mm) prelungește viața. O procedură care implică reimplantarea valvei aortice naturale a pacientului și înlocuirea doar a sinusurilor Valsalva ale anevrismului pare promițătoare, evitând astfel necesitatea anticoagulării pe tot parcursul vieții.

► Prognoză

Persoanele cu sindrom Marfan care nu primesc tratament mor aproape întotdeauna la vârsta de 40 sau 50 de ani din cauza disecției de aortă sau a insuficienței cardiace congestive rezultate din insuficiența aortică. Cu toate acestea, datorită diagnosticării mai precoce, modificărilor stilului de viață, blocării adrenergice și intervențiilor chirurgicale aortice profilactice, speranța de viață a crescut cu câteva decenii în ultimii 25 de ani.

► Când să se facă referire

- Studiu oftalmologic detaliat.
- Evaluare cardiologică cel puțin o dată pe an.
- Scolioză moderată.
- Sarcina la o pacientă cu sindrom Marfan.
- Consiliere genetică.

► Când să se spitalizeze

Cualquier paciente con syndrom de Marfan que presente dolor torácico intenso o inusual debe hospitalizarse para descartar neumotórax y disección aórtica.

Brooke BS și colab. Blocarea angiotensinei II și dilatarea rădăcinii aortice în sindromul Marfan. N Engl J Med. 26 iunie 2008;358(26): 2787-95. [PMID: 18579813]

Faivre L și colab. Efectul tipului și localizării mutației asupra rezultatului clinic la 1.013 pacienți cu sindrom Marfan sau fenotipuri înrudite și mutații *FBN1* : un studiu internațional. Am J Hum Genet. 2007 sept.; 81(3):454-66. [PMID: 17701892]

Keane M și colab. Managementul medical al sindromului Marfan. Circulation. 27 mai 2008;117(21):2802-13. [PMID: 18506019]

Pyeritz RE. Sindromul Marfan și tulburări înrudite. În: *Emery și Rimoin, Principii și practică a geneticii medicale,* ediția a 5-a. Rimoin DL și colab. (editori). Churchill Livingstone, 2007.

TELANGIECTAZIE HEMORAGICĂ EREDITARĂ

BAZA DIAGNOSTICULUI

► Epistaxis recurent.
► Telangiectazii mucocutanate.
► Malformații arteriovenoase viscerale (în special ale plămânilor, ficatului, creierului și intestinului).

► Manifestări clinice

A. Semne și simptome

Telangiectazia *hemoragică ereditară (THH),* cunoscută anterior sub numele de sindromul Osler-Weber-Rendu, este o tulburare autosomal dominantă a dezvoltării vasculare. Sângerările nazale pot apărea în copilărie sau mai târziu în adolescență. Telangiectaziile punctate ale buzelor, limbii, degetelor și pielii apar aproape întotdeauna la sfârșitul copilăriei și adolescenței. Malformațiile arteriovenoase (MAV) apar la orice vârstă la nivelul creierului, plămânilor și ficatului. Sângerarea gastrointestinală rezultă din malformații vasculare mucoase și reprezintă rareori o problemă până la sfârșitul vieții adulte sau mai târziu. Malformațiile arteriovenoase pulmonare pot provoca hipoxemie (cu cianoză periferică, dispnee și hibernare a degetelor) și șunt dreapta-stânga (cu embolie cerebrală sau abces cerebral). Criteriile de diagnostic necesită prezența a trei dintre următoarele patru manifestări: 1) epistaxis recurent; 2) malformații arteriovenoase viscerale; 3) telangiectazii mucocutanate; și 4) a fi o rudă apropiată a unui individ cu implicare clară. Analiza mutațiilor poate fi utilizată pentru a stabili un diagnostic preclinic sau pentru a înlătura îngrijorările cu privire la existența acestei tulburări.

B. Date de laborator

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografia computerizată (CT) pot detecta malformațiile arteriovenoase. Mutațiile în cel puțin cinci gene pot provoca telangiectazie hemoragică ereditară. Trei dintre aceste gene au fost deja identificate, iar analiza moleculară este disponibilă pentru a le detecta; aceste mutații în *ENG* , *ALK1* și *SMAD4* se găsesc în aproximativ 70% din familiile cu telangiectazie hemoragică ereditară.

► Prevenirea

Embolizarea malformațiilor arteriovenoase pulmonare cu spirale de sârmă sau alte dispozitive ocluzive reduce

Acestea cresc riscul de accidente vasculare cerebrale sau abcese cerebrale. Tratamentul malformațiilor arteriovenoase cerebrale scade riscul unui eveniment hemoragic. Toți pacienții cu telangiectazii hemoragice ereditare cu dovezi de șunt pulmonar ar trebui să primească profilaxie de rutină pentru endocardită. Toate liniile intravenoase ar trebui să aibă un filtru de aer pentru a preveni trecerea unui embol cu bule de aer. Diagnosticul prenatal este fezabil prin detectarea mutațiilor.

► Tratament

La toți pacienții suspectați de telangiectazii hemoragice ereditare, trebuie efectuat un RMN cerebral cu substanță de contrast. O ecocardiogramă cu substanță de contrast detectează majoritatea malformațiilor arteriovenoase pulmonare (MAPV) atunci când apar „bule" pe partea stângă a inimii după trei până la șase cicluri cardiace. Dacă ecocardiograma cu substanță de contrast este pozitivă, se efectuează o angiografie cu tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRTA) pentru a localiza în continuare malformațiile arteriovenoase pulmonare. La persoanele cu orice MAPV și o arteră de alimentare cu diametrul de 1 mm sau mai mare, se efectuează embolizarea. După embolizarea cu succes a tuturor MAPV tratabile, HRTA se repetă după trei ani. Dacă ecocardiograma cu substanță de contrast este negativă, testul se repetă după cinci ani.

Cohen JH și colab. Compararea costurilor screeningului genetic și clinic în familiile cu telangiectazie hemoragică ereditară. Am J Med Genet A. 30 august 2005;137(2):153-60. [PMID: 16059938]

Gallione CJ și colab. Mutații *SMAD4* găsite la pacienți cu HHT neselecționate. J Med Genet. 2006 Oct;43(10):793-7. [PMID: 16613914]

Guttmacher AE și colab. Telangiectazia hemoragică ereditară. În: *Emery și*

Rimoins Principii și practică a geneticii medicale, ediția a 5-a. Rimoin DL și colab. (editori). Churchill Livingstone, 2007.

Nawaz A și colab. Arteriografia pulmonară cu substracție digitală versus CT cu detector multiplu în detectarea malformațiilor arteriovenoase pulmonare. J Vasc Interv Radiol. 2008 Nov;19(11):1582-8. [PMID: 18774307]

Trerotola SO și colab. Embolizare ambulatorie într-o singură ședință pentru malformații arteriovenoase pulmonare. J Vasc Interv Radiol. Octombrie 2009;20(10): 1287-91. [PMID: 19683942]

Medicină complementară și alternativă

Kevin Barrows, medic

41

În Statele Unite, utilizarea medicinei complementare și alternative (CAM) a devenit o practică obișnuită . Pentru a menține o comunicare eficientă între medic și pacient și pentru a asigura o practică clinică responsabilă, este important ca medicii să înțeleagă teoria, practica și dovezile științifice asociate cu aceste abordări terapeutice. Acest capitol prezintă o prezentare generală a patru tratamente de medicină alternativă: medicina naturistă, suplimente alimentare non-plante, acupunctura și medicina minte-corp.

► Informații generale

Institutele *Naționale de Sănătate* (NIH) definesc medicina complementară și alternativă (CAM) ca fiind un grup divers de sisteme, practici și produse de îngrijire a sănătății care nu sunt considerate în prezent parte a medicinei convenționale. Terapiile CAM pot fi utilizate singure ca alternativă la tratamentele convenționale sau în plus față de medicina convențională pentru a trata tulburări și a promova bunăstarea.

NIH a clasificat modalitățile de CAM în cinci categorii principale:

1. Practicile **bazate pe principii biologice** includ fitoterapia, suplimentele alimentare, probioticele, vitaminele, mineralele, anumite diete și practici nutriționale și multe altele.
2. **Medicina energetică** implică utilizarea câmpurilor energetice, cum ar fi schimbările magnetice sau biologice (câmpuri energetice despre care unii cred că înconjoară și pătrund în corpul uman). Exemplele includ Reiki, qigong (pronunțat chikung) și atingerea terapeutică.
3. **Practicile manipulative și de lucru corporal** utilizează manipularea sau mișcarea uneia sau mai multor părți ale corpului (de exemplu, masajul, chiropractica, metoda Feldenkrais și alte sisteme de „lucru corporal").
4. **Medicina minte-corp** folosește diverse tehnici concepute - pentru a îmbunătăți integrarea minții și corpului, cum ar fi biofeedback-ul, meditația, terapia prin artă și muzică, hipnoza și imageria ghidată.
5. **Sistemele holistice** , structurate ca sisteme complete de teorie și practică, au evoluat separat și uneori mai devreme decât abordarea medicală convențională utilizată în Statele Unite. Sisteme precum medicina tradițională orientală, acupunctura, homeopatia, naturopatia, Ayurveda și medicina tibetană utilizează frecvent una sau mai multe dintre metodele menționate mai sus.

Centrele *pentru Controlul și Prevenirea Bolilor* au realizat *Sondajele Naționale de Sănătate prin Interviu* în 2002 și 2007. În sondajul din 2007, un total de 23.300 de adulți americani din diverse populații au fost întrebați dacă utilizează medicină complementară și alternativă (MAC). Aproximativ 38% au raportat că au utilizat o formă de MAC în ultimele 12 luni, o cifră foarte similară cu cea de 36% raportată în 2002. Cele mai frecvente forme de MAC au fost produsele naturale fără vitamine sau minerale (17,7%), care conțin ulei de pește, glucozamină, echinaceea, semințe de in și ginseng; exerciții de respirație profundă (12,7%); meditație (9,4%); metode chiropractice sau osteopatice (8,6%); masaj (8,3%); și yoga (6,1%). Utilizarea MAC a fost mai mare în rândul femeilor, adulților cu vârsta cuprinsă între 30 și 69 de ani, celor cu niveluri de educație mai ridicate, celor care nu trăiesc în sărăcie, locuitorilor din Occident și celor care renunțaseră la fumat. Principalele afecțiuni care i-au determinat pe adulți să utilizeze medicina alternativă și complementară (MAC) au fost similare cu cele observate în majoritatea cabinetelor medicilor generaliști: probleme musculo-scheletice, cum ar fi dureri de spate, gât și articulații. Așa cum s-a observat în 2002, utilizarea MAAC în 2007 a fost probabil legată de numărul de boli și de vizite medicale din cele 12 luni precedente. Majoritatea persoanelor care au utilizat MAAC le-au suprapus cu medicina convențională, presupunând că combinația a fost mai bună decât oricare dintre ele separat. Nu s-a constatat că nemulțumirea față de medicina convențională prezice o utilizare mai mare a MAAC, dar peste 25% dintre adulții americani din sondajul din 2002 au apelat la MAAC deoarece considerau că medicina convențională nu îi poate ajuta. Cheltuielile cu asistența medicală nu au fost chestionate în cadrul *Sondajelor Naționale de Interviu privind Sănătatea* , dar un sondaj național mai mic, realizat prin telefon în 1997, a estimat că publicul american a plătit 36 de miliarde de dolari pentru tratamente MAAC, o mare parte din buzunarele proprii.

În ianuarie 2005, *Institutul de Medicină al Academiilor Naționale* a publicat un raport privind utilizarea medicinei complementare și alternative (CAM) în Statele Unite. Acesta a recomandat „ca școlile de specialiști în domeniul sănătății să includă suficiente informații despre medicina complementară și alternativă (CAM) în programa școlară obișnuită la toate nivelurile, pentru a permite practicienilor autorizați să își consilieze competent pacienții cu privire la aceasta". În plus, în ciuda numărului tot mai mare de pacienți care solicită medicamente alternative, mai puțin de 40% dintre tratamentele alternative...

Utilizarea medicamentelor neconvenționale (MCN) nu este dezvăluită medicilor. Într-un sondaj realizat pe 1.559 de pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, 70% au utilizat MNC și nu și-au informat medicul. Această lipsă de comunicare poate fi periculoasă, deoarece unele tratamente pentru MNC pot interacționa negativ cu medicamentele convenționale.

Finanțarea pentru cercetarea biomedicală în acest domeniu a

crescut odată cu înființarea de către NIH a *Biroului de Medicină Alternativă* în 1992, cu un buget anual de două milioane de dolari. Până în 1998, implicarea sa se extinsese, devenind *Centrul Național pentru Medicină Complementară și Alternativă* . Bugetul său pentru anul fiscal 2008 a fost de 125 de milioane de dolari. Deși unele modalități de medicină complementară și alternativă nu pot fi evaluate cu ușurință folosind studii controlate randomizate , raportul din 2005 al *Institutului de Medicină* recomandă ca tratamentele convenționale și medicina complementară și alternativă să fie supuse unor standarde similare de siguranță și eficacitate.

Barnes PM și colab. Utilizarea medicamentelor complementare și alternative în rândul adulților și copiilor: Statele Unite, 2007. Raportul național de statistică a sănătății CDC numărul 12, decembrie 2008. Disponibil la: http://www.nccam.nih.gov/news/2008

Bishop FL și colab. O analiză sistematică a convingerilor implicate în utilizarea medicinei complementare și alternative. J Health Psychol. 2007 Nov;12(6): 851-67. [PMID: 17956965]

Gardiner P și colab. Factori asociați cu utilizarea suplimentelor alimentare în rândul utilizatorilor de medicamente eliberate pe bază de rețetă. Arch Intern Med. 9 octombrie 2006;166(18):1968-74. [PMID: 17030829]

Institutul de Medicină. Medicină complementară și alternativă în Statele Unite, 2005. Disponibil la: http ://www.nap.edubooks/0309092701/html

MEDICAMENTE DIN HERBOLARIE

Epidemiologie

Timp de mii de ani, plantele au fost folosite în întreaga lume în scopuri medicinale, fiind furnizate de către specialiști tradiționali în plante medicinale care le cultivă, prepară și evaluează potența. Astăzi, majoritatea produselor botanice sunt cultivate comercial, procesate în medii nereglementate și vândute fără prescripție medicală, fără îndrumarea unui profesionist calificat din domeniul sănătății.

Utilizarea plantelor medicinale în Statele Unite a crescut dramatic în ultimul deceniu, deși vânzările s-au stabilizat în ultimii ani. Unul din cinci americani folosește plante medicinale cu un cost anual total care depășește 4 miliarde de dolari, dar mai puțin de jumătate dintre acești oameni discută subiectul cu un profesionist din domeniul sănătății.

Aspecte de reglementare

În 1994, Congresul Statelor Unite a adoptat în unanimitate Legea *privind suplimentele alimentare și educația pentru sănătate.* Această legislație clasifică vitaminele, mineralele, plantele și aminoacizii drept suplimente nutriționale sau alimentare. Conform acestei legi, suplimentele pot fi vândute fără dovezi de siguranță sau eficacitate, atâta timp cât nu se pretinde că sunt utilizate în diagnosticarea, tratamentul, vindecarea sau prevenirea bolilor. Cu toate acestea, producătorii pot face afirmații „structurale și funcționale" conform cărora un produs îmbunătățește o funcție sau o stare normală a corpului, cum ar fi gândirea, starea de spirit sau funcția imunitară. De exemplu, saw palmetto poate fi vândut pentru a susține sănătatea căilor respiratorii.

Asigurarea calității

Anterior, consumatorii nu aveau nicio garanție a calității produselor pe care le cumpărau. Nu puteau fi siguri că planta fusese identificată cu exactitate; că produsul nu conținea contaminare microbiană, pesticide sau metale grele; sau că toate loturile conțineau aceleași ingrediente la aceleași concentrații.

Această lipsă de consecvență a determinat *Institutul de Medicină* să solicite guvernului să implementeze standarde de fabricație îmbunătățite, inclusiv controlul calității suplimentelor, cerințe de etichetare mai precise și o protecție sporită a consumatorilor. În iunie 2007, FDA a anunțat că producătorii de suplimente alimentare trebuie să evalueze identitatea, puritatea, potența și compoziția produselor lor și să raporteze toate evenimentele adverse grave. Aceste noi bune practici de fabricație urmau să fie implementate până în iunie 2010.

Pacienților trebuie să li se recomande să respecte anumite instrucțiuni atunci când iau în considerare utilizarea medicamentelor pe bază de plante (Tabelul 41-1).

► Formulări și standardizare a produselor

Formulările botanice includ lichide (extracte, tincturi , infuzii și decocturi), precum și preparate proaspete, uscate și sub formă de pulbere. Potența produselor botanice variază considerabil în funcție de partea plantei utilizate, de locul în care este cultivată și de variațiile condițiilor de creștere și ale metodelor de preparare.

Pentru a asigura un procent consistent al ingredientelor active principale în toate loturile și denumirile comerciale, au fost dezvoltate extracte standardizate. Cu toate acestea, asigurarea stabilității acestor ingrediente active poate fi o provocare. Într-un studiu privind sunătoarea pentru tulburarea de deficit de atenție cu hiperactivitate (ADHD) la copii, produsul utilizat în studiu a fost retestat la final și s-a constatat că furnizează doar 50% din doza dorită. Comunitatea științifică europeană a jucat un rol semnificativ în producerea și cercetarea extractelor standardizate de înaltă calitate, care conțin cantități consistente de compuși marker (în mod ideal, ingredientele active). Această activitate a condus la înființarea unui fond pentru efectuarea studiilor clinice de fază 2 și fază 3.

3. Calitatea cercetării în acest domeniu se îmbunătățește, dar multe produse pe bază de plante nu au fost evaluate în studii clinice controlate.

Siguranța medicamentelor din plante

Deși multe plante medicinale sunt relativ sigure, unele au efecte toxice semnificative. Produsele botanice în sine pot avea efecte neașteptate, cum ar fi hepatotoxicitatea observată la chaparral și camedrio. Zece din 20 de pacienți cu insuficiență hepatică fulminantă au raportat—

Tabelul 41-1. Recomandări pentru pacienții care utilizează medicamente pe bază de plante.

Comunicare	Discută cu medicul tău despre utilizarea tuturor tratamentelor.
Calitatea produsului	Producătorii nu sunt obligați să prezinte FDA sau oricărei instituții de reglementare dovezi pentru a demonstra siguranța, eficacitatea sau calitatea produsului, dar trebuie să înceapă să facă acest lucru (cel puțin în ceea ce privește efectele adverse) până în 2010.
	Întrebați-vă medicul, farmacistul sau medicul naturist specializat despre - produsele specifice din plante pe care le utilizați.
	Folosește produse standardizate pe bază de plante care să conțină o cantitate specifică de ingrediente active.
	Alegeți formule care au fost evaluate în studii clinice.
	Alegeți formule a căror calitate a fost evaluată independent. Etichetare
	Căutați o sigiliu de aprobare de la o agenție de testare independentă, cum ar fi *Nutritional Products Association* (fosta *Asociație Națională pentru Alimente Nutriționale), NSF International* (fosta *Fundație Națională pentru Salubritate)* sau *ConsumerLab*.
	Trebuie să enumerați denumirile comune și științifice ale plantelor.
	Trebuie să indicați concentrația sau doza plantei, să specificați partea plantei

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

	utilizată pentru fabricarea produsului (de exemplu, frunze sau rădăcini) și să furnizați instrucțiuni privind dozajul și frecvența de utilizare.
	Trebuie menționat că produsul este standardizat pentru a conține o anumită cantitate de ingrediente active.
	Trebuie să specificați metodele utilizate pentru a asigura calitatea produsului.
	Trebuie să indicați numele și adresa producătorului.
	Trebuie să indicați numărul lotului și data de expirare.
	Trebuie să enumerați potențialele efecte secundare și interacțiuni.
Sarcina	
	Puține produse botanice au fost studiate pentru a le evalua siguranța în timpul sarcinii.
	Cereți sfatul medicului dumneavoastră de familie înainte de a utiliza produse pe bază de plante în timpul sarcinii.
Interacțiuni	
	Discută cu medicul tău despre profilul de siguranță și interacțiunile care ar putea apărea la combinarea produselor pe bază de plante și la administrarea de plante plus medicamente.
Raport	
	Raportați orice reacții adverse programului de control al otrăvurilor din statul dumneavoastră sau FDA.

FDA, *Administrația pentru Alimente și Medicamente*.

Doi pacienți trimiși la un serviciu de transplant hepatic în decurs de 21 de luni erau utilizatori recenți sau activi de suplimente cu - potențial hepatotoxic. Planta ma-huang conține efedrină și a fost vândută ca ingredient în multe produse pentru slăbit, precum și într-un agent euforic interzis numit „ecstasy pe bază de plante". Peste 800 de efecte adverse au fost raportate în legătură cu ma-huang, inclusiv moartea extrem de mediatizată a unui jucător de baseball din liga majoră americană în 2003, ceea ce a determinat FDA să retragă de pe piață produsele care conțin efedră. Produsele pe bază de plante pot fi, de asemenea, adulterate cu medicamente eliberate pe bază de rețetă sau contaminate cu substanțe nocive, cum ar fi pesticide sau metale grele. Medicamente eliberate pe bază de rețetă, cum ar fi prednisonul, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), antibioticele și testosteronul, au fost detectate în medicamente de marcă importate din China. În decembrie 2008, FDA a emis un avertisment că 25 de produse pentru slăbit eliberate fără prescripție medicală și online conțineau ingrediente farmaceutice active nedeclarate, cum ar fi sibutramina, care ar putea pune în pericol sănătatea pacientului.

Douăzeci și cinci la sută dintre pacienții care iau medicamente eliberate pe bază de rețetă iau și cel puțin un supliment alimentar non-vitaminic, ceea ce creează un risc de interacțiuni medicamentoase cu plante medicinale sau medicament-supliment. Această cifră crește la 50% în rândul americanilor în vârstă care iau medicamente eliberate pe bază de rețetă. Este adesea dificil de stabilit dacă un efect secundar resimțit de un pacient care ia un supliment alimentar este cauzat de supliment. Medicii ar trebui să efectueze un interviu amănunțit și, dacă este posibil, să obțină o mostră a produsului pentru analize suplimentare, dacă este necesar. Toate reacțiile adverse suspectate ar trebui raportate Programului *Medwatch* al FDA (http://www.fda.gov/medwatch), deși se estimează că mai puțin de 1% sunt raportate efectiv.

Ashar BH și colab. Consilierea pacienților care utilizează suplimente alimentare. Am J Med. 2008 Feb;121(2):91-7. [PMID: 18261493]

Qato DM și colab. Utilizarea medicamentelor eliberate pe bază de rețetă și fără prescripție medicală, precum și a suplimentelor alimentare în rândul adulților în vârstă din Statele Unite. JAMA. 24 decembrie 2008;300(24):2867-78. [PMID: 19109115]

Ulbricht C și colab. Dovezi clinice ale interacțiunilor dintre plante și medicamente: o analiză sistematică realizată de Natural Standard Research Collaborative. Curr Drug Metab. Decembrie 2008;9(10):1062-119. [PMID: 19075623]

► Reviziunea evidenței pentru unele medicamente pe bază de plante

El cuadro 41-2 prezintă las generalidades de algunos medica mentos herbales.

A. Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)*

Sunătoarea este o plantă perenă cu flori galbene , originară din Europa și naturalizată în America de Nord. Este una dintre cele mai vechi plante medicinale din Europa. Majoritatea preparatelor sunt standardizate în ceea ce privește hipericina sau hiperforina. Mecanismele precise de acțiune sunt necunoscute, dar această plantă pare să inhibe recaptarea serotoninei, norepinefrinei și dopaminei în sistemul nervos central. Sunătoarea este bine tolerată. Datele din 35 de studii randomizate, dublu-orb, arată că ratele de abandon și evenimentele adverse la pacienții care au primit extracte *de Hypericum* au fost mai mici decât în cazul antidepresivelor triciclice sau al inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Reacțiile adverse includ tulburări gastrointestinale, fotosensibilitate, dureri de cap ușoare și neliniște. Au fost raportate simptome de sevraj similare cu cele care apar în cazul antidepresivelor farmaceutice; prin urmare, se recomandă reducerea treptată a dozei la întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie să evite utilizarea sunătoarei în combinație cu antidepresive eliberate pe bază de rețetă, deoarece există raportări de cazuri de sindrom serotoninergic. Este important de menționat că sunătoarea este, de asemenea, un inductor puternic al sistemului citocromului P450 (izoenzima CYP3A4), care ar putea reduce concentrațiile sanguine ale medicamentelor metabolizate de acest sistem (de exemplu, alprazolam, etinilestradiol, warfarină, ciclosporină, statine și indinavir). Această plantă poate reduce, de asemenea, concentrațiile serice de medicamente prin creșterea activității sistemului transportor al glicoproteinei P, crescând astfel excreția medicamentului prin mucoasa gastrointestinală.

Tabelul 41-2. Generalități despre unele medicamente pe bază de plante.

	Indicații principale	Doza	Nivel de evidență [1]	Securitate [2]	Interacțiuni; efecte secundare	Comentarii
Echinacea (floarea mov de pajiște)	1. Tratamentul URI 2. Prevenirea URI	500-1000 mg sau 2,5-5 ml de tinctură de 3 ori pe zi	1. B. 2. C.	Yo	Nu se cunosc: erupție cutanată, mâncărime, greață	Evitați utilizarea la pacienții cu tulburări autoimune; evitați utilizarea timp de > 4 săptămâni
Cimicifugă neagră racemosă	Simptome ale menopauzei (bufeuri)	Depinde de formularea medicamentului (Remifemin = 20 mg de două ori pe zi)	B.	Yo		Raportări de cazuri de hepatită , evitarea tratamentului în cazul bolilor hepatice
Usturoi *(Allium sativum)*	1. Hiperlipidemie 2. Hipertensiune arterială 3. Boala coronariană	200-400 mg de 3 ori pe zi	1. C. 2. B. 3. C.	Yo	1. Miros 2. Poate avea activitate antiplachetară	
Ginkgo biloba (EGb 761, GBE)	1. Demență 2. Predare	60 mg de trei ori pe zi	1. B. 2. B.	II.	Poate avea efect anticoagulant	Precauție la subiecții care utilizează anticoagulante; se utilizează cu precauție la cei alergici la urushioli (coajă de mango, sumac otrăvitor, nuci caju)
Ginseng asiatic *(Panax ginseng)*	Energizant, afrodisiac, fertilizant, „tonic”, „ stimulator de energie”, „adaptator”	200-600 mg de extract pe zi; 1-2 g de produs brut	C. Studii multiple, dar puține pentru o indicație specifică	Yo	Rapoartele anterioare privind toxicitatea sunt atribuite adulterării	
Plante din plante Ioan *(Hypericum perforatum)*	1. Depresie: ușoară până la moderată	300 mg de trei ori pe zi	1. A	I (dar cu interacțiuni medicamentoase importante)	Inductor al citocromului P450, care reduce concentrațiile serice ale anumitor medicamente	Reduce concentrația de ciclosporină, inhibitori de protează, contraceptive orale, alprazolam, warfarină, digoxină
Saw Palmetto (*Serenoa repens*)	Hiperplazia benignă de prostată	160 mg de două ori pe zi	B: mic sau deloc	I III, dovezi insuficiente; IV, poate fi dăunător; V, dovezi clare de vătămare	Disconfort gastrointestinal ușor și cefalee (rar)	Niciun efect asupra concentrației de PSA sau dimensiunii prostatei

[1] Nivel de dovezi: A, calitate înaltă, dovezi consistente din studii randomizate sau dovezi copleșitoare din alte surse; B, calitate moderată , dovezi din studii randomizate cu limitări majore sau dovezi foarte puternice din altă sursă; C, calitate scăzută, dovezi din studii observaționale sau studii randomizate cu defecte metodologice grave.

[2.] Siguranță: I, în general sigur; II, relativ sigur; III, dovezi insuficiente; IV, poate fi dăunător; V, dovezi clare de efecte nocive. URI, infecție a căilor respiratorii superioare; GI, gastrointestinal; PSA, antigen specific prostatei.

În ultimii 20 de ani, sunătoarea a fost studiată la mii de pacienți pentru tratamentul depresiei. Majoritatea a peste 60 de studii randomizate controlate, analize sistematice și meta-analize, inclusiv o analiză Cochrane din 2008, arată că sunătoarea este mai eficientă decât placebo, la fel de eficientă ca antidepresivele eliberate pe bază de rețetă pentru tratarea depresiei ușoare până la moderate și are mai puține efecte secundare decât antidepresivele farmaceutice. În plus, un extract standardizat a ajutat la prevenirea recăderii depresive la pacienții care au răspuns inițial la extract.

Kasper S și colab. Tratament de continuare și întreținere pe termen lung cu extract *de Hypericum* WS 5570 după recuperarea dintr-un episod acut de depresie moderată: un studiu pe termen lung, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Nov;18(11):803-813. [PMID: 18694635]

Linde K și colab. Sunătoare pentru depresia majoră. Cochrane Database Syst Rev. Octombrie 2008;(4):CD000448. [PMID: 18843608]

Rahimi R și colab. Eficacitatea și tolerabilitatea *Hypericum perforatum* în tulburarea depresivă majoră în comparație cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei: o meta-analiză. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1 februarie 2009;33(1):118-27. [PMID: 19028540]

Zhou SF și colab. O actualizare privind interacțiunile clinice medicamentoase cu antidepresivul pe bază de plante sunătoare. Curr Drug Metab. 2008 iunie;9(5):394-409. [PMID: 18537576]

Scăzut

Usturoiul este una dintre cele mai populare plante medicinale din Europa și Statele Unite. A fost folosit din cele mai vechi timpuri pentru tratarea bolilor cardiovasculare și infecțioase. *Comisia E a Agenției Federale Germane pentru Sănătate* și *Cooperativa Științifică Europeană pentru Fitoterapie* au aprobat utilizarea sa în tratamentul hiperlipidemiei și aterosclerozei. Usturoiul este disponibil în multe formulări diferite (uscat, pudră, uleiuri). Cea mai frecvent studiată formă este extractul de usturoi deshidratat sub formă de pudră. Multe produse sunt standardizate la un anumit procent de allicină, ingredientul considerat în mod tradițional responsabil pentru mirosul său și o mare parte din beneficiul său

terapeutic, deși multe alte fracțiuni care conțin sulf și alți compuși din usturoi contribuie probabil la efectele sale terapeutice.

Usturoiul este în general bine tolerat și pare sigur pentru utilizare pe termen lung. Pe lângă respirația și mirosul corporal bine-cunoscute, efectele secundare frecvente includ disconfort gastrointestinal, greață și flatulență.

Informațiile privind efectele usturoiului asupra izoenzimelor CYP3A4 ale citocromului P450 sunt inconsistente. Unele preparate cu usturoi care conțin allicină par să inducă activitatea CYP3A4. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu de mici dimensiuni care a arătat o scădere semnificativă a concentrației de saquinavir, un substrat al CYP3A4. Usturoiul are, de asemenea, o oarecare activitate antiplachetară, deci există un risc teoretic de creștere a sângerărilor, în special dacă este administrat împreună cu aspirină, anticoagulante sau AINS. Cu toate acestea, un studiu din 2006 efectuat pe 48 de pacienți care au luat warfarină i-a repartizat aleatoriu să primească extract de usturoi maturat sau placebo timp de 12 săptămâni și nu a arătat nicio creștere a sângerărilor în rândul celor care au luat usturoi. În plus, un studiu din 2008 nu a constatat niciun efect al usturoiului asupra farmacocineticii warfarinei la voluntari sănătoși. Nu s-au observat modificări ale funcției plachetare la voluntarii sănătoși după ingerarea de usturoi crud și ulei de usturoi, dar unii medici recomandă întreruperea administrării de usturoi cu una sau două săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă.

Usturoiul a fost utilizat de mult timp pentru a promova sănătatea cardiovasculară. Au fost propuse mai multe mecanisme pentru efectele sale benefice asupra bolilor cardiovasculare: scăderea - agregării și aderenței plachetare, creșterea fibrinolizei, activitatea antioxidantă, scăderea tensiunii arteriale și scăderea sintezei colesterolului lipoproteinelor cu densitate mică (LDL).

1. Hipertensiune arterială. Conform a două meta-analize din 2008, care au inclus 10 și 11 studii, usturoiul are capacitatea de a produce scăderi semnificative ale tensiunii arteriale la pacienții hipertensivi. Tensiunea sistolică a fost redusă cu 8 până la 16 mmHg, iar presiunea diastolică cu 7 până la 9 mmHg.

2. Hiperlipidemie. Există dovezi contradictorii privind efectul - usturoiului asupra lipidelor din sânge. De exemplu, o meta-analiză a 29 de studii publicate în 2009 a concluzionat că usturoiul reduce semnificativ nivelurile totale de colesterol și trigliceride, dar nu a avut niciun efect asupra colesterolului LDL sau a colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), în timp ce o altă meta-analiză a 13 studii publicate în același an a concluzionat că usturoiul nu are niciun efect asupra niciunui parametru lipidic. O posibilă explicație pentru aceste rezultate inconsistente este lipsa standardizării preparatelor cu usturoi. Printre preparatele sub formă de pudră, conținutul de allicină al mărcilor utilizate în studii variază de până la 230 de ori.

3. Ateroscleroză. Câteva studii de dimensiuni mici și medii au arătat o progresie redusă a plăcii aterosclerotice și o atenuare a - pierderii elasticității vasculare legate de vârstă atunci când se utilizează usturoi. Cu toate acestea, au fost observate limitări metodologice ale acestor studii (de exemplu, acuratețea măsurării plăcii cu ultrasunete).

4. Cancer. Numeroase studii observaționale au sugerat că un consum regulat de usturoi poate reduce riscul de a dezvolta anumite tumori maligne, însă concluziile câtorva studii prospective sunt neclare.

5. Infecții ale tractului respirator superior. O analiză Cochrane din 2009 a găsit cinci studii relevante, dintre care doar unul a fost eligibil pentru analiză. Acest studiu bine conceput, efectuat pe 146 de persoane, a arătat o reducere cu peste 50% a numărului de infecții ale tractului respirator superior în grupul care a luat suplimente de usturoi, iar printre cei care au prezentat infecții, acestea au durat doar o treime din durata anterioară.

Kim JY și colab. Consumul de usturoi și riscul de cancer: o analiză utilizând sistemul de evaluare bazat pe dovezi al Administrației pentru Alimente și Medicamente pentru evaluarea științifică a mențiunilor despre sănătate. Am J Clin Nutr. 2009 ian;89(1):257-64. [PMID: 19056580]

Lissiman E și colab. Usturoi pentru răceala comună. Cochrane Database Syst Rev. 8 iulie 2009;(3):CD006206. [PMID: 19588383]

Reid K și colab. Efectul usturoiului asupra tensiunii arteriale: o analiză sistematică și o meta-analiză. BMC Cardiovasc Disord. 16 iunie 2008;8:13. [PMID: 18554422]

Reinhardt KM și colab. Efectele usturoiului asupra tensiunii arteriale la pacienții cu și fără hipertensiune arterială sistolică: o meta-analiză. Ann Pharmacother. Decembrie 2008;42(12):1766-1771. [PMID: 19017826]

Reinhart KM și colab. Impactul usturoiului asupra parametrilor lipidici: o analiză sistematică și o meta-analiză. Nutr Res Rev. 2009 iunie; 22(1):39-48. [PMID: 19555517]

C. Ginkgo

Frunzele uscate ale arborelui de ginkgo sunt utilizate în scopuri medicinale de mii de ani. Din această plantă au fost izolați mulți compuși cu activitate farmacologică. Flavonoidele au proprietăți antioxidante și de eliminare a radicalilor liberi, iar lactonele terpenice au activitate antagonistă împotriva factorului de activare a plachetelor. În plus, extractele de ginkgo cresc sinteza oxidului nitric și activează anumiți neurotransmițători centrali, inclusiv cei ai sistemului colinergic, ceea ce poate contribui la efectele lor benefice asupra memoriei și cogniției. EGb 761, formularea cea mai studiată, este standardizată pentru a conține 24% glicozide flavonoide și 6% lactone terpenice.

Reacțiile alergice cutanate , tulburările gastrointestinale și durerile de cap apar la mai puțin de 2% dintre pacienți. Există îngrijorări teoretice cu privire la riscul de sângerare crescută din cauza efectului asupra factorului antiplachetar de activare demonstrat *in vitro. Aproape 20 de cazuri de sângerare crescută* au fost raportate la pacienții care au luat ginkgo, dar stabilirea unei relații cauzale a fost dificilă deoarece mulți dintre acești pacienți aveau alți factori de risc, inclusiv vârsta și utilizarea de medicamente precum aspirina, AINS sau warfarina. Trebuie menționat că nu există raportări de complicații hemoragice excesive în studiile clinice și nici nu au fost raportate diferențe în ceea ce privește coagularea, funcția plachetară sau farmacocinetica warfarinei la voluntarii sănătoși. Chiar și așa, ginkgo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tulburări de sângerare sau la cei care iau aspirină.

alto para ellos mismos. Cuanto más pronto se inicie el tratamiento, mejor. Aunque no se han comprobado los beneficios del tratamiento antiviral después de 48 h de iniciada la infección, se debe contemplar como posibilidad cuando el paciente se encuentra hospitalizado.

Acid acetilsalicilic, AINS, warfarină, alte anticoagulante sau alte produse pe bază de plante care ar putea crește riscul de sângerare . Într-un studiu, ginkgo (90 mg/zi) nu a avut efecte adverse asupra farmacocineticii donepezilului (5 mg/zi) atunci când au fost administrate împreună.

Peste 400 de studii din ultimii 30 de ani au explorat capacitatea ginkgo-ului de a îmbunătăți fluxul sanguin în diverse afecțiuni, inclusiv tulburări de memorie, demența, bolile vasculare periferice, fenomenul Raynaud, migrena și răul acut de munte. *Comisia germană E* a aprobat o formă standardizată de extract de frunze de ginkgo (RGb 761) pentru tratamentul deficiențelor cognitive și al claudicației intermitente .

1. Funcția cognitivă. O analiză Cochrane din 2009 a concluzionat că utilizarea *Ginkgo biloba* pare sigură, dar dovezile că oferă beneficii clinice pentru persoanele cu demență sau deficiențe cognitive sunt inconsistente. Studiile timpurii care au evaluat eficacitatea ginkgo asupra funcției cognitive la vârstnici au arătat o îmbunătățire modestă în comparație cu placebo. Cel mai lung dintre aceste studii (1 an) a arătat stabilizarea abilităților cognitive și funcționale la 309 pacienți cu demență tratați cu EGb 761, comparativ cu placebo, fără nicio diferență în ceea ce privește rezultatele adverse. Un studiu randomizat, controlat, dublu-orb, efectuat pe 118 persoane în vârstă cu vârsta de 85 de ani și peste (când s-a luat în considerare aderența la tratament), un studiu amplu (*n* = 400) de control, randomizat, dublu-orb, din 2007 și un studiu mic (*n* = 60) de control, randomizat, dublu-orb, au concluzionat că dozele mici de *Ginkgo biloba* sunt echivalente cu dozele mici de donepezil la pacienții cu vârsta cuprinsă între 50 și 80 de ani cu demență ușoară până la moderată. O analiză din 2009 a constatat dovezi consistente ale beneficiilor pentru anumite funcții cognitive (de exemplu, memoria verbală și nonverbală pe termen lung, atenția selectivă și unele procese executive). Pe de altă parte, o analiză sistematică din 2007 a concluzionat că ginkgo nu produce beneficii previzibile și semnificative clinic la pacienții cu demență, iar un studiu bine conceput, sponsorizat de NIH, a arătat, de asemenea, că ginkgo (EGb 721, 120 mg zilnic, pe cale orală) nu a prevenit demența la peste 3.000 de subiecți vârstnici cu insuficiență cognitivă normală sau ușoară, care au fost urmăriți timp de o medie de șase ani. O analiză ulterioară a aceluiași studiu arată, de asemenea, o lipsă de prevenire a declinului cognitiv prin utilizarea ginkgo.

2. Claudicație. Ginkgo a fost, de asemenea, evaluat pentru efectul său asupra claudicației intermitente. O meta-analiză a nouă studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate pe pacienți tratați cu EGb 761 a arătat un efect terapeutic modest asupra creșterii distanței de mers fără durere în favoarea ginkgo comparativ cu placebo. O analiză Cochrane din 2009 a 14 studii randomizate, controlate, a concluzionat că beneficiul distanței de mers cu ginkgo (64,5 metri pe o bandă de alergare) a fost de semnificație statistică marginală și relevanță clinică discutabilă.

3. Alte afecțiuni. Nu există suficiente cercetări pentru a trage concluzii despre eficacitatea ginkgo în tratarea răului acut de munte, a fenomenului Raynaud sau a mialgiei .

DeKosky ST și colab. *Ginkgo biloba* pentru prevenirea demenței: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2008 Nov;300(19): 2253-62. [PMID: 19017911]

Dodge HH și colab. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, privind utilizarea *Ginkgo biloba* pentru prevenirea declinului cognitiv. Neurology. 6 mai 2008;70(19 Pt2):1809-17. [PMID: 18305231]

Gardner CD și colab. Efectul *Ginkgo biloba* (EGb 761) asupra timpului de mers pe bandă la adulții cu boală arterială periferică: un studiu clinic randomizat. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2008 iul.-aug.;28(4):258-65. [PMID: 18628657]

Kaschel R. *Ginkgo biloba:* specificitatea îmbunătățirii neuropsihologice - o analiză selectivă în căutarea efectelor diferențiale. Hum Psychopharmacol. Iulie 2009;24(5):345-70. [PMID: 19551805]

Snitz BE și colab. Cercetătorii studiului Ginkgo Evaluation of Memory (GEM). *Ginkgo biloba* pentru prevenirea declinului cognitiv la adulții în vârstă: un studiu randomizat. JAMA. 23 decembrie 2009; 302(24):2663-70. [PMID: 20040554]

D. Equinácea

Genul *Echinacea* își are originea în estul Americii de Nord, iar aceste plante au fost utilizate pe scară largă de către nativii americani, primii coloniști și medicii americani eclectici. Astăzi, rămâne populară, fiind utilizată în principal pentru prevenirea și tratarea infecțiilor respiratorii superioare. În special, trei specii (*E. purpurea, E. angustifolia* și *E. pallida)* sunt utilizate în scop medicinal. Preparatele sunt făcute din rădăcini, părțile aeriene ale plantei (tulpini, frunze și flori) sau o combinație a acestora. Sunt disponibile multe forme fără prescripție medicală, inclusiv capsule, suc proaspăt presat, tincturi și ceaiuri. Diferențele de specii, condițiile de creștere, părțile plantelor utilizate și procedurile de extracție pot duce la variații ale compoziției chimice și ale activității biologice. Au fost identificate mai multe ingrediente active, în special alcamide. Zeci de studii *in vitro* , pe animale și oameni arată că *Echinacea* stimulează sistemul imunitar. Această plantă este în general bine tolerată, dar nu ar trebui utilizată de persoanele alergice la membrii familiei Asteraceae (de exemplu, ambrozie, margarete, gălbenele) și poate exista o incidență mai mare a reacțiilor alergice la pacienții atopici. Unii experți consideră că echinaceea este contraindicată la persoanele cu boli autoimune din cauza riscului teoretic de stimulare imunitară.

În ultimii patru ani, două meta-analize și o analiză Cochrane au examinat zeci de studii privind preparatele de echinaceea pentru tratamentul și prevenirea infecțiilor tractului respirator superior. Analiza Cochrane a concluzionat că: 1) există unele dovezi că preparatele pe bază de echinaceea *pot* fi eficiente pentru tratamentul precoce al răcelilor la adulți; 2) beneficiile preparatelor din alte specii de echinaceea și utilizarea profilactică a echinaceei nu au fost investigate în mod adecvat; și 3) preparatele de echinaceea evaluate în studiile clinice variază considerabil. O meta-analiză mai amplă a 14 studii a concluzionat că preparatele de echinaceea reduc probabilitatea ca o persoană să răcească cu 58% și reduc durata răcelii cu 1,4 zile. O meta-analiză mai mică, care a inclus doar trei studii privind infecțiile tractului respirator superior induse experimental,

a constatat că probabilitatea de a dezvolta o răceală clinică a fost cu 55% mai mare la pacienții tratați cu placebo decât la cei tratați cu echinacee. Unul dintre studiile incluse în această meta-analiză a fost un studiu bine conceput din 2005, care a investigat trei preparate diferite de rădăcină de *E. augustifolia* pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor retrovirale induse de laborator . Patru sute treizeci și șapte de voluntari au fost repartizați aleatoriu să primească fie profilaxie (începând cu șapte zile înainte de expunerea la rinovirus), fie tratament (din momentul expunerii) cu unul dintre cele trei preparate de echinaceea. Nu s-au observat efecte semnificative statistic asupra ratelor de infecție sau a severității simptomelor la pacienții care au luat produsul pe bază de plante. Echinaceea utilizată în acest studiu a fost bine caracterizată, dar mulți clinicieni consideră că doza utilizată este mult mai mică decât cea utilizată în practica clinică.

Linde K și colab. Echinacea pentru prevenirea și tratarea răcelii comune. Cochrane Database Syst Rev. 25 ianuarie 2006;(1):CD000530. [PMID: 16437427]
Schoop R și colab. Echinacea în prevenirea răcelilor induse de rinovirus: o meta-analiză. Clin Ther. 2006 Feb;28(2):174-83. [PMID: 16678640]
Shah SA și colab. Evaluarea Echinaceei pentru prevenirea și tratamentul răcelii comune: o meta-analiză. Lancet Infect Dis. Iulie 2007;7(7): 473-80. [PMID: 17597571]
Woelkart K și colab. Echinacea pentru prevenirea și tratarea răcelii comune. Planta Med. Ianuarie 2008;74(6):633-37. [PMID: 18186015]

SUPLIMENTE DIETETICE

Vânzările de suplimente alimentare au crescut considerabil în ultimii 10 ani. *Legea privind educația pentru sănătate în ceea ce privește suplimentele alimentare* din 1994 a permis producătorilor să vândă suplimente alimentare direct publicului, fără aprobarea sau supravegherea FDA. Există rapoarte despre adulterare și contaminare, dar amploarea problemei este necunoscută. În plus, există mai multe rapoarte conform cărora doza imprimată pe etichetă diferă de doza reală conținută. (Consultați secțiunea despre medicamentele din plante de mai sus pentru mai multe detalii despre aspectele de reglementare și asigurarea calității, precum și despre recomandările pe care pacienții trebuie să le urmeze atunci când achiziționează aceste produse.) Tabelul 41-3 prezintă o prezentare generală a unor suplimente alimentare utilizate în mod obișnuit în Statele Unite în prezent.

► Glucozamină și condroitină

Glucozamina și condroitina au fost utilizate în Europa, singure și în combinație, pentru tratarea osteoartritei încă din anii 1980. Glucozamina este un aminomonozaharid sintetizat de condrocite care servește drept substrat pentru formarea cartilajului . Preparatele comerciale sunt derivate din cochilii de crustacee. Pe lângă faptul că oferă suport structural, are și activitate antiinflamatorie. Glucozamina administrată oral este bine tolerată și nu crește nivelurile serice de glucoză la om. Există raportări de cazuri de creștere a raporturilor internaționale normalizate (INR) la pacienții care iau warfarină și ingerează glucozamină. Există, de asemenea, un risc teoretic de reacții alergice în rândul pacienților cu alergii la crustacee. Se recomandă un tratament de probă de patru până la șase luni.

Condroitina este un glicozaminoglican prezent în matricea cartilajului care ajută la menținerea vâscozității lichidului sinovial, inhibă enzimele care degradează cartilajul și stimulează repararea acestuia. Condroitina este extrasă din țesuturi bovine, cum ar fi traheea bovină. Este bine tolerată și nu are interacțiuni medicamentoase semnificative, deși, datorită similarității sale structurale cu heparina, mulți medici au remarcat riscul teoretic al combinării condroitinei cu warfarina.

Două meta-analize și o analiză Cochrane din 2005 a 20 de studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au implicat peste 2.570 de pacienți cu osteoartrită, susțin utilizarea glucozaminei (sau a glucozaminei și condroitinei) în tratamentul durerii cauzate

Cuadro 41-3. Sinopsis de algunos complementos dietéticos.

	Indicaciones principales	Dosis	Nivel de evidencia[1]	Seguridad[2]	Interacciones; efectos colaterales	Comentarios
Melatonina	1. Insomnio 2. Descompensación horaria	0.1-5 mg	1. B 2. A	I	Ninguna	
Aceite de pescado	1. Cardiopatía coronaria 2. Hipertrigliceridemia 3. Insuficiencia cardiaca 4. Hipertensión	Pescado 2/semana para salud general (300500 EPA más DHA), Ácidos grasos omega-3 1 g/día para enfermedad cardiaca, 3-4 g/ día para triglicéridos	1. A 2. A 3. B 4. A	I I I	Riesgo teórico de hemorragia con dosis altas	
Sulfato de glucosa- mina y condroitina	Artrosis (rodilla)	Glucosamina 500 mg tres veces al día; condroi-tina 400 mg tres veces al día	A	I	Ninguna notificada; informes raros de estreñimiento, diarrea, somnolencia	Resistencia a insulina no observada en estudios clínicos

[1]Nivel de evidencia: A, alta calidad: evidencia consistente de estudios con asignación al azar o evidencia abrumadora de otras fuentes; B, calidad moderada: evidencia de estudios con asignación al azar con limitaciones importantes o evidencia muy fuerte de alguna otra forma; C, baja calidad: evidencia de estudios por observación o estudios con asignación al azar con defectos metodológicos graves.

[2]Seguridad: I, en general seguro; II, relativamente seguro; III, evidencia insuficiente; IV, puede ser nocivo; V, evidencia clara de daño. DHA, ácido docosahexaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico.

de osteoartrita genunchiului. Cu toate acestea, analiza Cochrane a identificat eficacitatea doar în studiile care au utilizat o formulă specifică de glucozamină disponibilă comercial, administrată o dată pe zi. Analiza cuprinzătoare din 2008 a ghidurilor de tratament publicate pentru osteoartrită *realizată de Osteoarthritis Research Society International* a concluzionat, de asemenea, că tratamentul cu glucozamină, sulfat de condroitină sau ambele poate produce beneficii simptomatice. Studiul European *GUIDE (Glucosamine Unum in Die Efficacy) din 2007* a evaluat formularea disponibilă comercial, administrată o dată pe zi (menționată anterior în analiza Cochrane) a sulfatului de glucozamină cristalin și a constatat că, după șase luni, aceasta a fost mai eficientă decât placebo în ameliorarea simptomelor osteoartritei genunchiului. Studiul GAIT (*Glucosamine/Condroitin Arthritis Intervention*) din 2006, extrem de mediatizat, a fost un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, în care au fost repartizate aleatoriu 1.583 de persoane pentru a primi clorhidrat de glucozamină, sulfat de condroitină, clorhidrat de glucozamină plus sulfat de condroitină, celecoxib sau placebo.

S-a concluzionat că glucozamina și condroitina, singure sau în combinație, nu au fost eficiente, cu excepția subgrupului de pacienți cu durere moderată până la severă. Generalizabilitatea acestor rezultate poate fi limitată de faptul că s-a utilizat clorhidrat de glucozamină (în loc de sarea sulfat, care este utilizată mult mai frecvent). În plus, rata ridicată de răspuns la placebo (60%) pune la îndoială semnificația clinică a superiorității statistice a celecoxibului (70%) față de glucozamină și condroitin (66,5%).

din 2008 *a Societății Internaționale de Cercetare a Osteoartritelor,* descrisă anterior, a concluzionat că sulfatul de condroitină și sulfatul de glucozamină ar putea avea efecte de modificare a structurii. De fapt, o revizuire sistematică din 2009 a concluzionat că glucozamina a fost eficientă în încetinirea progresiei , dar a menționat că magnitudinea efectului a fost mică, iar semnificația clinică a fost necunoscută. Dovezi suplimentare provin dintr-o meta-analiză din 2010 care a inclus șase studii randomizate, cu grupuri de control. Aceasta a concluzionat că sulfatul de glucozamină încetinește semnificativ rata de progresie a îngustării spațiului articular după trei ani de utilizare, iar condroitina după doi ani. Un studiu de urmărire mai mic, ulterior studiului GAIT din 2006, a evaluat îngustarea spațiului articular la un subgrup de pacienți care au continuat tratamentul cu glucozamină și condroitină (singure sau în combinație), celecoxib sau placebo. Niciunul dintre grupuri nu a diferit de grupul placebo în ceea ce privește reducerea ratei de îngustare a spațiului articular. Cu toate acestea, o îngustare a spațiului articular mai lentă decât se aștepta a stârnit noi îngrijorări cu privire la această concluzie. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de doi ani, realizat în 2009 cu 622 de pacienți care au luat doar sulfat de condroitină, a arătat o scădere semnificativă a ratei de îngustare a spațiului articular.

În concluzie, literatura clinică sugerează: 1) că sulfatul de glucozamină, cu sau fără condroitină, este probabil eficient în reducerea durerii osteoartritei; 2) că condroitina administrată singură poate reduce durerea în osteoartrite, dar dovezile sunt mai puțin robuste decât în cazul glucozaminei; 3) că atât glucozamina, cât și condroitina sunt bine tolerate, sigure și au mai puține efecte secundare decât AINS; 4) că glucozamina administrată singură sau în combinație cu condroitină poate încetini progresia osteoartritei; și 5) că condroitina administrată singură poate încetini progresia - osteoartritei, dar există mai puține dovezi decât în cazul glucozaminei administrate singură.

Black C și colab. Eficacitatea clinică a suplimentelor de glucozamină și condroitină în încetinirea sau oprirea progresiei osteoartritei genunchiului: o analiză sistematică și o evaluare economică. Health Technol Assess. 2009 Nov;13(52):1-148. [PMID: 19903416]

Clegg DO și colab. Glucozamină, sulfat de condroitină și cele două în combinație pentru osteoartrita dureroasă a genunchiului. N Engl J Med. 23 februarie 2006; 354(8):795-808. [PMID: 16495392]

Herrero-Beaumont G și colab. Sulfatul de glucozamină în tratamentul simptomelor osteoartritei genunchiului: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, utilizând acetaminofenul ca și comparator secundar. Arthritis Rheum. 2007 Feb;56(2):555-67. [PMID: 17265490]

Lee YH și colab. Efectul glucozaminei sau sulfatului de condroitină asupra - progresiei artritei osteoartrice: o meta-analiză. Rheumatol Int. 2010 ian;30(3): 357-63. [PMID: 19544061]

Sawitzke AD și colab. Efectul glucozaminei și/sau al sulfatului de condroitină asupra progresiei osteoartritei genunchiului: un raport din studiul de intervenție artritică cu glucozamină/condroitină. Arthritis Rheum. 2008 sept.;58(10):3183-91. [PMID: 18821708]

Zhang W și colab. Recomandările OARSI pentru gestionarea osteoartritei șoldului și genunchiului, Partea a II-a: Ghiduri OARSI bazate pe dovezi, consensuale de experți. Osteoartrită cartilaj. 2008 Feb;16(2):137-62. [PMID: 18279766]

► Ulei de pește

Interesul pentru uleiul de pește a început acum 30 de ani, când s-a descoperit că populația inuită din Groenlanda avea rate scăzute de boli coronariene (CHD *),* în ciuda unei diete bogate în grăsimi. S-a constatat că această protecție provenea din acizii grași omega-3, acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), găsiți în peștele consumat de inuiți. Mecanisme multiple explică probabil efectele benefice ale acizilor grași omega-3 pentru prevenirea primară și secundară a bolilor de inimă. Aceste mecanisme includ reducerea nivelului de trigliceride, a tensiunii arteriale, a coagulării sângelui, a aritmiilor, a formării plăcii aterosclerotice și îmbunătățirea funcției arteriale și endoteliale. Suplimentele de ulei de pește au puține efecte secundare; cele mai frecvente sunt gastrointestinale (greață, disconfort gastrointestinal, halitoză, scaune uleioase). Unele persoane prezintă o ușoară creștere (până la 5%) a nivelului de colesterol LDL, posibil din cauza unei creșteri a dimensiunii și abundenței particulelor LDL. Poate exista o creștere și mai mică a colesterolului HDL. Există un risc teoretic de sângerare crescută în rândul pacienților care iau medicamente anticoagulante sau antiplachetare din cauza efectelor antiplachetare ale uleiului de pește. Cu toate acestea, cercetările care explorează efectul aportului suplimentar de ulei de pește asupra INR-ului pacienților care iau warfarină au generat date contradictorii. Absorbția uleiului de pește este probabil redusă la persoanele care iau și orlistat.

Suplimentele de ulei de pește sunt disponibile fără prescripție medicală și trebuie dozate în funcție de conținutul lor de EPA și acid docosahexaenoic.

1. Boala coronariană. Dovezile provenite din multiple studii observaționale la scară largă și studii clinice randomizate controlate care au implicat sute de mii de pacienți indică faptul că consumul de suplimente de pește sau ulei de pește (sau ambele) care conțin acizii grași omega-3 EPA și DHA este eficient în prevenirea secundară și, probabil, și primară a bolilor coronariene. Unul dintre cele mai impresionante studii de prevenție secundară a fost *studiul GISSI-Prevenzione din 1999,* care a arătat o scădere semnificativă a morții subite cardiace, a mortalității cardiovasculare totale și a mortalității generale. Revizuiri sistematice și meta-analize mai recente concluzionează, de asemenea, că există un beneficiu în prevenirea și mortalitatea prin boli coronariene. Două din trei studii clinice randomizate controlate arată o scădere a progresiei aterosclerozei.

Asociația Americană a Inimii recomandă 1 g zilnic de acizi grași omega-3 pentru persoanele cu boli coronariene și 500 mg zilnic pentru cele fără această boală.

2. Hipertrigliceridemie. Zeci de studii clinice au demonstrat beneficiul uleiului de pește în reducerea trigliceridelor serice, iar o meta-analiză a 21 de studii a ajuns la aceeași concluzie. Majoritatea analizelor sunt, de asemenea, de acord că există o relație liniară doză-răspuns. Efectele benefice pot fi obținute cu doze de până la 2 g de acizi grași omega-3 pe zi. O doză zilnică de 4 g poate reduce nivelurile de trigliceride cu 25 până la 40%. Studiile au examinat, de asemenea, combinația dintre o statină și ulei de pește, care a arătat un beneficiu suplimentar în profilurile lipidice. Există o formulă de ulei de pește aprobată de FDA, disponibilă comercial, pentru utilizare la pacienții cu hipertrigliceridemie. *Asociația Americană a Inimii* recomandă ca persoanele cu hipertrigliceridemie să consume zilnic 2 până la 4 g de acizi grași omega-3.

3. Insuficiență cardiacă. Există un studiu clinic amplu și două studii epidemiologice ample care sugerează că uleiul de pește este benefic pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Studiul GISSI-HF *(* insuficiență cardiacă) a fost un studiu foarte amplu (n = 6.975) randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a investigat efectul suplimentării cu ulei de pește la pacienții cu insuficiență cardiacă. Rezultatele arată că tratamentul a fost bine tolerat și că au existat reduceri semnificative ale mortalității din orice cauză și ale spitalizării cardiovasculare în grupul experimental. Alte două studii clinice randomizate, controlate cu placebo, au raportat că suplimentarea cu ulei de pește la pacienții cu insuficiență cardiacă reduce factorul de necroză tumorală (TNF), ajută la prevenirea cașexiei cardiace și îmbunătățește vasodilatația dependentă de endoteliu.

4. Hipertensiune arterială. Trei meta-analize separate, dintre care cea mai mare a inclus 36 de studii randomizate, au concluzionat că suplimentarea cu ulei de pește, în special în doze mari, reduce semnificativ tensiunea arterială în cantități mici (presiunea sistolică cu 3 până la 6 mmHg și presiunea diastolică cu 2 până la 4 mmHg). Un alt studiu randomizat a arătat că consumul de ulei de pește a sporit beneficiile de scădere a tensiunii arteriale ale pierderii în greutate.

5. Alte afecțiuni. Suplimentarea cu ulei de pește este investigată pentru tratamentul multor alte afecțiuni , inclusiv artrita reumatoidă, boala inflamatorie intestinală, fibroza chistică, boala renală cronică, diabetul zaharat, obezitatea, demența, depresia, tulburarea bipolară și tulburarea de deficit de atenție și hiperactivitate.

Eslick GD și colab. Beneficiile suplimentării cu ulei de pește în hiperlipidemie: o analiză sistematică și o meta-analiză. Int J Cardiol. 24 iulie 2009;136(1): 4-16. [PMID: 18774613]

Investigatorii GISSI-HF; Tavazzi L și colab. Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (studiul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet. Octombrie 2008; 372(9645):1223-30. [PMID: 18757090]

Lee JH și colab. Acizi grași Omega-3 pentru cardioprotecție. Mayo Clin Proc. 2008 Mar;83(3):324-32. [PMID: 18316000]

Saremi A și colab. Utilitatea acizilor grași omega-3 în bolile cardiovasculare. Am J Ther. 2009 sept.-oct.;16(5):421-36. [PMID: 19092647]

► Melatonină

Melatonina (*N* -acetil-5-metoxitriptamina) este un hormon sintetizat de glanda pineală din aminoacidul triptofan. Aceasta este eliberată în fluxul sanguin conform unui ritm circadian influențat de lumina ambientală. Concentrațiile serice la om variază de 10 până la 20 de ori pe parcursul a 24 de ore, de la un nivel scăzut de 2 până la 10 pg/ml în timpul zilei până la un nivel ridicat de 100 până la 200 pg/ml noaptea. La mamifere au fost identificați trei receptori de melatonină: MT1, MT2 și MT3. Se pare că MT1 și MT2 reglează ciclul circadian somn-veghe. (Ramelteon, un agonist selectiv al receptorilor MT1 și MT2, a fost aprobat de FDA în 2005 pentru tratamentul insomniei.) Dozele fiziologice mici de melatonină (0,1 până la 0,5 mg) s-au dovedit a reduce timpul până la instalarea somnului, a crește durata somnului și a reduce oboseala din timpul zilei. Unii experți consideră că dozele de melatonină disponibile comercial (1 până la 10 mg) sunt mai mari decât este necesar și cresc concentrațiile plasmatice la niveluri de 3 până la 60 de ori mai mari decât vârfurile normale. Prin urmare, doza inițială recomandată este de 0,1 până la 0,5 mg. Melatonina este în general considerată sigură. Cu toate acestea, se recomandă prudență în cazul utilizării prelungite la pacienții cu depresie; un studiu a arătat o exacerbare ușoară a simptomelor depresive la vârstnici. Există raportări izolate ale efectelor variabile ale melatoninei asupra INR-ului pacienților care iau warfarină, dar validitatea acestei relații este necunoscută. Reacțiile adverse precum oboseala, somnolența, durerile de cap, amețelile și iritabilitatea nu sunt raportate mai frecvent decât în cazul placebo.

1. Insomnie. Există cel puțin cinci meta-analize ale numeroaselor studii clinice cu melatonină. Concluziile sunt mixte, dar în general sugerează eficacitatea acesteia. O meta-analiză din 2005 a 17 studii clinice efectuate pe 284 de subiecți a concluzionat că melatonina a fost eficientă în reducerea timpului necesar pentru adormire și în creșterea timpului petrecut în somn. Autorii au concluzionat că melatonina exogenă a fost utilă în tratarea insomniei, în special la vârstnici și la persoanele cu niveluri scăzute de melatonină nocturnă. Un *raport al panelului de informații științifice* al NIH din același an a concluzionat, de asemenea, că melatonina a fost eficientă în tratarea insomniei cronice la subgrupuri ale populației adulte.

O altă meta-analiză din 2005, care a inclus doar studii privind tulburările de somn primare (adică a exclus tulburarea de călătorie prelungită cu avionul și tulburarea de muncă în ture), a raportat rezultate mixte. Melatonina a produs o latență semnificativ mai scurtă la debutul somnului, dar autorii nu au considerat că acest lucru are semnificație clinică. Cu toate acestea, o analiză secundară a unei subpopulații cu sindrom de somn în fază tardivă a relevat o scădere a latenței la debutul somnului, semnificativă clinic și statistic. O meta-analiză din 2009 a nouă studii care au implicat 183 de persoane cu dizabilități intelectuale a arătat că melatonina scade latența somnului, crește durata totală a somnului și reduce numărul de treziri nocturne. Un studiu interesant efectuat pe 189 de rezidenți olandezi vârstnici din 12 unități de îngrijire de grup a arătat că melatonina nocturnă (2,5 mg) combinată cu lumină puternică în timpul zilei a produs îmbunătățiri modeste ale funcției cognitive și non-cognitive. S-a observat că melatonina are efecte adverse ușoare asupra stării de spirit atunci când este utilizată singură la aceste persoane în vârstă, dar astfel de efecte nu au fost observate atunci când melatonina a fost utilizată în combinație cu lumină puternică.

2. Tulburare de călătorie prelungită cu avionul. O analiză Cochrane a 10 studii randomizate, controlate cu placebo, care au examinat eficacitatea melatoninei pentru tulburarea de călătorie prelungită cu avionul, a concluzionat că aceasta este extrem de eficientă în prevenirea sau reducerea acesteia. Academia *Americană de Medicină a Somnului* concluzionează, de asemenea, că dovezile

privind eficacitatea melatoninei în tulburarea de călătorie cu avionul sunt „suficient de susținătoare".

3. Utilizare perioperatorie. În trei studii, melatonina a fost utilizată în perioada perioperatorie. Într-un studiu care a examinat calitatea somnului la 121 de pacienți după colecistectomia laparoscopică, melatonina nu a oferit niciun beneficiu. În alte două studii, fiecare cu 40 de pacienți și ambele din același grup de studiu , melatonina a fost examinată nu pentru efectul său asupra somnului, ci mai degrabă asupra durerii și anxietății la pacienții supuși unor proceduri chirurgicale. Ambele studii au raportat o analgezie îmbunătățită și o anxietate redusă.

4. Alte tulburări. Un singur studiu de mici dimensiuni, randomizat, controlat cu placebo, efectuat pe pacienți cu hemodializă, a arătat o îmbunătățire a mai multor parametri ai somnului. În mod similar , un studiu de mici dimensiuni, randomizat, controlat cu placebo, privind melatonina la pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică a arătat beneficii ale somnului fără o creștere a somnolenței diurne.

Brzezinski A și colab. Efectele melatoninei exogene asupra somnului: o meta- - analiză. Sleep Med Rev. 2005 Feb;9(1):41-50. [PMID: 15649737]

Riemersa-van der Lek RF și colab. Efectul luminii puternice și al melatoninei asupra funcției cognitive și non-cognitive la rezidenții vârstnici ai unităților de îngrijire de grup: un studiu controlat randomizat. JAMA. 11 iunie 2008;299(22):2642-55. [PMID: 18544724]

Sack RL și colab. Tulburări de somn legate de ritmul circadian: partea I, principii de bază, munca în ture și tulburări de decalaj orar. O recenzie a Academiei Americane de Medicină a Somnului. Sleep. 1 noiembrie 2007; 30(11):1460-83. [PMID: 18041480]

ACUPUNCTURĂ

Acupunctura este o modalitate utilizată în cadrul sistemului mai larg al Medicinei Tradiționale Chineze (MTC). În acupunctură, punctele anatomice de pe suprafața corpului sunt stimulate folosind diverse tehnici, adesea cu ace, pentru a trata bolile și a promova sănătatea. Este studiată și practicată pe larg ca parte a tradițiilor medicale antice din China, Japonia, Coreea și alte țări. Teoria medicală orientală descrie o energie vitală numită *Qi (sau Qi)* care circulă în corp de-a lungul a 12 căi numite meridiane. Boala apare atunci când fluxul de *Qi* în corp este dezechilibrat. Fiecare meridian este numit după un anumit organ. Pe lângă descrierea structurii și funcției organului în sine, numele meridianului reflectă și o funcție energetică mai largă în cadrul MTC.

► Mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune al acupuncturii nu este pe deplin înțeles, dar efectele fiziologice pot fi măsurate atunci când punctele de acupunctură sunt stimulate, cum ar fi eliberarea de endorfine și enkefaline. Studiile RMN funcționale arată că diferite zone ale creierului sunt activate și dezactivate în timpul introducerii acului.

Stux G și colab. (editori). *Bazele acupuncturii,* ediția a 5-a. Springer, 2003.

Formare, licențiere și reglementare

În Statele Unite, pregătirea standard în acupunctură pentru persoanele care nu sunt medici include un program de masterat de patru ani (2.500 de ore) acreditat de *Comisia de Acreditare pentru Acupunctură și Medicină Orientală* . Pentru a deveni acupuncturist licențiat, trebuie să promovezi un examen național și adesea și un examen de stat. Deși multe state nu impun medicilor să obțină o pregătire suplimentară, aproape toate necesită un minim de 200 de ore de pregătire într-un program acreditat. În prezent, există aproximativ 18.000 de acupuncturisti licențiați și 3.000 de acupuncturisti medicali în Statele Unite. În 22 din cele 43 de state care licențiază, înregistrează sau certifică acupuncturiști, aceștia au permisiunea de a practica independent.

► Practică clinică

În Statele Unite și Europa, medicii instruiți în medicina orientală efectuează un interviu cuprinzător, o inspecție și un examen fizic în timpul consultației inițiale. Examinarea include palparea abdomenului și a punctelor de acupunctură, examinarea limbii pentru a evalua culoarea, forma și aspectul acesteia și palparea pulsului la încheietura mâinii și a trei locuri diferite de pe ambele brațe pentru a determina caracteristicile, ritmul și amplitudinea acesteia. În acupunctura clasică, fiecare pacient este considerat a avea un set unic de semne și simptome. Aceasta înseamnă că 10 pacienți care prezintă migrene pot primi 10 diagnostice diferite și tot atâtea tratamente diferite. Deoarece acupunctura este doar o parte a unui sistem cuprinzător, pacienților li se prescriu adesea și medicamente chinezești pe bază de plante, consiliere nutrițională, sfaturi privind stilul de viață și recomandări de exerciții fizice. Practicienii în stil occidental efectuează un examen convențional și încorporează diverse elemente ale medicinei orientale, în funcție de profunzimea pregătirii lor. Tratamentul implică de obicei o combinație fixă de puncte de acupunctură pentru un scop specific.

teórica; 2) 20 h de contacto con un mentor aprobado por dicho instituto, 50 sesiones con pacientes/clientes y presentaciones de casos en conferencias, y 3) presentación exitosa de un examen escrito de certificación. También existe el requerimiento de educación continua.

Tratamentul implică de obicei introducerea a patru până la 15 ace în punctele de acupunctură selectate timp de 10 până la 30 de minute, deși unele școli lasă acele la locul lor doar câteva secunde până la câteva minute. Toată acupunctura se efectuează cu ace subțiri, solide, sterile, de unică folosință, din oțel inoxidabil, care sunt stimulate manual, electric sau cu căldură. Consultațiile ulterioare durează 20 până la 45 de minute. Un tratament constă de obicei în vizite săptămânale sau de două ori pe săptămână timp de patru până la 10 săptămâni, urmate de vizite mai puțin frecvente pe măsură ce afecțiunea se ameliorează.

► Evenimente adverse

Practica actuală a acupuncturii în Statele Unite și Europa este asociată cu o incidență foarte scăzută a evenimentelor adverse (doar 1 din 10.000 până la 1 din 100.000 de inserții de ace). Reacții precum presincopa, sincopa și somnolența sunt ușor de prevenit dacă pacientul este ținut întins pe masă, monitorizat în timpul primei vizite și lăsat să rămână în cabinet până când își recapătă un nivel normal de conștiență. Complicațiile grave raportate în ultimii 30 de ani sunt foarte rare.

► Utilizări clinice ale acupuncturii

În ultimii 20 de ani, au fost publicate peste 1.000 de recenzii în limba engleză despre utilizarea clinică a acupuncturii la om, multe abordând provocarea de a proiecta studii de înaltă calitate cu controale placebo eficiente. Au fost încercate diverse metode placebo: plasarea acului în puncte non-acupuncturale, utilizarea unui ac retractabil simulat care nu pătrunde în piele și plasarea acului în puncte de acupunctură reale care nu sunt potrivite pentru afecțiunea tratată. Analiza datelor este complicată de faptul că tratamentele simulate pot avea efecte psihologice. Acupunctura s-a dovedit a fi foarte eficientă în tratarea durerii și a grețurilor. Alte recenzii au concluzionat că nu există nici dovezi concludente, nici dovezi ale ineficacității acupuncturii în tratarea hipertensiunii arteriale, bufeurilor, epilepsiei, insomniei, rinitei alergice, bolii Parkinson, sindromului picioarelor neliniștite și dispneei. Unele tulburări pentru care pacienții apelează adesea la acupunctură sunt enumerate mai jos.

Ernst E. Acupunctura: ce ne spun cele mai fiabile dovezi? J Pain Symptom Manage. 2009 Apr;37(4):709-14. [PMID: 18789644]

Kelly RB. Acupunctură pentru durere. Am Fam Physician. 1 septembrie 2009;80(5): 481-4. [PMID: 19725489]

Madsen MV și colab. Tratamentul durerii prin acupunctură: o analiză sistematică a studiilor clinice randomizate cu acupunctură, acupunctură placebo și grupuri fără acupunctură. BMJ. 27 ianuarie 2009;338:a3115. [PMID: 19174438]

Park J și colab. Stadiul și viitorul cercetării clinice în acupunctură. J Altern Complement Med. 2008 sept.;14(7):871-81. [PMID: 18803496]

A. Lumbală

Societatea *Americană pentru Durere* și *Colegiul American al Medicilor* au analizat peste 50 de studii clinice privind acupunctura pentru tratamentul durerilor lombare, ca parte a ghidurilor de practică clinică publicate în 2007. Acestea au concluzionat că dovezile disponibile susțin eficacitatea moderată a acupuncturii în tratarea durerilor lombare subacute (patru până la opt săptămâni) sau cronice. Majoritatea studiilor nu au demonstrat că acupunctura este mai eficientă decât alte tratamente active, dar oferă beneficii suplimentare atunci când este combinată cu alte terapii. O analiză sistematică din 2008 a 23 de studii clinice randomizate, comparative, care au implicat peste 6.000 de pacienți, a concluzionat că ghidurile europene ar trebui să recomande acupunctura, atât singură, cât și ca adjuvant la tratamentul convențional, pentru gestionarea durerilor lombare cronice.

Ammendolia C și colab. Managementul durerii lombare cronice bazat pe dovezi prin acupunctură cu ac. Spine J. 2008 ian.-feb.;8(1):160-72. [PMID: 18164464]

Chou R și colab. Terapii nonfarmacologice pentru durerea lombară acută și cronică: o trecere în revistă a dovezilor pentru un ghid de practică clinică al Societății Americane a Durerii/Colegiului American al Medicilor. Ann Intern Med. 2007 Oct 2;147(7):492-504. [PMID: 17909210]

Furlan AD și colab. Acupunctura și dry-needling pentru durerile lombare: o revizuire sistematică actualizată în cadrul Cochrane Collaboration. Spine. 15 aprilie 2005;30(8):944-63. [PMID: 15834340]

Yuan J și colab. Eficacitatea acupuncturii pentru durerile lombare: o analiză sistematică. Spine. 1 noiembrie 2008;33(23):E887-900. [PMID: 18978583]

B. Artroză

O analiză sistematică și o meta-analiză din 2006 a 18 studii clinice randomizate controlate au concluzionat că „studiile controlate cu placebo sugerează eficacitatea specifică a acupuncturii pentru gestionarea durerii la pacienții cu osteoartrita articulațiilor periferice. Profilul de siguranță favorabil face ca acupunctura să fie o opțiune utilă de luat în considerare, în special pentru osteoartrita genunchiului." Acupunctura plus îngrijirea obișnuită a fost asociată cu o îmbunătățire clinică marcată într-un studiu german în care 632 de persoane cu osteoartrita de șold sau genunchi au fost repartizate aleatoriu pentru a primi până la 15 ședințe de acupunctură administrată de medic sau pentru a fi plasate pe o listă de așteptare de trei luni. Protocolul de tratament a fost individualizat pentru fiecare pacient la discreția medicului, reflectând mai îndeaproape modul în care se practică acupunctura în mediile clinice. O treime (34,5%) din grupul de acupunctură a avut un răspuns bun după trei luni, comparativ cu 6,5% din grupul de control de pe lista de așteptare. Îmbunătățirea durerii și a calității vieții s-a menținut pe parcursul celor șase luni de urmărire.

O meta-analiză din 2007 a nouă studii clinice a constatat că acupunctura a îmbunătățit semnificativ durerea și funcția pe termen scurt (dar nu și pe termen lung) în comparație cu grupurile de control de pe lista de așteptare. Autorii au concluzionat că unele dintre beneficiile clinic relevante ale acupuncturii se pot datora efectelor placebo și ale expectanței.

Un studiu cost-eficiență realizat în 2007, care a inclus aproape 500 de pacienți germani care au fost repartizați aleatoriu să primească îngrijiri obișnuite sau îngrijiri obișnuite plus acupunctură, a concluzionat că acupunctura a fost un tratament rentabil pentru osteoartrita.

Kwon YD și colab. Acupunctura pentru osteoartrita articulară periferică: o analiză sistematică și o meta-analiză. Rheumatology (Oxford). 2006 Nov;45(11): 1331-7. [PMID: 16936326]

Manheimer E și colab. Meta-analiză: acupunctură pentru osteoartrita genunchiului. Ann Intern Med. 2007 19 iunie; 146(12):868-77. [PMID: 17577006]

Reinhold T și colab. Calitatea vieții și cost-eficiența tratamentului cu acupunctură la pacienții cu dureri osteoartritei. Eur J Health Econ. 2008 Aug;9(3):209-19. [PMID: 17638034]

Scharf HP și colab. Acupunctura și osteoartrita genunchiului: un studiu randomizat cu trei brațe . Ann Intern Med. 2006 4 iulie; 145(1): 12-20. [PMID: 16818924]

Witt CM și colab. Acupunctura la pacienții cu osteoartrita genunchiului sau șoldului. Un studiu controlat randomizat cu un braț suplimentar nerandomizat. Arthritis Rheum. 2006 Nov;54(11): 3485-93. [PMID:

17075849]

C. Durere postoperatorie

Acupunctura s-a dovedit extrem de eficientă în reducerea intensității durerii, a consumului de opioide și a efectelor secundare ale opioidelor într-o analiză sistematică din 2008, care a inclus 15 studii clinice randomizate controlate care au comparat acupunctura cu un tratament simulat pentru durerea postoperatorie acută. În schimb , o analiză sistematică a nouă studii clinice privind acupunctura auriculară a concluzionat că dovezile sunt „promițătoare, dar nu concludente" în ceea ce privește potențialul său de a reduce durerea postoperatorie.

Sun Y și colab. Acupunctura și tehnici conexe pentru durerea postoperatorie: o analiză sistematică a studiilor clinice randomizate controlate. Br J Anesth. 2008 Aug;101(2):151-60. [PMID: 18522936]
Usichenko TI și colab. Acupunctură auriculară pentru controlul durerii postoperatorii: o analiză sistematică a studiilor clinice randomizate. Anesthesia. Decembrie 2008;63(12):1343-8. [PMID: 19032304]

D. Durere de cap

Inițial, rezultatele privind eficacitatea acupuncturii în tratarea durerilor de cap au fost inconsistente, însă studii mai recente au concluzionat că este o metodă sigură și eficientă pentru tratarea durerilor de cap de tip tensional și a migrenelor. În plus, un studiu din 2008 a concluzionat că acupunctura este rentabilă în comparație cu îngrijirea tradițională pentru pacienții cu dureri de cap primare.

Li Y și colab. Acupunctura pentru tratarea atacurilor acute de migrenă: un studiu controlat randomizat. Cefalee. Iunie 2009;49(6): 805-16. [PMID: 19438740]
Linde K și colab. Acupunctura pentru profilaxia migrenei. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD001218. [PMID: 19160193]
Linde K și colab. Acupunctura pentru cefaleea de tip tensional. Cochrane Database Syst Rev. 21 ianuarie 2009;(1):CD007587. [PMID: 19160338]
Sun Y și colab. Acupunctura pentru gestionarea cefaleei cronice: o analiză sistematică. Anesth Analg. Decembrie 2008; 107(6):2038-47. [PMID: 19020156]

E. Greață și vărsături

Pe baza mai multor studii randomizate controlate care au implicat peste 6.000 de pacienți, există dovezi considerabile că acupunctura este eficientă în tratarea grețurilor și vărsăturilor induse de sarcină, chimioterapie și postoperatorii. O analiză sistematică din 2006 a identificat 43 de studii care au utilizat un anumit punct de acupunctură (P6) pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor. P6 este situat pe fața anterioară superficială a antebrațului, la câțiva centimetri proximal de încheietura mâinii, între tendoanele flexor palmaris longus și flexor carpi radialis. Rezultatele din toate studiile au fost cele mai consistente pentru grețurile și vărsăturile postoperatorii. Comparativ cu procedurile simulate, stimularea cu P6 a fost mai eficientă decât substanța de comparație în prevenirea grețurilor (RR, 0,72; IÎ 95%, 0,59 până la 0,89) și a vărsăturilor (RR, 0,71; IÎ 95%, 0,56 până la 0,91). De exemplu, în cele nouă studii care au comparat stimularea cu P6 cu un medicament antiemetic, P6 a fost mai bun în prevenirea grețurilor și echivalent în prevenirea vărsăturilor. Electroacupunctura a fost raportată ca fiind eficientă pentru vărsături în prima zi după chimioterapie. Studiile care au utilizat stimularea electrică nepenetrantă (în mare parte cu dispozitive de tip brățară) nu au arătat niciun beneficiu față de tratamentul de control cu antiemetice.

Ezzo JM și colab. Stimularea punctelor de acupunctură pentru greața și vărsăturile induse de chimioterapie. Cochrane Database Syst Rev. 2006 19 aprilie;(2): CD002285. [PMID: 16625560]
Frey UH și colab. Acustimularea cu P6 reduce eficient greața și vărsăturile postoperatorii la pacienții cu risc crescut. Br J Anaesth. Mai 2009;102(5): 620-5. [PMID: 19246457]
Korinenko Y și colab. Eficacitatea acupuncturii în prevenirea grețurilor postoperatorii la pacienții supuși chirurgiei cardiace. Ann Thorac Surg. 2009 august;88(2): 537-42. [PMID: 19632409]
Lee A și colab. Stimularea punctului de acupunctură P6 la încheietura mâinii pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor postoperatorii. Cochrane Database Syst Rev. 15 aprilie 2009;(2):CD003281. [PMID: 19370583]

F. Adicția de nicotină, eroina, cocaina și alcool

Unele dovezi solide sugerează că acupunctura nu este eficientă pentru menținerea abstinenței în cazul dependenței de nicotină. O analiză sistematică Cochrane din 2006 a 24 de studii a concluzionat că „nu există dovezi consistente că acupunctura sau presopunctura, terapia cu laser sau electrostimularea sunt eficiente pentru renunțarea la fumat".

În ciuda lipsei de dovezi suficiente care să susțină utilizarea sa, acupunctura auriculară este utilizată pe scară largă în serviciile de tratament al dependenței din Statele Unite. Deși studiile privind dependența de heroină, alcool și cocaină raportează adesea rezultate pozitive, în aceste studii au fost identificate defecte metodologice grave. O analiză sistematică Cochrane din 2006 a șapte studii care au tratat 1.433 de pacienți cu acupunctură auriculară pentru dependența de cocaină a concluzionat că în prezent nu există dovezi care să susțină utilizarea sa.

Bearn J și colab. Acupunctura auriculară ca adjuvant al tratamentului de detoxifiere a opiaceelor: efecte asupra simptomelor de sevraj. J Subst Abuse Treat. 2009 Apr;36(3):345-9. [PMID: 19004596]
Gates S și colab. Acupunctură auriculară pentru dependența de cocaină. Cochrane Database Syst Rev. 25 ianuarie 2006;(1):CD005192. [PMID: 16437523]
Jordon JB. Tratamentul cu acupunctură pentru dependența de opiacee: o analiză sistematică. J Subst Abuse Treat. 2006 iunie;30(4):309-14. [PMID: 16716845]
White AR și colab. Acupunctura și intervenții conexe pentru renunțarea la fumat. Cochrane Database Syst Rev. 25 ianuarie 2006;(1):CD000009. [PMID: 16437420]

G. Fecunditate

Datele raportate privind eficacitatea acupuncturii în îmbunătățirea rezultatelor pentru femeile care urmează fertilizarea *in vitro* sunt inconsistente. O analiză sistematică a șapte studii clinice privind acupunctura în timpul transferului de embrioni a constatat că aceasta poate îmbunătăți ratele de sarcină și ale nașterilor vii. În schimb, o analiză a opt studii clinice publicată ulterior în 2008 a concluzionat că nu există dovezi suficiente pentru a determina dacă acupunctura îmbunătățește ratele de sarcină după fertilizarea *in vitro* .

El-Toukhy T și colab. O analiză sistematică și o meta-analiză a acupuncturii în fertilizarea in vitro. BJOG. Septembrie 2008; 115(10):1203-13. [PMID: 18652588]
Manheimer E și colab. Efectele acupuncturii asupra ratelor de sarcină și nașteri de copii vii la femeile care urmează fertilizarea in vitro: revizuire sistematică și meta-analiză. BMJ. 8 martie 2008; 336(7643):545-9. [PMID: 18258932]

Definiție

Medicina minte-corp este adesea definită ca domeniul medicinei care utilizează procesele mentale pentru a influența sănătatea corpului. Deși aceasta este o definiție funcțională utilă, ea poate perpetua dualismul minte-corp și nu recunoaște relația bidirecțională dintre cele două (de exemplu, faptul că exercițiile aerobice îmbunătățesc starea de spirit). Ar fi mai corect să ne gândim la *minte/corp* ca la o singură entitate în care sănătatea unei părți influențează în mod necesar sănătatea celeilalte. NIH a definit medicina minte-corp ca fiind „ abordări medicale comportamentale, psihologice, sociale și spirituale care nu sunt utilizate în mod regulat". Această definiție distinge terapiile de medicină minte-corp de tratamentele care sunt mai stabilite sau recunoscute, dar au mecanisme de acțiune similare (de exemplu, psihoterapii, coaching comportamental, grupuri de sprijin, educație). Terapiile definite în mod obișnuit ca minte-corp includ biofeedback, hipnoză, meditație, imagerie ghidată, tehnici de relaxare, yoga, tai chi și qigong.

► Context

Conexiunea minte-corp și importanța sa pentru sănătate au fost recunoscute timp de mii de ani în toate tradițiile majore de vindecare, inclusiv în sistemul grecesc antic care a dat naștere medicinei occidentale moderne. Cu toate acestea, odată cu importanța metodei științifice și a modelului biomedical al bolilor în țările occidentale, conexiunea minte-corp este adesea trecută cu vederea. Interesul pentru hipnoză a început în secolul al XIX-lea, iar mai târziu Freud a stăpânit teoria minții inconștiente, ceea ce a contribuit la stabilirea paradigmei conform căreia procesele mentale au un efect profund asupra sănătății. La începutul secolului al XX-lea, fiziologul american Walter Cannon a început să exploreze efectele fiziologice ale stimulilor emoționali. În anii 1930, Clark Hull a început să studieze hipnoza, iar cercetările pe această temă s-au extins foarte mult în anii 1950. Primele experimente de biofeedback au fost efectuate în anii 1950. De atunci, au fost efectuate cercetări considerabile care au evaluat fenomenele și terapiile minte-corp. De exemplu, s-a stabilit că anumite emoții, cum ar fi furia, anxietatea și depresia, afectează rezultatele clinice (inclusiv mortalitatea) în tulburări precum bolile cardiovasculare, cancerul și infecția cu HIV. Domeniul emergent al psihoneuroimunologiei a documentat deja, la nivel fiziologic, efectul puternic al minții asupra sistemelor nervos, endocrin și imunitar și invers. Studiile au arătat că anumite forme de antrenament mental, pe lângă influențarea sănătății, pot afecta funcția creierului și chiar structura acestuia, ducând la o reformulare a convingerilor predominante despre neuroplasticitate.

Aplicații clinice ale medicinei minte-corp

Medicina minte-corp este populară. Peste 20% din populația adultă a SUA a utilizat unul sau mai multe tratamente minte-corp în ultimul an. Datele din *Sondajul Național de Sănătate din 2007* arată că utilizarea tratamentelor minte-corp a crescut din 2002. Majoritatea tratamentelor convenționale sunt bine stabilite, bazate pe dovezi și disponibile pe scară largă. De exemplu, intervențiile multimodale minte-corp care utilizează o combinație de terapie cognitiv-comportamentală, grupuri de sprijin, educație, relaxare și formare profesională s-au dovedit eficiente în cazul bolilor coronariene, cancerului și tulburărilor dureroase cronice. Terapiile minte-corp funcționează bine și ca adjuvante la intervențiile chirurgicale, tratamentul cancerului și tulburările exacerbate de stres (Tabelul 41-4). De asemenea, acestea oferă beneficiul psihologic de a crește sentimentul de control al pacientului. În cele din urmă, terapiile minte-corp pot fi recomandate deoarece au un profil de siguranță favorabil.

Fried RG și colab. Tratamentul nonfarmacologic al afecțiunilor cutanate și psihocutanate comune. Dermatol Ther. 2008 ian.-feb.;21(1):60-8. [PMID: 18318887]

Monti DA și colab. Rolul potențial al terapiilor minte-corp în supraviețuirea la cancer
. Cancer. 1 iunie 2008;112(11 Suppl):2607-16. [PMID: 18428193]

Sierpina V și colab. Terapii minte-corp pentru dureri de cap. Am Fam Physician. 15 noiembrie 2007;76(10):1518-22. [PMID: 18052018]

BIORRETROALIMENTAȚIE

Definiție

Biofeedback-ul este o metodă de terapie comportamentală care îi învață pe pacienți să dezvolte o conștientizare mai profundă a - activităților lor fiziologice, inclusiv a unora care în mod normal nu sunt sub control conștient. Acest lucru se realizează prin utilizarea tehnologiei care prezintă pacientului, vizual sau auditiv, nivelul de activitate al unui parametru fiziologic, cum ar fi tensiunea musculară, temperatura pielii, activitatea glandelor sudoripare, activitatea mușchilor respiratori, PCO2 , variabilitatea ritmului cardiac sau modelul undelor cerebrale .

► Context

Biofeedback-ul a început în anii 1950, odată cu munca psihologului experimental Neil Miller. El a demonstrat că

teórica; 2) 20 h de contacto con un mentor aprobado por dicho instituto, 50 sesiones con pacientes/clientes y presentaciones de casos en conferencias, y 3) presentación exitosa de un examen escrito de certificación. También existe el requerimiento de educación continua.

Tabelul 41-4. Sinopsis al tratamentelor minte-corp pentru diverse tulburări clinice.

Tulburare	Tratament pentru corp și minte	Nivel de evidență [1]	Comentariu
Operație/proceduri: durere	Hipnoză Imaginație ghidată	LA B.	Imagistica ghidată poate reduce durata șederii în spital
Operație/proceduri: anxietate	Hipnoză Imaginație ghidată	B. B.	
Cancer: durere	Hipnoză Imaginație ghidată	LA B.	Imagistică ghidată „B” în combinație cu alte tratamente
Cancer: greață și vărsături (chimioterapie)	Imaginație ghidată Hipnoză	LA B.	Imagistică ghidată „A” în combinație cu alte tratamente
Cancer: Simptome psihologice (de exemplu, dispoziție, anxietate, stres)	Imaginație ghidată Meditație concentrată	LA LA	
Durere cronică (diverse cauze)	Imaginație ghidată Meditație concentrată Hipnoză	B. B. B.	
Fibromialgie	Meditație concentrată, imaginație ghidată	BC	
Migrenă	Biofeedback-ul Imaginație ghidată	LA C.	EMG sau biofeedback termic plus relaxare
Cefalee de tensiune (recurentă)	Biofeedback-ul Imaginație ghidată	BC	
Sindromul intestinului iritabil	Hipnoză Imaginație ghidată	LA C.	
Hipertensiune arterială	Biofeedback-ul	B.	Biofeedback-ul termic sau electrodermal este mai bun; se recomandă, de asemenea, adăugarea terapiei de relaxare sau cognitive la biofeedback.
Fenomenul Raynaud (primar)	Biofeedback-ul	B.	
Tulburări de anxietate	Meditație concentrată	B.	
Depresie	Meditație concentrată	LA	MBCT sau MBSR
Insomnie	Biofeedback-ul meditației concentrate Hipnoză	B. C. C.	Relaxarea musculară progresivă și combinarea tratamentelor minte-corp sunt, de asemenea, eficiente.
Incontinență urinară	Biofeedback-ul	B.	Din cauza efortului, urgenței, mixte sau post-prostatectomie
Incontinență fecală	Biofeedback-ul	B.	Tratament de primă linie
Constipație cronică (disinergie a planșeului pelvin)	Biofeedback-ul	LA	Tratament de primă linie
Astm	Biofeedback-ul Hipnoză	C. C.	
Renunțarea la fumat	Hipnoză Meditație concentrată	C. C.	

„Nivel de dovezi: A, calitate înaltă: dovezi consistente din studii randomizate sau dovezi copleșitoare din alte surse; B, moderat: dovezi din studii randomizate cu limitări majore sau dovezi foarte puternice din alte surse; C, calitate scăzută: dovezi din studii observaționale sau studii randomizate cu defecte metodologice grave.”
EMG, electromiografie; MBCT, terapie cognitivă bazată pe atenție; MBSR, reducerea stresului bazată pe atenție.

Șobolanii puteau învăța să își regleze funcțiile autonome atunci când li se prezentau stimuli dureroși sau plăcuți. Ideea că funcția autonomă putea fi controlată în mod voluntar era contrară dogmei științifice a vremii. În anii 1960, alți cercetători au început să examineze capacitatea umană de a modifica activitatea fiziologică în mod voluntar.

► Instruire și certificare

Certificarea se obține prin intermediul *Institutului American de Certificare Biofeedback* și este deschisă profesioniștilor din domeniile sănătății clinice, cum ar fi psihologia, asistența medicală și consilierea, printre altele. Cerințele pentru certificare sunt: 1) 48 de ore de instruire

Atunci când tratează o tulburare medicală sau psihologică, -

teórica; 2) 20 h de contacto con un mentor aprobado por dicho instituto, 50 sesiones con pacientes/clientes y presentaciones de casos en conferencias, y 3) presentación exitosa de un examen escrito de certificación. También existe el requerimiento de educación continua.

practicienii în biofeedback trebuie să dețină o licență de stat valabilă într-un domeniu medical aprobat de *Institutul de Certificare Biofeedback din America* sau, dacă nu au o astfel de licență, să lucreze sub supravegherea unui profesionist autorizat în domeniul sănătății. Sunt necesare certificări separate pentru biofeedback-ul electroencefalografic (neuroevaluare) și pentru lucrul cu disfuncții ale mușchilor planșeului pelvin.

► Practică clinică

Întrucât biofeedback-ul este o abilitate de autoreglare învățată, pacientul trebuie să fie motivat, pregătit să mențină un rol activ în tratamentul său, să răspundă bine la informații vizuale cuantificabile și să aibă aptitudini sau familiaritate cu tehnologia. Ședințele tipice de biofeedback durează 50 de minute, jumătate sau mai mult din acestea fiind petrecute în monitorizare activă. Pentru a iniția o sesiune de biofeedback, terapeutul plasează senzori care monitorizează parametrii fiziologici de interes. De exemplu, într-un caz de cefalee cronică de tensiune, un senzor electromiografic (EMG) ar putea fi aplicat pe frunte. Informațiile senzorului sunt returnate pacientului sub formă de sunet sau imagine pe ecranul unui computer în timp real, astfel încât persoana să poată învăța să reducă tensiunea din mușchiul frunții. Sunt aproape întotdeauna necesare mai multe sesiuni, iar persoanei i se cere să exerseze abilitățile învățate între sesiuni. Scopul biofeedback-ului este de a ajuta persoana să se antreneze pentru a produce răspunsul dorit în alte momente. Există unele programe de computer și senzori de biofeedback pentru utilizare cu un computer de acasă sau cu dispozitive electronice portabile.

► Efecte adverse și contraindicații

Nu au fost raportate efecte adverse în urma terapiei cu biofeedback. Uneori, benzodiazepinele, opioidele, alte sedative și chiar cofeina afectează eficacitatea antrenamentului cu biofeedback.

► Utilizări clinice ale biofeedback-ului

A. Hipertensiune arterială

Timp de 40 de ani, au fost publicate studii privind efectul biofeedback-ului asupra scăderii tensiunii arteriale. Meta-analizele arată în mod constant că, în comparație cu grupurile de control de pe lista de așteptare sau alte măsuri inactive, biofeedback-ul poate induce reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice (aproximativ 5 până la 8 mmHg sistolică și 3 până la 5 mmHg diastolică). Cu toate acestea, atunci când biofeedback-ul este comparat cu un grup de control activ (de exemplu, biofeedback simulat sau control comportamental nespecific), efectul său asupra tensiunii arteriale nu este superior statistic , cu excepția cazului în care este combinat cu antrenament de relaxare sau terapie cognitivă. O excepție este un studiu controlat randomizat care a comparat biofeedback-ul activ cu biofeedback simulat și a constatat reduceri semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și medii la urmărirea de 12 săptămâni. Acest studiu a utilizat biofeedback-ul direct al tensiunii arteriale, deși literatura de specialitate revizuită în ansamblu favorizează metodele de biofeedback termic și electrodermal (răspuns galvanic al pielii) față de EMG sau biofeedback-ul direct al tensiunii arteriale. În general, magnitudinea scăderii tensiunii arteriale este strâns legată de tensiunea arterială dinaintea testului. Persoanele cu valori ale tensiunii arteriale mai mari experimentează efecte benefice mai mari în urma biofeedback-ului.

Întrucât majoritatea pacienților din multe studii privind tratamentul hipertensiunii arteriale non-farmacologice au doar - hipertensiune arterială ușoară, efectul tratamentelor precum biofeedback-ul poate fi mai dificil de detectat. În plus, este demn de remarcat faptul că, la fel ca în cazul tuturor tratamentelor antihipertensive, chiar și reduceri mici ale tensiunii arteriale pot duce la beneficii clinice semnificative.

De asemenea, trebuie menționat că în ultimii ani au existat cercetări semnificative privind antrenamentul respirator cu biofeedback, spre deosebire de metodele de biofeedback termic sau electrodermal pentru scăderea tensiunii arteriale . Șapte din opt studii de mică amploare au arătat că un anumit model de respirație, utilizând un dispozitiv timp de 15 minute zilnic, reduce tensiunea arterială ambulatorie. În 2002, FDA a aprobat utilizarea unui dispozitiv simplu (RESPeRATE) pentru a facilita antrenamentul respirator acasă.

B. Boala coronariană

Au fost efectuate studii privind efectul biofeedback-ului asupra variabilității ritmului cardiac. Variabilitatea ritmului cardiac este considerată un indicator al tonusului autonom și a fost postulată ca mediator al efectelor terapiilor cognitive și minte-corp asupra tulburărilor cardiovasculare. Studiile de electrofiziologie cardiacă arată că o variabilitate scăzută a ritmului cardiac prezice mortalitatea pe termen scurt și lung după infarctul miocardic. Un studiu randomizat, cu grup de control, efectuat pe 63 de pacienți cu boală coronariană deja stabilită, a arătat că biofeedback-ul crește semnificativ variabilitatea ritmului cardiac. Un alt studiu randomizat, controlat, a arătat o reducere cu 86% a mortalității după infarctul miocardic, la doi ani după o intervenție psihologică care a inclus antrenament cu biofeedback pentru variabilitatea ritmului cardiac. Cu toate acestea, acest studiu nu a arătat o modificare semnificativă a variabilității ritmului cardiac odată cu intervenția, cu excepția cazului în care persoanele cu variabilitate ridicată a ritmului cardiac au fost excluse la momentul inițial. Prin urmare, încă nu este confirmat dacă îmbunătățirea variabilității ritmului cardiac odată cu antrenamentul cu feedback afectează de fapt rezultatele cardiovasculare importante.

C. Fenomenul Raynaud

Șapte studii randomizate controlate au investigat eficacitatea biofeedback-ului în cazul fenomenului Raynaud. Două au arătat că biofeedback-ul a fost superior controlului activ (de exemplu, antrenamentul autogen), iar patru au indicat un beneficiu al biofeedback-ului egal cu cel al controlului activ. Un studiu amplu a constatat că biofeedback-ul termic a fost echivalent cu EMG și tratamentul cu nifedipină cu eliberare prelungită. Cu toate acestea, s-a observat o tendință către superioritatea nifedipinei față de biofeedback-ul termic.

D. Durere de cap

Biofeedback-ul și alte tehnici comportamentale au fost studiate pentru prevenirea migrenei recurente și a durerilor de cap de tip tensional, cu peste 50 de studii, inclusiv numeroase studii clinice randomizate controlate. Mai multe meta-analize sunt de acord că există o reducere semnificativă (30% până la 55%) a frecvenței durerilor de cap prin biofeedback și alte intervenții comportamentale. Alte probleme care s-au îmbunătățit considerabil în mai multe studii includ anxietatea, depresia, autoeficacitatea și utilizarea medicamentelor. Ghidurile de practică ale *Academiei Americane de Neurologie* indică faptul că există dovezi de gradul A pentru utilizarea biofeedback-ului termic cu relaxare sau biofeedback EMG pentru prevenirea migrenei. Biofeedback-ul se compară favorabil cu tratamentele farmacologice în mai multe studii. Alte cercetări arată o eficacitate mai mare odată cu adăugarea de medicamente la biofeedback. Ghidurile de practică ale Academiei Americane de Neurologie afirmă că există dovezi de gradul „B” pentru terapia comportamentală (de exemplu, biofeedback și tehnici de relaxare) atunci când este combinată cu medicamente profilactice (de exemplu, propranolol și amitriptilină) pentru a obține o îmbunătățire clinică suplimentară în ameliorarea migrenei.

teórica; 2) 20 h de contacto con un mentor aprobado por dicho instituto, 50 sesiones con pacientes/clientes y presentaciones de casos en conferencias, y 3) presentación exitosa de un examen escrito de certificación. También existe el requerimiento de educación continua.

E. Incontinență urinară

Există cel puțin 20 de studii clinice randomizate controlate privind biofeedback-ul pentru incontinența de efort, incontinența de urgență și incontinența mixtă, în principal la femeile aflate la postmenopauză. În toate aceste studii, biofeedback-ul a dus la o ameliorare simptomatică. Cu toate acestea, în comparație cu alte metode terapeutice (de exemplu, antrenamentul asistat sau neasistat al mușchilor planșeului pelvin, utilizarea conului vaginal), biofeedback-ul a fost superior în mai puțin de jumătate din aceste studii. Cu toate acestea, s-ar putea argumenta că metode precum antrenamentul asistat al mușchilor planșeului pelvin sau utilizarea conului vaginal sunt ele însele forme de biofeedback. Prin urmare, deși este clar că antrenamentul mușchilor planșeului pelvin este benefic pentru reducerea incontinenței, este mai puțin clar că antrenamentul mușchilor planșeului pelvin îmbunătățit prin biofeedback oferă un avantaj semnificativ. Aceeași concluzie poate fi trasă din cele 11 studii randomizate, cu grup de control, privind incontinența urinară la bărbații supuși prostatectomiei, care arată un beneficiu al antrenamentului mușchilor planșeului pelvin, indiferent dacă este asistat de biofeedback sau nu. Cu toate acestea, un studiu randomizat din 2009 care a comparat biofeedback-ul plus stimularea electrică a planșeului pelvin cu instrucțiuni standard de exerciții pentru planșeul pelvin la 60 de bărbați supuși prostatectomiei radicale a arătat un beneficiu robust pentru grupul cu biofeedback. De asemenea, merită menționată o analiză secundară a unui studiu de biofeedback pentru incontinența urinară, care a arătat nu numai o continentă îmbunătățită, ci și o reducere semnificativă a depresiei.

F. Incontinență fecală

Există peste 40 de studii experimentale privind biofeedback-ul pentru incontinența fecală la adulți și, cu excepția a două, toate raportează beneficii moderate până la mari. Cu toate acestea, calitatea metodologică a acestor publicații este scăzută. O analiză Cochrane din 2006 privind biofeedback-ul și exercițiile sfincterului pentru incontinența fecală a inclus 11 studii controlate randomizate și a concluzionat că eficacitatea biofeedback-ului pentru incontinența fecală rămâne discutabilă. În mod similar, o meta-analiză din 2009 a concluzionat că studiile privind biofeedback-ul pentru incontinența fecală efectuate până în prezent au o calitate metodologică scăzută. Cu toate acestea, mulți autori și clinicieni din acest domeniu îl consideră un tratament de primă linie. Un raport a 513 pacienți consecutivi tratați la o clinică de referință colorectal terțiar a arătat că peste 70% dintre pacienți au experimentat un beneficiu. *Ghidurile de practică ale Colegiului American de Gastroenterologie* consideră biofeedback-ul sigur și eficient și îl recomandă pentru tratamentul incontinenței fecale.

Într-un grup de control randomizat, cinci au prezentat un beneficiu clar și semnificativ în ceea ce privește parametrii clinici (de exemplu, frecvența convulsiilor, utilizarea medicației) și fiziologici (de exemplu, debitul expirator maxim, rezistența respiratorie), trei nu au prezentat niciun beneficiu, iar trei au avut rezultate mixte. Au fost utilizate metode EMG, PCO_2, variabilitatea ritmului cardiac și sunetul traheal.

Chatoor DR și colab. Incontinență fecală. Br J Surg. 2007 Feb; 94(2):134-44. [PMID: 17221850]

Enck P și colab. Terapia biofeedback în incontinența fecală și constipație . Neurogastroenterol Motil. 2009 Nov;21(11):1133-41. [PMID: 19566591]

Koh CE și colab. Revizuire sistematică a studiilor clinice randomizate controlate privind eficacitatea biofeedback-ului pentru disfuncția planșeului pelvin. Br J Surg. 2008 sept.;95(9):1079-87. [PMID: 18655219]

Langhorne P și colab. Recuperarea motorie după accident vascular cerebral: o analiză sistematică. Lancet Neurol. 2009 august; 8(8): 741-54. [PMID: 19608100]

G. Constipație cronică

Aproximativ 30 până la 50% din cazurile de constipație cronică se datorează disinergiei planșeului pelvin, o lipsă de relaxare a mușchilor planșeului pelvin și anali în timpul efortului. Disinergia planșeului pelvin poate fi mai puțin receptivă la tratamentul cu laxative și fibre, dar biofeedback-ul pare să aibă succes. Această indicație a fost studiată la adulți în cel puțin nouă studii clinice randomizate controlate. În trei studii, biofeedback-ul a fost superior biofeedback-ului simulat, polietilen glicolului, diazepamului și placebo. Datorită ratei sale de succes (70 până la 80%) și profilului de siguranță, biofeedback-ul este insistent recomandat ca tratament de primă linie, singur sau în combinație cu alte măsuri.

H. Reabilitare după accident vascular cerebral

A fost dificil să se evalueze biofeedback-ul pentru reabilitarea după accident vascular cerebral din mai multe motive, inclusiv măsurători nestandardizate ale rezultatelor și variabilitatea momentului în care s-a efectuat biofeedback-ul după accidentul vascular cerebral. Există peste 20 de studii clinice randomizate controlate, toate cu eșantioane mici. Unele studii individuale arată un beneficiu în ceea ce privește forța motorie, calitatea mersului și recuperarea funcțională cu biofeedback EMG. O analiză Cochrane a concluzionat că biofeedback-ul EMG nu poate fi recomandat ca tratament de rutină, dar având în vedere siguranța și eficacitatea sa potențială, utilizarea sa este rezonabilă de luat în considerare. O analiză cuprinzătoare din 2009 a recuperării motorii după accident vascular cerebral notează, de asemenea, limitări în literatura de specialitate privind biofeedback-ul, dar concluzionează că există rezultate pozitive pentru recuperarea funcției brațului și a echilibrului în picioare, dar nu și pentru capacitatea de a se ridica din poziția așezat.

I. Tulburări psihiatrice

Biofeedback-ul electroencefalografic, cunoscut și sub denumirea de neurofeedback, a fost utilizat inițial pentru a reduce frecvența convulsiilor în epilepsie în anii 1970. De atunci, a fost aplicat în tulburarea de deficit de atenție cu hiperactivitate (ADHD), anxietate, tulburări de dispoziție, tulburări de consum de substanțe și alte afecțiuni psihiatrice, precum și în traumatismele cerebrale. Cu toate acestea, există încă unele studii clinice riguroase din punct de vedere metodologic care investighează acest tip de biofeedback. Un studiu pilot recent sugerează că un dispozitiv de biofeedback portabil, cu rată variabilă, oferă beneficii mai mari atunci când este combinat cu terapia cognitiv-comportamentală la pacienții cu anxietate.

J. Astm

Dovezile privind eficacitatea biofeedback-ului în astm par favorabile. Dintre cele 11 studii mici, alocate

Mariotti G și colab. Recuperarea timpurie a continenței urinare după prostatectomie radicală utilizând stimularea electrică precoce a planșeului pelvin și tratamentul asociat cu biofeedback. J Urol. 2009 Apr;181(4):1788-93. [PMID: 19233390]

Nestoriuc Y și colab. Eficacitatea biofeedback-ului pentru migrenă: o meta-analiză. Pain. 2007 Mar;128(1-2):111-27. [PMID: 17084028]

Tadic SD și colab. Efectul biofeedback-ului asupra încărcăturii psihologice și a simptomelor la femeile în vârstă cu incontinență urinară de urgență. J Am Geriatr Soc. 2007 Dec;55(12):2010-5. [PMID: 18028340]

Tsai PS și colab. Biofeedback-ul tensiunii arteriale exercită efecte pe termen mediu asupra tensiunii arteriale și reactivității presiunii la persoanele cu hipertensiune arterială ușoară: un studiu controlat randomizat. J Altern Complement Med. 2007 iunie;13(5):547-54. [PMID: 17604559]

Woodford H și colab. Biofeedback EMG pentru recuperarea funcției motorii după accident vascular cerebral. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr;18(2):CD004585. [PMID: 17443550]

HIPNOZĂ

Definiţie

Hipnoza este o procedură care induce o stare alterată de conștiință în care mintea individului este mai receptivă la sugestii. Se crede că în timpul hipnozei, funcția critică și evaluativă obișnuită a minții conștiente este ocolită și se stabilește o comunicare mai directă cu mintea subconștientă.

► Context

De-a lungul istoriei omenirii, fenomenele hipnotice, inclusiv stările asemănătoare transei, au fost utilizate în scopuri medicale la nivel mondial. Cu toate acestea, chirurgul scoțian James Braid a fost cel care a inventat termenul „hipnoză” în 1843 și a pus bazele utilizării sale în medicina modernă. Braid credea că mintea pacientului mediază efectele hipnozei. Clark Hull și elevul său Milton Erickson au efectuat cercetări timpurii importante în anii 1930. Până la mijlocul anilor 1950, *Asociația Medicală Britanică* și *Asociația Medicală Americană* au sugerat că hipnoza ar putea fi încorporată în programa medicală. În anii 1960, *Asociația Psihologică Americană* a aprobat hipnoza ca ramură a psihologiei. În 1996, un grup de evaluare a tehnologiei NIH a considerat că hipnoza este o intervenție eficientă pentru ameliorarea durerii.

► Mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune al hipnozei nu este încă pe deplin înțeles, dar efectele sale sunt observate la mai multe niveluri, inclusiv cortexul somatosenzorial, cortexul cingular anterior (modulând durerea prin intermediul sistemului limbic), măduva spinării și sistemul nervos autonom (de exemplu, hipnoza poate reduce motilitatea colonului în sindromul de intestin iritabil). Dovezi suplimentare recente privind acest mecanism includ creșterea expresiei genelor legate de funcția imună (de exemplu, efectele asupra TNF) și reducerea răspunsului inflamator al mucoasei în colita ulcerativă. Transa hipnotică este o stare distinctă de somn sau relaxare, iar analgezia hipnotică diferă de analgezia placebo.

► Instruire și certificare

Certificarea în hipnoză, acordată de *Societatea Americană de Hipnoză Clinică,* are următoarele cerințe: 1) diplomă profesională în domeniul sănătății; 2) 40 de ore de instruire în ateliere ; 3) 20 de ore de instruire clinică supravegheată; și 4) doi ani de practică independentă utilizând hipnoza clinică.

Există și alte programe de certificare. Pacienții și medicii ar trebui să cerceteze pregătirea și certificarea oricărui practician de hipnoză, deoarece nu există restricții care să limiteze utilizarea acesteia la practicienii din domeniul sănătății autorizați.

► Practică clinică

Procedura de hipnoză poate fi împărțită în trei faze: inducție (sau pre-sugestie), sugestie și post-sugestie. Inducerea unei stări de transă se realizează în diverse moduri, cu intenția de a obține relaxare și atenție concentrată. Odată ce transa este indusă, se oferă sugestii terapeutice. În faza post-sugestie, pacientul revine la starea sa normală de conștiință, iar sugestiile pot fi analizate și întărite. Autohipnoza poate fi predată pentru a întări în continuare sugestiile terapeutice între sesiuni.

Deși majoritatea oamenilor pot răspunde la hipnoză , există o variabilitate considerabilă a susceptibilității hipnotice („sugestibilitate”) în cadrul populației. Aceasta poate fi măsurată folosind instrumente standard, cum ar fi *Scala Harvard Group of Hypnotic Susceptibility* și *Scala Stanford Hypnotic Susceptibility.* Studiile arată o relație pozitivă între susceptibilitatea hipnotică și eficacitatea acesteia.

Candidatul ideal pentru hipnoză este un pacient extrem de sugestiv și motivat, cu o tulburare pentru care hipnoza s-a dovedit benefică. Ciclul terapeutic poate varia de la o singură ședință la mai multe. Ședințele durează de obicei între 45 și 60 de minute, prima ședință durând de obicei între 90 și 120 de minute. Atunci când discutăm despre hipnoză cu pacienții, este important să risipim unele mituri comune. De exemplu, nu este adevărat că se pierde conștiința în timpul unei stări de transă și nici că persoana cedează controlul în favoarea hipnotizatorului. Cea mai bună descriere a unei stări de transă este o stare mentală voluntară, nu diferită de ceea ce experimentează cineva atunci când este absorbit de cititul unei cărți sau visează cu ochii deschiși. Este recomandabil să le explicăm pacienților că scopul discuțiilor despre hipnoză este de a învăța abilități pentru utilizarea conexiunii minte-corp.

► Efecte adverse

Efectele adverse ale hipnozei nu au fost bine studiate. Ca în cazul oricărei terapii psihologice, pot apărea emoții sau gânduri neplăcute, care se pot manifesta ca simptome somatice, cum ar fi amețeli, dureri de cap sau greață. Uneori, eliberarea conținutului psihic reprimat poate provoca un răspuns emoțional intens, cunoscut sub numele de abreacție. O minoritate de practicieni de hipnoză consideră că o astfel de reacție este terapeutică. În plus, ca și în cazul altor modalități de medicină minte-corp care implică relaxare deliberată, reacțiile paradoxale de anxietate sunt rareori observate.

► Contraindicații

Nu există un consens cu privire la contraindicațiile hipnozei , dar utilizarea acesteia la pacienții cu boli psihiatrice severe este controversată. În plus, persoanele cu scoruri foarte scăzute de susceptibilitate la hipnoză sunt mai puțin susceptibile de a experimenta beneficii terapeutice.

► Utilizări clinice ale hipnozei

A. Durere

Există cel puțin 40 de studii cu grupuri de control de calitate metodologică variabilă privind utilizarea hipnozei în tratamentul - durerii acute la populațiile adulte și pediatrice. Cu excepția a trei, toate demonstrează superioritatea hipnozei față de o intervenție comparativă (aproape întotdeauna îngrijire obișnuită, fără tratament sau control atent). Hipnoza s-a dovedit a fi eficientă pentru durerea perioperatorie și legată de procedură la pacienții supuși lumpectomiei mamare, biopsiei excizionale sau cu ac a sânului, aspirației de măduvă osoasă, reparării toracice în formă de pâlnie (procedura Nuss), angioplastiei coronariene transluminale percutanate și altor proceduri vasculare și renale percutanate, îngrijirii arsurilor și chirurgiei plastice. Multe studii au raportat, de asemenea, o anxietate mai redusă legată de procedură și o nevoie redusă de analgezice.

În cazurile de durere cronică, studiile individuale au demonstrat eficacitate în cazul durerilor de cap, durerilor orofaciale, dispepsiei, durerilor lombare, vulvodiniei, anemiei falciforme, fibromialgiei, sclerozei multiple și leziunilor măduvei spinării.

B. Simptome legate de cancer

Există cel puțin șase studii clinice randomizate controlate care au evaluat în mod specific eficacitatea hipnozei pentru durerea și anxietatea asociate cancerului la adulți. Toate studiile au arătat beneficii în comparație cu lipsa tratamentului sau cu îngrijirea obișnuită. În plus, trei din patru studii au arătat un beneficiu semnificativ al hipnozei în reducerea grețurilor și vărsăturilor anticipative cauzate de chimioterapie. Alte studii clinice randomizate controlate au concluzionat că: 1) hipnoza reduce scorurile de bufeuri la 68% dintre supraviețuitoarele cancerului de sân; 2) autohipnoza plus îngrijirea empatică a fost superioară îngrijirii empatice singure (pentru reducerea durerii, anxietății și utilizării medicamentelor) la 201 de paciente supuse tratamentului percutanat al tumorii; și 3) hipnoza preoperatorie a redus costurile instituționale la pacientele cu cancer de sân. 4) hipnoza a redus dozele de anestezice necesare și a diminuat durerea, oboseala, greața și suferința emoțională la pacientele cu cancer de sân și 5) o intervenție combinată de hipnoză cu TCC a redus efectul negativ și a crescut efectul pozitiv la pacientele cu cancer de sân care au suferit radioterapie.

C. Sindromul intestinului iritabil

Există 14 studii privind hipnoza pentru sindromul de intestin iritabil (SII), șase dintre acestea incluzând un grup de control (pilule placebo, terapie cognitiv-comportamentală sau grup de control pe listă de așteptare). Cele șase studii cu grup de control au arătat o reducere a durerii și a simptomelor intestinale, iar unele au raportat o îmbunătățire a calității vieții și o reducere a anxietății. Există, de asemenea, trei studii de urmărire care arată că beneficiile s-au menținut timp de unu până la cinci ani. *Colegiul American de Gastroenterologie* recomandă o gamă largă de terapii comportamentale, inclusiv hipnoza, pentru tratamentul SII.

D. Renunțarea la fumat

O analiză Cochrane a nouă studii, extrasă dintr-o bibliografie de peste 50 de studii, a concluzionat că hipnoza nu este eficientă pentru renunțarea la fumat. Cu toate acestea, un studiu controlat randomizat mai recent, care a comparat hipnoza cu un plasture cu nicotină cu consilierea comportamentală plus un plasture cu nicotină, a constatat că hipnoza este superioară, în special la persoanele cu antecedente de depresie.

De Jong AE și colab. Intervenții medicale non-farmacologice pentru ameliorarea durerii durale procedurale la adulții cu arsuri: o analiză sistematică a literaturii de specialitate. Burns. 2007 noiembrie;33(7):811-27. [PMID: 17606326]

Flory N și colab. Intervenții hipnotice practice în timpul diagnosticării și tratamentului cancerului invaziv. Hematol Oncol Clin North Am. 2008 august; 22(4):709-25. [PMID: 18638697]

Montgomery GH și colab. Un studiu clinic randomizat privind o intervenție scurtă de hipnoză pentru controlul efectelor secundare la pacientele supuse unei intervenții chirurgicale la sân. J Natl Cancer Inst. 2007 5 septembrie;99(17):1304-12. [PMID: 17728216]

Schnur JB și colab. Un studiu randomizat privind o terapie cognitiv-comportamentală și o intervenție cu hipnoză asupra afectului pozitiv și negativ în timpul radioterapiei pentru cancerul de sân. J Clin Psychol. 2009 Apr;65(4):443-55. [PMID: 19226611]

Whorwell PJ. Hipnoterapia pentru sindromul de intestin iritabil: răspunsul la simptomele colonice și non-colonice. J Psychosom Res. 2008 iunie;64(6): 621-3. [PMID: 18501263]

MEDITAȚIE ÎNCENTRATĂ

Definiție

În sens larg, meditația este definită ca autoreglarea atenției. Există două tipuri generale de meditație: meditația concentrată și meditația concentrată. În cadrul asistenței medicale, cea mai disponibilă formă de meditație este programul de reducere a stresului bazat pe *mindfulness (MBSR).* Acest program a fost conceput special pentru populațiile medicale.

Exercițiul esențial al meditației concentrează întreaga atenție a subiectului asupra unui obiect desemnat al meditației, cum ar fi propria respirație. Când se observă că mintea se îndepărtează de acest obiect, atenția este adusă înapoi asupra lui. Acest antrenament al minții are numeroase efecte, inclusiv relaxare, metacogniție și dezvăluirea conținutului păstrat în subconștient. În meditația concentrată, după antrenamentul inițial cu respirația, obiectele meditației pot include alte aspecte ale experienței umane, cum ar fi senzațiile fizice (de exemplu, durerea) sau stările mentale și emoționale (de exemplu, anxietatea).

► Fundal

Meditația concentrată își are originea în urmă cu 2.500 de ani în nordul Indiei, în cadrul tradiției budiste. Este o modalitate deliberată, susținută și fără prejudecăți de a acorda atenție experienței personale, crescând astfel capacitatea de a face față eficient provocărilor și reducând suferința. În 1979, practica meditației concentrate a fost încorporată în instituțiile medicale americane odată cu dezvoltarea programului MBSR al lui Jon Kabat-Zinn. MBSR este un program intensiv, de opt săptămâni, care introduce participanții în practica mindfulness într-un mod secular și practic, în contextul circumstanțelor lor de viață. Astăzi, există peste 250 de programe MBSR în Statele Unite și multe altele în alte țări din întreaga lume. Mai recent, un derivat al MBSR, Terapia Cognitivă Bazată pe Mindfulness (MBCT), a fost dezvoltat special pentru persoanele cu depresie majoră recurentă. Îngrijirea a fost, de asemenea, adaptată la programe pentru tulburarea de personalitate borderline (terapie dialectică comportamentală), tulburări de alimentație, abuz de substanțe și pregătire pentru naștere.

► Mecanismul de acțiune

Studii ample au fost efectuate asupra funcțiilor cardiace, respiratorii, metabolice, endocrine și ale sistemului nervos central la indivizi în timpul meditației. Deși nu este încă pe deplin înțeleasă , este clar că meditația funcționează parțial prin modularea sistemului nervos autonom și că efectele sale sunt diferite și mai complexe decât cele ale simplei relaxări. Dintr-o perspectivă psihologică, se crede că meditația permite minții să stabilească o platformă stabilă de pe care toate aspectele conștiinței (de exemplu, emoțiile, gândurile, senzațiile fizice) pot fi vizualizate fără reactivitate. La nivel psihologic, mecanismele propuse pentru meditația concentrată includ metacogniția, expunerea, separarea dintre gândurile maladaptative și stimulii fizici (de exemplu, durerea), creșterea flexibilității cognitive, relaxarea, autoreglementarea și receptivitatea. La nivel fiziologic, studiile privind meditația concentrată au descoperit anumite efecte asupra sistemului imunitar (crește răspunsul anticorpilor la vaccinuri, scade citokinele proinflamatorii, posibil scade limfocitele CD4+ în HIV), sistemului nervos (crește grosimea corticală în unele regiuni ale creierului, crește activarea prefrontală stângă în electroencefalogramă, caracteristici funcționale specifice în imagistica prin rezonanță magnetică) și sistemului endocrin (scade cortizolul, crește concentrația de melatonină).

Instruire și certificare

Certificarea nu este necesară pentru a preda MBSR, dar în 2005, Centrul pentru Meditație Concentrată de la *Facultatea de Medicină*

a Universității din Massachusetts, unde a apărut MBSR, a înființat un program de certificare profesională. Profesorul ideal de MBSR ar trebui să aibă o vastă experiență în meditația concentrată , o experiență în retrageri de meditație tăcută, experiență în conducerea de grupuri și o diplomă profesională într-un domeniu legat de sănătate.

► Practică clinică

Cea mai potrivită persoană pentru un program MBSR este o persoană motivată care suferă de o afecțiune medicală, chirurgicală sau psihiatrică cu o componentă semnificativă de suferință psihologică. Motivația este esențială din două motive. În primul rând, participarea la un program MBSR necesită aproximativ 28 de ore de curs pe parcursul a opt săptămâni (inclusiv o retragere tăcută de o zi întreagă) și 30 până la 45 de minute de practică ghidată și concentrată în fiecare zi. În al doilea rând, o parte importantă a practicii mindfulness implică explorarea directă a oricăror experiențe fizice sau mentale neplăcute. Programele MBSR oferă adesea sesiuni introductive gratuite înainte de cursul de opt săptămâni, astfel încât pacienții să poată evalua programul înainte de a decide să se înscrie.

► Efecte adverse

Meditația concentrată nu a raportat efecte adverse specifice în studiile experimentale, dar poate aduce la suprafața conștiinței conținut mental tulburător, anterior păstrat în subconștient. Persoanele cu tulburări psihiatrice ar trebui să consulte un profesionist în sănătate mintală înainte de a începe un program de meditație.

► Contraindicații

Psihoza netratată, mania și intoxicația cauzate de abuzul de substanțe sunt contraindicații relative, deoarece aceste tulburări pot afecta exercițiul fundamental necesar pentru antrenarea atenției (de exemplu, refocalizarea repetată a atenției asupra obiectului dorit al conștiinței).

► Utilizări clinice ale meditației concentrate

Există peste 80 de studii experimentale care evaluează intervențiile bazate pe mindfulness, iar aproape jumătate dintre acestea sunt studii cu grupuri de control. Majoritatea cercetărilor examinează eficacitatea programelor MBSR, dar există și studii despre MBCT, alte programe derivate din MBSR și intervenții de meditație concentrată mai scurte. Două meta-analize ale MBSR au arătat dimensiuni ale efectului de 0,5 până la 0,6.

A. Simptome legate de cancer

Există 15 studii privind meditația concentrată la pacienții cu cancer, inclusiv patru studii clinice randomizate controlate. Cele 11 studii care au măsurat variabilele psihologice au arătat o îmbunătățire semnificativă (tulburări de dispoziție, anxietate, simptome de stres, calitatea vieții). Două studii au evaluat problemele de somn și ambele au arătat o îmbunătățire. Într-o comparație nerandomizată între MBSR și un program de „vindecare prin arte creative", intervenția de meditație concentrată a fost superioară în reducerea simptomelor de stres, anxietate și tulburări de dispoziție și în creșterea sentimentelor de spiritualitate. Cele două grupuri au fost egale în ceea ce privește creșterea unei măsuri de creștere post-traumatică. Două studii suplimentare asupra cancerului au arătat că beneficiile psihologice ale MBSR se mențin la șase, respectiv doisprezece luni de urmărire. O meta-analiză recentă a MBSR și a cancerului a inclus 10 studii și a concluzionat că această terapie poate fi utilă pentru sănătatea mintală a pacienților cu cancer (mărimea efectului = 0,48), dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma orice beneficii pentru sănătatea fizică (mărimea efectului = 0,18).

Un fapt interesant este că primul studiu al unei intervenții de meditație cu pacienți spitalizați, un studiu pilot necontrolat pe 20 de adulți care au suferit un transplant de celule stem hematopoietice, a arătat o scădere a durerii, anxietății și a stimulării fiziologice după intervenție.

B. Depresie

Patru studii, dintre care două au fost studii clinice randomizate controlate, au examinat în mod specific efectul terapiei bazale pe terapie (MBCT) la pacienții cu depresie majoră și au demonstrat o reducere a recidivei la aproape 50% dintre pacienții cu antecedente de mai mult de două recidive. Un studiu MBCT necontrolat a arătat că nivelul măsurat de concentrare (conștientizare) atins după intervenție a prezis cu succes recidiva depresivă . Un alt studiu clinic randomizat controlat al MBCT a arătat o îmbunătățire a depresiei și anxietății la pacienții bipolari cu ideație sau comportament suicidar. Un studiu pilot care a utilizat MBCT la 51 de pacienți cu depresie rezistentă la tratament (definită ca două sau mai multe studii terapeutice adecvate cu antidepresive) a constatat o scădere semnificativă a nivelurilor de depresie și anxietate. MBCT este recomandată ca terapie pentru depresia recurentă de către *Institutul Național pentru Ghiduri Clinice din Regatul Unit* . Un studiu clinic randomizat controlat al MBSR la femeile cu fibromialgie a arătat o îmbunătățire a depresiei, care s-a menținut la urmărirea de două luni. Multe alte studii MBSR arată o stare de spirit îmbunătățită în diverse populații. Cu toate acestea, două studii au descoperit că intervențiile de meditație concentrată nu au fost mai bune decât grupurile de control (TCC și terapie de relaxare), iar o analiză din 2007 a 15 dintre aceste studii a concluzionat că dovezile beneficiului sunt discutabile.

C. Tulburări de anxietate

Două studii inițiale fără un grup de control au examinat în mod specific efectul MBSR la pacienții cu tulburări de anxietate și au descoperit beneficii semnificative care s-au menținut după trei ani de urmărire. Alte două studii fără un grup de control au examinat MBCT pentru tulburarea de anxietate generalizată și au descoperit modificări ale anxietății după terapie, dar într-un studiu dimensiunea efectului a fost mai mică decât cea întâlnită de obicei în studiile CBT. Un studiu recent cu un grup de control de pacienți cu tulburare de anxietate generalizată sau tulburare de panică, toți luând medicamente, a comparat MBCT cu un program de educație privind anxietatea și a constatat că MBCT a fost superior în ameliorarea simptomelor de anxietate și depresie. Un studiu controlat randomizat efectuat pe 31 de femei însărcinate a arătat o scădere a anxietății și a stresului perceput, precum și o îmbunătățire a stării de spirit. Un alt studiu controlat de mici dimensiuni a arătat o reducere semnificativă a simptomelor la pacienții cu tulburare obsesiv-compulsivă. Un studiu controlat randomizat al MBSR versus terapia cognitiv-comportamentală de grup pentru tulburarea de anxietate socială a arătat că terapia cognitiv-comportamentală de grup a fost mai eficientă în reducerea simptomelor de anxietate socială. Cu toate acestea, intervenția CBT a durat cu 50% mai mult, iar rezultatele privind funcționalitatea, calitatea vieții și starea de spirit au fost aceleași în ambele grupuri. Singurul studiu suplimentar finalizat care a examinat tulburarea de anxietate socială a fost de mici dimensiuni și nu a avut un grup de control, dar a arătat un beneficiu robust pentru

grupul MBSR. Un al treilea studiu este în curs de desfășurare. Un studiu necontrolat la adulți și adolescenți cu tulburare de deficit de atenție și hiperactivitate a arătat un beneficiu în cazul MBSR. Cu toate acestea, o retragere intensivă de meditație concentrată de 10 zile nu a îmbunătățit simptomele tulburării de stres posttraumatic la o populație încarcerată.

D. Fibromialgie

Există patru studii privind intervențiile de meditație concentrată - pentru fibromialgie, dintre care două au fost studii controlate randomizate. Toate cele patru studii au arătat o îmbunătățire a măsurilor psihologice; trei au arătat o îmbunătățire a durerii, deși unul dintre studiile grupului de control nu a constatat că MBSR este superior unui grup de comparație cu educație și sprijin. Un studiu a arătat menținerea majorității beneficiilor (durere, calitatea vieții, anxietate, depresie) la perioada de urmărire de trei ani.

E. O altă durere cronică

Au fost efectuate zece studii care au implicat peste 700 de pacienți care au utilizat MBSR în populații cu durere cronică. Toate au arătat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor de sănătate mintală, inclusiv calitatea vieții, acceptarea, toleranța la durere și starea de spirit. Nouă dintre aceste studii (cinci cu un grup de control și patru fără) au arătat o reducere a durerii. Un studiu de urmărire a raportat că îmbunătățirile s-au menținut până la patru ani mai târziu. Un studiu randomizat, controlat, privind MBSR la pacienții cu artrită reumatoidă a arătat o îmbunătățire a stresului psihologic și a bunăstării la șase luni de urmărire, dar nicio îmbunătățire a activității bolii. Un al doilea studiu randomizat, controlat, efectuat la pacienți cu artrită reumatoidă, a comparat o intervenție bazată pe meditație concentrată (mult mai puțin intensivă decât MBSR standard) cu o intervenție CBT și un grup de control educațional. Ambele grupuri experimentale au avut rezultate mult mai bune decât grupul de control, deși grupul CBT a arătat cea mai mare reducere generală a durerii și a nivelurilor de IL-6. Cu toate acestea, în subgrupul de pacienți cu antecedente de depresie recurentă, meditația concentrată a dus la o reducere mai mare a durerii și la o îmbunătățire a stării de spirit. Două studii cu inducere experimentală a durerii au concluzionat că practica meditației concentrate pe termen lung, sau chiar doar o intervenție scurtă, poate reduce durerea. Interesant este că o comparație între programele de meditație la distanță (videoconferință) și cele cu prezență fizică pentru durerea cronică a arătat beneficii semnificative în ambele grupuri, dar grupul cu prezență fizică a avut scoruri mai bune în ceea ce privește calitatea vieții și reducerea durerii.

F. Alte tulburări

Alte studii au fost efectuate pe pacienți cu transplant, pacienți cu psoriazis, tinitus, diabet zaharat de tip 2, tulburări de alimentație, femei cu tulburări de excitație sexuală, locuitori ai zonelor urbane dens populate, rezidenți ai azilurilor de bătrâni, deținuți, fumători, medici de familie, personal medical și studenți, studenți la medicină și studenți universitari. Aproape toate aceste studii au arătat un beneficiu pentru sănătatea mintală în urma meditației concentrate, iar majoritatea au arătat o reducere a simptomului index. Interesant este că un studiu controlat randomizat efectuat pe psihoterapeuți în formare a arătat îmbunătățiri la pacienții terapeuților cărora li s-a predat meditația concentrată.

Grossman P și colab. Antrenamentul de mindfulness ca intervenție pentru fibromialgia : dovezi ale beneficiilor post-intervenție și de urmărire la 3 ani în ceea ce privește bunăstarea. Psychother Psychosom. 2007;76(4):226-33. [PMID: 17570961]

Ledesma D și colab. Reducerea stresului bazată pe mindfulness și cancerul: o meta- analiză. Psychooncology. Iunie 2009;18(6):571-9. [PMID: 19023879]

Williams JM și colab. Terapia cognitivă bazată pe mindfulness (MBCT) în tulburarea bipolară: evaluare preliminară a efectelor imediate asupra funcționării între episoade. J Affect Disord. Aprilie 2008;107(1-3):275-9. [PMID: 17884176]

Witek-Janusek L și colab. Efectul reducerii stresului bazată pe mindfulness asupra funcției imunitare, calității vieții și adaptării la femeile recent diagnosticate cu cancer de sân în stadiu incipient. Brain Behav Immun. 2008 Aug;22(6): 969-81. [PMID: 18359186]

Zautra AJ și colab. Comparație între intervențiile cognitiv-comportamentale și meditația mindfulness privind adaptarea la artrita reumatoidă la pacienții cu și fără antecedente de depresie recurentă. J Consult Clin Psychol. 2008 iunie;76(3):408-21. [PMID: 18540734]

IMAGINAȚIE GHIDATĂ

Definiție

Imaginația ghidată utilizează capacitatea imaginativă a minții de a influența starea fizică, emoțională sau spirituală a subiectului. Ca și în cazul altor tehnici psihoterapeutice, imagistica ghidată poate fi aplicată în diverse moduri. Poate fi dirijată, în care terapeutul oferă imagini specifice, sau poate fi mai receptivă, în care clientul este invitat să-și găsească propria imagine. Poate fi de susținere, cu intenția de a crea un sentiment relaxat, plăcut sau pozitiv (de exemplu, încredere sau răbdare), sau poate încerca să lucreze cu o zonă care implică o provocare activă (de exemplu, anxietate sau durere). De obicei, în imagistica ghidată, terapeutul este mai puțin implicat, iar individul își asumă un rol mai activ decât în hipnoză. Cu toate acestea, această diferență nu este întotdeauna adevărată în practica clinică, iar imagistica ghidată poate fi foarte similară cu hipnoza, mai ales atunci când se folosește sugestia. Imaginația ghidată poate fi realizată in vivo, doar cu terapeutul, într-un grup (mai rar) sau printr-o înregistrare audio.

► Context

Imaginația a fost folosită de-a lungul istoriei și poate fi găsită la originea tuturor sistemelor de vindecare antice și moderne. În medicina occidentală contemporană, psihiatrul Carl Jung a recunoscut importanța imaginației ca expresie a subconștientului și în 1915 a dezvoltat o tehnică psihoterapeutică numită „imagini active". Cu o intenție similară de a ajuta explorarea psihanalitică, la sfârșitul anilor 1930, psihoterapeutul francez Robert Desoille a creat o metodă pe care a numit-o „imagini ghidate", iar în anii 1950, Hanscarl Leuner a introdus „imaginile afective ghidate". Cercetările medicale privind imaginile ghidate au început în jurul anului 1970 și au crescut semnificativ în anii 1980. În 1989, medicul Martin Rossman și psihologul David Bresler au fondat Academia *pentru Imagini Ghidate,* care a început să certifice profesioniștii din domeniul sănătății. În ultimii ani, unele companii de asigurări de sănătate și programe chirurgicale au oferit înregistrări gratuite de imagini ghidate pentru pacienții supuși unor proceduri chirurgicale.

► Mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune al imaginii ghidate nu este bine înțeles, dar au fost demonstrate unele efecte fiziologice. Trei din cele cinci studii care au examinat nivelurile de cortizol legate de imaginile ghidate au constatat că nivelurile au scăzut după intervenție. Studiile privind efectele imaginii ghidate asupra funcției imunitare au arătat rezultate inconsistente. Cu toate acestea, un studiu recent randomizat controlat efectuat pe femei cu cancer de sân a demonstrat efecte citotoxice crescute asupra limfocitelor și a activității limfocitelor activate de IL-2. Un protocol a documentat o reducere a stimulării fiziologice în

jurul sesiunilor de chimioterapie, măsurată prin ritmul cardiac și tensiunea arterială sistolică. Câteva mecanisme psihologice propuse, postulate pentru a explica efectele imaginii ghidate, includ restructurarea cognitivă, creșterea sentimentului de control, îmbunătățirea adaptabilității, distragerea atenției și relaxarea.

Instruire și certificare

Principala organizație de certificare, *Academia pentru Imagerie Ghidată,* limitează aproape întotdeauna certificarea la profesioniștii din domeniul sănătății licențiați sau la studenții din discipline legate de sănătate, dar sunt permise excepții. Certificarea în imagerie ghidată interactivă necesită 150 de ore de instruire, inclusiv 52 de ore de supervizare în grupuri mici. De asemenea, solicitanții trebuie să respecte *codul de etică al Asociației Americane de Psihologie.* O altă organizație de certificare este *Beyond Ordinary Nursing,* care necesită 110 ore de instruire, inclusiv 10 sesiuni de imagerie ghidată documentate.

► Practică clinică

O sesiune tipică de imagerie ghidată cu un terapeut durează 50 de minute, dintre care 20 până la 30 de minute sunt dedicate imageriei active. Segmentul de imagerie al sesiunii începe adesea cu imaginarea unui loc confortabil și sigur; terapeutul trece apoi la zona specifică de focalizare clinică. Recrutarea multisenzorială este frecvent utilizată (adică, clientului i se cere să-și imagineze elemente vizuale, auditive, tactile sau olfactive în timpul imaginii locului sigur și ulterior să-și concentreze atenția). Exemple de tehnici clinice specifice utilizate de terapeut ar putea include dialogul cu simptomul („Dacă spatele tău ar putea vorbi, ce ți-ar spune?"), consultarea cu o figură înțeleaptă sau un consilier interior („Ce spune acea figură înțeleaptă despre cum să abordezi acest tratament pentru cancer?") și vizualizarea rezultatului dorit („Imaginați-vă că vă treziți după operație, calm și confortabil"). Imageria ghidată interactivă este o variantă a tehnicii care se concentrează mai deliberat pe aducerea conținutului subconștientului în mintea conștientă.

factorii care prezic un rezultat favorabil cu imageria ghidată sunt experiența cu imageria ghidată, capacitatea imaginativă a subiectului, credibilitatea percepută de individ față de terapeut și nivelul de încredere dintre terapeut și pacient. Vârsta, sexul și nivelul de educație nu au o relație semnificativă cu rezultatele, sugerând că această tehnică ar putea avea o aplicație largă.

► Efecte adverse

Nu există raportări de evenimente adverse cauzate de imageria ghidată. Cu toate acestea, ca în cazul oricărei tehnici psihoterapeutice, poate apărea un anumit conținut psihologic tulburător.

► Contraindicații

Nu există contraindicații pe baza rezultatelor studiului. Cu toate acestea, din cauza riscului potențial de retrăire a traumei inițiale, se recomandă prudență atunci când se utilizează imagistica ghidată la pacienții cu tulburare de stres posttraumatic sau cu antecedente de traume severe sau abuz.

Aplicații clinice a imaginației ghidate

A. Chirurgie

Numeroase studii au examinat utilizarea imagisticii ghidate asupra rezultatelor operațiilor și procedurilor, cum ar fi intervențiile chirurgicale cardiace, colorectale și abdominale, operațiile laparoscopice ginecologice la femeile adulte, aspirația de măduvă osoasă, puncția lombară, debridarea plăgilor arse și vaccinările infantile. Deși multe dintre aceste studii au limitări metodologice, analizele și meta-analizele au constatat un beneficiu general mic până la moderat în reducerea stresului psihologic și a durerii postoperatorii. Cu toate acestea, un studiu randomizat, cu grup de control, privind imagistica ghidată pentru durere și anxietate în perioada premergătoare unei proceduri, efectuat la 170 de femei supuse colposcopiei, nu a arătat niciun efect semnificativ. Două dintre cele trei studii randomizate, cu grup de control, care au evaluat efectul acesteia asupra duratei medii de spitalizare au constatat o scădere semnificativă în cazul intervenției de imagistică ghidată. Alte studii au arătat reduceri notabile ale consumului total de opioide și ale costurilor medii ale farmaciilor.

B. Simptome legate de cancer

În majoritatea studiilor efectuate pe pacienți cu cancer, imagistica ghidată este utilizată în combinație cu o altă modalitate, cum ar fi relaxarea musculară progresivă, meditația, hipnoza, biofeedback-ul sau terapia muzicală. Aceste studii au o calitate metodologică variabilă. Există cel puțin 19 studii clinice randomizate controlate în această categorie, toate demonstrând beneficii în ceea ce privește rezultatele psihologice, cum ar fi calitatea vieții, anxietatea și depresia. Un studiu clinic randomizat controlat recent, efectuat pe 80 de femei care au urmat un tratament multimodal pentru cancerul de sân, este demn de remarcat. Acestea au primit fie antrenament de imagistică ghidată, fie relaxare plus educație și sprijin standard, fie doar educație și sprijin standard. Rezultatele imune specifice au arătat modificări benefice în mai multe subtipuri de limfocite. Studiile care evaluează efectul imagisticii ghidate combinate cu alte modalități asupra grețurilor și vărsăturilor au arătat, de asemenea, beneficii constante. În ceea ce privește durerea legată de cancer care nu este cauzată de proceduri, există cel puțin șase studii clinice randomizate controlate care utilizează imagistica ghidată ca parte a unei intervenții combinate. Trei studii au arătat o reducere semnificativă a durerii, iar unul a arătat un beneficiu semnificativ în ceea ce privește capacitatea auto-raportată a pacientelor de a reduce durerea, dar nu și în ceea ce privește intensitatea durerii măsurate.

Există, de asemenea, mai multe studii randomizate controlate care utilizează imagistica ghidată ca terapie adjuvantă unică pentru pacienții cu cancer. Toate aceste studii au arătat din nou că imagistica ghidată a dus la îmbunătățiri ale rezultatelor psihologice, iar în aproape jumătate din studii, îmbunătățirea a fost mai mare decât în cazul altor intervenții comparate, cum ar fi relaxarea musculară progresivă sau hipnoza. Dovezile privind imagistica ghidată singură în prevenirea grețurilor și vărsăturilor asociate chimioterapiei sunt mixte.

Un singur studiu a examinat efectul direct al imagisticii ghidate asupra regresiei cancerului utilizând măsurători clinice (criteriile UICC) și patologice (biopsie) și nu a constatat niciun efect.

C. Durere cronică

Există mai multe studii privind imagistica ghidată pentru diverse afecțiuni dureroase cronice, cum ar fi osteoartrita, cefaleea, durerile lombare, fibromialgia și cistita interstițială. Unele dintre aceste studii au fost controlate și toate au arătat beneficii în ceea ce privește

durerea, suferința psihologică sau ambele.

D. Reabilitare după accident vascular cerebral

Patru studii clinice randomizate controlate au raportat eficacitatea imagisticii motorii pentru reabilitarea post-accident vascular cerebral. O analiză recentă citează în mod specific eficacitatea acesteia pentru recuperarea funcțională a brațului, comentează dimensiunile mici ale eșantioanelor din cele patru studii și notează că imagistica motorie este recomandată în cea mai recentă versiune actualizată a *Ghidurilor de practică clinică ale Colegiului Regal al Medicilor din Regatul Unit.*

Carrico DJ și colab. Imagistică ghidată pentru femeile cu cistită interstițială: rezultatele unui studiu pilot prospectiv, randomizat, controlat. J Altern Complement Med. 2008 ian.-feb.;14(1):53-60. [PMID: 18199015]

Eremin O și colab. Efecte imunomodulatoare ale antrenamentului de relaxare și ale imagisticii ghidate la femeile cu cancer mamar local avansat care urmează terapie multimodală: un studiu controlat randomizat. Breast. 2009 Feb;18(1):17-25. [PMID: 19008099]

Langhorne P și colab. Recuperarea motorie după accident vascular cerebral: o analiză sistematică. Lancet Neurol. 2009 august; 8(8): 741-54. [PMID: 19608100]

León-Pizarro C și colab. Un studiu randomizat privind efectul antrenamentului în tehnici de relaxare și imagistică ghidată în îmbunătățirea indicilor psihologici și ai calității vieții pentru pacientele ginecologice și cu brahiterapie mamară. Psychooncology. 2007 Nov;16(11):971-9. [PMID: 17311247]

2011

1627

Anexă: Monitorizarea farmacoterapiei și limitele de referință de laborator

C. Diana Nicoll, MD, PhD, MPA
Chuanyi Mark Lu, MD, PhD

Tabelul 1. Monitorizarea farmacoterapiei. [1]

Droguri	Concentrații eficiente	Timp de înjumătățire (h)	Ajustarea dozei	Comentarii
Acid valproic	55-100 mg/l	13-19		Legare de proteine în proporție de 95%. Legarea mai mică are loc în prezența uremiei și cirozei.
Amikacină	Maxim: 20-30 mg/L; stabil: < 10 mg/L	2-3; T în uremie	și în disfuncția renală	Tratamentul concomitent cu kanamicină sau tobramicină poate produce rezultate fals crescute ale amikacinei prin imunotest.
Amitriptilină	95-250 ng/ml	9-46		Medicamentul se leagă în proporție mare de proteine. O scădere specifică pacientului a legării de proteine poate invalida limitele terapeutice stabilite pentru concentrația eficientă.
Carbamazepină	4-12 mg/l	10-15		Își induce propriul metabolism. Metabolitul 10,11-epoxid prezintă o reactivitate încrucișată de 13% în testele imunologice. Toxicitate: diplopie, amețeli, greață, vărsături și ataxie.
Ciclosporină	100-300 pg/L (ng/ml) de sânge integral	6-12	Este necesar să se cunoască eșantionul și metodologia utilizată	Ciclosporina este liposolubilă (20% legată de leucocite; 40% de eritrocite ; 40% în plasmă, puternic legată de lipoproteine); legarea sa depinde de temperatura *in vitro* și de concentrația *in vivo*. Se recoltează o probă de sânge integral într-un tub cu capac violet (EDTA) pentru monitorizare. Metodele de spectrometrie de masă HPLC și LC-row sunt foarte specifice pentru medicamentul de bază și sunt considerate cele mai importante teste. Imunotestul monoclonal de polarizare fluorescentă (FPIA) și imunotestul monoclonal chemiluminiscent măsoară, de asemenea, în mod fiabil ciclosporina; imunotestele policlonale sunt mai puțin specifice din cauza reactivității încrucișate cu metaboliții medicamentelor. Antiepilepticele și rifampicina cresc metabolismul. Eritromicina, ketoconazolul și blocantele canalelor de calciu scad metabolismul. Principala reacție adversă este nefrotoxicitatea legată de doză.
Desipramină	100-250 ng/ml	13-23		Medicamentul se leagă în proporție mare de proteine. O scădere specifică pacientului a legării de proteine poate invalida limitele de concentrație efectivă declarate.
Digoxină	0,8-2 ng/ml	42; T în uremie, ICC	i în disfuncție renală, ICC, hipotiroidism T în hipertiroidism	Biodisponibilitatea comprimatelor de digoxină este de 50 până la 90%. Proba nu trebuie prelevată în decurs de 6 ore de la administrarea - dozei. Dializa nu elimină o cantitate semnificativă. Hipokaliemia crește toxicitatea. Toxicitatea digitalicelor este un diagnostic clinic, nu unul de laborator. Tratamentul cu anticorpi specifici digoxinei pentru supradozajul cu digoxină poate împiedica determinarea concentrației medicamentului, în funcție de test. Eliminarea este atenuată de chinidină, verapamil și amiodaronă.

(continúa)

Tabelul 1. Monitorizarea farmacoterapiei. [1] *(Continuare)*

Droguri	Concentrații eficiente	Timp de înjumătățire (h)	Ajustarea dozei	Comentarii
Etosuximidă	40-100 mg/l	Copii: 30 Adulți: 50		Concentrațiile sunt măsurate în principal pentru a evalua complianța . Toxicitatea este mai puțin frecventă și nu se corelează bine cu concentrația plasmatică.
Fenobarbital	10-40 mg/l	86; T în ciroză	și în bolile hepatice	Metabolismul său are loc în principal prin intermediul sistemului enzimatic microzomal hepatic. Multe interacțiuni medicamentoase.
Fenitoină (difenilhidantoină)	10-20 mg/l; 5-10 mg/l în uremie, hipoalbuminemie	Depinde de doză/concentrație		Metabolitul său prezintă reactivitate încrucișată în testele imunologice. Această reactivitate încrucișată este semnificativă numai în prezența bolii renale cronice avansate. Metabolismul este limitat de capacitate. Creșterile dozei trebuie efectuate cu prudență atunci când concentrația se apropie de limitele terapeutice, deoarece o nouă concentrație constantă poate fi disproporționat mai mare. Medicamentul se leagă în proporție mare de proteine; această legare scade în prezența uremiei și hipoalbuminemiei. În anumite circumstanțe , este indicată măsurarea concentrației medicamentului liber.
Gentamicină	Maxim: 4-8 mg/L; constant: < 2 mg/L	2-5; T în uremie (7,3 cu dializă)	și în disfuncția renală	Proba se obține la 30 de minute după terminarea injectării pentru concentrația maximă. Proba pentru concentrație constantă se obține chiar înainte de următoarea doză. La pacienții cu uremie, carbenicilina poate reduce timpul de înjumătățire al gentamicinei de la 46 la 22 de ore.
Imipramină	180-350 ng/ml	10-16		Medicamentul se leagă puternic de proteine. O scădere specifică pacientului a legării de proteine poate invalida limitele de concentrație efectivă declarate.
Lidocaină	1-5 mg/L	1,8; fără modificări ale uremiei, ICC; T în ciroză	și în ICC, boală hepatică	Concentrație crescută în cazul tratamentului cu cimetidină. Toxicitatea sistemului nervos central este frecventă la persoanele în vârstă.
Litiu	0,7-1,5 mmol/L	22; T în uremie	și în disfuncția renală	Tiazidele și diureticele de ansă pot crește concentrațiile serice de litiu.
Metotrexat		8,4; T în uremie	și în disfuncția renală	Concentrațiile terapeutice depind de protocolul de tratament (doze mici versus doze mari) și de momentul la care se obține proba. 7-Hidroximetotrexatul are o reactivitate încrucișată de 1,5% în testul imunologic. Pentru a minimiza toxicitatea, administrarea de leucovorin trebuie continuată dacă concentrația de metotrexat este > 0,1 μmol /L la 48 de ore de la începerea tratamentului. O concentrație de metotrexat > 1 μmol /L după 48 de ore necesită creșterea tratamentului de salvare cu leucovorin.
Nortriptilină	50-140 ng/ml	18-44		Medicamentul se leagă puternic de proteine. Scăderile specifice pacientului ale acestei legături pot invalida limitele de concentrație efectivă declarate.
Primidonă	5-10 mg/l	8		Există o reacție încrucișată cu fenobarbitalul în concentrație de 0,5%. Este metabolizat în fenobarbital. Un raport primidonă/fenobarbital > 1:2 sugerează o complianță slabă .
Procainamidă	4-8 mg/l	3; T în uremie	și în bolile hepatice	30% dintre pacienții cu concentrații plasmatice de 12-16 μg/ml prezintă modificări ECG; 40% dintre subiecții cu concentrații plasmatice > 16 μg /ml prezintă toxicitate severă. Metabolitul *N* - acetilprocainamida este activ.
Chinidină	1-4 mg/L	7; fără modificări ale ICC; T în hepatopatie	și în bolile hepatice, ICC	Concentrația eficientă este mai mică în cazul bolilor hepatice cronice și nefrozei, în care legarea este scăzută.
Salicilat	150-300 mg/l	Depinde de doză		

(continúa)

Tabelul 1. Monitorizarea farmacoterapiei. [1] *(Continuare)*

Droguri	Concentrații eficiente	Timp de înjumătățire (h)	Ajustarea dozei	Comentarii
Sirolimus	Constantă: 4-12 ng/ml când este utilizat în - combinație cu ciclosporină A; 12-20 ng/ml dacă este utilizat singur	62	și în disfuncția hepatică și cu medicamente care afectează activitatea CYP3A4	Sirolimus este un imunosupresor utilizat în combinație cu ciclosporină și corticosteroizi pentru a preveni rejetul de organe după transplantul de rinichi. De asemenea, a fost utilizat în transplanturile de ficat și inimă. Atunci când este utilizat în combinație cu ciclosporină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale. Odată ce ajustarea inițială a dozei este finalizată, pare oportună monitorizarea concentrațiilor minime de sirolimus în fiecare săptămână în timpul primei luni și la fiecare două săptămâni în timpul celei de-a doua luni. Momentul optim pentru recoltarea probei este de 24 de ore după doza anterioară sau cu 0,5 până la 1 oră înainte de următoarea doză (cu concentrația minimă).
Tacrolimus	Constantă: 5-20 ng/ml	8,7-11,3	și în disfuncția hepatică și cu medicamente care afectează activitatea CYP3A4	Tacrolimusul este prescris pentru prevenirea rejetului de organe la pacienții adulți care urmează un transplant hepatic sau renal, precum și la pacienții pediatrici care primesc transplant hepatic. De asemenea, a fost utilizat pentru prevenirea rejetului la pacienții cu transplant de inimă, intestin subțire și măduvă osoasă alogenă, precum și în tratamentul bolilor autoimune. Administrarea de antiacide sau sucralfat trebuie efectuată la un interval de cel puțin 2 ore față de administrarea de tacrolimus. Momentul optim pentru recoltarea probei este la 12 ore după doza anterioară sau cu 0,5 până la 1 oră înainte de următoarea doză (concentrație minimă).
Teofilină	5-20 mg/l	9	și în ICC, ciroză și cu cimetidină	Cofeina are o reactivitate încrucișată de 10%. Eliminarea crește de 1,5-2 ori la fumători. Metabolitul acid 1,3-dimetil uric crește în prezența uremiei și, datorită reactivității sale încrucișate, poate genera o ușoară creștere aparentă a teofilinei serice.
Tobramicină	Maxim: 5-10 mg/L; constant: < 2 mg/L	2-3; T în uremie	și în disfuncția renală	Tobramicina, kanamicina și amikacina pot prezenta reacții încrucișate în testele imunologice.
Vancomicină	Constantă: 5-15 mg/L	6; T în uremie	și în disfuncția renală	Toxicitatea la pacienții cu uremie duce la surditate ireversibilă . Concentrația maximă trebuie menținută la < 30-40 mg/l pentru a evita toxicitatea.

[1] Tuburile cu capac roșu (fără dungi) sunt utilizate pentru monitorizarea farmacoterapiei. În general, proba trebuie obținută chiar înainte de următoarea doză (constantă).

T = creștere; i = scădere; HPLC, cromatografie lichidă de înaltă performanță; ICC, insuficiență cardiacă congestivă. Modificat cu permisiunea lui Nicoll D și colab. *Ghid de buzunar pentru teste de diagnostic*, ediția a 5-a. McGraw-Hill, 2008.

Tabelul 2. Limite de referință pentru testele utilizate frecvent. [1,2]

Unități metrice comune X factor de conversie = unități SI Unități SI + factor de conversie = unități metrice comune					
Dovadă	Eșantion	Unități convenționale	Factor de conversie	Unități SI [2]	Recolta
Acetoacetat	Ser sau urină	Negativ		Negativ	Tub separator *de ser (SST)* sau recipient pentru urină
Acid folic (eritrocite)	Sânge integral	165-760 ng/ml	2.27	370-1.720 nmol/L	Lavandă
acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA)	Urină	2-8 mg/24 ore	5.23	10-40 Limol/zi	balon de urină cu acid clorhidric
Acid lactic (lactat)	Sânge venos	0,5-2,0 meq/L	1,00	0,5-2,0 mmol/L	Gri (înghețată)
Acid metilmalonic	Ser	0-0,05 mg/l	8.475	0-0,4 mol/L	SST
Acid uric	Ser	Varone: 2,4-7,4 mg/100 ml Femei: 1,4-5,8 mg/100 ml	59,48	Varone: 140-440 |imol/L Femei: 80-350 |imol/L	SST
Acid vanilmandelic (VMA)	Urină	2-7 mg/24 ore	5.05	10-35 limuzine/zi	balon de urină cu acid clorhidric
Alanin aminotransferaze (ALT, SGPT, GPT)	Ser	7-56 unități/L (specific laboratorului)	0,02	0,14-1,12 |ikat/L (specific laboratorului)	SST
Albumină	Ser	3,4-4,7 mg/100 ml	10.0	34-47 g/l	SST
Aldosteron	Ser	Cu încărcare cu sare (120 meq Na^+ /zi timp de 3-4 zile): În decubit dorsal: 3-10 ng/100 ml În repaus: 5-30 ng/100 ml Fără sare (20 meq Na^+ /zi în timpul 3-4 zile): În decubit dorsal: 12-36 ng/100 ml În repaus: 17-137 ng/100 ml. Cu încărcare cu sare (120 mEq Na^+ /zi timp de 3-4 zile): 1,5-12,5 pg/24 h Fără sare (20 meq Na^+ /zi timp de 3-4 zile): 18-85 pg/24 h	27,74	83-277 pmol/L 139-831 pmol/L	SST
	Urină		2,77	332-997 pmol/L 471-3 795 pmol/L 4,2-34,6 nmol/zi 49,9-235,5 nmol/zi	Flacon de colectare a urinei cu acid boric
Amilază	Ser	20-110 U/L (specific laboratorului)	0,02	0,33-1,83 |ikat/L (specific laboratorului)	SST
Amoniac (NH_3)	Plasmă	18-60 pg/100 ml	0,59	11-35 Lmol/L	Verde (înghețată)
Analiza Factorului VIII	Plasmă	50-150% din normal (variază în funcție de vârstă)			Albastru (a se păstra la frigider)
Anticorpi împotriva *Helicobacter pylori*	Ser	Negativ			SST
Anticorpi legați de heparină (trombocitopenie cauzată de heparină)	Ser	Negativ			SST
Anticorpi antireceptori ai hormonului stimulator tiroidian (anticorpi anti-TSH-R [calculați])	Ser	< 130% din activitatea bazală; cu referire la generarea de cAMP în culturile de țesuturi ale celulelor tiroidiene			

(continúa)

Tabelul 2. Limite de referință pentru testele utilizate frecvent. [1,2] *(Continuare)*

Unități metrice comune X factor de conversie = unități SI Unități SI + factor de conversie = unități metrice comune					
Dovadă	Eșantion	Unități convenționale	Factor de conversie	Unități SI [2]	Recolta
Anticorpi HIV	Ser	EIA: negativ Testul imunoblot: nereactiv			SST
Antigen carcinoembrionar (CEA)	Ser	0-5 ng/ml	1,00	0-5 mg/l	SST
Antigenul specific prostatei (PSA)	Ser	0-4 ng/ml	1,00	0-4 mg /l	SST
Antitripsina Al	Ser	110-270 mg/100 ml	0,01	1,1-2,7 g/l	SST
Antitrombina III (AT-III)	Plasmă	84-123% (calitativ/activitate) 80-130% (cantitativ/antigen)			Albastru
Aspartat aminotransferază (AST, SGOT, GOT)	Ser	0-35 U/L (specific laboratorului)	0,02	0-0,58 M kat/L (specific de laborator)	SST
Bazofile (număr)	Sânge integral	0,01-0,12 x 10'/iil	1,00	0,01-0,12 x 109 / L	Lavandă
bcr/abl, transpoziție t(9;22) prin reacție în lanț a polimerazei cu transcriptază inversă (RT-PCR), calitativă	Sânge integral	Negativ (Pozitiv: leucemie mieloidă cronică, unele leucemii limfoblastice acute cu celule B)			Lavandă
Bilirubina	Ser	Total: 0,1-1,2 mg/100 ml Directă (conjugată cu glucuronidă): 0,1-0,5 mg/100 ml Indirect (neconjugat): 0,1-0,7 mg/100 ml	17.10	2-21 M mol/L < 8 M mol/L < 12 M mol/L	SST
C3 al complementului	Ser	64-166 mg/100 ml	10.00	640-1.660 mg/l	SST
C4 al complementului	Ser	15-45 mg/100 ml	10.00	150-450 mg/l	SST
Lanțuri ușoare libere K sau À , cantitative	Ser	POTASIU LIBER : 0,57-2,63 mg/100 ml À liber : 0,33-1,94 mg/100 ml Raportul K / À LIBER : 0,26-1,65	0,01	5,7-26,3 × 10⁻³ g/L 3,3-19,4 × 10⁻³ g/L	SST
Calciu (Ca^{2+})	Ser	8,5-10,5 mg/100 ml Critic: < 6,5 sau > 13,5 mg/100 ml	0,25	2,1-2,6 mml/L	SST
Calciu (ionizat)	Ser	4,6-5,3 mg/100 ml	0,25	1,15-1,32 mmol/L	Verde (anaerob)
Calciu (U ta)	Urină	100-300 mg/zi	0,025	2,5-7,5 mmol/zi	Flacon de colectare a urinei cu acid clorhidric
Calcitonină	Plasmă	Bărbați: 0-11,5 pg/ml Femei: 0-4,6 pg/ml	1,00	Masculi: 0-11,5 ng/L Femei: 0-4,6 ng/L	Verde SST
Capacitatea totală de legare a fierului (TIBC)	Ser	250-460 pg/100 ml	0,18	45-82 M mol/L	SST
Carboxhemoglobină (HbCO)	Sânge integral	< 9% din hemoglobina totală (Hb)	0,01	< 0,09 din fracția totală de hemoglobină	Seringă heparinizată sau verde
Catecolamine	Urină	Noradrenalină: 15-80 pg/24 h Adrenalină: 0-20 pg/24 h Dopamină: 65-400 pg/24 h	5,91 5.46 6,53	89-473 nmol/zi 0-109 nmol/zi 425-2610 nmol/zi	Recipient pentru urină cu acid clorhidric
Celule T CD4 (număr)	Sânge integral	0,36-1,73 x 10³ celule / ^ l	1,00	0,36-1,73 x 10⁶ / L	Lavandă (solicitați subgrupuri de celule T și hemoleucogramă completă cu diferențial)
Ceruloplasmină	Ser	20-60 mg/100 ml (specific de laborator)	10.00	200-600 mg/l	SST
CH50 al suplimentului	Ser	(Specific laboratorului)			Roșu

(continúa)

Tabelul 2. Limite de referință pentru testele utilizate frecvent. [1] [2] *(Continuare)*

Unități metrice comune X factor de conversie = unități SI Unități SI + factor de conversie = unități metrice comune					
Dovadă	Eșantion	Unități convenționale	Factor de conversie	Unități SI [2]	Recolta
Clorură (Cl^-)	Ser	101-112 meq/L	1,00	101-112 mmol/L	SST
Colesterol	Ser	De dorit: < 200 mg/100 ml Limită: 200-240 mg/100 ml Risc ridicat: > 240 mg/100 ml	0,03	De dorit: < 6,0 mmol/L Limită: 6,0-7,2 mmol/L Risc ridicat: > 7,2 mmol/L	SST
Colesterol HDL	Ser	Bărbați: 27-67 mg/100 ml Femei: 34-88 mg/100 ml (Colesterolul HDL > 60 mg/100 ml pare să reducă riscul de boală coronariană)	0,026	0,7-1,73 mmol/L 0,88-2,28 mmol/L	SST
Colesterol LDL (calculat sau direct)	Ser	De dorit: < 130 mg/100 ml (< 99 mg/100 ml pentru pacienții cu boli coronariene); Valoare limită: 130-159 mg/100 ml; Risc ridicat: > 160 mg/100 ml	0,026	< 3,37 mmol/L (< 2,57 mmol/L); 3,38-4,13 mmol/l; > 4,16 mmol/l	SSM
Concentrația medie a hemoglobinei corpusculare (MCHC)	Sânge integral	31-36g/100ml	10.00	310-360g/L	Lavandă
Cortizol	Ser	8:00 am: 5-20 pg/100 ml	27,59	140-550 nmol/L	SSM
Cortizol (urinar liber)	Urină	10-110 pagini/24 de ore	2,76	27,6-303,6 nmol/zi	Sticlă de urină cu acid boric
Creatin kinaza (CK)	Ser	32-267 U/L (în funcție de metodă)	0,02	0,53-4,45 p kat/L (dependent de metodă)	SST
Creatin kinaza MB (CKMB)	Ser	< 16 U/L sau < 4% din CK total (specific de laborator) Unități de masă: 0-7 µg/L	0,04	< 0,27 pkat /L	SST
Creatinină (Cr)	Ser	0,6-1,2 mg/100 ml	83,3	50-100 Lmol/L	SST
Creatinină (clearance) (Clcr)	Vezi coloana Colecție	Adulți: 90-140 ml/min/1,73 m^2 suprafață corporală (SCA)	0,017	1,5-2,3 ml/s/1,73 m^2 BSA	Colectarea atentă a urinei pe 24 de ore și măsurarea simultană a creatininei serice sau plasmatice
Crioglobuline	Ser	Negativ			Roșu (transportat la 37°C)
Corpuri cetonice	Ser	Calitativ: negativ Cantitativ: < 10 mg/100 ml	10.0	< 100 mg/l	SST
Dimer sau cantitativ	Plasmă	< 500 ng/ml	1,00	< 500 |µg/L	Albastru
Dioxid de carbon, presiune PARȚIALĂ (PCO2)	Sânge integral	32-48 mmHg	0,13	4,26-6,38 kPa	Seringă heparinizată (congelată)
Dioxid de carbon (CO_2), total (bicarbonat)	Ser	22-32 meq/L Critic: < 15 sau > 40 meq/L	1,00	22-32 mmol/L Critic: < 15 sau > 40 mmol/L	SST
Electroforeza hemoglobină	Sânge înăuntru	HbA1c: > 95% HbA2 : 1,5-3,5 % HbF: < 2% (depinde de dată)			Lavandă
Electroforeza proteinelor	Suero	Adulți: Albumină: 3,3-4,7 g/100 ml la 1 : 0,1-0,4 g/100 ml la 2 : 0,3-0,9 g/100 ml p2 : 0,7-1,5 g/100 ml Y : 0,5-1,4 g/100 ml (policlonal)	10.00	33-47 g/l 1-4 g/L 3-9 g/L 7-15 g/l 5-14 g/L (policlonal)	SST

(continúa)

Tabelul 2. Limite de referință pentru testele utilizate frecvent. [1] [2] *(Continuare)*

Unități metrice comune X factor de conversie = unități SI Unități SI + factor de conversie = unități metrice comune

Dovadă	Eșantion	Unități convenționale	Factor de conversie	Unități SI [2]	Recolta
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	Ser	12-35 U/L (în funcție de metodă)	16,67	200-583 nkat/L (dependent de metodă)	SST
Eozinofile (număr)	Sânge integral	0,04-0,5 x 10^3 / µl	1,00	0,04-0,5 x 109 / L	Lavandă
Număr de celule roșii din sânge	Sânge integral	4,7-6,1 x 106/jLil (masculi) 3,5-5,5 x 106/jLil (femei)	1,00	4,7-6,1 x 10^ [12] /L 3,5-5,5 x 10 [12] /L	Lavandă
Eritropoietină (EPO)	Ser	5-30 mU/ml	1,00	5-30 U/L	SST
Rata de sedimentare a eritrocitelor (viteză)	Sânge integral	Masculi: < 10 mm/h Femei: < 15 mm/h (specific laboratorului)		Egal	Lavandă (testul trebuie efectuat în primele 2 ore)
Estradiol	Ser	Faza foliculară timpurie: 30-100 pg/ml Faza foliculară terminală: 100-400 pg/ml Faza luteică: 50-150 pg/ml Postmenopauză: 2-21 pg/ml	3,67	110-367 pmol/L 367-1.468 pmol/L 183-550 pmol/L 7-77 pmol/L	SST
Estrogeni (totali)	Ser	Folicular: 60-200 pg/ml Lute: 160-400 pg/ml Postmenopauză: < 130 pg/ml	1,00	60-200 ng/L 160-400 ng/L < 130 ng/L	SST
Etanol	Ser	0 mg/100 ml În multe state ale Statelor Unite În Statele Unite, „conducerea sub influența alcoolului" este definită legal ca având o concentrație de alcool în sânge > 80 mg/100 ml (> 17 mmol/L); concentrațiile serice de alcool sunt cu 10-35% mai mari decât concentrațiile de alcool în sânge.	0,217	0 mmol/L	SST
Factorul de creștere asemănător insulinei 1	Plasmă	123-463 ng/ml (depinde de vârstă și sex)	1.0	123-463 µg /L	SST
factorul von Willebrand (vWF)	Plasmă	50-180% (activitate și antigen)			Buna ziua
Feritină	Ser	Varone: 16-300 ng/ml Femei: 4-161 ng/ml	1,00	Bărbați: 16-300 |ig/L Femei: 4-161 |ig/L	SST
Fetoproteina *a* (AFP)	Ser	0-15 ng/ml	1,00	0-15 µg /L	SST
Fibrinogen (funcțional)	Plasmă	175-433 mg/100 ml Critic: < 75 mg/100 ml	0,01	1,75-4,3 g/l	Buna ziua
Fosfatază alcalină	Ser	41-133 U/L (în funcție de metodă și vechime)	0,02	0,7-2,2 u kat/l (în funcție de metodă și vârstă)	SST
Fosfor	Ser	2,5-4,5 mg/100 ml Critic: < 1,0 mg/100 ml	0,32	0,8-1,45 mmol/L	SST
Fructozamină	Ser	190-270 Lmol/L	1.0	190-270 Lmol/L	SST
Gastrină	Ser	< 100 pg/ml (specific de laborator)	1,00	< 100 ng/L	SST
Glucoză	Ser	60-110 mg/100 ml Critic: < 40 sau > 500 mg/100 ml	0,055	3,3-6,1 mmol/L	(Post) SST

(continúa)

Tabelul 2. Limite de referință pentru testele utilizate frecvent. [1] [2] *(Continuare)*

Unități metrice comune X factor de conversie = unități SI Unități SI + factor de conversie = unități metrice comune

Dovadă	Eșantion	Unități convenționale	Factor de conversie	Unități SI [2]	Colectare
Glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) (probă)	Sânge integral	5-14 U/g Hb	0,02	0,1-0,28 p patru/L	Lavandă
Glutamil transpeptidază Y (GGT)	Ser	9-85 U/L (specific laboratorului)	0,02	0,15-1,42 p kat/L (specific laboratorului)	SST
Glutamină	Lichidul cefalorahidian - (LCR)	6-15 mg/100 ml Critic: > 40 mg/100 ml	68,5	411-1 028 p mol/L	Colectați LCR într-un tub de plastic
Gonadotropină corionică, subunitatea 0 (0 -hCG) (cantitativă)	Ser	Bărbați și femei care nu sunt însărcinate: nedetectabil sau < 5 mU/ml	1,00	Bărbați și femei care nu sunt însărcinate: nedetectabil - sau < 5 U/L	SST
Grăsime fecală	Scaun	Aleatoriu: < 60 de picături de grăsime pe câmp de mărire mare 72 h: < 7 g/zi			Calitativ: probă aleatorie de scaun Cantitativ: recoltare la 72 de ore după o dietă bogată în grăsimi de două zile
Haptoglobină	Ser	46-316 mg/100 ml	0,01	0,5-3,2 g/l	SST
Hematocrit (Hct)	Sânge integral	Bărbați: 39-49% Femei: 35-45% (în funcție de vârstă)	0,01	Masculi: 0,39-0,49 Femei: 0,35-0,45	Lavandă
Hemoglobină A 1c (vezi hemoglobină glicozilată)	Ser				
Hemoglobină A2 (HbA2)	Sânge integral	1,5-3,5% din hemoglobina totală	0,01	0,015-0,035	Lavandă
Hemoglobina corpusculară medie (MCH)	Sânge integral	26-34 pagini			Lavandă
Hemoglobină glicozilată (HbA1c)	Ser	3,9-6,9% (în funcție de metodă)			Lavandă
Hemoglobină totală (Hb)	Sânge integral	Masculi: 13,6-17,5 g/100 ml Femei: 12,0-15,5 g/100 ml (depinde de vârstă) Critic: < 7 g/100 ml	10.00	Masculi: 136-175 g/L Femei: 120-155 g/L	Lavandă
Fier (Fe)	Ser	50-175 pg/100 ml	0,18	9-31 p mol/L	SST
Homocisteină	Plasmă	4-12 p mol/L (depinde de metodă și vârstă)	1,00	4-12 p mol/L	Lavandă
Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)	Plasmă	9-52 pg/ml (specific de laborator)	0,22	2-11 pmol/L	Sticlă siliconată sau plastic - lavandă
Hormonul de creștere (GH)	Ser	0-5 ng/ml	1,00	0-5 pg/L	SST
Hormonul stimulator tiroidian (TSH)	Ser	0,4-6 p U/ml	1,00	0,4-6 mU/L	SST
Hormonul foliculostimulant (FSH)	Ser	Femei: Faza foliculară, 4-13 mU/ml Faza luteală, 2-13 mU/ml Ciclu mijlociu, 5-22 mU/ml Postmenopauză, 30-138 mU/ml Masculi: 1-10 mU/ml (specific de laborator)	1,00	Femei: 4- 13 unități/litru 2-13 U/L 5- 22 U/L 30-138 U/L Masculi: 1-10 U/L (specific laboratorului)	SST

(continúa)

Cuadro 2. Límites de referencia de las pruebas de uso frecuente.[112] *(Continuación)*

Unități metrice comune X factor de conversie = unități SI
Unități SI + factor de conversie = unități metrice comune

Dovadă	Eșantion	Unități convenționale	Factor de conversie	Unități SI [2]	Recolta
Hormonul luteinizant (LH)	Ser	Femei: Faza foliculară, 1-18 mU/ml Faza luteală, 0,4-20 mU/ml Semiciclu, 24-105 mU/ml Postmenopauză, 15-62 mU/ml Bărbații: 1-10 mU/ml (specific al laboratorului)	1,00	Femei: 1-18 U/L 0,4-20 U/L 24-105 U/L 15-62 ani Băieți: 1-10 ani (specific pentru laborator)	SST
Hormonul paratiroidian integral (PTH).	Ser	PTH total: 11-54 pg/ml (specific de laborator)	0,11	PTH total: 1,2-5,7 pmol/L (specific de laborator)	Roșu, SST
Indicele IgG	Ser și LCR	Raport: 0,29-0,59 (relația dintre LCR și ser)			SST (pentru ser) și tub de plastic (pentru LCR)
Rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR)	Ser	> 60 ml/min/1,73 m^2 (calcul bazat pe creatinina serică)			SST
Imunoglobulina G legată de trombocite	Sânge integral	Negativ			Lavandă
Imunoglobuline (Ig)	Ser	IgA: 78-367 mg/100 ml IgG: 583-1 761 mg/100 ml IgM: 52-335 mg/100 ml	0,01	IgA: 0,78-3,67 g/l IgG: 5,83-17,6 g/l IgM: 0,52-3,35 g/L	SST
Insulină imunoreactivă	Ser	6-35 g U/ml	7.18	42-243 pmol/L	SST
Lactat dehidrogenază (LDH)	Ser	88-230 U/L (specific laboratorului)	0,02	1,46-3,82 g kat/L (specific de laborator)	SST
Numărul de leucocite	Sânge integral	4,8-10,8 x 10^3 / g l Critic : < 1,5 x 10^3 / g l	1,00	4,8-10,8 x 109 / L	Lavandă
Limfocite (număr)	Sânge integral	0,8-3,5 x 10^3 / g l	1,00	0,8-3,5 x 109 / L	Lavandă
Lipază	Ser	0-160 U/L (specific laboratorului)	0,02	0-2,66 g kat/L (specific de laborator)	SST
Magneziu ($Mg2^{+)}$	Ser	1,8-3,0 mg/100 ml Critic: < 0,5 sau > 4,5 mg/100 ml	0,41	0,75-1,25 mmol/L	SST
Methemoglobină (MetHb)	Sânge integral	< 1% din hemoglobina totală	0,01	< 0,01 fracție din hemoglobina totală	Seringă pentru gaze sanguine arteriale, lavandă sau verde
Metanefrine	Urină	0,3-0,9 mg/24 ore	5.46	1,6-4,9 g mol/zi	Flacon de colectare a urinei cu acid clorhidric
Metanefrine libere	Plasmă	Normetanefrina: < 0,9 nmol/L Metanefrină: < 0,5 nmol/L			Lavandă
Microglobulină 0 2	Ser	< 0,2 mg/100 ml	10	< 2 mg/L	SST
Monocite, numărătoare	Sânge integral	0,2-0,8 x 10^3 / g l	1,00	0,2-0,8 x 109 / L	Lavandă
Mutații *JAK2* (mutația V617F sau a exonului 12/13), calitative	Sânge integral	Negativ (Pozitiv: neoplasme mieloproliferative, de exemplu, policitemie adevărată, trombocitemie primară și mielofibroză primară)			Lavandă
Numărul de neutrofile	Sânge integral	2,2-8,6 x 10^3 / g l	1,00	2,2-8,6 x 109 / L	Lavandă
Azotul ureic din sânge (BUN)	Ser	8-20 mg/100 ml	0,36	2,9-7,1 mmol/L	SST
Osmolalitate	Ser	275-293 mosm/ kg H Critic: < 240 sau > 320 mosm/ kg H	1,00	275-293 mmol/ kg H2O	SST
	Urină	Aleatoriu: 100-900 mosm/ kg H_2O	1,00	Aleatoriu: 100-900 mmol/kg H2O	Recipient pentru urină

(continúa)

Tabelul 2. Limite de referință pentru testele utilizate frecvent. [1,2] *(Continuare)*

Unități metrice comune X factor de conversie = unități SI Unități SI + factor de conversie = unități metrice comune					
Dovadă	Eșantion	Unități convenționale	Factor de conversie	Unități SI [2]	Recolta
Oxigen, presiune parțială a (PO_2)	Sânge integral	83-108 mmHg	0,13	11,04-14,36 kPa	Seringă heparinizată (congelată)
Paracetamol	Ser	10-20 mg/l Critic: > 50 mg/L	66,16	66-132 p.imol/L	SST
Peptida C	Ser	0,8-4,0 ng/ml	0,33	0,27-1,33 nmol/L	SST/înghețată (pe stomacul gol) SST de aur
pH	Sânge integral	Arterială: 7,35-7,45 Venos: 7,31-7,41			Seringă heparinizată (congelată)
Trombocite (număr)	Sânge integral	150-450 x 10^3 / u Critic: <25 x 10^3 / jLil	1.0	150-450 x 109 / L Critic: < 25 x 109 / L	Lavandă
Plumbo (Pb)	Sânge întreg	Copii: < 25 pg/100 ml Adulți: < 40 pg/100 ml	0,05	Copii: < 1,21 p.imol/L Adulți: < 1,93 p.imol/L	Marea albastră (reziduuri de metale libere)
Porfobilinogen (PBG)	Orina	Negativ			Protejează lumina
Potasiu (K^+)	Suero	3,5-5,0 meq/L Critic: < 3,0 o > 6,0 meq/L	1,00	3,5-5,0 mmol/L	SST
Prolactina (PRL)	Suero	< 20 ng/ml	1,00	< 20 µg/L	SST
Proteina C	Plasmă	71-176% (funcțional) 60-150% (antigenic)			Albastru
Proteină C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP)	Suero	< 1,0 mg/100 ml	10.00	< 10 mg/L	SST
Proteina S (antigen)	Plasmă	76-178%			Albastru
Proteine totale	Ser	6,0-8,0 g/100 ml	10.00	60-80 g/l	SST
Protoporfirină eritrocitară liberă (FEP)	Sânge integral	< 35 pg/100 ml (dependent de metodă)			Lavandă
Teste funcționale plachetare (timpul de închidere PFA-100) (CEPI: cartuș de colagen/adrenalină; CADP: cartuș de colagen/ADP)	Sânge integral	CEPI: 70-170 s (specific laboratorului) CADP: 50-110 s (specific laboratorului)	1.0	CEPI: 70-170 s CADP: 50-110 secunde	Albastru
Receptor solubil de transferină (sTfR)	Ser	2,2-5 mg/L (mascul) 1,9-4,4 mg/L (femei) (specific de laborator)			SST
Renină (activitate)	Plasmă	Dietă bogată în sodiu (75-150 meq Na^+ /zi): În decubit dorsal: 0,2-2,3 ng/ml/h În repaus: 1,3-4,0 ng/ml/h Dietă săracă în sodiu (30-75 meq Na^+ /zi): În repaus: 4,0-7,7 ng/ml/h			Lavandă
Reticulocite (număr)	Sânge integral	33-137 x 10^3 / jw l	1,00	33-137 x 109 / L	Lavandă
ARN HIV cantitativ (încărcătură virală)	Plasmă	Negativ (sau < 75 copii/ml, specific fiecărui test)			Lavandă

(continúa)

Tabelul 2. Limite de referință pentru testele utilizate frecvent. [1,2] *(Continuare)*

Unități metrice comune X factor de conversie = unități SI unități SI e factor de conversie = unități metrice comune					
Dovadă	Eșantion	Unități convenționale	Factor de conversie	Unități SI	Colectare
Salicilați (acid acetilsalicilic)	Ser	20-30 mg/100 ml Critic: > 35 mg/100 ml	10.00	200-300 mg/l	SST
Sodiu (Na^+)	Ser	135-145 mq/L Critic: < 125 sau > 155 meq/L	1,00	135-145 mmol/L	SST
Testosteron	Ser	Băieți: 175-781 ng/100 ml Femei: 10-75 ng/100 ml	0,0347	Masculi: 6-27 nmol/L Femei: 0,3-2,6 nmol/L	SST
Timpul de coagulare activat	Sânge integral	70-180 s (metodă specifică)			Colectați într-o seringă de plastic fără anticoagulant.
Timpul de coagulare al reptilazei	Plasmă	13-19 secunde			Albastru
Timp de coagulare cu venin de viperă Russell (RVVT) (diluat)	Plasmă	24-37 secunde			Albastru
timpul de protrombină (PT)	Sânge integral	11-15 secunde Critic: > 30 s (specific laboratorului)			Albastru
Timpul de trombină	Plasmă	8-12 secunde (specific laboratorului)			Albastru
timpul parțial de tromboplastină activată (PTT)	Plasmă	25-35 s (limitele variază) Critic: > 60 s			Albastru
Peptida natriuretică de tip P (BNP)	Plasmă	< 100 pg/ml	1.0	< 100 ng/L	Lavandă
Tiroglobulină	Ser	3-42 ng/ml	1,00	3-42 iig/l	SST
Tiroxină liberă ($_{FT}$)	Ser	9-24 pmol/L (variază în funcție de metodă)			SST
Tiroxină (T4 $_{)}$, totală	Ser	5-11 pg/100 ml	12,80	64-142 nmol/L	SST
Transferină	Ser	190-375 mg/100 ml	0,01	1,9-3,75 g/l	SST
Trigliceride	Ser	< 165 mg/100 ml	0,01	< 1,8 mmol/l	SST (post alimentar)
Triiodotironină (T3) totală	Ser	95-190 ng/100 ml	0,015	1,5-2,9 nmol/L	SST
Troponina I (cTnI)	Ser	< 1,50 ng/ml (în funcție de metodă)			SST
Vitamina $_B$	Ser	140-820 pg/ml	0,74	100-600 pmol/L	SST
Vitamina D, 1,25-dihidroxi (1,25[OH] 2D)	Ser	20-76 pg/ml	2.4	48-182 pmol/L	SST
Vitamina D, 25-hidroxi (25[OH]D)	Ser	20-50 ng/ml	2,5	50-125 nmol/L	SST
Volumul corpuscular mediu (VCM)	Sânge integral	80-100 fl oz			Lavandă

[1] Limitele de referință, atât în unități convenționale, cât și în unități SI, sunt furnizate de mai multe centre medicale importante. Limitele de referință furnizate de laboratorul clinic ar trebui utilizate întotdeauna, deoarece acestea pot depinde de metodă.

[2] Referință: Stein K. Jurnalul adoptă utilizarea unităților convenționale și a unităților SI. J Am Diet Assoc. 2005 august; 105(8):1186-7. [PMID: 16182628] Young DS. Implementarea - unităților SI pentru datele de laborator clinic. Ann Intern Med. 1987 ianuarie; 106(1):114-29. [PMID:3789557]

Tabelul 3. Cele mai frecvent utilizate eprubete pentru recoltarea probelor de sânge.

Tub	Conținutul tubului	Utilizare comună
Lavandă sau trandafir	EDTA ($_{K2}$)	Hemoleucogramă completă; bancă de sânge (plasmă); teste moleculare
SST de aur	Separator de ser	Chimia sângelui (ser)
Roșu	Nici unul	Bancă de sânge (ser); farmacovigilență
Albastru	Citrat de sodiu	Timpii de coagulare
Gri	Inhibitor al glicolizei (fluorură de sodiu)	Acid lactic; glucoză
Verde	Heparină sodică sau heparină litică	Chimie sanguină (plasmă); cariotip (heparină sodică)
Galben	Acid-citrat-dextroză (ACD)	ACD: tipizare HLA, bancă de sânge (plasmă); imunofenotipizare prin citometrie în flux
	Polianetol sulfonat de sodiu	SPS: hemocultură (microbiologie)
Albastru marin	Reziduuri metalice libere	Deșeuri metalice (de exemplu, plumb, mercur, arsenic)

EDTA, acid etilendiaminotetraacetic; SST, tub de separare a serului.

Unele coduri de diagnostic (ICD-9)

CARDIOVASCULAR/CIRCULATORIO

413.9* Angina
440.9* Arterioesclerosis, no especificada
427.31 Fibrilación auricular
429.2 Enfermedad cardiovascular, no especificada
786.50* Dolor torácico, no especificado
428.0 Insuficiencia cardiaca congestiva
429.9* Disfunción diastólica
427.9* Arritmia, no especificada
782.3 Edema, localizado
272.2 Hiperlipidemia mixta
401.1 Hipertensión esencial (benigna)
401.0 Hipertensión maligna
412 Infarto miocàrdico, antecedente
443.89* Enfermedad vascular periférica
780.2 Síncope/colapso
424.1 Cardiopatia valvular, aórtica
746.9* Cardiopatia valvular, mitral
454.0 Vena varicosa

DERMATOLOGÍA

682.9* Absceso, no especificado
706.1* Acné (quístico, pustular, vulgar)
702.0 Queratosis actínica
704.00* Alopecia, no especificada
682.9* Celulitis
078.11 Condiloma acuminado
692.9* Dermatitis por contacto, no especificada
692.9* Eccema, no especificado
704.8* Foliculitis
078.10 Verruga plana
054.9 Herpes simple sin comp.
053.9 Herpes zóster sin comp.
708.9 Urticaria
214.9* Lipoma
216.9 Lunar (nevo)
110.1 Onicomicosis de mano/pie
078.19 Verruga plantar
696.1* Soriasis
698.9* Prurito
782.1* Exantema
133.0 Escabiosis
706.2 Quiste sebáceo
706.3 Seborrea
701.9* Colgajos cutáneos
110.4 Tiña del pie
708.1 Urticaria idiopática

ENDOCRINOS

783.6 Bulimia
250.03 Diabetes mellitus 1 sin comp, (juvenil)
250.00 Diabetes mellitus 2 sin comp, (inicio en adulto)
242.00 Graves sin crisis tirotóxica
242.90* Hipertiroidismo
276.1 Hiponatriemia
276.8 Hipopotasiemia
244.9* Hipotiroidismo, no especificado
278.00* Obesidad, no especificada

GASTROINTESTINAL

789.00* Dolor abdominal, sitio no especificado
569.42 Dolor analo rectal
783.0 Anorexia
789.5 Ascitis
578.1 Sangre en heces
575.12 Colecistitis crónica
571.5 Cirrosis hepática
564.0 Estreñimiento
787.91 Diarrea
562.10 Diverticulosis del colon
536.8* Dispepsia
787.2 Disfagia
530.81 Reflujo esofágico (enfermedad por reflujo gastroesofágico)
787.6 Incontinencia fecal
535.50* Gastritis, no especificada
558.9* Gastroenteritis, no infecciosa no especificada
455.3 Hemorroides externas, sin complicaciones
455.0 Hemorroides internas, sin complicaciones
070.1 Hepatitis viral A
070.30* Hepatitis viral B aguda
070.32 Hepatitis viral B crónica
070.54 Hepatitis viral C crónica
573.3* Hepatitis, no especificada
789.1 Hepatomegalia
550.90* Hernia inguinal
564.1 Síndrome de intestino irritable
787.01 Náusea con vómito
577.0 Pancreatitis aguda
577.1 Pancreatitis crónica
533.90* Úlcera péptica

GENITOURINAR

790.93 Nivel crescut al antigenului specific prostatei
599.7 Hematurie
600 Hiperplazie benignă de prostată
250.60 Nefropatie, diabet zaharat tip 2, debut la vârsta adultă
601.0 Prostatită acută
302.70 Disfuncție psihosexuală, nespecificată
584.9* Insuficiență renală acută, nespecificată
585 Insuficiență renală cronică
592.0 Pietre la rinichi
625.6 Incontinența de stres
788.33 Incontinență urinară mixtă (M/F)
599.0* Infecție a tractului urinar (loc nespecificat)

GINECOLOGIE

795.0* Test Papanicolau anormal
626.0 Amenoree
239.2 Cancerul de sân
611.72 Tumoră mamară
611.71 Durere de sân
233.1 Carcinom cervical *in situ*
622.1 Displazie cervicală
616.0* Cervicită
595.0 Cistită acută
626.8* Hemoragie uterină disfuncțională
788.1 Disurie
617.9* Endometrioză
V01.9 Expunerea la boli cu transmitere sexuală
610.0 Boala fibrochistică a sânului
218.9 Fibrom
628.9* Infertilitate
626.4* Ciclu menstrual neregulat
627.2 Starea menopauzei
626.2 Menoragie
626.6 Metroragie
614.9* Boală inflamatorie pelvină
625.9* Durere pelvină, nespecificată
V22.2 Sarcină
616.10* Vaginită/vulvovaginită, nespecificată

HEMATOLOGIE/ONCOLOGIE

285,9* Anemie, nespecificată
286.5 Anticoagulare
233.1 Carcinom *in situ,* col uterin
230.3 Carcinom *in situ,* colon
231.2 Carcinom *in situ,* pulmonar
233.4 Carcinom *in situ,* prostată
230.4 Carcinom *in situ,* rect
233,2* Carcinom *in situ,* uter
042 HIV
287,5* Trombocitopenie

* Diagnóstico inespecífico —se utiliza sólo si no se tiene un diagnóstico más específico. **
No es un diagnóstico primario.

Unele coduri de diagnostic (ICD-9) *(continuare)*

438.9 Accident vascular cerebral, tardiv, nespecificat
250.6 Neuropatia diabetică
781.2 Anomalie de mers
307.81 Cefalee de tensiune
438.9* Efect tardiv al bolii cerebrovasculare, nespecificat
780,9* Pierdere de memorie
340 Scleroză multiplă
356.9* Neuropatie, nespecificată
438.89* Alte efecte tardive ale bolilor cerebrovasculare
782.0 Parestezii
332.0 Boala Parkinson
290.10 Demență presenilă
780.39* Tulburare convulsivă
435.8* Atac ischemic tranzitoriu acut
780.4 Vertij

PSIHIATRIE

309.9* Tulburare de adaptare
331.0 Boala Alzheimer
300,00* Stare de anxietate, nespecificată
296.7* Tulburare bipolară
311 Tulburare depresivă
759.9* Dizabilitate de dezvoltare
300.3 Tulburare obsesiv-compulsivă
298.9* Psihoză, nespecificată
295.90* Schizofrenie, nespecificată

MEDICINĂ COMPORTAMENTALĂ

303.9* Alcoolism NEC/NOS
304.90* Dependență de droguri NOS/nespecificată
309.81 Sindromul de stres posttraumatic
780.50* Tulburare de somn, nespecificată
300.81 Somatizare
308.0 Reacție la stres, de la stres acut la stres sever
305.10* Abuz de tutun, nespecificat

ORTOPEDIE/REUMATOLOGIE

729.5 Durere în braț/picior
724,5* Dureri lombare
354.0 Sindromul de tunel carpian
727.3 Bursită, NEC
727.41 Ganglion articular
274.9* Artropatie gutoasă
703.0 Unghie încarnată la picior
710.0 Lupus eritematos sistemic
729.1 * Miozită, nespecificată
723.1 Durere de gât
715.90* Osteoartrită, nespecificată, generală sau localizată fără specificarea locului
733.02 Osteoporoză idiopatică
733.01 Osteoporoză senilă
728.71 Fasceita plantară
714.0 Artrită reumatoidă
722.10 Sciatică
846.0 Entorsă/contractură lombosacrală
848.9* Entorsă/contractură, loc nespecificat
726.90* Tendinită NOS
727.03 Degetul pe trăgaci

RESPIRATORIU/URECHE, NAS ȘI FARINGE

995.2* Reacție alergică la un medicament
477.9* Rinită alergică, cauză nespecificată
493.00 Astm alergic
493.90* Astm, nespecificat
466.0 Bronșită acută
491.9* Bronșită cronică
496* Boală pulmonară obstructivă cronică
786.2 Tuse
492.8* Emfizem pulmonar
389,8* Pierderea auzului
786.3 Hemoptizie
380.4 cerumenul compactat
075 Mononucleoza infecțioasă
380.10* Otită externă, nespecificată
382.00 Otită medie
462 Faringită acută
486* Pneumonie, nespecificată
477.0 Rinită alergică cauzată de polen
461.9* Sinuzită acută, nespecificată
780.57* Apnee în somn
388.31 Tinitus, subiectiv
465.9* Infecție acută a căilor respiratorii superioare
079.99* Infecție virală, FAI

SIGNOS/SÍNTOMAS

783.2 Pérdida de peso anormal
276.5 Deshidratación
780.4 Mareo
780.6 Fiebre
784.0 Cefalea
780.79 Malestar/fatiga
780.8 Transpiración nocturna
785.6 Linfadenopatía (ganglios inflamados)
785.1 Palpitaciones
786.09* Disnea
368.8* Visión borrosa

OFTALMOLOGÍA

366.19* Catarata senil
372.00* Hemorragia conjuntival
077.4 Conjuntivitis
379.91 Dolor ocular
365.9* Glaucoma, no especificado

PREVENTIVOS

V25.09* Tratamiento anticonceptivo; NEC
VI 5.82 Antecedente de tabaquismo
V70.0 Examen médico de rutina

DETECCIÓN-NEOPLASIAS

V76.10* Mama
V81.0 Coronariopatía
V76.41 Colon
V77.1 Diabetes mellitus
V76.2 Papanicolaou
V77.0 Tiroides
257.8 Testicular

[2] Adaptat cu permisiunea BMI Publishing Group Ltd și Piccinelle M și colab. Eficacitatea testului de identificare a tulburărilor legate de consumul de alcool ca instrument de screening pentru consumul periculos de alcool și tulburările asociate în asistența medicală primară: un studiu de validitate. BMJ. 8 februarie 1997;314(7078):420-4.

[HIV] și tulburări precum unele cazuri de trombocitopenie imună și trombocitopenie ciclică pot duce atât la o producție scăzută, cât și la o eliminare crescută a trombocitelor.

► Tratament

A. Afecțiuni congenitale

Tratamentul este divers, dar poate include suport cu produse sanguine, factori de creștere a celulelor sanguine, androgeni și, în unele cazuri, transplant alogen de hemocitoblaste.

Alter BP. Diagnostic, genetică și managementul sindroamelor de insuficiență medulară moștenită. Programul de Educație Hematologică a Societății Ambulatorii de Hematologie. 2007:29-39. [PMID: 18024606]

[3] Neaprobat pentru HIT/HITT.

ACT, timp de coagulare activat; aPTT, timp de tromboplastină parțială activată; ELISA, test imunosorbent legat de enzime; HIT, trombocitopenie indusă de heparină; HITT, trombocitopenie și tromboză induse de heparină ; PF4, factor plachetar 4.

deoarece poate induce o agravare tranzitorie a stării de hipercoagulabilitate. La toți pacienții cu HIT, tratamentul cu warfarină trebuie continuat timp de cel puțin 30 de zile din cauza riscului persistent de tromboză, chiar și după recuperarea numărului de trombocite. Cu toate acestea, la pacienții la care a fost documentată tromboză, anticoagularea cu warfarină trebuie continuată timp de cel puțin trei luni.

Bivalirudina, un alt DTI, nu a fost autorizată pentru tratamentul TIH, dar utilizarea sa poate fi luată în considerare atunci când prezența insuficienței hepatice sau renale împiedică administrarea de argatroban sau lepirudină.

Pacienții cu antecedente de TIH trebuie să evite contactul ulterior cu heparina ori de câte ori este posibil. Dacă este esențială pentru o procedură, aceasta nu trebuie administrată până când anticorpii heparină-PF4 nu mai sunt detectabili prin ELISA (de obicei, la aproximativ 100 de zile după un episod de TIH), iar contactul trebuie să fie cât mai scurt posibil.

► Când să se facă referire

Având în vedere potențialul trombotic excesiv al acestei boli și complexitatea tratamentului cu DTI, fiecare pacient cu HIT trebuie evaluat de un hematolog imediat ce se identifică trombocitopenia.

► Generalități

Hepatita cronică este definită ca necroinflamație cronică a ficatului care durează mai mult de trei până la șase luni, demonstrată prin niveluri serice anormale persistente de aminotransferază și modificări histologice caracteristice. În multe cazuri, diagnosticul de hepatită cronică poate fi stabilit la prezentarea inițială. Cauzele hepatitei cronice includ VHB, VHC și VHD, precum și hepatita autoimună; steatohepatita alcoolică și non-alcoolică; anumite medicamente, cum ar fi izoniazida și nitrofurantoina; boala Wilson; deficitul de antiprotează $_{\alpha 1}$; și, rareori, boala celiacă. Hepatita cronică este clasificată în funcție de cauză; gradul de inflamație portală, periportală și lobulară (minimă, ușoară, moderată sau severă); și stadiul de fibroză (fără inflamație, ușoară, moderată, severă, ciroză). În absența cirozei avansate, mulți pacienți sunt asimptomatici sau prezintă - simptome ușoare, nespecifice.

1. Hepatita cronică B și D

► Manifestări clinice și diagnostic

Aproximativ 400 de milioane de oameni din întreaga lume suferă de hepatită cronică B (zonele endemice includ Asia și Africa Subsahariană), iar în Statele Unite, cifra este de 1,25 milioane (în principal bărbați). Uneori este o continuare a hepatitei B acute, iar alteori este diagnosticată prin persistența HBsAg în ser, adesea cu aminotransaminaze crescute.

Au fost identificate patru faze ale infecției cu virusul hepatitei B: faza de toleranță imună, faza de eliminare imună, starea de purtător inactiv față de HBsAg și reactivarea fazei cronice a hepatitei B. La începutul infecției, apare **faza de toleranță imună** , iar în ser se identifică HBeAg și ADN-ul VHB, indicând o replicare virală activă. Când infecția cu VHB este dobândită în timpul copilăriei, aminotransferazele serice sunt normale, iar ficatul prezintă puțină necroinflamație. Acești indivizi , precum și cei care dobândesc infecția cu VHB în etape ulterioare ale vieții, intră în **faza de eliminare imună** , în care aminotransferazele cresc și apare necroinflamația ficatului, cu riscul de degenerare în ciroză (cu o rată de 2 până la 5,5% pe an) și carcinom hepatocelular (cu o rată >2% pe an la cei cu ciroză); la aproximativ 70% există o concentrație scăzută de IgM anti-HBc.

Pacienții intră în **starea de purtător latent** al antigenului de suprafață al hepatitei B atunci când apare o îmbunătățire biochimică după remisia imună și ciroza nu s-a dezvoltat încă. Această îmbunătățire coincide cu dispariția HBeAg și o scădere a concentrațiilor serice de ADN HBV ($<10^5$ [copii] /ml sau <20.000 unități internaționale/ml), apariția anticorpilor anti-HBe și integrare.

[2] Infecția umană rezultă din inhalarea prafului.